



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Opdivo (nivolumab)
we wskazaniu: rak trójkąta zatrzonowcowego
(ICD-10: C06.2)
**Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych**

Nr: OT.422.33.2019

Data ukończenia: 9 maja 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

5-FU	5-fluorouracyl
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AIAT	Aminotransferaza alaninowa
ASCO	The American Society of Clinical Oncology
AspAT	Aminotransferaza asparaginianowa
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
BIP	Biuletyn Informacji Publicznej
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
EHNS	European Head and Neck Society
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
IS	Istotny statystycznie
ITT	Intencja leczenia (ang. intention to treat)
IgG4	Immunoglobina G4
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
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)
RR	Ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
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)
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. 2019 r., poz. 784)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)
VAS	Wizualna skala analogowa
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
Wnioskodawca	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
2. Podsumowanie	7
3. Przedmiot i historia zlecenia	9
4. Problem decyzyjny	11
4.1. Problem zdrowotny.....	11
4.2. Charakterystyka wnioskowanej technologii	12
4.3. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	12
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją	14
6. Skuteczność kliniczna i praktyczna	15
6.1. Opis metodyki.....	15
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu	15
7. Bezpieczeństwo stosowania	23
7.1. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa.....	24
8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	28
9. Konkurencyjność cenowa	29
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	30
11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania	31
12. Opinie ekspertów.....	35
13. Piśmiennictwo	36
14. Załączniki.....	37
14.1. Strategie wyszukiwania publikacji	37
14.2. Diagram selekcji badań	39
14.3. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1.....	40

1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

15.04.2019 r., znaki pisma: PLD.46434.1875.2019.1.AK

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Opdivo (nivolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 40 mg (fiolka 4 ml, 10 mg/ml)
- Wnioskowane wskazanie:
rak trójkąta zatrzonowcowego (ICD-10: C06.2)

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 cykle – 6 tygodni (18 fiolek á 4 ml)

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Opdivo (nivolumab) we wskazaniu rak trójkąta zatrzonowcowego (ICD-10: C06.2), w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych.

Problem zdrowotny

Rak trójkąta zatrzonowcowego należy do nowotworów jamy ustnej, które charakteryzują się nieprawidłowym i nieprzerwanym wzrostem chorych komórek nabłonka w jamie ustnej. umiejscowiony w przestrzeni zatrzonowej. Wśród raków jamy ustnej zdecydowanie najczęściej rozpoznawane są raki płaskonabłonkowe o różnym zróżnicowaniu, z przewagą pośredniego lub wysokiego stopnia zróżnicowania.

Rak jamy ustnej należy do często występujących nowotworów narządów głowy i szyi, jednakże rak trójkąta zatrzonowcowego jest rozpoznawany stosunkowo rzadko. Według danych NFZ w 2017 r. było 250 pacjentów z rozpoznaniem nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części jamy ustnej – przestrzeń zatrzonowa.

Technologie alternatywne

Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie, wytyczne kliniczne oraz aktualną sytuację refundacyjną w Polsce, jako komparator dla ocenianej interwencji wybrano brak aktywnego leczenia (przy równoczesnym stosowaniu najlepszego leczenia wspomagającego, BSC).

Jako dodatkowy komparator w subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ wybrano pembrolizumab.

Skuteczność kliniczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1 badanie spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego – CheckMate 141, przeprowadzone w populacji pacjentów z nawrotowymi lub przerzutowymi nowotworami głowy i szyi, po niepowodzeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny. W badaniu porównano efektywność nivolumabu ze standardową chemioterapią: metotreksatem, cetuksymabem lub docetakselem, które nie stanowią komparatora dla analizowanej technologii w ocenianym wskazaniu. W badaniu spośród 361 włączonych pacjentów u 175 nowotwór był zlokalizowany w jamie ustnej.

W okresie obserwacji wynoszącym co najmniej 24,2 miesiąca odnotowano 28% statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka zgonu w subpopulacji pacjentów z nowotworem jamy ustnej w ramieniu nivolumabu względem standardowej terapii (HR=0,72; 95%CI: 0,52; 0,99). W całej populacji badania mediana przeżycia całkowitego pacjentów leczonych wyniosła 7,7 mies. w grupie leczonych nivolumabem a 5,1 miesiąca w grupie pacjentów przyjmujących standardową terapię. Po 24 miesiącach obserwacji współczynnik przeżycia całkowitego wyniósł 16,9% w grupie nivolumabu i 6,0% w grupie kontrolnej.

Nie odnotowano różnic IS w zakresie PFS. Mediana przeżycia bez progresji choroby wyniosła 2,0 mies. w grupie nivolumabu i 2,3 mies. w grupie kontrolnej.

Nie odnotowano różnic IS w zakresie odpowiedzi całkowitej i częściowej oraz progresji choroby. Odnotowano IS większą szansę uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (OR=2,51) oraz mniejszą szansę uzyskania stabilnej choroby (OR=0,54) w grupie nivolumabu w porównaniu z grupą standardowej terapii. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie w grupie nivolumabu wyniosła 2,1 miesiąca, a w grupie kontrolnej 2,0 miesiące. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była ok. 2 razy dłuższa w grupie nivolumabu niż w grupie kontrolnej.

Analizę jakości życia w badaniu Checkmate 141 przeprowadzono w oparciu o trzy kwestionariusze: EORTC QLQ C30, EORTC-H&N35 i EQ-5D-3L. W grupie nivolumabu po 21 tygodniach nie odnotowano istotnych klinicznie zmian względem stanu wyjściowego w zakresie poprawy/pogorszenia funkcjonowania oraz dolegliwości zdrowotnych, zaobserwowano istotne klinicznie pogorszenie w porównaniu do stanu wyjściowego w zakresie suchości jamy ustnej, odnotowano istotną klinicznie poprawę w domenach obejmujących stosowanie leków przeciwbólowych i spadku masy ciała w związku z leczeniem.

Zarówno w grupie nivolumabu oraz w grupie standardowej terapii odnotowano trend w kierunku poprawy oceny jakości życia w wizualnej skali analogowej (VAS), jednak w grupie stosującej nivolumab poprawa jakości życia w skali VAS nie była istotna klinicznie.

Nie odnaleziono badań porównujących nivolumab z brakiem aktywnego leczenia (przy równoczesnym stosowaniu najlepszej terapii wspomagającej, BSC). Można jednak przyjąć, że różnica pomiędzy tymi dwoma

grupami byłyby nie mniejsza niż różnica zaobserwowana w badaniu CheckMate 141 dla porównania niwolumabu z terapią standardową (patrz Rozdz. 6 niniejszego opracowania). Ponadto w opracowaniu OT.422.4.2019 przedstawiono wyniki skuteczności BSC w badaniu Machiels 2011 dotyczącym terapii pacjentów z przerzutowym lub nawracającym płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi. Mediana OS w ramieniu BSC wyniosła 5,2 miesiąca, a mediana PFS wyniosła 8,4 tygodnia.

Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa komparatora dodatkowego – pembrolizumabu przedstawiono w raporcie OT.422.4.2019 na podstawie badania rejestracyjnego Keynote 040 (publikacja Cohen 2018), dotyczącego leczenia 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. Mediana przeżycia całkowitego pacjentów w grupie pembrolizumabu wyniosła 8,4 miesiąca, a w grupie stosujących terapię standardową – 6,9 miesiąca.

Bezpieczeństwo

W badaniu CheckMate 141 odnotowano 2 zgony w grupie niwolumabu oraz 1 zgon w grupie standardowej terapii związane z zastosowanym leczeniem. Po 24 miesiącach w grupie pacjentów leczonych niwolumabem zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) odnotowano u 61,9%. Ciężkie TRAE odnotowano w tej grupie u 17%, a TRAE st. 3 lub 4 ogółem u 36% pacjentów. W grupie niwolumabu najczęściej odnotowywano zdarzenia niepożądane z grupy skórnych (41%), zmęczenie (37%), nudności (22%), zdarzenia niepożądane z grupy endokrynologicznych (22%) oraz związanych z układem pokarmowym (20%).

Wpływ na wydatki NFZ

Cena netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego Opdivo (fiolka 4 ml, 10 mg/ml) wskazana we wniosku wynosi ████████ PLN (cena hurtowa brutto: ████████ PLN). Koszt netto wnioskowanej terapii dla jednego pacjenta (dawka 240 mg w 14-dniowych cyklach, 3 cykle) wyniesie zatem ████████ PLN (████████ PLN brutto). Koszt ten jest niższy od kosztu wyliczonego na podstawie obwieszczenia MZ oraz nieco wyższy od kosztu wyliczonego na podstawie komunikatu DGL.

Zgodnie z danymi NFZ pacjenci z historią leczenia zgodną z wnioskiem załączonym do zlecenia MZ będą stanowić pojedyncze przypadki. W związku z czym podane powyżej koszty ocenianej technologii lekowej stanowią wydatki wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL.

Oszacowane wydatki płatnika publicznego na refundację produktu leczniczego Opdivo dla pojedynczego pacjenta z analizowanej populacji są zbliżone do szacunkowych kosztów komparatora dodatkowego - pembrolizumabu (Keytruda) przy uwzględnieniu cen z DGL.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 05.04.2019 r., znak PLD.46434.1875.2019.1.AK (data wpływu do AOTMiT 15.04.2019 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 (nivolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 40 mg (fiolka 4 ml, 10 mg/ml) we wskazaniu: rak trójkąta zatrzonowcowego (ICD-10: C06.2 – nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części jamy ustnej – przestrzeń zatrzonowa). Dodatkowo we wniosku załączonym do zlecenia MZ zawarto informację, że wniosek dotyczy leczenia raka płaskonabłonkowego rogowaciejącego u pacjenta, u którego zastosowano leczenie operacyjne oraz chemioterapię taksanami oraz pochodnymi cisplatyny. Pismem znak PLD.46434.1875.2019.3.AK z dnia 23.04.2019 r. (data wpływu do AOTMiT 6.05.2019 r.) doprecyzowano, że zlecenie dotyczy populacji pacjentów dorosłych.

Biorąc pod uwagę powyższe można stwierdzić, że wnioskowane wskazanie mieści się we wskazaniu zarejestrowanym, tj.: płaskonabłonkowy rak głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych.

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

W 2018 roku przedmiotem oceny Agencji było zastosowanie nivolumabu w leczeniu płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła lub krtani postępującego podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny (AWA nr OT.4331.6.2018, zlecenie nr 44/2018 w BIP Agencji). Ocena została przeprowadzona w związku z postępowaniem administracyjnym MZ dotyczącym wniosku o objęcie refundacją produktów leczniczych Opdivo (nivolumab) w ramach programu lekowego: „Nivolumab 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)”. Lek w czerwcu 2018 r. otrzymał pozytywną rekomendację zarówno Rady Przejrzystości (SRP 57/2018 z dnia 11 czerwca 2018 r.) jak i Prezesa AOTMiT (REK 56/2018 z dnia 11 czerwca 2018r.) pod warunkiem pogłębienia mechanizmu podziału ryzyka zaproponowanego przez wnioskodawcę.¹ Argumentem uzasadniającym finansowanie technologii medycznej jest zdaniem Rady Przejrzystości fakt, iż *badania kliniczne dobrej jakości wskazują na przedłużenie przeżycia całkowitego u pacjentów leczonych nivolumabem, względem klasycznej chemioterapii, przy lepszym profilu bezpieczeństwa.*

Wspomniany program lekowy nie jest refundowany. Wniosek RDTL poddany niniejszej ocenie dotyczy wskazania mieszczącego się w obrębie wskazań ujętych w powyższym programie lekowym, natomiast nie wiadomo, czy pacjent, którego dotyczy wniosek RDTL, spełniłby kryteria włączenia do programu, w przypadku podjęcia przez MZ decyzji o jego refundacji (m.in. kryterium dotyczące stopnia sprawności wg skali WHO/ECOG).

Ponadto w latach 2017–2019 lek Opdivo był oceniany w ramach RDTL w innych wskazaniach, mieszczących się w obrębie zarejestrowanego wskazania: płaskonabłonkowy rak głowy i szyi. Zlecenia MZ dotyczyły oceny terapii lekiem Opdivo w następujących wskazaniach:

- nowotwór złośliwy umiejscowień innych, niedokładnie określonych - głowa, twarz, szyja (ICD-10: C76.0), zlecenie nr 188/2018 w BIP Agencji,
- rak płaskonabłonkowy gardła dolnego (ICD-10 C12.0), zlecenie nr 113/2018 w BIP Agencji,
- rak płaskonabłonkowy nosogardła (ICD-10: C11.8), zlecenie nr 114/2018 w BIP Agencji,
- rak płaskonabłonkowy gardła (ICD-10: C14.0), zlecenie nr 115/2018 w BIP Agencji,
- rozsziany rak języka (ICD-10: C02.8) - przerzuty do skóry klatki piersiowej i węzłów chłonnych szyi zlecenie nr 23/2019 w BIP Agencji,
- rak migdałka podniebiennego (ICD-10: C09.0) - rozsiew do płuc, zlecenie nr 188/2018 w BIP Agencji,
- rak języka (ICD-10: C01), zlecenie nr 4/2019 w BIP Agencji,
- wtórny nowotwór złośliwy płuc (ICD-10: C78.0) u pacjenta z pierwotnym rozpoznaniem nowotwór złośliwy nasady języka (ICD 10: C01), zlecenie nr 3/2019 w BIP Agencji.

¹ [REDACTED]

Opinie Rady Przejrzystości jak i rekomendacje Prezesa AOTMiT dotyczące leczenia ww. wskazaniach były pozytywne, jedynie we wskazaniu rak nosogardła (C11.8) rekomendacja była negatywna (Opinia Prezesa AOTMiT nr 26/2018 z dnia 18 lipca 2018, Opinia RP nr 181/2018 z dnia 16 lipca 2018 r.). Uzasadnienia rekomendacji pozytywnych oparte były na korzystnych wynikach badania Checkmate 141 oceniającego stosowanie niwolumabu w porównaniu z klasyczną chemioterapią w nawrotowych bądź przerzutowych nowotworach płaskonabłonkowych głowy i szyi. Z badania tego wykluczono pacjentów z rakami nosogardła, stąd negatywna rekomendacja w tym wskazaniu.

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

Definicja

Rak jamy ustnej jest to nieprawidłowy i nieprzerwany wzrost chorych komórek nabłonka umiejscowiony w jamie ustnej. Struktury jamy ustnej obejmują ruchomą część języka (2/3 przednie), dno jamy ustnej, błonę śluzową policzka oraz wyrostki, w których umieszczone są zęby (KRN). Rak jamy ustnej może dotyczyć: błony śluzowej jamy ustnej, górnego i dolnego grzbietu wyrostka zębodołowego, trójkąta zatrzonowcowego, podniebienia miękkiego i twardego oraz języka (NCCN 2019.1).

Lokalizacja poza obrębem ruchomej części języka i dna jamy ustnej lub błony śluzowej policzka jest stosunkowo rzadka. W przypadku lokalizacji w dnie jamy ustnej oraz wyrostków, w których umieszczone są zęby z racji miejsca, wcześniej dochodzi do zajęcia przez nowotwór kości żuchwy, co bardzo zmniejsza szanse wyleczenia. Przerzuty odległe występują stosunkowo rzadko, zwykle w zaawansowanym stadium choroby nowotworowej (KRN).

Etiologia i patogenez

Wśród raków jamy ustnej zdecydowanie najczęściej rozpoznawane są raki płaskonabłonkowe o różnym zróżnicowaniu, z przewagą pośredniego lub wysokiego stopnia zróżnicowania. Im wyższy stopień zróżnicowania, tym komórki nowotworu bardziej przypominają prawidłowe komórki oraz tkanki (KRN).

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)). (Opracowanie OT.422.4.2019)

Epidemiologia

Rak jamy ustnej należy do często występujących nowotworów narządów głowy i szyi. Dwukrotnie częściej chorują mężczyźni. Narastająca zachorowalność dotyczy osób po 50. roku życia, aczkolwiek nierzadkie są przypadki zachorowań w młodszych grupach wiekowych (KRN). Natomiast wnioskowane wskazanie, tj. rak trójkąta zatrzonowcowego, jest rozpoznawane stosunkowo rzadko. Oszacowana na podstawie danych NFZ liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: C06.2 – nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części jamy ustnej – przestrzeń zatrzonowa, wynosiła w 2016 r. 242 pacjentów, a w 2017 r. 250 pacjentów.

Leczenie

Początkowym leczeniem chorych na raka jamy ustnej jest chirurgiczne wycięcie guza pierwotnego. Wskazania do uzupełniającej chirurgię radioterapii zależą od wyniku badania mikroskopowego guza usuniętego podczas operacji. Jeśli występują liczne przerzuty do węzłów chłonnych lub nowotwór przekracza torebkę węzła, celowe jest jednocześnie uzupełniające napromienianie z chemioterapią. U chorych na raka jamy ustnej w I stopniu miejscowego zaawansowania nowotworu (średnica nacieku < 2 cm) bez widocznych przerzutów do węzłów chłonnych inną możliwą metodą zamiast chirurgii jest radioterapia śródtkankowa (brachyterapia) (KRN).

W przypadku znacznego miejscowego i/lub okolicznego zaawansowania nowotworu, uniemożliwiającego całkowite wycięcie chirurgiczne, u chorych w wysokim stopniu sprawności można podjąć próbę leczenia z zamiarem wyleczenia napromienianiem (samodzielnym lub równocześnie z chemioterapią). Należy jednak pamiętać o ryzyku znacznej reakcji popromiennej okolicy napromienianej (KRN).

Rokowanie

Rokowanie w przypadku raka jamy ustnej jest uzależnione od pierwotnego stopnia zaawansowania. U chorych na raka we wczesnym stopniu zaawansowania spodziewany odsetek wieloletnich wyleczeń waha się od 60 do 90%. W przypadkach bardziej zaawansowanych 5-letnie przeżycia całkowite wynoszą od 20 do 50%. U chorych niekwalifikujących się do leczenia radykalnego rokowanie jest bardzo złe, a przeżycia 5-letnie nie przekraczają 5% (Opracowanie OT.422.4.2019).

Według opinii eksperckich przedstawionych w opracowaniu OT.422.4.2019 dotyczącym zastosowania leku Opdivo w ramach RDTL w leczeniu raka języka (nowotworu należącego do nowotworów jamy ustnej –

podobnie jak wskazanie będące przedmiotem niniejszej oceny): *pacjenci cierpiący na płaskonabłonkowego raka w regionie szyi i głowy, w tym raka języka, po wyczerpaniu wszystkich możliwych do zastosowania w tym wskazaniu finansowanych technologii medycznych mają bardzo złe rokowanie*. Eksperti, których stanowiska przedstawiono w opracowaniu OT.422.4.2019, szacowali medianę czasu przeżycia pacjentów na 3 do 6 miesięcy.

Źródło: KRN, NCCN 2019.1, Opracowanie Opdivo OT.422.4.2019

4.2. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. 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
Kod ATC	L01XC17, leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
Substancja czynna	Nivolumab
Wnioskowane wskazanie	rak trójkąta zatrzonowcowego (ICD-10: C06.2)
Dawkowanie*	240 mg co 14 dni we wlewie 30 min.
Droga podania	Produkt leczniczy OPDIVO jest przeznaczony tylko 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 mikrośrodkowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin. Nivolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie przyłączania 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, Opracowanie Opdivo OT.422.4.2019

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

4.3. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Pierwsze dopuszczenie do obrotu: 19.06.2015, EMA Dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu: 28.04.2017
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi:</u> Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych.</p> <p><u>Czerniak:</u> Opdivo w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych. W porównaniu do nivolumabu w monoterapii dłuższy czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) dla nivolumabu 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></p>

	<p>Opdivo w monoterapii jest wskazany do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych.</p> <p><u>Klasyczny chłoniak Hodgkina:</u></p> <p>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></p> <p>Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.</p>
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania.

Źródło: ChPL Opdivo, Opracowanie Opdivo OT.422.4.2019

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

5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek 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 opinię od eksperta klinicznego – prof. Sergiusza Nawrockiego.

W odniesieniu do wskazanych skutków następstw choroby prof. Nawrocki wskazał: niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba oraz obniżenie jakości życia, a także przedwczesny zgon.

Zapytany o istotność wnioskowanej technologii medycznej ekspert wskazał, że jest to technologia ratująca życie, zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi oraz prowadząca do poprawy zdrowia. Prof. Nawrocki wskazał, że choć niwolumab przedłuża życie, powoduje regresję zmian nowotworowych i poprawia jakość życia, to bardzo mało prawdopodobne jest by prowadził do całkowitego wyleczenia. Ekspert zaznaczył jednak, że nie można wykluczyć, że immunoterapia może powodować trwałą całkowitą odpowiedź i wyleczenie u niewielkiego odsetka leczonych.

6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

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. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 29.04.2019 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 14.1.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania.

Populacja: pacjenci z rakiem jamy ustnej².

Interwencja: niwolumab (Opdivo) podawany we wlewie w dawce 240 mg co 2 tygodnie.

Komparator: nie ograniczono.

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

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

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

6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1 badanie spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego – randomizowane badanie kliniczne Checkmate 141, porównujące efektywność niwolumabu z klasyczną chemioterapią (obejmującą metotreksat, cetuksymab lub docetaksel) w populacji pacjentów z nawrotowymi lub przerzutowymi nowotworami głowy i szyi, po niepowodzeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Oceniane wskazanie – rak trójkąta zatrzonowcowego, należące do nowotworów jamy ustnej, zawiera się we wskazaniu, którego dotyczyło badanie Checkmate 141, tj. nowotwory głowy i szyi. W badaniu Checkmate 141 wyodrębniono wyniki dla pacjentów z rakiem jamy ustnej jedynie dla przeżycia całkowitego (nie wyodrębniono wyników dla nowotworu umiejscowionego w przestrzeni zatrzonowej), dla pozostałych punktów końcowych przedstawiono wyniki dla całej populacji z badania. Należy jednak mieć na uwadze, że pacjenci z rakiem jamy ustnej stanowili blisko połowę populacji w badaniu. W badaniu nie podano informacji, czy wśród pacjentów byli pacjenci z rakiem trójkąta zatrzonowcowego.

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

² ze względu na stosunkowo rzadkie występowanie wnioskowanego wskazania, tj. raka trójkąta zatrzonowcowego (patrz Rozdz. 4.1 niniejszego opracowania), zdecydowano się przeprowadzić wyszukiwanie dowodów naukowych na nieco szerszą populację.

Tabela 3. Charakterystyka badania włączonego do analizy klinicznej

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Checkmate 141 NCT02105636 (Ferris 2018, Ferris 2016) <u>Źródło finansowania:</u> Bristol-Myers Squ bb	Wieloośrodkowe, randomizowane, badanie III fazy prowadzone w schemacie otwartym. Hipoteza: <i>superiority</i> <u>Interwencja:</u> Niwolumab 3 mg/kg m.c. infuzja co 2 tygodnie. ³ <u>Komparator:</u> Standardowa terapia w postaci monoterapii dobierana przez lekarza: - metotreksat: 40-60 mg/m ² raz na tydzień lub - docetaksel: 30-40 mg/m ² raz na tydzień lub - cetuksymab: pierwsza dawka 400 mg/m ² , kolejne: 250 mg/m ² raz na tydzień <u>Okres obserwacji:</u> <ul style="list-style-type: none"> 51 miesięcy 	<u>Główne kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> histologicznie potwierdzony nawrotowy lub przerzutowy rak głowy lub szyi (jamy ustnej, gardła, krtani) pochodzenia nabłonkowego, w stopniu zaawansowania III lub IV, niepodatny na terapię miejscową (chirurgia lub radioterapia (RT) z lub bez chemioterapii), progresja lub wznowa guza w ciągu 6 miesięcy od ostatniej dawki leczenia platyną jako 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 14.3) za pomocą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego, możliwość oznaczenia ekspresji PD-L1, wcześniejsza RT radykalna zakończona na 4 tyg. przed podaniem badanego leku, RT paliatywna na 2 tygodnie przed randomizacją, terapia immunosupresantami zakończona na 2 tygodnie przed rozpoczęciem udziału w badaniu, <u>Główne kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> aktywne przerzuty do mózgu lub opon mózgowych, histologicznie potwierdzony nawrót lub przerzuty do nosowej części gardła i ślinianek lub nowotwór pochodzenia nienabłonkowego, nowotwór złośliwy w ciągu ostatnich 3 lat (z wyjątkiem miejscowych nowotworów, które zostały wyleczone), aktywna lub podejrzewana choroba autoimmunologiczna (za wyjątkiem bielactwa, cukrzycy typu I, resztkowej niedoczynności tarczycy wymagającej wyłącznie leczenia hormonalnego, łuszczycy niewymagającej leczenia systemowego lub stanów które nie powinny się objawiać bez zewnętrznych aktywatorów), pacjenci wymagający leczenia systemowego kortykosteroidami lub innymi immunosupresantami na 12 dni przed rozpoczęciem badania, wcześniejsza terapia anty-PD-1 anty-PD-L1, anty-PD-L2, anty-CTLA-4 lub innymi przeciwciałami lub lekami wpływającymi na kostymulację komórek T lub szlaki punktów kontroli immunologicznej. <u>Liczba pacjentów:</u> 361 Grupa niwolumabu: 240 Grupa terapii standardowej: 121.	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS). <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS), odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. objective response rate, ORR) czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, jakość życia, bezpieczeństwo.

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

³ Dawkowanie zbliżone do dawkowania zarejestrowanego (i podanego we wniosku RDTL), tj. 240 mg co dwa tygodnie. Badanie CheckMate 141 jest badanie rejestracyjnym dla leku Opdivo, w oparciu o które określono dawkowanie w ChPL w płaskonabłonkowym raku głowy i szyi.

W badaniu CheckMate 141 umiejscowienie pierwotnego guza było w:

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

Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i ograniczenia analizy

Analicyści Agencji zidentyfikowali następujące ograniczenia analizy oraz włączonych badań:

- Nie odnaleziono badań, w których niwolumab stosowano wyłącznie w populacji pacjentów z rakiem trójkąta zatrzonowcowego, w związku z czym do AKL włączono badanie kliniczne CheckMate 141 dotyczące szerszej populacji – pacjentów z zaawansowanymi nowotworami głowy i szyi, po niepowodzeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny. W badaniu tym nie wskazano odsetka pacjentów z rakiem trójkąta zatrzonowcowego, jednakże u 45% pacjentów uczestniczących w badaniu w ramieniu niwolumabu oraz u 55% w grupie kontrolnej pierwotny nowotwór umiejscowiony był w jamie ustnej.
- Nie odnaleziono badań, w których porównano by bezpośrednio wnioskowaną technologię z komparatorem, tj. brakiem aktywnego leczenia (przy równoczesnym stosowaniu najlepszej terapii wspomagającej, BSC). W badaniu CheckMate 141 niwolumab porównano z chemioterapią jednym z leków: metotreksat, docetaksal lub cetuksymab, które nie stanowią technologii alternatywnej dla niwolumabu w niniejszej analizie (patrz Rozdz. 11 niniejszego opracowania). Można jednak przyjąć, iż różnica w efekcie klinicznym między niwolumabem a brakiem aktywnego leczenia (przy równoczesnym stosowaniu BSC) byłaby nie mniejsza niż uzyskana pomiędzy grupami badania CheckMate 141.
- W badaniu Checkmate 141 związek działań niepożądanych z przyjmowanym leczeniem oceniany był przez badaczy, przy czym nie odnaleziono informacji odnośnie sposobu oceny tego związku;
- W badaniu Checkmate 141 znacznemu zmniejszeniu uległa liczebność grup, w której oceniano jakość życia ze względu na utratę pacjentów z badania (np.: w 9. tygodniu obserwacji dla skali EORTC QLQ-C30 w grupie niwolumabu liczba pacjentów wynosiła odpowiednio 105 osób, a w 21. – 34 osoby), w związku z czym analiza jakości życia w najdłuższym okresie obserwacji była przeprowadzona z wykorzystaniem danych uzyskanych z ograniczonej liczebności pacjentów i jej wyniki należy interpretować z ostrożnością.

Jakość badania CheckMate 141 analicyści 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 4. 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

Źródło: Opracowanie nr OT.422.4.2019

Wyniki skuteczności

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

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

Istotne klinicznie punkty końcowe

Przeżycie całkowite

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

Spośród 108 pacjentów leczonych niwolumabem z pierwotnym umiejscowieniem nowotworu w jamie ustnej okres 2 lat przeżyło 13 pacjentów (w całkowitej populacji badania w ramieniu niwolumabu – z 240 pacjentów okres 2 lat przeżyło 37 pacjentów.)

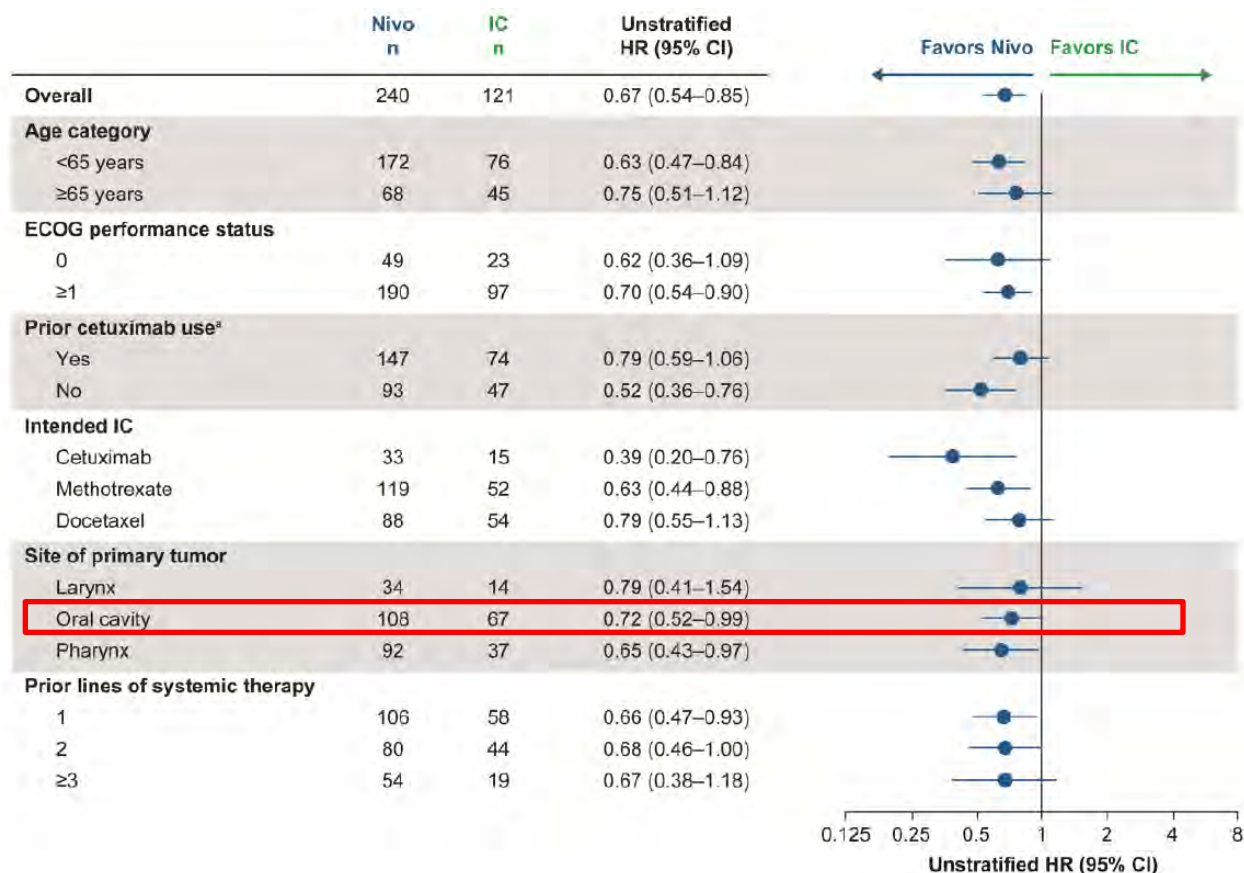
Tabela 5. Wyniki analizy skuteczności – przeżycie całkowite (OS) w badaniu CheckMate 141 (wg Ferris 2018)

Punkt końcowy	Populacja	Niwolumab		Standardowa terapia		HR (95%CI)
		N	Mediana (95%CI)	N	Mediana (95%CI)	
OS (mies.)	rak jamy ustnej	108	bd	67	bd	0,72 (0,52; 0,99)
	rak głowy lub szyi (jamy ustnej, gardła, krtani)	240	7,7 (5,7; 8,8)*	121	5,1 (4,0; 6,2)*	0,67 (0,54; 0,85)

*dla okresu obserwacji 24 mies.

Ponadto terapia niwolumabem skutkowała IS 33% redukcją ryzyka zgonu w całej populacji pacjentów z rakiem narządów głowy i szyi w porównaniu z chemioterapią stosowaną z wyboru lekarza (HR=0,67). Mediana przeżycia całkowitego pacjentów leczonych niwolumabem wyniosła 7,7 miesiąca, natomiast stosujących terapię standardową – 5,1 miesiąca. Po 24 miesiącach obserwacji współczynnik przeżycia całkowitego wyniósł 16,9% w grupie niwolumabu i 6,0% w grupie kontrolnej.

Rysunek 1. Wyniki analizy skuteczności – przeżycie całkowite (OS) w poszczególnych subpopulacjach badania CheckMate 141 (wg Ferris 2018 Supplementary Appendix)



Jakość życia (wg opracowania OT.422.4.2019)

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

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

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

EORTC QLQ C30

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

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

Tabela 6. 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[^]	-2,6 (26,9)	9,5 (25,2)
Spadek apetytu[^]	-3,4 (32,3)	9,5 (41,8)
Zaparcia[^]	-8,5 (29,3)	4,8 (12,6)
Biegunka[^]	1,7 (15,2)	0,0 (0,0)

* dodatnie wartości zmian oznaczają poprawę wyników, a ujemne pogorszenie

[^] ujemne wartości zmian oznaczają poprawę wyników, a dodatnie pogorszenie

EORTC QLQ-H&N35

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

W 21. tygodniu w grupie niwolumabu zaobserwowano istotne klinicznie pogorszenie w porównaniu do stanu wyjściowego w zakresie suchości jamy ustnej, z kolei poprawę odnotowano w domenach obejmujących

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

Tabela 7. 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)
Poczucie bycia chorym	-5,0 (23,3)	9,5 (31,7)
Stosowanie leków przeciwbólowych	-15,4 (48,9)	-28,6 (48,8)
Stosowanie suplementów odżywczych	2,6 (49,3)	14,3 (69,0)
Stosowanie cewnika do karmienia	-5,3 (32,4)	-14,3 (37,8)
Utrata wagi	-12,8 (52,2)	-14,3 (90,0)
Wzrost wagi	2,6 (53,7)	0,0 (0,0)

EQ-5D-3L

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

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

Tabela 8. 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 9. 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)

Parametr	Niwolumab N=48	Standardowa terapia N=7
	n (%)	n (%)
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) (wg opracowania OT.422.4.2019)

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

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

*czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu

Odpowiedź na leczenie według kryteriów RECIST 1.1.

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

Tabela 11. 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 14.3)

** odpowiedź obiektywna stanowiła sumę odpowiedzi całkowitych i częściowych

^oszacowanie własne analityków Agencji

Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie (wg opracowania OT.422.4.2019)

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 12. 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

7. Bezpieczeństwo stosowania

Zgony (wg opracowania OT.422.4.2019)

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

Tabela 13. Wyniki analizy bezpieczeństwa – zgony związane ze zastosowanym leczeniem odnotowane w badaniu Checkmate 141

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

[^]oszacowanie własne analityków Agencji, źródło: Opracowanie nr OT.422.4.2019

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 14. 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, źródło: Opracowanie nr OT.422.4.2019

Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem stopnia 3 lub 4

W badaniu CheckMate 141 po minimum 24 miesiącach obserwacji odnotowano statystycznie istotne (IS) mniejsze ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia 3. lub 4. ogółem (RR=0,41, p<0,01) oraz anemii stopnia 3. lub 4 (RR=0,24; p=0,04). Większość TRAE stopnia 3-4 wystąpiło w trakcie pierwszych 6 miesięcy terapii. W grupie niwolumabu TRAE stopnia 3-4 raportowano u 19,5% pacjentów w pierwszych 6. miesiącach leczenia, 2,5% pacjentów w okresie od 6. do 12. miesiąca leczenia oraz u 1,7% pacjentów po 12. miesiącach leczenia. Szczegóły dotyczące TRAE stopnia 3-4 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. 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 w opracowaniu OT.422.4.2019

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.

7.1. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

ChPL Opdivo

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

małopłytkowość, niedokrwistość, hiperkalcemia, hiperkaliemia, hipokaliemia, hipomagnezemia oraz hiponatremia.

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

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL Opdivo

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

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

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

Należy trwale przerwać stosowanie niwolumabu, w przypadku:

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

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

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

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

WHO:

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

Tabela 16. 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	9543
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	5759
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	5257
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	5057
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	4023
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	3312
Zakażenia i zarażenia	3052
Zaburzenia układu nerwowego	2964
Badania	2900
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	2712
Zaburzenia endokrynologiczne	2547
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	2379
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	1848
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	1546
Zaburzenia serca	1322
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	1316
Zaburzenia naczyń	985
Zaburzenia psychiczne	762
Choroby oczu	720
Chirurgiczne i medyczne zabiegi	528
Zaburzenia układu immunologicznego	455
Zaburzenia ucha i błędnika	165
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	111
Funkcjonowanie społeczne	49
Kwestie związane z produktem	29
Choroby wrodzone, rodzinne i genetyczne	21
Zaburzenia w czasie ciąży, porodu i okresu okołoporodowego	19

Źródło: baza Vigibase (<http://www.vigiaccess.org/>), dostęp 08.05.2019

URPL

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

EMA

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 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., PRAC meeting 12-15 marca 2019 r.), rogowiaka kolczystokomórkowego (PRAC meeting 11-14 czerwca 2018 r.), pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych (PRAC meeting 14-17 maja 2018 r.).

FDA

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

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

8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

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

Tabela 17. 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
Źródło: EPAR Opdivo

9. Konkurencyjność cenowa

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej. Warto zauważyć, że wyliczenia podane na podstawie komunikatu DGL mogą, ale nie muszą odzwierciedlać całkowitego instrumentem dzielenia ryzyka (RSS). Mimo to, należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i ust 2 ustawy o świadczeniach, w przypadku, gdy zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z RSS, jeżeli został zawarty.

Tabela 18. Koszty terapii niwolumabem wg cen na podstawie Obwieszczenia MZ, komunikatu DGL oraz cen podanych we wniosku

Źródła danych	Cena netto leku za opakowanie jednostkowe [PLN] ^A	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN] ^B	Koszt (3 cykli terapii – 6 tygodni) [PLN]
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████	██████████	██████████
według obwieszczenia MZ z dnia 30.04.2019	2 366,24	2 683,32	48 299,76 (brutto)
według komunikatu DGL za styczeń 2019	1 419,74	1 609,99	28 979,77 (brutto)

^A rozumiana jako cena zbytu netto

^B z uwzględnieniem VAT (8%) i marży hurtowej (5%)

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 cykli terapii (6 tygodni) wynosi: ██████████ Koszt ten jest niższy od kosztu wyliczonego na podstawie obwieszczenia MZ oraz nieco wyższy od wyliczonego na podstawie komunikatu DGL.

Jako terapię alternatywną dla niwolumabu przyjęto brak aktywnego leczenia (przy równoczesnym stosowaniu najlepszej terapii wspomagającej (BSC). Biorąc pod uwagę zindywidualizowane i zależne od sytuacji klinicznej postępowanie w ramach BSC, w niniejszym raporcie odstąpiono od szacowania kosztów BSC.

Jako dodatkowy komparator, jedynie dla subpopulacji pacjentów z ekspresją PD L1 z TPS \geq 50% w tkance nowotworowej, przyjęto produkt leczniczy Keytruda (pembrolizumab). Zalecana dawka w leczeniu płaskonabłonkowego raka szyi i głowy wynosi 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 na podstawie cen z Obwieszczenia MZ z dnia 30 kwietnia 2019 r. jest taki sam, a na podstawie cen z komunikatu DGL z kwietnia 2019 r. za styczeń 2019 r. koszt ten jest zbliżony. Koszt 3 cykli (tj. 9 tygodni) terapii pembrolizumabem wynosi dla jednego pacjenta 96 568,74 PLN przy uwzględnieniu cen z ww. Obwieszczenia MZ oraz 41 559,91 PLN (dla prezentacji leku w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji o stężeniu 25 mg/ml w fiolce o objętości 4 ml) przy uwzględnieniu cen z ww. komunikatu DGL. Koszt terapii pembrolizumabem trwającej 6 tygodni, co odpowiada 2 cyklom, wynosi odpowiednio 64 379,16 PLN (Obw. MZ) i 27 706,61 PLN (DGL).

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

Zgodnie ze zleceniem MZ (pismo z dn. 5.04.2019, znak: PLD.46434.1875.2019.1.AK) wniosek o refundację niwolumabu w ramach RDTL dotyczy pacjenta po leczeniu operacyjnym oraz chemioterapii taksanami i pochodnymi platyny. Do czasu zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od ekspertów klinicznych, w związku z czym oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL, możliwe jest jedynie w oparciu o dane NFZ.

Zgodnie z danymi NFZ za okres styczeń 2016 – sierpień 2018, co roku leczonych jest ok. 250 pacjentów z rozpoznaniem C06.2. Spośród nich pochodnymi platyny leczonych było łącznie 4 pacjentów (po jednym pacjencie w 2016 i 2017 roku, dwóch pacjentów w 2018 roku), z czego tylko jeden pacjent leczony był dodatkowo taksanami (w 2018 roku). W związku z powyższym należy przyjąć, że pacjenci z historią leczenia zgodną z wnioskiem załączonym do zlecenia MZ będą stanowić pojedyncze przypadki. Dodatkowo w opinii eksperta otrzymanej przez Agencję, prof. Nawrocki wskazał, iż trudno oszacować liczebność populacji ze względu na *brak szczególnych danych dla polskiej populacji chorych, którzy mogliby skorzystać z nivolumabu*. Ekspert stwierdził, że populacja będzie wynosić nie więcej niż kilkudziesięciu chorych rocznie.

Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 6 niniejszego opracowania.

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

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 30.04.2019 r. W wyniku wyszukiwania odnaleziono cztery wytyczne kliniczne, w tym jedno polskie. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej (wg opracowania OT.422.4.2019)

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

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>NCCN 2019.1 (USA) Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Rekomendacje dotyczą płaskonabłonkowych nowotworów narządów głowy i szyi (nie przedstawiono terapii zalecanych wyłącznie w leczeniu nowotworów nosogardła)</p> <p>Tam, gdzie nie podano inaczej siłę rekomendacji określono na 2A.</p> <p>W terapii raka nieresekcyjnego oraz nawrotów i przerzutów (w przypadku braku możliwości przeprowadzenia operacji lub radioterapii) w I linii leczenia zaleca się następujące opcje terapeutyczne:</p> <p><u>leczenie skojarzone:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> o cisplatyna lub karboplatyna/5-fluorouracyl (5-FU)/cetuksymab [siła zaleceń 1] (oprócz raka nosogardła), o cisplatyna lub karboplatyna/docetaksel lub paklitaksel, o cisplatyna/cetuksymab (oprócz raka nosogardła), o cisplatyna/5-FU, o cisplatyna lub karboplatyna/docetaksel/cetuksymab (oprócz raka nosogardła), o cisplatyna lub karboplatyna/paklitaksel/cetuksymab (oprócz raka nosogardła). <p><u>monoterapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> o cisplatyna, o karboplatyna, o paklitaksel, o docetaksel, o 5-fluorouracyl, o Metotreksat, o cetuksymab (nie w raku nosogardła), o kapecytabina, <p>W II lub dalszych liniach leczenia zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> o terapie skojarzone zalecane w I linii leczenia, o monoterapie zalecane w I linii leczenia, o niwolumab (w nowotworach innych niż nosogardła, w przypadku progresji choroby podczas lub po chemioterapii opartej na związkach platyny) [siła zaleceń 1], o pembrolizumab: <ul style="list-style-type: none"> o w nowotworach innych niż nosogardła, w przypadku progresji choroby podczas lub po chemioterapii opartej na związkach platyny, o w nowotworach nosogardła, wcześniej leczonych, PD-L1 pozytywnych nawrotowych lub przerzutowych [siła zaleceń 2B], o afatynib (w nowotworach innych niż nosogardła, w przypadku progresji choroby podczas lub po chemioterapii opartej na związkach platyny) [siła zaleceń 2B]. <p><u>Siła zaleceń:</u></p> <p>1 – <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 2018* (Wielka Brytania) Konflikt interesów: brak konfliktu interesów</p>	<p>Rekomendacje dotyczą nowotworów górnych dróg oddechowych i pokarmowych</p> <p>W przypadku płaskonabłonkowego raka jamy ustnej we wczesnym stadium choroby zaleca się leczenie chirurgiczne.</p> <p><i>Nie podano informacji o sile zaleceń.</i></p>
<p>EHNS–ESMO–ESTRO 2010 Konflikt interesów: część autorów zgłosiła konflikt interesów</p>	<p>Wtyczne dotyczą diagnozy, leczenia i obserwacji pacjentów z nowotworami płaskonabłonkowymi głowy i szyi</p> <p>Strategia leczenia</p> <p>Leczenie zależy od umiejscowienia guza pierwotnego i jego zasięgu. We wczesnym stadium choroby (I-II) zarówno chirurgia zachowawcza jak i radioterapia (zewnętrzna radioterapia lub brachyterapia) dają podobne rezultaty kontroli miejscowej choroby (zalecenie oparte na badaniach retrospektywnych). Nowoczesna radioterapia powinna obejmować radioterapię konformalną 3D lub radioterapię z dynamiczną modulacją dawki (IMRT, ang. intensity-modulated radiation therapy).</p> <p>Standardowe opcje leczenia miejscowo zaawansowanego NPGS (stadium III-IV) obejmują: operację z rekonstrukcją i pooperacyjną radioterapią, a u pacjentów, u których stwierdzono podczas operacji cechy wysokiego ryzyka, pooperacyjną chemioradioterapię pochodną platyny [I, A]. U pacjentów nieresekcyjnych standardową terapią jest chemioradioterapia [I, A]. Radioterapia z jednoczesnym podawaniem cetyksumabu wykazała wyższy wskaźnik odpowiedzi, dłuższe przeżycie bez progresji choroby (ang. disease-free progression) i dłuższe przeżycie całkowite OS w porównaniu z radioterapią [II, B].</p> <p>Miejscowy, regionalny lub przerzutowy nawrót choroby</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>W wybranych przypadkach miejscowego nawrotu choroby, operacja lub ponowna radioterapia może być rozważona. Dla większości pacjentów standardową terapią jest chemioterapia paliatywna. Terapia pierwszej linii w przypadku nawrotu u pacjentów w dobrym stanie sprawności (ang. fit) powinna uwzględniać skojarzenie cetuksymabu z cisplatyną lub karboplatiną z 5-fluorouracylem. Terapia taka skutkuje dłuższym przeżyciem niż monoterapia 5-fluorouracylem [II, A]. U pacjentów, u których tolerancja polichemioterapii jest mała należy stosować monochemioterapię. Cotygodniowo podawany metotreksat można uznać za akceptowalną terapię [I, A]. Ponieważ nie ma porównania między taksanami i metotreksatem w monoterapii, trudno jest stwierdzić, czy taksany są użyteczne w tym wskazaniu. Monoterapia cetuksymabem ma korzystny profil bezpieczeństwa oraz aktywność porównywalną z monoterapią metotreksatu.</p> <p><i>Poziom dowodów (I-V) i stopień rekomendacji (A-D) zastosowano zgodnie z American Society of Clinical Oncology. Stwierdzenia bez nawiasów uznano za standard praktyki klinicznej.</i></p> <p><i>Poziomy dowodów:</i></p> <p><i>I - Dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby; dobra jakość metodologiczna (niski potencjał błędu) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności</i></p> <p><i>II - Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędu (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>Siła 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 wynikiem, generalnie niezalecane</i></p> <p><i>E - Mocne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnym wynikowi, zdecydowanie niezalecane</i></p>

* W 2017 r NICE wydał rekomendację refundacyjną dla niwolumabu. 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:

- progresja choroby nastąpiła w ciągu 6 miesięcy od podania ostatniej dawki chemioterapii;
- stosowanie niwolumabu zostanie przerwane po 2 latach ciągłego leczenia lub wcześniej w przypadku wystąpienia progresji choroby;
- przestrzegane są warunki zawarte w porozumieniu dotyczącym dostępu do leczenia przed podjęciem ostatecznych decyzji o finansowaniu (ang. managed access agreement).

Skróty: 5-FU - 5-fluorouracyl, CH - chemioterapia, CRTH – chemioradioterapia, CTH – chemioterapia, ECOG - skala oceny pacjentów onkologicznych, EHNS – European Head and Neck Society, EORTC - European Organisation for Research and Treatment of Cancer, ESMO - European Society for Medical Oncology, NPGS - nowotwór płaskonabłonkowy głowy i szyi, OS –przeżycie całkowite (ang. overall survival), RCT - randomizowane badanie kliniczne, RT– radioterapia, WHO - światowa organizacja zdrowia

W ogólnoeuropejskich wytycznych EHNS–ESMO–ESTRO 2010 dotyczących nowotworów płaskonabłonkowych głowy i szyi wskazano, że w wybranych przypadkach pacjentów z miejscowym nawrotem choroby rozważona może być operacja lub ponowna radioterapia, jednakże dla większości pacjentów standardową terapią jest chemioterapia paliatywna (np.: cetuksymab z cisplatyną lub karboplatiną z 5-fluorouracylem, monoterapia jednym z powyższych leków, metotreksat).

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

Amerykańskie wytyczne NCCN 2019 w II lub kolejnej linii leczenia nieoperacyjnych, nawrotowych lub przerzutowych NPGS rekomendują monoterapię lekami stosowanymi w I linii leczenia lub terapię skojarzoną tymi lekami (cisplatyna, karboplatyna, paklitaksel, docetaksel, 5-fluorouracyl, metotreksat, cetuksymab, kapecytabina). Ponadto w II i dalszych liniach leczenia, w nowotworach innych niż nosogardła, w przypadku progresji choroby podczas lub po terapii opartej na związkach platyny rekomendowane oprócz niwolumabu (siła zaleceń 1) są pembrolizumab (siła zaleceń 2B) oraz afatynib (siła zaleceń 2B).

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

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

Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej

W Polsce refundowane we wskazaniu ICD-10 C06.2 (rak trójkąta zatrzonowcowego) są następujące substancje czynne: bleomycyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, docetaksel, doksorubicyna, etopozyd, fluorouracyl, ifosfamid, karboplatyna, metotreksat, paklitaksel, winkrystyna, winorelbina. Ponadto w ramach programu lekowego B.52 w I linii leczenia płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie refundowany jest cetuksymab.

W toku prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii ekspertów. Natomiast w opracowaniu OT.422.4.2019 dotyczący stosowania niwolumabu w raku języka eksperci kliniczni wskazali, że u pacjentów chorych na płaskonabłonkowego raka języka po radioterapii oraz chemioterapii pochodnymi platyny oraz po wyczerpaniu wszystkich możliwych do zastosowania w tym wskazaniu dostępnych technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych nie ma możliwości zastosowania w Polsce aktywnego leczenia. Eksperci wskazali, że u takich pacjentów możliwa jest tylko obserwacja i najlepsze leczenie wspomagające.

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

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej należy założyć, iż u pacjentów z populacji docelowej wykorzystano wszystkie możliwe do zastosowania refundowane technologie medyczne. Tym samym jako technologię alternatywną wobec ocenianej przyjęto brak aktywnego leczenia (przy równoczesnym stosowaniu najlepszej terapii wspomagającej, BSC) oraz jako komparator dodatkowy - pembrolizumab, z zastrzeżeniem, że jest on wskazany tylko u pacjentów z ekspresją PD-L1 \geq 50%.

Nie odnaleziono badań porównujących niwolumab z brakiem aktywnego leczenia (przy równoczesnym stosowaniu najlepszej terapii wspomagającej, BSC). Można jednak przyjąć, że różnica pomiędzy tymi dwoma grupami byłaby nie mniejsza niż różnica zaobserwowana w badaniu CheckMate 141 dla porównania niwolumabu z terapią standardową (patrz Rozdz. 6 niniejszego opracowania). Ponadto w opracowaniu OT.422.4.2019 przedstawiono wyniki skuteczności BSC w badaniu Machiels 2011 dotyczącym terapii pacjentów z przerzutowym lub nawracającym płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi. Mediana OS w ramieniu BSC wyniosła 5,2 miesiąca, a mediana PFS wyniosła 8,4 tygodnia.

Skuteczność dodatkowego komparatora, tj. pembrolizumabu, została przedstawiona w opracowaniu OT.422.4.2019 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. Zgodnie z powyższym opracowaniem mediana przeżycia całkowitego pacjentów leczonych pembrolizumabem wyniosła 8,4 miesiąca, natomiast stosujących terapię standardową – 6,9 miesiąca.

12. Opinie ekspertów

W toku prac nad niniejszym opracowaniem otrzymano odpowiedź od eksperta klinicznego – prof. Sergiusza Nawrockiego. Szczegółowe odpowiedzi eksperta zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Opinia eksperta klinicznego

Pytanie	Odpowiedź eksperta klinicznego
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w analizowanym wskazaniu	<i>Brak aktywnego leczenia. Możliwe tylko leczenie objawowe, które nie ma wpływu na nieuchronną progresję choroby nowotworowej bez aktywnego leczenia.</i>
Najtańsza technologia stosowana w Polsce w analizowanym wskazaniu	<i>Brak aktywnego leczenia.</i>
Technologia uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce w analizowanym wskazaniu	<i>Nivolumab. Uzasadnienie: W badaniu III fazy u chorych w dobrym stanie ogólnym istotne wydłużenie przeżycia oraz czasu do progresji, poprawa w zakresie jakości życia w porównaniu do monoterapii (metotrekat, docetaksel, cetuximab). Większy zysk z leczenia odnoszą chorzy z ekspresją PDL1>1% w tkance guza. Źródło: Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, Harrington K, Kasper S, Vokes EE, Even C, Worden F, Saba NF, Iglesias Docampo LC, Haddad R, Rordorf T, i in. (2016) Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. <i>N. Engl. J. Med.</i> 375(19):1856–1867</i>
Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce w analizowanym wskazaniu	<i>Uznawane w Polsce i na świecie wytyczne (np. NCCN) rekomendują Nivolumab. (Źródło: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf)</i>
Ocena skuteczności praktycznej przedmiotowej technologii medycznej	<i>Zmniejszenie ryzyka zgonu o 40% w grupie z ekspresją PDL1>1% prawie o połowę, wydłużenie mediany przeżycia z 4,6 do 8,7 miesiąca w grupie chorych z ekspresją PDL1>1%, istotna poprawa jakości życia.</i>
Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania przedmiotowej technologii medycznej	<i>Wysoka u chorych z dobrym i bardzo dobrym stanie ogólnym, nieokreślona u pozostałych chorych.</i>
Rokowanie pacjentów w analizowanym wskazaniu	<i>Bardzo złe, mediana przeżycia: 4-6 miesięcy.</i>
Najbardziej dotkliwe objawy, konsekwencje przedmiotowego schorzenia	<i>W zależności od indywidualnej sytuacji chorego:</i> <ul style="list-style-type: none"> • miejscowe: ból, problemy z połykaniem, mówieniem; • związane z lokalizacją zmian przerzutowych i ogólne: osłabienie, utrata masy ciała, kacheksja.

13. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne	
Ferris 2018	Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, Harrington K, Kasper S, Vokes EE, Even C, Worden F, Saba NF, Iglesias Docampo LC, Haddad R, Rordorf T. Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 2-year long-term survival update of CheckMate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression
Ferris 2016	Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, Harrington K, Kasper S, Vokes EE, Even C, Worden F, Saba NF, Iglesias Docampo LC, Haddad R, Rordorf T, i in. (2016) Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. <i>N. Engl. J. Med.</i> 375(19):1856–1867
Cohen 2018	Cohen EEW, Soulières D, Le Tourneau C, et al. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. <i>Lancet.</i> 2019 Jan 12;393(10167):156-167.
Machiels 2011	Jean-Pascal Machiels, Somasundaram Subramanian, Agnes Ruzsa, Gabor Repassy, Igor Lifi renko, Annika Flygare, Per Sørensen, Tina Nielsen, Steen Lisby, Paul M J Clement. Zalutumumab plus best supportive care versus best supportive care alone in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck after failure of platinum-based chemotherapy: an open-label, randomised phase 3 trial. Published Online March 7, 2011
Rekomendacje kliniczne	
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 2019.1	NCCN Guidelines Insights Head and Neck Cancers. Version 1.2019
NICE 2018	National Institute for Health and Care Excellence. Cancer of the upper aerodigestive tract: assessment and management in people aged 16 and over. NICE guideline Published: 10 February 2016. Updated June 2018.
PTOK 2013	Andrzej Kawecki, Sergiusz Nawrocki, Wojciech Golusiński, Urszula Grzesiakowska, Jacek Jassem, Romuald Krajewski, Włodzimierz Olszewski. Nowotwory nabłonkowe głowy i szyi. 2013
Pozostałe publikacje	
AWA Opdivo 2018	AOTMiT. Analiza weryfikacyjna leku Opdivo (nivolumab) we wskazaniu: leczenie płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła lub krtani postępującego podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny. OT.4331.6.2018 ; zlecenie nr 44/2018 w BIP Agencji : http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5433-44-2018-zlc
ChPL Opdivo	Charakterystyka produktu leczniczego Opdivo
ChPL Keytruda	Charakterystyka produktu leczniczego Keytruda
EPAR Opdivo	Opdivo (nivolumab). Przegląd wiedzy na temat leku Opdivo i uzasadnienie udzielenia Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w UE. Procedure No. EMEA/H/C/003985
EMA Opdivo	European Medicines Agency: Opdivo (nivolumab) https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo [dostęp: 14.01.2019 r.]
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów. Rak jamy ustnej. http://onkologia.org.pl/rak-jamy-ustnej/
OT.422.4.2019	Opdivo (nivolumab) we wskazaniu: rak języka (ICD-10: C01). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Nr: OT.422.4.2019. 24 stycznia 2019 r. http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5849-4-2019-zlc

14. Załączniki

14.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania 29.04.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Search Nivolumab[MeSH Terms]	1391
2	Search (#1[Title/Abstract] OR nivolumab[Title/Abstract] OR opdivo[Title/Abstract] OR BMS 936558[Title/Abstract] OR BMS-936558[Title/Abstract] OR BMS936558[Title/Abstract] OR ONO4538[Title/Abstract] OR ONO-4538[Title/Abstract] OR ONO 4538[Title/Abstract] OR MDX1106[Title/Abstract] OR MDX-1106[Title/Abstract] OR MDX 1106[Title/Abstract])	3046
3	Search Neoplasms[MeSH Terms]	3162054
4	Search (neoplasm*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract])	2587897
5	Search (#3 or #4)	3876489
6	Search mouth[MeSH Terms]	282368
7	Search oral[MeSH Terms]	282368
8	Search retromolar[MeSH Terms]	0
9	Search (oral* or mouth* or retromolar*)	949345
10	Search (#6 or #7 or #8 or #9)	1123018
11	Search (#5 and #10)	174565
12	Search (#2 and #11)	92

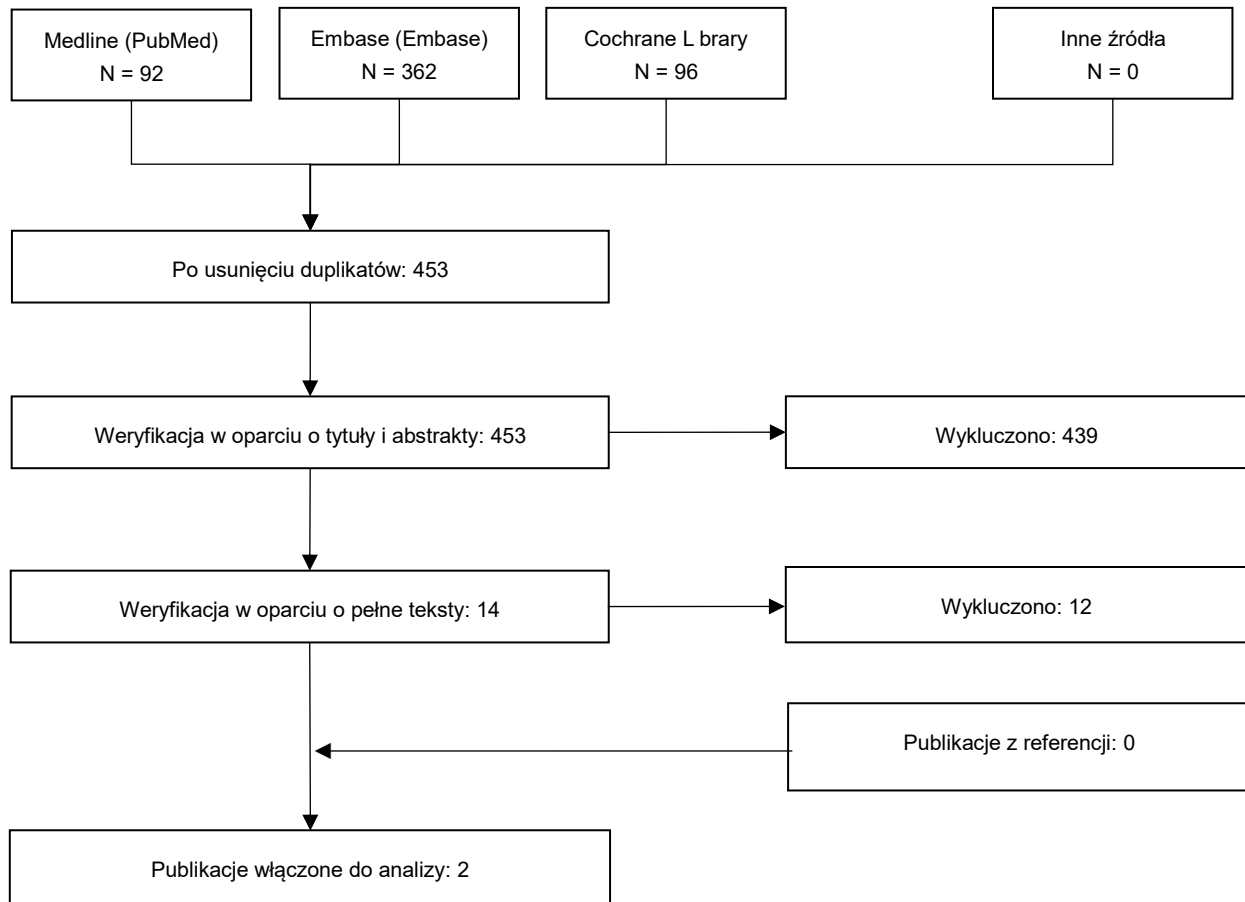
Tabela 22. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania 29.04.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp nivolumab/	11130
2	nivolumab.ab,kw,ti.	6728
3	opdivo.ab,kw,ti.	99
4	BMS 936558.ab,kw,ti.	142
5	BMS-936558.ab,kw,ti.	142
6	BMS936558.ab,kw,ti.	0
7	ONO4538.ab,kw,ti.	1
8	ONO-4538.ab,kw,ti.	113
9	ONO 4538.ab,kw,ti.	113
10	MDX1106.ab,kw,ti.	2
11	MDX-1106.ab,kw,ti.	32
12	MDX 1106.ab,kw,ti.	32
13	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	11639
14	exp neoplasm/	3274871
15	"neoplas*".ab,kw,ti.	325354
16	"tumor*".ab,kw,ti.	1490413
17	"cancer*".ab,kw,ti.	2048544
18	14 or 15 or 16 or 17 or 18	3960377
19	retromolar.ab,kw,ti.	860
20	"oral*".ab,kw,ti.	677347
21	"mouth*".ab,kw,ti.	68226
22	exp oral cavity/	13173
23	20 or 21 or 22 or 23	729041
24	19 and 24	159785
25	13 and 25	362

Tabela 23. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania 29.04.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	(nivolumab):ti,ab,kw	1185
2	(opdivo):ti,ab,kw	61
3	(BMS-936558):ti,ab,kw	94
4	(BMS 936558):ti,ab,kw	94
5	(BMS936558):ti,ab,kw	28
6	(ONO4538):ti,ab,kw	0
7	(ONO-4538):ti,ab,kw	51
8	(ONO 4538):ti,ab,kw	51
9	(MDX1106):ti,ab,kw	15
10	(MDX-1106):ti,ab,kw	12
11	(MDX 1106):ti,ab,kw	12
12	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11	1195
13	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	69451
14	(neoplas*):ti,ab,kw	73355
15	(tumor*):ti,ab,kw	60007
16	(tumour*):ti,ab,kw	11360
17	(cancer*):ti,ab,kw	142847
18	#13 or #14 or #15 or #16 or #17	190652
19	MeSH descriptor: [Mouth] explode all trees	9147
20	(retromolar*)	44
21	(oral*)	198987
22	(mouth*)	19691
23	#19 or #20 or #21 or #22	207950
24	#18 and #23	25542
25	#12 and #24	96

14.2. Diagram selekcji badań



14.3. 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 24. 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 25. 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)