



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Opdivo (nivolumab)

we wskazaniu: rozsiana choroba nowotworowa
z przerzutami do węzłów chłonnych szyjnych i kości,
o prawdopodobnym punkcie wyjścia w rejonie głowy i szyi
(ICD-10: C80)

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

Nr: OT.422.9.2019

Data ukończenia: 20 lutego 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
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)

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	13
4.1. Problem zdrowotny.....	13
4.2. Technologia wnioskowana	17
4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	17
4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	18
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją	19
6. Analiza kliniczna	22
6.1. Opis metodyki.....	22
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu	22
6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu	23
6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i ograniczenia analizy	24
6.3. Wyniki.....	25
6.3.1. Analiza skuteczności	25
6.3.2. Analiza bezpieczeństwa	29
6.3.3. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa technologii alternatywnych	34
7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	38
8. Konkurencyjność cenowa	39
9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	40
10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej	42
11. Piśmiennictwo	48
12. Załączniki.....	49
12.1. Strategie wyszukiwania publikacji	49
12.2. Diagram selekcji badań	50
12.3. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1.....	51

1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

30.01.2019 r., znak pisma: PLD.46434.6395.2018.1.AK

Wnioskowana technologia:

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

▪ Wnioskowane wskazanie:

Rozsiana choroba nowotworowa z przerzutami do węzłów chłonnych szyjnych i kości o prawdopodobnym punkcie wyjścia w rejonie głowy i szyi (ICD-10: C80)

Typ zlecenia:

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

Wartość netto wnioskowanej terapii:

██████████ /3 mies.(6 podań)
(6 fiolek á 4 ml (██████████)); 12 fiolek á 10 ml (██████████))

*Zgodnie z aktualizacją zlecenia we wnioskowanym wskazaniu będą stosowane dwie prezentacje leku

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 22.01.2019 r., znak PLD.46434.6395.2018.1.AK (data wpływu do AOTMiT 30.01.2019 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) we wskazaniu: rozsiąta choroba nowotworowa z przerzutami do węzłów chłonnych szyjnych i kości o prawdopodobnym punkcie wyjścia w rejonie głowy i szyi (ICD-10: C80).

Zlecenie MZ nie precyzuje dokładnie pierwotnej lokalizacji nowotworu. Należy również zauważyć, iż rozpoznanie C80 według kodu ICD-10 oznacza nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia. Zaznaczenia wymaga, iż szczegółowa diagnostyka pozwala zlokalizować nowotwór pierwotny jedynie u około 30–50% chorych ze wstępnie nieznanym umiejscowieniem ogniska pierwotnego (PTOK 2013). Niemniej ze względu na sugestię zaprezentowaną w treści zlecenia, iż źródłem przerzutów jest najprawdopodobniej nowotwór zlokalizowany w rejonie głowy i szyi oraz dane literaturowe wskazujące, iż jedynie około 1% przerzutów do węzłów chłonnych szyjnych może pochodzić z innych części ciała niż rejon głowy i szyi (Lopez 2016), w niniejszej analizie zdecydowano o przyjęciu, iż wskazanie obejmuje leczenie choroby nowotworowej głowy i szyi z przerzutami do węzłów chłonnych szyjnych i kości.

W zleceniu nie sprecyzowano również z jakich komórek wywodzi się nowotwór. Biorąc pod uwagę, iż nowotwory płaskonabłonkowe narządów głowy i szyi stanowią 90% nowotworów rozwijających się w tej okolicy przyjęto, że oceniane wskazanie obejmuje nowotwór płaskonabłonkowy.

W załączeniu do zlecenia wskazano również, iż dotyczy ono pacjentów, u których przeprowadzono terapię cisplatyną w połączeniu z 5-fluorouracylem oraz zastosowano radioterapię i podawano doksorubicynę.

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;
- oceny dotyczące ratunkowego dostępu do technologii lekowych we wskazaniach zbliżonych do ocenianego: rak języka, wtórny nowotwór złośliwy płuc u pacjentów z pierwotnym rozpoznaniem nowotwór złośliwy nasady języka, rak płaskonabłonkowy gardła dolnego, rak płaskonabłonkowy nosogardła, rak płaskonabłonkowy gardła, rozsiąty rak języka (przerzuty do skóry klatki piersiowej i węzłów chłonnych szyi, rak migdałka podniebiennego (rozsiew do płuc), nieoperacyjny nawrót raka układu chłonnego szyi.

Problem zdrowotny

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

NPGS stanowią nieco ponad 5% wszystkich zarejestrowanych w Polsce nowotworów złośliwych (ok. 7% wśród mężczyzn i ponad 1% wśród kobiet – zachorowalność jest prawie 5-krotnie wyższa wśród mężczyzn niż u kobiet). Raki narządów głowy i szyi są najczęstsze u osób po 45. roku życia (wyjątek stanowi rak nosowej części gardła z większą zachorowalnością między 15. a 35. rokiem życia oraz powyżej 50. roku życia).. Pomimo agresywnej terapii w 15-50% przypadków nowotworów głowy i szyi dochodzi do nawrotów, natomiast odległe przerzuty obserwowane są u 4-26% pacjentów.

Według ekspertów klinicznych rokowanie w przerzutowej postaci choroby są złe. Według dr. Wiesława Bala średnie przeżycie pacjentów z przerzutami do węzłów chłonnych szyjnych i kości wynosi od 3 do 6 mies. Dr Emilia Filipczyk-Cisarz podkreśliła natomiast, iż 5 lat przeżywa zaledwie 5% pacjentów.

Technologie alternatywne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne dotyczące m.in. leczenia przerzutowych płaskonabłonkowych nowotworów głowy i szyi (PTOK 2013, NCCN 2018, NICE 2017, EHNS–ESMO–ESTRO 2010).

W wytycznych polskich i europejskich opublikowanych przed datą dopuszczenia leku Opdivo do obrotu na terenie Unii Europejskiej (przed 2015 r.) jako terapię rekomendowaną do stosowania u pacjentów z wznową lub przerzutami wskazywano chemioterapię.

Wytyczne NCCN 2018 w przypadku występowania przerzutów odległych zalecają różne metody postępowania w zależności od stanu sprawności pacjentów. We wszystkich stanach sprawności wskazują na możliwość stosowania najlepszej terapii wspomagającej, chemioterapia skojarzona może być stosowana jedynie u pacjentów w stanie sprawności 0-1, natomiast monoterapia u pacjentów w stanie 0-2.

W odniesieniu do konkretnych substancji wytyczne NCCN 2018 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 rekomendują stosowanie niwolumabu, pembrolizumabu i afatynibu.

Należy zauważyć, iż afatynib nie jest zarejestrowany w ocenianym wskazaniu w Europie, zatem nie mógł być rozpatrywany jako komparator dla niwolumabu. Natomiast pembrolizumab został 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 we wrześniu 2018 roku.

Z opinii ekspertów klinicznych wynika, iż pacjentów chorych na przerzutowy nowotwór o prawdopodobnej lokalizacji pierwotnej obejmującej narządy głowy i szyi 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. Dr Bal wskazał, iż w takiej sytuacji pozostaje jedynie leczenie objawowe – przeciwbólowe.

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, jednak wyłącznie w podgrupie populacji docelowej – u pacjentów 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 odnaleziono 1 badanie spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego – CheckMate 141 oraz 1 przegląd systematyczny – Lala 2018.

Celem przeglądu systematycznego Lala 2018 było ułatwienie podejmowania decyzji klinicznych poprzez dokładną charakterystykę odpowiedzi na leczenie 2. linii (progresja po lub w trakcie terapii opartych na związkach platyny) i 3. linii (progresja po lub w trakcie terapii związkami platyny i cetuksymabem lub innym lekiem) u pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym nowotworem głowy i szyi. Opierając się na wynikach badania CheckMate 141 pochodzących z publikacji Fering 2016 oraz badania Keynote-O12 (nierandomizowane badanie dot. stosowania pembrolizumabu, faza 1b) autorzy przeglądu stwierdzili, iż pembrolizumab i niwolumab mają potencjał, aby stać się standardami terapii drugiej linii w analizowanym wskazaniu.

Randomizowane badanie kliniczne CheckMate 141 przeprowadzone zostało w populacji pacjentów z nawrotowymi lub przerzutowymi nowotworami głowy i szyi, po niepowodzeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny. W badaniu porównano efektywność niwolumabu ze standardową chemioterapią: metotreksatem, cetuksymabem lub docetakselem. W badaniu spośród 361 włączonych pacjentów u 171 wcześniejsze leczenie było prowadzone z powodu choroby przerzutowej.

W badaniu CheckMate 141 w okresie obserwacji wynoszącym co najmniej 24,2 miesiąca odnotowano 32% statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka zgonu w populacji pacjentów z rakiem narządów głowy i szyi leczonych Opdivo w porównaniu z chemioterapią stosowaną z wyboru lekarza (HR=0,68, (95%CI: 0,54; 0,86)). Mediana przeżycia całkowitego pacjentów leczonych niwolumabem wyniosła 7,7 miesiąca, natomiast stosujących terapię standardową – 5,1 miesiąca. Po 24 miesiącach obserwacji OS wyniósł 16,9% (4,0; 22,0) w grupie niwolumabu i 6,0% (2,7; 11,3) w grupie kontrolnej.

Brak jest szczegółowych danych dotyczących przeżycia całkowitego pacjentów z przerzutami, u których terapia niwolumabem stanowiła 3 linię leczenia. Niemniej w publikacji Ferring 2016, w której przedstawiono wyniki dla mediany okresu obserwacji wynoszącej ok. 5 miesięcy u pacjentów leczonych wcześniej 2 liniami leczenia HR wyniósł 0,64 (0,40; 1,00) (wynik na granicy istotności statystycznej). Dla powyższego okresu obserwacji oceniono również ryzyko zgonu u pacjentów z nawrotem występującym po zastosowaniu terapii opartych o związki platyny. W przypadku pacjentów z nawrotem po terapii związkami platyny ryzyko zgonu było NS mniejsze w grupie stosującej niwolumab (HR=0,63 (95%CI: 0,35; 1,11)).

Analizę jakości życia w badaniu Checkmate 141 przeprowadzono w oparciu o trzy kwestionariusze: EORTC QLQ C30, EORTC-H&N35 i EQ-5D-3L. W przypadku ostatniego kwestionariusza 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 ocenie przeprowadzonej z zastosowaniem kwestionariusza EORTC QLQ C30 po 21 tyg. w grupie niwolumabu nie odnotowano istotnych klinicznie zmian, natomiast w grupie stosującej standardową terapię zaobserwowano istotne klinicznie pogorszenie funkcjonowania fizycznego, emocjonalnego i społecznego oraz zwiększenie wpływu duszności na jakość życia. Natomiast kwestionariusz EORTC-H&N35 wykazał, iż w grupie niwolumabu po 21 tyg. doszło do istotnego klinicznie pogorszenia w zakresie suchości jamy ustnej, z kolei poprawę odnotowano w domenach obejmujących stosowanie leków przeciwbólowych i spadku masy ciała związanych 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.

W badaniu nie odnotowano różnic IS w zakresie PFS (przeżycie wolne od progresji choroby), uzyskania odpowiedzi całkowitej i częściowej oraz progresji choroby. IS różnice na korzyść ocenianej interwencji uzyskano natomiast w zakresie istnienia odpowiedzi obiektywnej, stanowiącej sumę odpowiedzi całkowitych i częściowych (OR=2,51) oraz mniejszą szansę uzyskania stabilnej choroby (OR=0,54).

Czas do uzyskania odpowiedzi w grupie badanej i kontrolnej nieznacznie się różnił (2,1 mies. vs 2,0 mies.). Zaobserwowano jednak wydłużenie mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie w ramieniu niwolumabu o 5,7 mies. w porównaniu z grupą stosującą standardową chemioterapię (9,7 mies. vs 4 mies.).

Ważnym ograniczeniem niniejszej analizy jest przede wszystkim fakt, iż w badaniu CheckMate 141 komparator dla niwolumabu stanowiło leczenie standardowe obejmujące terapię jednym z leków: metotreksat, docetaksal lub cetuksymab, spośród których wszystkie stanowią technologie refundowane, i biorąc pod uwagę charakter zlecenia nie mogą stanowić komparatora dla ocenianej technologii. Jednakże wydaje się, iż w przypadku porównania niwolumabu z BSC różnica między grupami byłaby nie mniejsza niż uzyskana pomiędzy grupami badania CheckMate 141. Przykładowo 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.

Skuteczność kliniczna komparatora dodatkowego

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, stosowaną zgodnie z wyborem lekarza.

W badaniu 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.

Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy między grupami pod względem przeżycia bez progresji choroby, szansy uzyskania całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie oraz szansy uzyskania odpowiedzi obiektywnej.

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, odpowiedzi częściowej, odpowiedzi obiektywnej. 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 zgon 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 miesięcy terapii (6 cykli) lekiem Opdivo jednego pacjenta wyniesie ok. [REDAKTOWANE] przy uwzględnieniu kosztu zgodnego ze zleceniem MZ. Przy przyjęciu ceny z Obwieszczenia MZ koszt ten wynosiłby 96,6 tys. zł, a przy przyjęciu danych dotyczących kosztu stosowania niwolumabu we wskazaniach refundacyjnych na podstawie danych DGL za październik 2018 r. koszt ten wyniósłby 59,3 tys. zł.

Natomiast przy uwzględnieniu ceny obliczonej na podstawie komunikatu DGL za październik 2018 r. koszt 3 miesięcznej (4 cykle) terapii pembrolizumabem jednego pacjenta wyniesie ok. 135,2 tys. zł wg ceny z Obwieszczenia MZ oraz ok. 58,4 tys. zł wg ceny obliczonej na podstawie komunikatu DGL za październik 2018 r.

Wydatki płatnika publicznego przy założeniu, że pacjenci z populacji docelowej (od 100 do 500 osób) będą leczeni przez 12 miesięcy lekiem Opdivo wyniosą od ok. [REDAKTOWANE] przy uwzględnieniu ceny z zlecenia MZ. W przypadku przyjęcia cen z Obwieszczenia MZ koszty te wyniosą i od ok. 41,9 mln zł do ok. 209,3 mln zł. Natomiast przy uwzględnieniu ceny na podstawie danych DGL koszt ten jest niższy i wynosi od 25,7 mln zł do 128,6 mln zł.

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

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 22.01.2019 r., znak PLD.46434.6395.2018.1.AK (data wpływu do AOTMiT 30.01.2019 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
- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 10 ml

we wskazaniu: rozsiana choroba nowotworowa z przerzutami do węzłów chłonnych szyjnych i kości o prawdopodobnym punkcie wyjścia w rejonie głowy i szyi (ICD-10: C80).

Zlecenie MZ nie precyzuje dokładnie pierwotnej lokalizacji nowotworu. Należy również zauważyć, iż rozpoznanie C80 według kodu ICD-10 oznacza nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia. Zaznaczenia wymaga, iż szczegółowa diagnostyka pozwala zlokalizować nowotwór pierwotny jedynie u około 30–50% chorych ze wstępnie nieznanym umiejscowieniem ogniska pierwotnego (PTOK 2013). Niemniej ze względu na sugestię zaprezentowaną w treści zlecenia, iż źródłem przerzutów jest najprawdopodobniej nowotwór zlokalizowany w rejonie głowy i szyi oraz dane literaturowe wskazujące, iż jedynie około 1% przerzutów do węzłów chłonnych szyjnych może pochodzić z innych części ciała niż rejon głowy i szyi (Lopez 2016), w niniejszej analizie zdecydowano o przyjęciu, iż wskazanie obejmuje leczenie choroby nowotworowej głowy i szyi z przerzutami do węzłów chłonnych szyjnych i kości.

W zleceniu nie sprecyzowano również z jakich komórek wywodzi się nowotwór. Zgodnie z ChPL Opdivo jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych. Biorąc pod uwagę, iż nowotwory płaskonabłonkowe narządów głowy i szyi stanowią 90% nowotworów rozwijających się w tej okolicy przyjęto, że oceniane wskazanie obejmuje nowotwór płaskonabłonkowy. Ponadto zgodnie z wytycznymi PTOK z 2013 r. najczęstsze typy histologiczne nowotworów o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym stanowią raki: gruczolowe o wysokim lub średnim stopniu zróżnicowania (ok. 50%); gruczolowe o niskim stopniu zróżnicowania (ok. 35%); płaskonabłonkowe (ok. 10%).

W załączeniu do zlecenia wskazano również, iż dotyczy ono pacjentów, u których przeprowadzono terapię cisplatyną w połączeniu z 5-fluorouracylem oraz zastosowano radioterapię i podawano doksorubicynę.

Produkt leczniczy Opdivo był już przedmiotem oceny Agencji w zbliżonych wskazaniach.

W 2018 roku przedmiotem oceny Agencji było zastosowanie 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)”. Ocena dotyczyła zatem pacjentów z umiejscowieniem nowotworu w rejonie głowy i szyi 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 2019, 2018 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:

- rak języka (ICD-10: C01)
- wtórny nowotwór złośliwy płuc (ICD-10: C78.0) u pacjenta z pierwotnym rozpoznaniem nowotwór złośliwy nasady języka (ICD-10: C01),
- 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,

- nieoperacyjny nawrót raka układu chłonnego szyi (ICD-10: C32.8).

Opinie Rady Przejrzystości, jak i opinie AOTMiT dotyczące większości ww. problemów zdrowotnych 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 nivolumabu 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.

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. Przebieg kliniczny oraz rokowanie mogą się różnić w zależności od umiejscowienia i etiologii nowotworu.

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.

Objawy różnią się w zależności od umiejscowienia nowotworu, ale zwykle są to: ból, owrzodzenie, zajęcie tkanki, a także zaburzenia oddychania, połykania i mowy. Mogą także powodować zaburzenia wzroku, smaku, węchu oraz słuchu. Często początkowym objawem jest powiększenie węzłów chłonnych szyi.

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

Stopień zróżnicowania nowotworu wywiera wpływ na przebieg naturalny choroby oraz podatność na leczenie. Nowotwory wysoko- i średniozróżnicowane zwykle charakteryzują się względnie wolną progresją (głównie miejscową i przerzutami najczęściej w regionalnych węzłach chłonnych). Przerzuty w narządach odległych występują u 10-20% chorych. Nowotwory nisko zróżnicowane i niezróżnicowane wykazują szybszy wzrost miejscowy i wcześniej dają przerzuty w węzłach chłonnych oraz znacznie częściej występują w ich przebiegu przerzuty odległe (do 40%). Cechą charakterystyczną jest względnie wysoka wrażliwość na napromienianie i chemioterapię.

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 krtani, części ustnej gardła, części krtaniowej gardła, jamy ustnej, gruczołów ślinowych i zatok przynosowych

Stopień	Charakterystyka					
	Warga, jama ustna, ustna część gardła	Krtaniowa część gardła	Krtań-nadgłośnia	Krtań-głośnia	Krtań-podgłośnia	Zatoka szczękowa
TX	Brak możliwości oceny nowotworu pierwotnego					
T _{is}	Nowotwór <i>in situ</i>					
T0	Brak dowodu na występowanie pierwotnego nowotworu					
T1	Guz ≤2 cm w największym wymiarze	Guz ograniczony do jednego obszaru anatomicznego	Guz ograniczony do jednego OA górnego piętra krtani z	Guz ograniczony do jednego lub obu fałdów głosowych (może	Guz ograniczony do okolicy podgłośniowej	Guz ograniczony do błony śluzowej zatoki

Stopień	Charakterystyka					
	Warga, jama ustna, ustna część gardła	Krtaniowa część gardła	Krtań-nadgłośnia	Krtań- głośnia	Krtań-podgłośnia	Zatoka szczękowa
		(OA) krtaniowej części gardła, osiagający <2 cm w największym wymiarze	prawidłową ruchomością fałdów głosowych	naciekać spoidło przednie lub tylne), których ruchomość jest zachowana		szczękowej, nie powodujący nadżerek lub niszczenia kości
T1a	-	-	-	Guz ograniczony do jednego fałdu głosowego	-	-
T1b	-	-	-	Guz zajmuje oba fałdy	-	-
T2	Guz 2-4 cm w największym wymiarze	Guz obejmuje więcej niż 1 OA krtaniowej części gardła lub tkanki miękkie sąsiednich okolic albo osiąga w największym wymiarze 2-4cm bez unieruchomienia połowy krtani	Guz nacieka błonę śluzową > 1OA górnego piętra krtani lub głośni albo rejon położony poza nagłośnia, bez unieruchomienia krtani	Guz nacieka górne piętro krtani lub okolicę podgłośniową albo wywołuje upośledzenie ruchomości fałdów głosowych	Guz nacieka 1 lub oba fałdy głosowe, których ruchomość jest prawidłowa lub upośledzona	Guz wywołuje nadżerkę lub niszczenie kości, w tym szerzący się na podniebienie twarde lub przewód nosowy środkowy, z wyjątkiem szerzenia się na tylną ścianę zatoki szczękowej i wyrostek skrzydłowy
T3	Guz >4 cm w największym wymiarze	Guz ma największym wymiarze > 4 cm lub wywołuje unieruchomienie połowy krtani albo nacieka górny odcinek przełyku	Guz ograniczony do krtani wywołujący unieruchomienie strun głosowych albo naciekający okolicę zapierścienią, tkanki położone przed nagłośnia, przestrzeń okołogłośniową lub powierzchnie, w ograniczonym zakresie naciekający chrząstkę tarczową	Guz ograniczony do krtani wywołujący unieruchomienie fałdów głosowych albo naciekający przestrzeń okołogłośniową lub płytko, ogniskowo naciekający chrząstkę tarczową	Guz ograniczony do krtani, powodujący unieruchomienie fałdów głosowych	Guz naciekający kość tylną ściany zatoki szczękowej, tkankę podskórną, dno lub przyśrodkową ścianę oczodołu, dół skrzydłowy, zatoki sitowe
T4	<u>Warga:</u> guz zajmuje kość korową, wnętrze wyrostka nerwowego, dno jamy ustnej lub skórę podbródka lub nosa	-	-	-	-	-
T4a	<u>Jama ustna:</u> Guz zajmuje sąsiadujące struktury (kość korową, mięśnie języka tj. mięsień bródkowo-językowy, nerw podjęzykowy, mięsień podniebienio-językowy, mięsień rylcowo-językowy,	Guz nacieka chrząstkę tarczową lub pierścieniową, kość gnykową, gruczoł tarczowy, przełyk lub centralny przedział tkanek miękkich	Guz rozlegle nacieka chrząstkę tarczową lub nacieka tkanki położone poza krtanią, np. tchawicę, tkanki miękkie szyi, w tym głębokie lub zewnętrzne mięśnie języka, mięśnie podgnykowe, tarczycę, przełyk			Guz nacieka zawartość przedniej części oczodołu, skórę policzka, wyrostki skrzydłowe, dół podskroniowy, blaszkę sitową, zatokę klinową lub czołową

Stopień	Charakterystyka					
	Warga, jama ustna, ustna część gardła	Krtaniowa część gardła	Krtań-nadgłośnia	Krtań- głośnia	Krtań-podgłośnia	Zatoka szczękowa
	zatokę szczękową lub skórę twarzy) <u>Ustna część gardła:</u> Guz nacieka krtań, głębokie/zewnętrzne mięśnie języka, mięsień skrzydłowy przyśrodkowy, podniebienie twarde lub żuchwę					
T4b	<u>Warga i jama ustna:</u> Guz zajmuje mięśnie żuciowe, kanał skrzydłowy, podstawę czaszki, otacza tętnicę szyjną wewnętrzną <u>Ustna część gardła:</u> Guz nacieka mięsień skrzydłowy boczny, wyrostki skrzydłowe, boczna ścianę nosowej części gardła lub podstawę czaszki bądź obejmuje tętnicę szyjną	Guz nacieka powięź przedkręgową, obejmuje tętnicę szyjną lub zajmuje struktury śródpiersia	Guz nacieka przestrzeń przedkręgową, obejmuje tętnicę szyjną lub zajmuje struktury śródpiersia			Guz nacieka: szczyt oczodołu, oponę twardą, mózg, środkowy dół czaszki, nerwy czaszkowe poza gałęzią szczękową nerwu trójdzielnego lub nosową część gardła albo stok
NX	Regionalne węzły chłonne nie mogą być ocenione					
N0	Węzły chłonne nie są zajęte					
N1	Zajęty 1 węzeł chłonny, guz osiagający w największym wymiarze ≤3 cm					
N2	Zajęty 1 węzeł chłonny wielkości 3–6 cm lub wiele węzłów chłonnych					
N3	Zajęty 1 węzeł chłonny >6 cm					
M0	Brak odległych przerzutów					
M1	Obecne odległe przerzuty					

Skróty: OA – obszar anatomiczny

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

Tabela 2. Stopnie zaawansowania nowotworów głowy i szyi

Stopień	Opis
0	Nowotwór rozwija się tylko w części głowy lub szyi, w której powstał. Brak komórek rakowych w głębszych warstwach tkanek, okolicznych strukturach lub odległych miejscach (TisN0M0)
I	Średnica guza pierwotnego ≤2 cm, brak komórek nowotworu w węzłach chłonnych i odległych narządach (T1N0M0)
II	Średnica guza pierwotnego wynosi 2-4 cm, brak komórek nowotworu w węzłach chłonnych i odległych narządach (T2N0M0)
III	Średnica guza pierwotnego >4 cm, brak komórek nowotworu w węzłach chłonnych i odległych narządach (T3N0M0)
	Średnica guza może być każdej wielkości, brak naciekania na pobliskie struktury, brak odległych przerzutów. Komórki nowotworowe obecne w 1 węźle chłonnym zlokalizowanym po tej samej stronie ciała co guz pierwotny, a średnica zajętego węzła chłonnego <3 cm (T1-3N1M0)
IVa	Średnica guza pierwotnego może być każdej wielkości, guz nacieka na pobliskie struktury. Węzły chłonne nie zajęta lub komórki rakowe obecne w 1 węźle 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 węźle chłonnym zlokalizowanym po tej samej stronie ciała co guz pierwotny, a średnica zajętego węzła chłonnego ma 3-6 cm lub komórki nowotworowe obecne w 1 węźle chłonnym zlokalizowanym po przeciwnej

Stopień	Opis
	stronie ciała co guz pierwotny, a średnica zajętego węzła chłonnoego < 6 cm <u>lub</u> komórki nowotworowe obecne są w ≥2 węzłach chłonnych zlokalizowanych po obu stronach ciała, a średnica zajętych węzłów chłonnych jest <6 cm (T1-4aN2M0)
IVb	Guz nacieka na głębsze obszary i/lub tkanki. Komórki rakowe mogą być obecne w węzłach chłonnych, ale nie występują odległe przerzuty (T4bNM0)
	Średnica guza pierwotnego może być każdej wielkości i może rozwijać się również w pobliskich strukturach. Komórki rakowe obecne w co najmniej 1 węzle chłonnym wie kości min. 6 cm, ale brak odległych przerzutów (TN3M0)
IVc	Średnica guza pierwotnego może być każdej wie kości i może rozwijać się również w pobliskich strukturach oraz komórki nowotworowe mogą być obecne w węzłach chłonnych. Występują przerzuty odległe (TNM1)

Epidemiologia

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

Dane KRN dostępne na stronie internetowej rejestru przedstawiono poniżej

Tabela 3. Zachorowalność na nowotwory złośliwe głowy i szyi w Polsce do 2016 roku, dane KRN (ICD10: C00, C01, C02, C03, C04, C05, C06, C07, C08, C09, C10, C11, C12, C13, C14 C30, C31, C32, C33)

Płeć (M/K)	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Mężczyźni	4793	4973	4933	5218	5477	5293
Kobiety	1288	1455	1549	1681	1746	1553
Ogółem	6081	6428	6482	6899	7223	6846

Tabela 4. Umieralność na nowotwory złośliwe głowy i szyi w Polsce do 2016 roku, dane KRN (ICD10: C00, C01, C02, C03, C04, C05, C06, C07, C08, C09, C10, C11, C12, C13, C14 C30, C31, C32, C33)

Płeć (M/K)	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Mężczyźni	3144	3191	3330	3457	3634	3651
Kobiety	709	801	835	912	962	898
Ogółem	3853	3992	4165	4369	4596	4549

Źródło: dane Krajowego Rejestru Nowotworów <http://onkologia.org.pl/raporty/>

Natomiast dane KRN dotyczące nowotworu złośliwego bez określenia jego umiejscowienia wskazują, iż w 2016 r. na ten typ nowotworu zachorowało 1521 osób, natomiast zmarło 2661 (dane nie przedstawione w tabeli). Należy zaznaczyć, iż nie wiadomo, jaki odsetek pacjentów z powyższym rozpoznaniem posiada nowotwór zlokalizowany w rejonie głowy i szyi.

Pomimo agresywnej terapii w 15-50% przypadków nowotworów głowy i szyi dochodzi do nawrotów, natomiast odległe przerzuty obserwowane są u 4-26% pacjentów (Przybylski 2018).

Leczenie

W przypadku chorych, u których ustalenie pierwotnego umiejscowienia nowotworu nie jest możliwe, wybór metody leczenia zależy od typu histologicznego, liczby zajętych okolic i liczby przerzutów oraz ich topografii anatomicznej. W przypadku przerzutów do węzłów chłonnych szyjnych zalecane jest postępowanie zgodne z zalecanym w raku głowy i szyi.

Chemioradioterapii z zastosowaniem cisplatyny poddaje się chorych z nowotworem głowy i szyi 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

Dr Wiesław Bal – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Onkologii Klinicznej wskazał, iż rokowanie pacjentów z rozlaną chorobą nowotworową z przerzutami do węzłów chłonnych szyjnych i kości jest złe; średnie przeżycie pacjentów wynosi od 3 do 6 mies.

Dr Jagielska w swojej opinii przekazanej podczas prac nad oceną stosowania Opdivo w populacji pacjentów z nowotworem języka zaznaczyła, że *rokowanie w przypadku progresji po leczeniu jest niekorzystne, brak jest możliwości terapii i jedynie u 30% pacjentów można zastosować leczenie metotreksatem.*

Dr Emilia Filipczyk-Cisarż również wskazała na niezadowalające rokowanie wśród analizowanych pacjentów z uwagi na zaawansowanie, w jakim trafiają do leczenia, jak również na ograniczoną wrażliwość na chemioterapię stosowaną w chorobie zaawansowanej. Dane epidemiologiczne z 2011 roku wykazały, że na 6600 nowych zachorowań na ten nowotwór, zmarło aż 4200 osób. Odsetki przeżyć 5-letnich chorych w III i IV stopniu zaawansowania wahają się między 25 a 50%.

Brak jest danych dotyczących przeżycia chorych z przerzutami do węzłów chłonnych i kości z prawdopodobnym punktem wyjścia z regionu głowa-szyja. Mediana przeżycia tych chorych wynosi ok. 7 mies., a 5 lat przeżywa zaledwie 5%.

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/>; AOTMiT.OT.4331.6.2018; AOTMiT.OT.422.4.2019, PTOK 2013 Nowotwory o nieznany umieszczeniu pierwotnym, Przybylski 2018

4.2. Technologia wnioskowana

4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 5. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Opdivo koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 4 ml, kod EAN 5909991220501 Opdivo koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 10 ml, kod EAN 5909991220518
Kod ATC	L01XC17, leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
Substancja czynna	Nivolumab
Wnioskowane wskazanie	Rozsiana choroba nowotworowa z przerzutami do węzłów chłonnych szyjnych i kości, o prawdopodobnym punkcie wyjścia w rejonie głowy i szyi (ICD-10: C80)
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	Nivolumab 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 mikrośrodoisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin. Nivolumab 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 przeciwciało 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 6. Status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Pierwsze dopuszczenie do obrotu: 19.06.2015, EMA Dopuszczenie do obrotu we wskazaniu obejmujący nowotwór głowy i szyi: 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, co oznacza, iż produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania.

Źródło: ChPL Opdivo

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

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

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.

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem otrzymano opinie od 3 ekspertów klinicznych.

Dr Bal w swojej opinii zaznaczył, iż niezwykle trudnym jest określenie zakresu dolegliwości dla „statystycznego chorego” na rozsiałą chorobę nowotworową z przerzutami do węzłów chłonnych szyjnych i kości o prawdopodobnym punkcie wyjścia w rejonie głowy i szyi (ICD-10: C80), gdyż zakres dolegliwości chorego zależy przede wszystkim od lokalizacji przerzutów.

Z oceny stanu przed i po zastosowaniu leczenia ocenianą technologią dokonanej przez dr Wiesława Bal wynika, iż stan pacjentów nie ulega zmianie, natomiast z opinii dr Filipczyk-Cisarż oraz prof. Golusińskiego wynika, iż ulega poprawie w większości z analizowanych aspektów. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 7. Opinia eksperta – stan „przed” i „po” zastosowaniu leczenia

Uzyskany stan		Ekspert	Dr Wiesław Bal Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej Centrum Onkologii – Instytut im. M. Sklodowskiej-Curie		Dr Emilia Filipczyk- Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Onkologii Klinicznej Dolnośląskie Centrum Onkologii		Prof. Wojciech Golusiński Prezes Polskiego Towarzystwa Nowotworów Głowy i Szyi Wielkopolskie Centrum Onkologii	
			stan przed leczeniem	stan po leczeniu	stan przed leczeniem	stan po leczeniu	stan przed leczeniem	stan po leczeniu
Zdolność poruszania się	Brak problemów z chodzeniem	-	-	-	X	X	X	
	Jakieś problemy z chodzeniem	X	X	X	-	-	-	
	Brak możliwości chodzenia	-	-	-	-	-	-	
Samoopieka	Brak problemów z samoopieką	-	-	-	X	-	-	
	Jakieś problemy z samoopieką	X	X	X	-	-	X	
	Brak możliwości mycia lub ubierania się	-	-	-	-	X	-	
Zwykłe czynności	Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności	-	-	-	X	-	-	
	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności	X	X	X	-	-	X	
	Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności	-	-	-	-	X	-	
Ból/dyskomfort	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu	-	-	-	X	-	-	
	Umiarkowany ból lub dyskomfort	X	X	X	-	-	X	
	Krańcowy ból lub dyskomfort	-	-	-	-	X	-	
Niepokój/przygnębienie	Brak niepokoju i przygnębienia	-	-	-	X	-	-	

Uzyskany stan		Ekspert		Dr Wiesław Bal Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłódowskiej-Curie		Dr Emilia Filipczyk- Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Onkologii Klinicznej Dolnośląskie Centrum Onkologii		Prof. Wojciech Golusiński Prezes Polskiego Towarzystwa Nowotworów Głowy i Szyi Wielkopolskie Centrum Onkologii	
		stan przed leczeniem	stan po leczeniu	stan przed leczeniem	stan po leczeniu	stan przed leczeniem	stan po leczeniu		
	Umiarkowany niepokój i przygnębienie	X	X	X	-	-	X		
	Krańcowy niepokój lub przygnębienie	-	-	-	-	X	-		

W opinii dr. Bala dotkliwość objawów występujących u pacjentów zależy przede wszystkim od lokalizacji przerzutów. Ekspert jako najbardziej dotkliwe konsekwencje choroby przedstawił: ból, zaburzenia połykania, zaburzenia mowy i trudności w poruszaniu się.

W odniesieniu do wskazanych skutków następstw choroby dr Bal wskazał, iż wszystkie objawy dotyczą chorych, u których doszło do rozsiewu choroby do węzłów chłonnych i kości. Natomiast wystąpienie danego objawu wynika z lokalizacji przerzutów, a nie z prawdopodobnego punktu wyjścia nowotworu.

Zdaniem dr Filipczyk-Cisarż *objawy mogą być różnorodne, zależne od wielkości zajętych węzłów i charakteru nacieku. Z uwagi na lokalizację choroby objawy obejmują – uczucie dyskomfortu, bólu, trudności w odżywianiu, postępujące wyniszczenie, uogólnione bóle, depresję.*

Przedwczesny zgon został wskazany w opinii prof. Golusińskiego jako główny skutek następstwa choroby. Natomiast *poważne dolegliwości fizyczne, które mogą utrudniać podstawowe czynności życiowe takie jak oddychanie, odżywianie i mowę, ponadto nasilone dolegliwości bólowe, infekcje jamy ustnej, duszność, spadek masy ciała, ogólnie spadek sprawności zostały wymienione jako najbardziej dotkliwe konsekwencje.*

Skutki następstw choroby wskazane przez ekspertów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia¹

Ekspert	Dr Wiesław Bal Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie	Dr Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Onkologii Klinicznej Dolnośląskie Centrum Onkologii	Prof. Wojciech Golusiński Prezes Polskiego Towarzystwa Nowotworów Głowy i Szyi Wielkopolskie Centrum Onkologii
Przedwczesny zgon	X	X	X
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	X	X	-
Niezdolność do pracy	X	X	-
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	X	X	-
Obniżenie jakości życia	X	X	-

Zapytany o skuteczność praktyczną dr Bal zaznaczył, iż *biorąc pod uwagę, że we wniosku nie ma podanego typu histologicznego nowotworu, punkt wyjścia choroby jest nieznany (prawdopodobny), obecne są przerzuty do kości, nie ma aktualnie danych, na podstawie których można określić istotność wnioskowanej technologii.* Jednocześnie ekspert podkreślił, że *istnieją dowody naukowe potwierdzające wartość niwolumabu w leczeniu chorych na raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi (jama ustna, gardło, krtań), u których doszło do progresji choroby po leczeniu związkami platyny. Lek posiada w tym wskazaniu rejestrację Europejskiej Agencji Leków.*

Dr Emilia Filipczyk-Cisarż wskazała, iż analizując wpływ ww. terapii na grupę nowotworów z regionu głowoszyja, można domniemać, iż w przypadku analizowanego problemu zdrowotnego oceniana technologia wpłynie na poprawę jakości życia, ale bez wpływu na ogólne przeżycie.

¹Wg Ustawy o świadczeniach

Prof. Wojciech Golusiński w zakresie oceny skuteczności praktycznej podał, iż: *skuteczność immunoterapii, np. nivolumabu została potwierdzona w ramach dobrze zaprojektowanego badania klinicznego z randomizacją, którego wyniki były podstawą do dopuszczenia leku do stosowania na terenie Unii Europejskiej (Ferris 2016). W badaniu wykazano wyższe prawdopodobieństwo wydłużenia przeżycia całkowitego w grupie nivolumabu o 30% względem klasycznej chemioterapii dla 18 miesięcy obserwacji. Najnowsze dane opublikowane w latach 2017-2018 roku potwierdzają wcześniejsze wnioski wskazujące na istotną korzyść z zastosowania nivolumabu (Ferris 2018, Harrington 2017). Wykazano bowiem, że w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji (27 mies.) nivolumab w porównaniu ze standardową chemioterapią: redukuje ryzyko zgonu o 32%, wydłuża medianę przeżycia o 2,6 mies., zwiększa odsetek 2-letnich przeżyć o 11%, wydłuża medianę czasu trwania odpowiedzi o ok 6.mies. poprawia jakość życia chorych.*

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

Tabela 9. Istotność wnioskowanej technologii medycznej

Ekspert Istotność wnioskowanej technologii medycznej	Dr Wiesław Bal Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie	Dr Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Onkologii Klinicznej Dolnośląskie Centrum Onkologii	Prof. Wojciech Golusiński Prezes Polskiego Towarzystwa Nowotworów Głowy i Szyi Wielkopolskie Centrum Onkologii
Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia	-	-	-
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	-	-	X
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi	-	-	X
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość	-	X	-

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 06.02.2019 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, przerzutowym nowotworem (przerzuty do kości) głowy i szyi lub o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym.

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

Komparator: nie ograniczono.

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

Typ badań: przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; randomizowane, kontrolowane badania kliniczne; badania nierandomizowane; badania jednoramienne; badania obserwacyjne; serie przypadków i opisy przypadków. Zdecydowano, iż w przypadku odnalezienia wielu dowodów do analizy kwalifikowane będą badania z najwyższego stopnia dowodów naukowych.

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

6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 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 (w tym nowotworami określonymi jako nowotwory o innym umiejscowieniu), po niepowodzeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

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).

W wyniku wyszukiwania odnaleziono również przegląd systematyczny Lala 2018, którego celem było ułatwienie podejmowania decyzji klinicznych poprzez dokładną charakterystykę odpowiedzi na leczenie 2. linii (progresja po lub w trakcie terapii opartych na związkach platyny) i 3. linii (progresja po lub w trakcie terapii związkami platyny i cetuksymabem lub innym lekiem) u pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym nowotworem głowy i szyi. W ramach powyższego przeglądu dokonano przeszukania 3 baz: PubMed, Cochrane i Embase oraz stronę NCCN. Jako datę odcięcia wyszukiwania danych klinicznych wskazano 30 września 2016 r. Ze względu na fakt, iż w przeglądzie tym informacje dotyczące skuteczności klinicznej leku Opdivo oparto na publikacji Ferring 2016, natomiast w ramach wyszukiwania własnego analitycy Agencji odnaleźli aktualniejsze doniesienia dotyczące wyników badania Checkmate 141, w niniejszym przeglądzie odstępiono od szczegółowego przedstawienia wyników przeglądu Lala 2018 – ograniczono się jedynie do przedstawienia głównych wniosków autorów.

6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Tabela 10. Charakterystyka badania włączonego do analizy klinicznej

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Checkmate 141</p> <p>NCT02105636 (Ferris 2018, Ferris 2016)</p> <p><u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Bristol-Myers Squibb</p>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, badanie III fazy prowadzone w schemacie otwartym. Hipoteza: <i>superiority</i></p> <p><u>Interwencja:</u> Niwolumab 3 mg/kg m.c. infuzja co 2 tygodnie.</p> <p><u>Komparator:</u> Standardowa terapia w postaci monoterapii dobierana przez lekarza: - metotreksat: 40-60 mg/m² raz na tydzień lub - docetaksel: 30-40 mg/m² raz na tydzień lub - cetuksymab: pierwsza dawka 400 mg/m², kolejne: 250 mg/m² raz na tydzień</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 51 miesięcy 	<p><u>Główne kryteria włączenia:</u></p> <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 związkami platyny jako adjuwant lub stosowaną w pierwszej linii leczenia (w nawrocie guza bądź w przerzutach), ≥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, <p><u>Główne kryteria wykluczenia:</u></p> <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 podejrzaną chorobą autoimmunologiczną (za wyjątkiem bielactwa, cukrzycy typu I, resztkowej niedoczynności tarczycy wymagającej wyłącznie leczenia hormonalnego, łuszczycy niewymagającej leczenia systemowego lub stanów, które nie powinny się objawiać bez zewnętrznych aktywatorów), pacjenci wymagający leczenia systemowego kortykosteroidami lub innymi immunosupresantami na 12 dni przed rozpoczęciem badania, 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. <p><u>Liczba pacjentów:</u> 361 Grupa niwolumabu: 240 Grupa terapii standardowej: 121.</p> <p><u>Liczba pacjentów, którzy stosowali wcześniejsze terapie z powodu choroby przerzutowej:</u> 171 (47,4%)</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS). <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS), odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. objective response rate, ORR) czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, jakość życia, bezpieczeństwo.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		Grupa niwolumabu: 112 (46,7%) Grupa terapii standardowej: 59 (48,8%)	

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 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 nie wyszczególniono wyników leczenia dla populacji pacjentów z przerzutami stosujących 3. linię leczenia;
- 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 w ograniczonej liczebności pacjentów i jej wyniki należy interpretować z ostrożnością. Należy również zauważyć, iż badanie Checkmate 141 stanowiło badanie otwarte, w związku z tym pacjenci otrzymujący nową terapię mogli lepiej oceniać swoją jakość życia, ze względu na nadzieje związane ze stosowaniem nowego leczenia.

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 11. 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

Lala 2018 – przegląd systematyczny

Autorzy publikacji zaznaczyli, iż wyniki dokonanego przeglądu dowodzą, iż istnieje duże, niezaspokojone zapotrzebowanie na skuteczne terapie u pacjentów z nawrotowymi/ przerzutowymi nowotworami płaskonabłonkowymi głowy i szyi w 2. i 3. linii leczenia. Perspektywa leczenia tej populacji pacjentów uległa w ostatnim czasie rozszerzeniu, dzięki dopuszczeniu do obrotu przez FDA pembrolizumabu i niwolumabu. Obecnie trwają badania nad aktywnością przeciwnowotworową ww. leków w analizowanej populacji pacjentów zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z innymi lekami. Opierając się na wynikach badania CheckMate 141 pochodzących z publikacji Fering 2016 oraz badania Keynote-O12 (nierandomizowane badanie dot. stosowania pembrolizumabu, faza 1b) autorzy przeglądu stwierdzili, iż pembrolizumab i niwolumab mają potencjał, aby stać się standardami terapii drugiej linii w analizowanym wskazaniu.

CheckMate 141

Analiza skuteczności na podstawie badania CheckMate 141 została przeprowadzona w populacji ITT (ang. intent-to-treat), czyli uwzględniającej wszystkich zrandomizowanych pacjentów. Wyniki istotne statystycznie przedstawiono pogrubioną czcionką.

Istotne klinicznie punkty końcowe

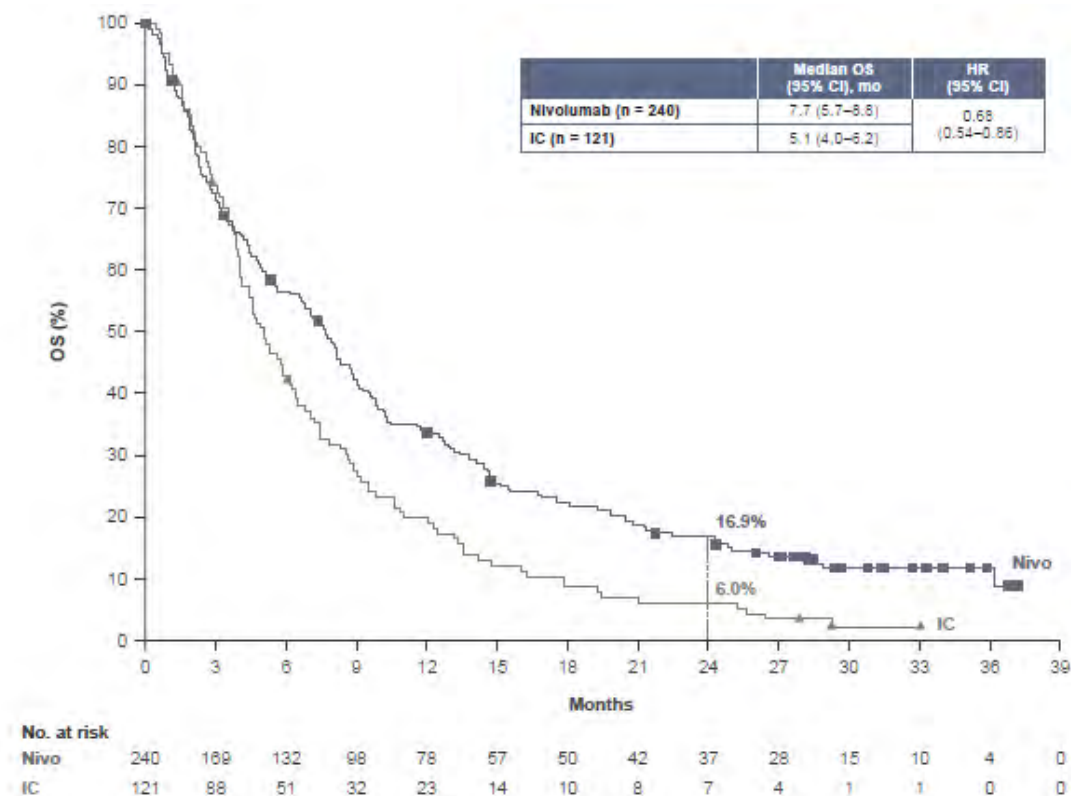
Przeżycie całkowite

W badaniu CheckMate 141 w okresie obserwacji wynoszącym co najmniej 24,2 miesiąca odnotowano 32% statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka zgonu w populacji pacjentów z rakiem narządów głowy i szyi leczonych Opdivo 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% (4,0; 22,0) w grupie niwolumabu i 6,0% (2,7; 11,3) w grupie kontrolnej.

Brak jest szczegółowych danych dotyczących przeżycia całkowitego pacjentów z przerzutami, u których terapia niwolumabem stanowiła 3 linię leczenia. Niemniej w publikacji Ferring 2016, w której przedstawiono wyniki dla mediany okresu obserwacji wynoszącej ok. 5 mies. HR dla pacjentów leczonych wcześniej 2 liniami leczenia wyniósł 0,64 (0,40; 1,00) (wynik na granicy istotności statystycznej)(wyniki nie zostały przedstawione w tabeli). Dla powyższego okresu obserwacji oceniono również ryzyko zgonu u pacjentów z nawrotem występującym po zastosowaniu terapii opartych o związki platyny. W przypadku pacjentów z nawrotem po terapii związkami platyny ryzyko zgonu było NS mniejsze w grupie stosującej niwolumab (HR=0,63 (95%CI: 0,35; 1,11)). W przypadku pacjentów, u których nawrót nie nastąpił po terapii związkami platyny ryzyko zgonu w populacji stosującej niwolumab w porównaniu ze standardową terapią uległo IS redukcji o 29% (HR=0,71 (95%CI: 0,52; 0,97)) (dane nie zostały przedstawione w tabeli).

Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności – przeżycie całkowite (OS) na podstawie badania CheckMate 141

Punkt końcowy	Niwolumab N=240	Standardowa terapia N=121	HR (95%CI)
	Mediana (95%CI)	Mediana (95%CI)	
OS (mies.)	7,7 (5,7; 8,8)	5,1 (4,0; 6,2)	0,68 (0,54; 0,86)

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

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

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 umożliwił 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 nivolumabu 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 13. 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 klinicznie 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 14. 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 połykaniem	0,7 (16,6)	8,3 (21,0)
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)

Parametr	Niwolumab N=48	Standardowa terapia N=7
	Średnia zmiana (SD)	Średnia zmiana (SD)
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 oznacza 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 15. 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 16. 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)
Codzienne 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 17. 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 stosującą standardową terapię. Wyniki podano wyłącznie dla populacji całkowitej. Szczegółowe wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. 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 19. 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 z zastosowanym leczeniem.

Tabela 20. Wyniki analizy bezpieczeństwa – zgony związane ze zastosowanym leczeniem odnotowane w badaniu Checkmate 141

Punkt końcowy	Okres obserwacji (mies.)	Niwolumab N=236	Standardowa terapia N=111	RR (95%CI) p**
		n (%)	n (%)	
Zgony ogółem	ok. 27	183 (78%)	96 (86%)	0,90 (0,81; 0,99) P=0,033
Zgony związane z zastosowanym leczeniem	24	2 (1)	1 (1)	0,94 (0,09; 10,26)^ p=0,96

^oszacowanie własne analityków Agencji

**w przypadku zgonów ogółem przedział ufności obejmował 97,73%

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 21. 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 istotnie statystycznie (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 22. 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 bezpieczeństwaInformacje 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 naskórka (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 23. 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	8288

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	5149
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	4497
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	4489
Urazy, zatrucia i pow. kłania proceduralne	3403
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	2824
Zakażenia i zarażenia	2591
Zaburzenia wyników badań	2558
Zaburzenia układu nerwowego	2518
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	2288
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	2049
Zaburzenia endokrynologiczne	2179
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	1613
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	1339
Zaburzenia serca	1134
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	1126
Zaburzenia naczyń	827
Zaburzenia psychiczne	664
Choroby oczu	605
Chirurgiczne i medyczne zabiegi	488
Zaburzenia układu immunologicznego	384
Zaburzenia ucha i błędnika	144
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	100
Funkcjonowanie społeczne	44
Kwestie związane z produktem	22
Choroby wrodzone, rodzinne i genetyczne	16
Zaburzenia w czasie ciąży, porodu i okresu okołoporodowego	14

Źródło: baza Vigibase (<http://www.vigiaccess.org/>), dostęp 15.02.2019

URPL

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

EMA (przedstawiono dane publikowane od 2018 r.)

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. W 2017 r. wycofano natomiast wniosek rozszerzający stosowanie leku we wskazaniu: rak wątroby. 27 czerwca 2018 r. pojawił się komunikat, o wycofaniu wniosku rozszerzającego stosowanie Opdivo o leczenie zaawansowanego lub nawracającego raka żołądka oraz raka węzła żołądkowo-przełykowego.

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.

Na stronie EMA odnaleziono także informacje, że po zastosowaniu niwolumabu notowano przypadki: twardziny (PRAC meeting 14-17 stycznia 2019 r. i 3-6 września 2018 r.), hipoparatyroidyzmu (PRAC meeting 29-31 października 2018 r.), rogowiaka kolczystokomórkowego (PRAC meeting 11-14 czerwca 2018 r.), pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych (PRAC meeting 14-17 maja 2018 r.).

FDA (przedstawiono dane publikowane od 2018 r.)

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 kwietnia 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.

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 24. 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"> ≥18 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 w miejscowo zaawansowanej chorobie, 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 podstawnokomórkowego 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> <p><u>Liczba pacjentów po I linii leczenia nawrotowego lub przerzutowego nowotworu:</u> Grupa pembrolizumabu: 141 Grupa terapii standardowej: 141</p> <p><u>Liczba pacjentów po II linii leczenia nawrotowego lub przerzutowego nowotworu:</u> Grupa pembrolizumabu: 69 Grupa terapii standardowej: 64</p> <p><u>Liczba pacjentów po III linii leczenia nawrotowego lub przerzutowego nowotworu:</u> Grupa pembrolizumabu: 3 Grupa terapii standardowej: 3</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 pierwszej udokumentowanej 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.

Analiza skuteczności

Przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji choroby

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, 95%CI: 0,65;0,98, 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 25. Wyniki analizy skuteczności stosowania pembrolizumabu w porównaniu z terapią standardową na podstawie badania Keynote 040 – ciągłe punkty końcowe

Punkt końcowy	Pembrolizumab N=247	Standardowa terapia N=248	HR (95%CI) p=0,02
	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

Punkt końcowy	Pembrolizumab N=247	Standardowa terapia N=248	HR (95%CI)
	Mediana (95%CI)	Mediana (95%CI)	
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

Pozostałe punkty końcowe

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 26. 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; 2,44) 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

Bezpieczeństwo

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 27. 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

Zdarzenie niepożądane		Pembrolizumab N=246	Standardowa terapia N=234	RR (95%CI) [^] p
		n (%)	n (%)	
TRAE występujące u co najmniej 15% pacjentów	zmęczenie	31 (13)	43 (18)	0,69 (0,45; 1,05) p=0,08
	Wysypka	19 (8)	34 (15)	0,53 (0,31; 0,91) p=0,02
Wybrane grupy TRAE występujące u co najmniej 2% pacjentów	niedoczynność tarczycy	37 (15)	9 (4)	3,91 (1,93; 7,92) p<0,01
	zapalenie płuc	10 (4)	3 (1)	3,17 (0,88; 11,38) p=0,08
	reakcja związana z infuzją	8 (3)	7 (3)	1,09 (0,40; 2,95) p=0,87
	ciężka reakcja skórna	7 (3)	9 (4)	0,74 (0,28; 1,95) p=0,54
	Nadczynność tarczycy	5 (2)	1 (<1)	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 28. 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 leczenie nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych, jest zatem zgodne z ocenianym wskazaniem. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji jako pozytywna. Ocenę EMA przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. 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

Dr Emilia Filipczyk-Cisarż w odniesieniu do relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania analizowanego leku wskazała korzyści z jego stosowania: *na podstawie analizy badania Checkmate 141, w którym zastosowano niwolumab w drugiej linii po niepowodzeniu leczenia preparatami platyny w zaawansowanych nowotworach z grupy „głowa i szyja” uzyskano poprawę w zakresie przeżycia całkowitego i PFS. W ocenie kwestionariusza EORTC QLQ-H&N35 w populacji stosującej niwolumab stwierdzono istotną klinicznie poprawę jakości życia związaną z mniejszą koniecznością stosowania leków przeciwbólowych oraz poprawę w zakresie masy ciała w 9. i 15. tygodniu.*

Profesor Wojciech Golusiński w nadesłanej opinii podaje iż: *dane kliniczne, przedstawiające wyniki ponad 2-letniej obserwacji wskazują, że immunoterapia cechuje się korzystnym stosunkiem korzyści do ryzyka, gdyż w porównaniu ze standardową chemioterapią zwiększa prawdopodobieństwo wydłużenia przeżycia całkowitego, zwiększa odsetek odpowiedzi na leczenie, poprawia jakość życia chorych, powodując jednocześnie mniej zdarzeń niepożądanych: ogółem o około 19%, stopnia 3/4 o około 22%. Ponadto, ekspert wskazuje, iż zdaniem Europejskiej Agencji Leków, korzyść ze stosowania immunoterapii związana z poprawą przeżycia jest większa niż ryzyko związane z potencjalnymi zdarzeniami niepożądanymi, które uznano za akceptowalne (EPAR Opdivo).*

8. Konkurencyjność cenowa

Koszt terapii według informacji zawartych w zleceniu MZ oraz informacji uzupełniającej do zlecenia obejmuje podanie 6 fiolek á 4 ml oraz 12 fiolek á 10 ml leku Opdivo w dawce 240 mg w 30 min. wlewie co 14 dni (6 podań). W ramach niniejszego raportu przedstawiono obliczenia dla wariantu ceny leku Opdivo oszacowanej na podstawie zlecenia MZ, aktualnie obowiązującego Obwieszczenia MZ z dn. 27.12.2018 roku oraz ceny oszacowanej z komunikatu DGL.

Jako terapie alternatywne w stosunku do niwolumabu przyjęto pembrolizumab. 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 fiolce 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).

Do poniższych oszacowań cenę pembrolizumabu przyjęto wg aktualnego Obwieszczenia MZ oraz wg komunikatu DGL za miesiąc październik 2018 r. Przyjęto, iż w przypadku ubiegania się o finansowanie leku Keytruda w ramach RDTL planowany okres terapii mógłby wynosić nie więcej niż 3 miesiące terapii (4 cykle).

Koszt 3-miesięcznej terapii (6 cykli) niwolumabem dla 1 pacjenta przy zakładanym dawkowaniu wg zlecenia MZ wyniesie ok. [redacted] netto ([redacted] brutto). Przy uwzględnieniu ceny z Obwieszczenia MZ, oraz ceny wg komunikatu DGL koszt ten wyniesie odpowiednio około 96,60 tys. zł oraz 59,33 tys. zł. Dla porównania koszt 3-miesięcznej terapii (4 cykle) pembrolizumabem dla 1 pacjenta wyniesie ok. 135,20 tys. zł przyjmując ceny z Obwieszczenia MZ oraz ok. 58,43 tys. zł przyjmując ceny wg komunikatu DGL.

W tabeli poniżej przedstawiono koszty terapii w 3 wariantach cenowych.

Tabela 30. Koszty terapii niwolumabem oraz pembrolizumabem wg cen na podstawie zlecenia MZ, Obwieszczenia MZ oraz komunikatu DGL za październik 2018 r.

Dane kosztowe	Opdivo (niwolumab) [zł brutto]			Keytruda (pembrolizumab) [zł brutto]	
	Koszt wg zlecenia MZ	Koszt wg ceny z Obwieszczenia MZ	Koszt wg ceny z komunikatu DGL (październik 2018 r.)	Koszt wg ceny z Obwieszczenia MZ	Koszt wg ceny z komunikatu DGL (październik 2018 r.)
Koszt opakowania (CHB)	1 fiołka 4 ml			25 mg/ml, 1 fiołka 4 ml	
	[redacted]	2683,32	1651,72	16 899,52	6918,15
	1 fiołka 10 ml			proszek do sporządzania koncentratu roztw. do inf., 50 mg	
	[redacted]	6708,30	4111,33	8449,76	3844,98
Koszt 1 mg leku*	[redacted]	67,08	41,20	169,00	73,04
Koszt 3-mies. terapii	6 cykli			4 cykle	
	[redacted]	96 595,20	59 332,36	135 196,16	58 432,43

*ceny uśredniono dla dwóch dostępnych prezentacji leku; CHB – cena hurtowa brutto

Uwaga analityka: Wyniki przeprowadzonego oszacowania wskazują na znaczące różnice w kosztach w zależności od przyjętego wariantu cenowego. Najniższe koszty oszacowano na podstawie cen z komunikatów DGL, co wynikać może przede wszystkim z wynegocjowanego instrumentu podziału ryzyka dla leku Opdivo stosowanego we wskazaniach refundacyjnych. Jednocześnie należy wskazać, iż cena niwolumabu oszacowana na podstawie zlecenia MZ jest [redacted] od obowiązującej ceny hurtowej brutto wg Obwieszczenia MZ z dnia 27.12.2018 roku.

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

Doktor Cisarż w swojej opinii wskazała, iż dane epidemiologiczne z 2011 roku wykazały, że na 6600 nowych zachorowań na ten nowotwór (przyp. analityka: głowy i szyi), zmarło aż 4200 osób. Odsetki przeżyć 5-letnich chorych w III i IV stopniu zaawansowania wahają się między 25 a 50%. Brak jest wystarczających danych dotyczących przeżycia chorych z przerzutami do węzłów chłonnych i kości z prawdopodobnym punktem wyjścia z regionu głowa-szyja. Mediana przeżycia tych chorych wynosi ok. 7 miesięcy, a 5 lat przeżywa zaledwie 5%. Zarówno dr Cisarż jak i prof. Golusiński, liczebność populacji docelowej, tj. liczbę pacjentów wymagających leczenia rozsianej choroby nowotworowej z przerzutami do węzłów chłonnych szyjnych i kości, o prawdopodobnym punkcie wyjścia w rejonie głowy i szyi (ICD-10: C80), która przyjmowałaby wnioskowaną terapię (niwolumab) określili na poziomie ok. 100 pacjentów. Według dr. Bala szacunkowa populacja chorych jest trudna do określenia i może sięgnąć 500 osób rocznie.

W związku z powyższymi opiniami, jako minimalny i maksymalny wariant liczebności populacji docelowej przyjęto odpowiednio 100 i 500 osób. W wariantcie podstawowym przyjęto średnią z powyższych wartości, tj. 300 pacjentów.

Koszt terapii według informacji zawartych w zleceniu MZ obejmuje podanie 6 fiolek á 4 ml oraz 12 fiolek á 10 ml leku Opdivo w dawce 240 mg w 30 min. wlewie co 14 dni (6 podań). W ramach niniejszego raportu przedstawiono obliczenia dla wariantu ceny leku Opdivo oszacowanej na podstawie zlecenia MZ, aktualnie obowiązującego Obwieszczenia MZ z dn. 27.12.2018 roku oraz ceny oszacowanej na podstawie komunikatu DGL za miesiąc październik 2018 r.

Cenę pembrolizumabu przyjęto wg aktualnego Obwieszczenia MZ oraz wg komunikatu DGL za miesiąc październik 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 (100, 300, 500 pacjentów) wyniesie odpowiednio:

- ok. [REDAKTOWANE] przy uwzględnieniu ceny ze zlecenia MZ oraz
- ok. 25,7 mln zł, 77,1 mln zł, 128,6 mln zł przy uwzględnieniu ceny 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 październik 2018 r. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Wpływ na budżet płatnika publicznego terapii lekiem Opdivo i Kaytruda

Dane kosztowe	Opdivo (niwolumab) – 6 cykli			Keytruda (pembrolizumab) – 4 cykle	
	Koszt wg zlecenia MZ (mln zł)	Koszt wg ceny z Obwieszczenia MZ (mln zł)	Koszt wg ceny z komunikatu DGL (październik 2018 r.) (mln zł)	Koszt wg ceny z Obwieszczenia MZ (mln zł)	Koszt wg ceny z komunikatu DGL (październik 2018 r.) (mln zł)
Podstawowy wariant oszacowania (300 pacjentów populacji docelowej)					
Koszt 3-mies. terapii populacji docelowej	[REDAKTOWANE]	28,98	8,90	40,56	17,53
Koszt rocznej terapii populacji docelowej	[REDAKTOWANE]	125,57	77,13	172,38	74,50
Minimalny wariant oszacowania (100 pacjentów populacji docelowej)					
Koszt 3-mies. terapii populacji docelowej	[REDAKTOWANE]	9,66	2,97	13,52	5,84
Koszt rocznej terapii populacji docelowej	[REDAKTOWANE]	41,86	25,71	57,46	24,83

Dane kosztowe	Opdivo (niwolumab) – 6 cykli			Keytruda (pemrolizumab) – 4 cykle	
	Koszt wg zlecenia MZ (mln zł)	Koszt wg ceny z Obwieszczenia MZ (mln zł)	Koszt wg ceny z komunikatu DGL (październik 2018 r.) (mln zł)	Koszt wg ceny z Obwieszczenia MZ (mln zł)	Koszt wg ceny z komunikatu DGL (październik 2018 r.) (mln zł)
Maksymalny wariant oszacowania (500 pacjentów populacji docelowej)					
Koszt 3-mies. terapii populacji docelowej	■	48,30	14,83	67,60	29,22
Koszt rocznej terapii populacji docelowej	■	209,29	128,55	287,29	124,17

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 12.02.2019 r. W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną polską rekomendację i 3 zagraniczne. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Rekomendacje polskie	
PTOK 2013 (Polska) Konflikt interesów: brak informacji	<p>Rekomendacje dotyczą nowotworów nabłonkowych narządów głowy i szyi</p> <p><u>Leczenie przerzutów raka do węzłów chłonnych szyi z nieznanego ogniska pierwotnego</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Przerzuty w węzłach chłonnych przy dużym prawdopodobieństwie lokalizacji ogniska pierwotnego w narządach głowy i szyi — leczenie chirurgiczne (CND) + uzupełniająca RTH. • W rakach nisko zróżnicowanych lub niezróżnicowanych celowe jest zastosowanie pooperacyjnej CRTH. • Przerzuty w węzłach chłonnych przy dużym prawdopodobieństwie lokalizacji ogniska pierwotnego w narządach głowy i szyi u chorych niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego: wysoki stopień sprawności i możliwość radykalnej CRTH — RTH + cisplatyna 100 mg/m² w dniach napromieniania 1., 22., 43. lub w dawce 40 mg/m² co tydzień; przy przeciwwskazaniach do leczenia cisplatyną — wyłączna RTH (ewentualnie z hiperfrakcjonowaniem dawki). • radykalna RTH niemożliwa (bardzo duża masa guza, naciekanie skóry lub przetoki) — zależnie od stopnia sprawności, stanu odżywienia i wieku: CTH lub leczenie objawowe. <p><u>Leczenie rozległych nawrotów miejscowych i regionalnych oraz przerzutów do narządów odległych</u></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 metodą 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 wyłączną 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><i>Brak informacji o sile zaleceń i poziomie dowodów</i></p>
	Rekomendacje zagraniczne

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>NCCN 2018 (USA) Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Rekomendacje dotyczą płaskonabłonkowych nowotworów narządów głowy i szyi Tam gdzie nie podano inaczej siłę rekomendacji określono na 2A.</p> <p>W terapii raka 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 lub istnienia choroby przerzutowej 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 afatynib (w nowotworach innych niż nosogardła, w przypadku progresji choroby podczas lub po chemioterapii opartej na związkach platyny) [siła zaleceń 2B]. <p>W zależności od stanu sprawności pacjentów według skali ECOG w przypadku występowania odległych przerzutów wytyczne zalecają:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stan sprawności 0-1 <ul style="list-style-type: none"> o leczenie skojarzone zależne od pierwotnej lokalizacji nowotworu lub o monoterapię zależnie od pierwotnej lokalizacji nowotworu lub operację lub radioterapię lub radioterapię w połączeniu z chemioterapią – u wyselekcjonowanych pacjentów z ograniczoną liczbą przerzutów lub o najlepszą terapię wspomagającą <p>W przypadku oporności na leczenie lub progresji zalecana jest chemioterapia – preferowany jest udział w badaniu klinicznym lub najlepsza terapia wspomagająca;</p> • stan sprawności 2 <ul style="list-style-type: none"> o chemioterapię z zastosowaniem leku stosowanego w monoterapii lub o najlepszą terapię wspomagającą; • stan sprawności 3 <ul style="list-style-type: none"> o najlepszą terapię wspomagającą. <p><u>Siła zaleceń:</u></p> <p>1 – <i>jednogłośny konsensus zalecający interwencję w oparciu o wysokiej jakości dowody</i> 2 A – <i>jednogłośny konsensus zalecający interwencję w oparciu dowody niższej jakości</i> 2 B – <i>konsensus zalecający interwencję w oparciu dowody niższej jakości</i></p>
<p>NICE 2017 (Wielka Brytania) 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>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<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 nieprzerwanego 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>W wytycznych wskazano, iż istnieje ograniczona liczba opcji leczenia dla pacjentów z nowotworem płaskonabłonkowym głowy i szyi, u których nastąpiła progresja po terapii związkami platyny. W populacji włączonej do badania klinicznego niwolumabu nawrót choroby nastąpił w okresie 6 miesięcy od rozpoczęcia terapii związkami platyny (wczesny nawrót). Jest to szczególna populacja, odznaczająca się złym rokowaniem. Na tym etapie chorobę uznaje się za nieuleczalną. Należy również zauważyć, iż w tej grupie pacjentów nie ma możliwości przeprowadzenia chemioterapii związkami platyny. W Wielkiej Brytanii zazwyczaj pacjentom tym proponuje się terapię docetakselem. Terapie oparte na taksanach (docetaksel, paklitaksel) powodują jednak znaczące działania niepożądane. W wytycznych wskazano również, iż metotreksat jest zarezerwowany dla pacjentów ze złym stanem sprawności lub u których występują przeciwwskazania do terapii taksanami.</p> <p><i>Nie podano informacji o sile zaleceń.</i></p>
<p>EHNS–ESMO–ESTRO 2010</p> <p>Konfl kt interesów: część autorów zgłosiła konflikt interesów</p>	<p>Wytyczne dotyczą diagnozy, leczenia i obserwacji pacjentów z nowotworami płaskonabłonkowymi głowy i szyi</p> <p>Leczenie zależy od umiejscowienia guza pierwotnego i jego zasięgu.</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. Terapię pierwszej linii w przypadku nawrotu u pacjentów w dobrym stanie sprawności (ang. fit) powinna uwzględniać skojarzenie cetuksymabu z cisplatyną lub karboplatyną z 5-fluorouracylem. Terapię ta skutkuje dłuższym przeżyciem niż monoterapia 5-fluorouracylem [II, A]. U pacjentów z niską tolerancją polichemioterapii należy stosować monochemioterapię. Cotygodniowo podawany metotreksat można uznać za akceptowalną terapię [I, A]. Ponieważ nie ma porównania między taksanami i metotreksatem stosowanymi w monoterapii, trudno jest stwierdzić, czy taksany są użyteczne w tym wskazaniu. Monoterapia cetuksymabem ma korzystny profil bezpieczeństwa oraz aktywność porównywalną z monoterapią metotreksatem.</p> <p><i>Poziom dowodów (I-V) i stopień rekomendacji (A-D) zastosowano zgodnie z American Society of Clinical Oncology. Stwierdzenia bez nawiasów uznano za standard praktyki klinicznej.</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 błędny) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności</i></p> <p><i>II - Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędny (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy tych badań lub badań z wykazaną heterogenicznością</i></p> <p><i>III - Prospektywne badania kohortowe</i></p> <p><i>IV - Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</i></p> <p><i>V - Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów</i></p> <p><i>Sila rekomendacji:</i></p> <p><i>A - Silne dowody na skuteczność przy istotnej korzyści klinicznej, zdecydowanie zalecane</i></p> <p><i>B - Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonym obrazem klinicznym korzyści, ogólnie zalecane</i></p> <p><i>C - Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem</i></p> <p><i>D - Umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnym wynikom, generalnie niezalecane</i></p> <p><i>E - Mocne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnym wynikom, zdecydowanie niezalecane</i></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 przez wytyczne 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 nieprzerwanego leczenia lub wcześniej w przypadku wystąpienia progresji choroby.

W wytycznych EHNS–ESMO–ESTRO z 2010 r. wskazano, że dla większości pacjentów z miejscową wznową lub przerzutami standardową terapią jest chemioterapia paliatywna (np.: cetuksymab z cisplatyną lub karboplatyną z 5-fluorouracylem, monoterapia jednym z powyższych leków, metotreksat).

W wytycznych PTOK 2013 wskazano, iż przerzuty w węzłach chłonnych przy dużym prawdopodobieństwie lokalizacji ogniska pierwotnego w narządach głowy i szyi należy leczyć chirurgicznie z uzupełniającą radioterapią. W przypadku braku możliwości przeprowadzenia leczenia chirurgicznego u pacjentów z wysokim stopniem sprawności istnieje możliwość przeprowadzenia radioterapii z chemioterapią cisplatyną. Jednakże wystąpienie przerzutów do narządów odległych pozwala jedynie na leczenie pacjentów z zastosowaniem chemioterapii. Wskazano, iż u chorych z nawrotami i/lub uogólnieniem płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi skojarzenie CTH według schematu PF (skojarzenie cisplatyny i fluorouracylu we wlewie ciągłym) z cetuksymabem pozwala uzyskać wydłużenie czasu całkowitego przeżycia w porównaniu z wyłączną CTH. Schematy chemioterapii z cisplatyną są jednak 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.

Należy zwrócić uwagę, iż zarówno wytyczne EHNS–ESMO–ESTRO z 2010 r. i polskie PTOK 2013 zostały przygotowane przed dopuszczeniem leku Opdivo do obrotu (2015 r.).

Wytyczne NCCN 2018 w przypadku występowania przerzutów odległych zalecają różne metody postępowania u pacjentów w zależności od ich stanu sprawności. We wszystkich stanach sprawności wskazują na możliwość stosowania najlepszej terapii wspomagającej, chemioterapia skojarzona może być stosowana jedynie u pacjentów w stanie sprawności 0-1, natomiast monoterapia u pacjentów w stanie 0-2.

W przypadku konkretnych terapii amerykańskie wytyczne 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. Biorąc pod uwagę zapis wytycznych pembrolizumab mógłby stanowić komparator dla 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 terapię alternatywną dla niwolumabu.

Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych dotyczące terapii rekomendowanych oraz stosowanych u chorych na rozsiałą chorobę nowotworową z przerzutami do węzłów chłonnych szyjnych i kości o prawdopodobnym punkcie wyjścia w rejonie głowy i szyi (ICD-10: C80) oraz po wyczerpaniu wszystkich możliwych do zastosowania w tym wskazaniu dostępnych technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Przegląd interwencji stosowanych w ocenianym wskazaniu wg ekspertów klinicznych

Ekspert Technologia	Dr Wiesław Bal Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie	Dr Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Onkologii Klinicznej Dolnośląskie Centrum Onkologii	Prof. Wojciech Golusiński Prezes Polskiego Towarzystwa Nowotworów Głowy i Szyi Wielkopolskie Centrum Onkologii
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w ocenianym wskazaniu	<i>Leczenie przeciwbólowe (objawowe), paliatywna radioterapia, wlewy bisfosfonianów, ew. radioizotopy w przypadku bolesnych zmian przerzutowych do kości.*</i>	<i>Obecnie w terapii systemowej w tej grupie nowotworów w Polsce stosuje się cytostatyki takie jak: cisplatyna, taksany, 5-Fluorouracyl, ifosfamid, gemcytabina. Konwencjonalnym postępowaniem jest wielolekowa chemioterapia oparta o 5-fluorouracyl z cisplatyną (...) Drugą linię leczenia oferuje się chorym w dobrym stanie</i>	<i>Brak aktywnego leczenia, paliatywna chemioterapia, obserwacja oraz najlepsze leczenie wspomagające Wymienione opcje terapeutyczne nie mają wpływu na poprawę przeżycia i jakości życia.</i>

Ekspert Technologia	Dr Wiesław Bal Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie	Dr Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Onkologii Klinicznej Dolnośląskie Centrum Onkologii	Prof. Wojciech Golusiński Prezes Polskiego Towarzystwa Nowotworów Głowy i Szyi Wielkopolskie Centrum Onkologii
		<i>sprawności. Metotreksat czy docetaksel nie wykazały istotnych różnic w skuteczności.</i>	
Najtańsza technologia stosowana obecnie w Polsce w ocenianym wskazaniu	<i>Paliatywna radioterapia, paliatywna chemioterapia, wlewy bisfosfonianów.*</i>	<i>Najtańszą metodą terapii systemowej jest monoterapia metotreksatem – ale nie najskuteczniejszą.</i>	Brak aktywnego leczenia
Technologia uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce w ocenianym wskazaniu	<i>Podstawowe formy leczenia to paliatywna radioterapia lub paliatywna chemioterapia. Leczenie jest uniwersalne, dotyczy choroby rozsianej, w której obie metody mają swoje miejsce od wielu lat. Takie zasady postępowania dotyczą każdego pacjenta z chorobą nowotworową z obecnymi przerzutami do węzłów chłonnych i kości niezależnie od lokalizacji. W szczególności zalecane się u tych chorych, u których nie udało się ustalić punktu wyjścia nowotworu (C80).*</i>	<i>Najskuteczniejszym postępowaniem jest wielolekowa chemioterapia oparta o 5-fluorouracyl z cisplatiną. Program ten skutkuje znamienne wyższym odsetkiem obiektywnych odpowiedzi w porównaniu z innymi schematami (20-35%); nie zaobserwowano jednak wpływu powyższego na przeżycia tych chorych. Jest to leczenie, które zalecane jest w przypadku zaawansowanych nowotworów regionu głowa – szyja.</i>	<i>Immunoterapia w randomizowanym badaniu fazy III, u chorych z nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej, gardła lub krtani, który uległ progresji po lub w trakcie leczenia opartego na pochodnych platyny, istotnie wydłużyło przeżycie całkowite (OS), prowadząc do ponad 30% redukcji ryzyka zgonu oraz poprawia jakość życia w porównaniu do klasycznej chemioterapii paliatywnej (Ferris 2016)</i>
Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce w ocenianym wskazaniu	<i>Paliatywna radioterapia, paliatywna chemioterapia, wlewy bisfosfonianów.*</i>	<i>W zaleceniach postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, w rozległych nawrotach miejscowych i przerzutach regionalnych i narządowych w nowotworach regionu głowa-szyja wskazywana jest chemioterapia oparta o leki cytostaticzne. Niestety nowotwory tego regionu cechują się średnią wrażliwością. Stąd, celem stosowanej w tych przypadkach chemioterapii jest uzyskanie poprawy jakości życia. Wydłużenie czasu przeżycia uzyskuje się tylko w niektórych przypadkach, przede wszystkim w grupie tych najbardziej wrażliwych na chemioterapię – nowotwory nosogardła. Oceniając skuteczność cytostatyków w tej grupie, stwierdzono najwyższą skuteczność cisplatyny z odsetkiem obiektywnych odpowiedzi ok. 30%, podobną odpowiedź na taksoidy, na metotreksat 6 – 30%. Zastosowanie schematów dwulekowych tylko nieznacznie zwiększa skuteczność. Preferowany jest schemat cisplatyna z 5-fluorouracylem. Schemat ten jednak wiąże się z większą toksycznością.</i>	<i>Międzynarodowe wytyczne praktyki klinicznej (NCCN 2018) u pacjentów z rakiem głowy i szyi po nieskuteczności platyny, w pierwszej kolejności zalecają stosowanie immunoterapii (zalecenie kategorii 1**)</i>

*Ekspert w każdym podpunkcie dodał: *Jeśli uznać powyższe za „wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych” to pozostaje tylko leczenie objawowe (przeciwbólowe); **przyp. Agencji: kategoria 1 – jednogłośny konsensus zalecający interwencję w oparciu o wysokiej jakości dowody*

Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej

W Polsce refundowane we wskazaniach obejmujących nowotwory głowy i szyi są: metotreksat, docetaksel, paklitaksel, cisplatiną, karboplatiną, fluorouracyl, cyklofosfamid, dakarbazyna, ifosfamid, doksorubicyna,

winblastyna, winkrystyna, winorelbina. Wszystkie leki refundowane są w terapii nowotworów jamy ustnej oraz gardła. W leczeniu nowotworów krtani refundowane są: metotreksat, paklitaksel, cisplatyna, fluorouracyl oraz ifosfamid.

Jak wynika z opinii eksperckich u pacjentów chorych na przerzutowy nowotwór o prawdopodobnej lokalizacji pierwotnej obejmującej narządy głowy i szyi 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. Dr Bal wskazał, iż w takiej sytuacji pozostaje jedynie leczenie objawowe – przeciwbólowe.

Wytyczne NCCN oraz NICE w leczeniu płaskonabłonkowych nowotworów narządów głowy i szyi u dorosłych, u których choroba postępuje (w tym dochodzi do występowania przerzutów) po leczeniu chemioterapią pochodnymi platyny, zalecają stosowanie niwolumabu. Ponadto wytyczne NCCN wskazują również na możliwość zastosowania najlepszej terapii wspomagającej oraz 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
Harrington 2017	Harrington KJ, Ferris RL, Blumenschein G Jr, Colevas AD, Fayette J, Licitra L, Kasper S, Even C, Vokes EE, Worden F, Saba NF, Kiyota N, Haddad R, Tahara M, Grünwald V, Shaw JW, Monga M, Lynch M, Taylor F, DeRosa M, Morrissey L, Cocks K, Gillison ML, Guigay J. Nivolumab versus standard, single-agent therapy of investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (CheckMate 141): health-related quality-of-life results from a randomised, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2017 Aug;18(8):1104-1115
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, et al. (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.
Lala 2018	Lala M., Chirovsku D, Cheng J.D, Clinical outcomes with therapies for previously treated recurrent/metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC): A systematic literature review, <i>Oral Oncology</i> 84 (2018), 108-120
Rekomendacje kliniczne	
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 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
PTOK 2013	Andrzej Kawecki, Sergiusz Nawrocki, Wojciech Golusiński, Urszula Grzesiakowska, Jacek Jassem, Romuald Krajewski, Włodzimierz Olszewski. Nowotwory nabłonkowe głowy i szyi. 2013
Pozostałe publikacje	
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
AOTMiT.OT.422.30.2018	AOTMiT. Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rozsiały rak języka - przerzuty do skóry klatki piersiowej i węzłów chłonnych szyi (ICD-10: C02.8). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Nr: OT.422.30.2018.
AOTMiT.OT.422.4.2019	AOTMiT. Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak języka (ICD-10: C01). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Nr: OT.422.4.2019.
OT.4331.6.2018	AWA nr OT.4331.6.2018 Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: leczenie płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła lub krtani postępującego podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny
EMA Opdivo	European Medicines Agency: Opdivo (nivolumab) https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo [dostęp: 14.01.2019 r.]
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. Zaltumumab 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
Przybylski 2018	Przybylski K, Majchrzak E, Weselik L, Golusiński W. Immunotherapy of head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). <i>Immune checkpoint blockade. Otolaryngol Pol.</i> 2018 Sep 6;72(6):10-16.

12. Załączniki

12.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 34. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania 06.02.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	(((((Nivolumab[MeSH Terms]) OR ((Opdivo or ONO-4538 or ONO 4538 or ONO4538 or MDX-1106 or MDX 1106 or MDX1106 or BMS-936558 or BMS 936558 or BMS936558)))) OR nivolumab)) AND (((((((neoplasms[MeSH Terms]) OR ((neoplas* or tumor* or tumour* or cancer or malignant or neoplastic)))))) AND (((("Head and Neck Neoplasms"[Mesh])) OR ((head or neck)))) AND (((("Neoplasm Metastasis"[Mesh] OR "Lymphatic Metastasis"[Mesh] OR "Neoplasms, Unknown Primary"[Mesh])) OR ((Metastases, Neoplasm or Neoplasm Metastases or Metastasis or Metastases or Metastasis, Neoplasm or metasta*)) OR ((occult primary neoplasms OR neoplasms, occult primary OR neoplasm, occult primary OR occult primary neoplasm OR primary neoplasm, occult OR primary neoplasms, occult OR unknown primary neoplasms ofneoplasm, unknown primary OR primary neoplasm, unknown OR primary neoplasms, unknown OR unknown primary neoplasm OR unknown primary tumors OR primary tumor, unknown OR primary tumors, unknown OR tumor, unknown primary OR tumors, unknown primary OR unknown primary tumor OR neoplasm metastasis, unknown primary OR unknown primary neoplasm metastasis))))))	97

Tabela 35. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Embase (data wyszukiwania 06.02.2019 r.)

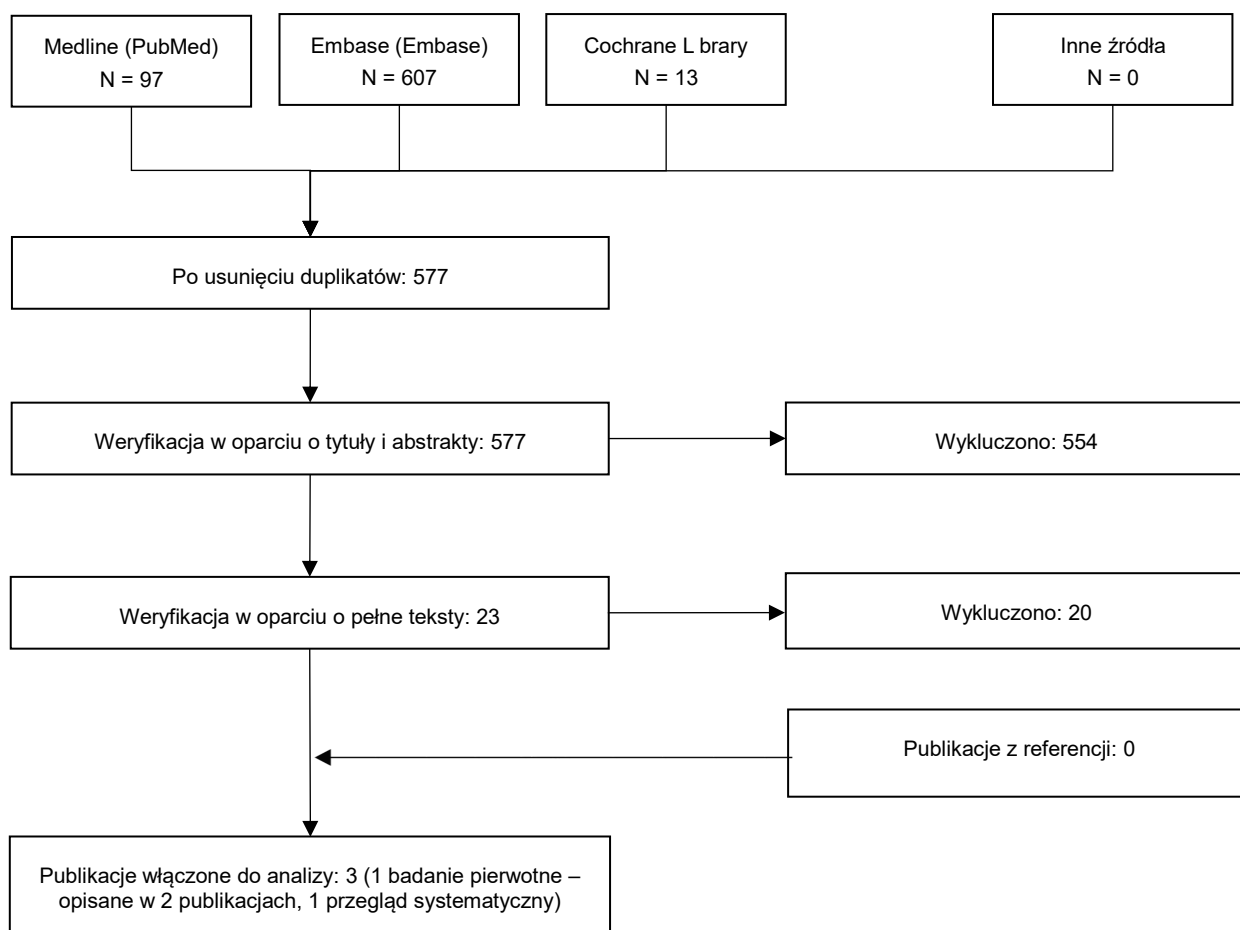
Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp nivolumab/	10278
2	(nivolumab or opdivo).af.	10706
3	(MDX-1106 or ONO-4538 or BMS-936558).af.	638
4	1 or 2 or 3	10798
5	exp neck cancer/ or "head and neck cancer"/ or exp neck tumor/ or exp neck metastasis/	49075
6	exp head cancer/ or exp "head and neck cancer"/ or exp head tumor/	163287
7	5 or 6	167900
8	"neoplas*".af.	900070
9	exp neoplasm/	4040887
10	exp malignant neoplasm/	3088939
11	neoplas\$.af.	900070
12	tumor.af.	2543212
13	tumour.af.	277464
14	cancer.af.	4158777
15	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	5589209
16	(head or neck).af.	721553
17	15 and 16	231514
18	5 or 6 or 17	311464
19	exp metastasis/ or exp "cancer of unknown primary site"/	563020
20	metasta\$.af.	786994
21	19 or 20	792931
22	18 and 21	70871
23	4 and 22	607

Tabela 36. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania 06.02.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	metastas*	17652
2	MeSH descriptor: [Neoplasm Metastasis] explode all trees	4602
3	MeSH descriptor: [Lymphatic Metastasis] explode all trees	1792
4	MeSH descriptor: [Neoplasms, Unknown Primary] explode all trees	54
5	#1 or #2 or #3 or #4	17800
6	head or neck	33243

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
7	neoplas* or tumor* or tumour* or cancer or malignant or neoplastic	159649
8	MeSH descriptor: [Head and Neck Neoplasms] explode all trees	4962
9	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	68255
10	#9 or #7	165340
11	#6 and #10	8586
12	#11 or #8	11143
13	#12 and #5	1394
14	nivolumab	818
15	opdivo	14
16	MDX-1106	5
17	ONO-4538	18
18	BMS-93655	0
19	#14 or #15 or #16 or #17 or #18	818
20	#19 and #13	13

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 37. 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 38. 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)