



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Opdivo (niwolumab)
we wskazaniu: rak jamy ustnej (ICD-10: C04.0)
Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych

Nr: OT.422.48.2019

Data ukończenia: 10 lipca 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

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AIAT	Aminotransferaza alaninowa
ASCO	The American Society of Clinical Oncology
AspAT	Aminotransferaza asparaginianowa
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
BSC	Najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. confidence interval)
CR	Całkowita odpowiedź na leczenie (ang. complete response)
CTLA-4	Inhibitor immunologicznego punktu kontrolnego (ang. cytotoxic T cell antigen 4)
DGL	Departament Gospodarki Lekami NFZ
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
HPV	Wirus brodawczaka ludzkiego (ang. human papillomavirus)
HR	Hazard względny (ang. hazard ratio)
HuMAb	Ludzkie przeciwciało monoklonalne
IgG4	Immunoglobina G4
IS	Istotnie statystycznie
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r., poz. 2211)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
nd	Nie dotyczy
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NPGS	Nowotwór płaskonabłonkowy głowy i szyi
OR	Iloraz szans (ang. odds ratio)
ORR	Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. objective response rate)
OS	Przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PD-1	Receptor programowanej śmierci
PD-L1, PD-L2	Ligandy receptora programowanej śmierci
PFS	Przeżycie bez progresji choroby (ang. progression-free survival)
PR	Częściowa odpowiedź na leczenie (ang. partial response)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RDTL	Ratunkowy dostęp do technologii lekowych

RECIST	Kryteria oceny onkologicznych pacjentów (ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)
SD	Stabilizacja choroby (ang. stable disease)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TEN	Toksyczna nekroliza naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis)
TNM	System służący do określania stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu
TPS	Odsetek komórek nowotworowych (ang. tumour proportion score)
TRAE	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. treatment-related adverse events)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)
VAS	Wizualna skala analogowa
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
Wnioskodawca	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
2. Podsumowanie	7
3. Przedmiot i historia zlecenia	11
4. Problem decyzyjny	13
4.1. Problem zdrowotny.....	13
4.2. Technologia wnioskowana	14
4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	14
4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	15
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją	16
6. Analiza kliniczna	17
6.1. Opis metodyki.....	17
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu	17
6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu	17
6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i ograniczenia analizy	19
6.3. Wyniki.....	20
6.3.1. Analiza skuteczności	20
6.3.2. Analiza bezpieczeństwa	26
6.3.3. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa technologii alternatywnych	30
7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	34
8. Konkurencyjność cenowa	35
9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	37
10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej	38
11. Piśmiennictwo	44
12. Załączniki.....	46
12.1. Strategie wyszukiwania publikacji	46
12.2. Diagram selekcji badań	49
12.3. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1.....	50

1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

19.06.2019 r., znaki pisma: PLD.46434.3005.2019.AK

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Opdivo (nivolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 10 mg/ml (4 ml)

- Wnioskowane wskazanie:

Rak jamy ustnej (ICD-10: C04.0)

Typ zlecenia:

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

Wartość netto wnioskowanej terapii:

██████████ /3 cykle leczenia (18 fiolek á 4 ml)

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 12.06.2019 r., znak PLD.46434.3005.2019.AK (data wpływu do AOTMiT 19.06.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak jamy ustnej (ICD-10: C04.0). W załączniku do zlecenia doprecyzowano, że rak jest typu płaskonabłonkowego i w terapii zastosowano uprzednio: cisplatynę, 5-fluorouracyl, radioterapię oraz leczenie operacyjne.

Wśród wskazań rejestracyjnych leku Opdivo znajduje się leczenie dorosłych pacjentów cierpiących na nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka głowy i szyi po niepowodzeniu leczenia pochodnymi platyny. Tym samym wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

Produkt leczniczy Opdivo był już wielokrotnie przedmiotem oceny w Agencji, również w nowotworach płaskonabłonkowych o pierwotnym umiejscowieniu w jamie ustnej, w tym :

- rak trójkąta zatrzonowcowego (ICD-10: C06.2) w ramach RDTL, zlecenie nr 73/2019 w BIP Agencji,
- rak języka (ICD-10: C01) w ramach RDTL, 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) w ramach RDTL, zlecenie nr 3/2019 w BIP Agencji,
- rozsiały rak języka (ICD-10: C02.8) - przerzuty do skóry, klatki piersiowej i węzłów chłonnych szyi w ramach RDTL, zlecenie nr 153/2018 w BIP Agencji.
- w ramach programu lekowego "Niwolumab w leczeniu płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła lub krtani postępującego podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny (ICD-10 C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32)", zlecenie nr 44/2018 w BIP Agencji.

Opinie Rady Przejrzystości jak i rekomendacje Prezesa AOTMiT dotyczące leczenia ww. wskazaniach były pozytywne. We rekomendacjach powołano się na wyniki badania Checkmate 141 oceniającego stosowanie niwolumabu w porównaniu z klasyczną chemioterapią w nawrotowych bądź przerzutowych nowotworach płaskonabłonkowych głowy i szyi.

Problem zdrowotny

Rak jamy ustnej jest to nieprawidłowy i nieprzerwany wzrost chorych komórek nabłonka umiejscowiony w jamie ustnej. Najczęściej rak jamy ustnej jest typu płaskonabłonkowego i występuje w ruchomej okolicy języka oraz obrębie dna jamy ustnej. Raki jamy ustnej cechuje wysokie ryzyko wystąpienia przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych, co jest spowodowane bogatym unaczynieniem chłonnym.

Rak jamy ustnej należy do często występujących nowotworów narządów głowy i szyi. Dwukrotnie częściej chorują mężczyźni. Narastająca zachorowalność dotyczy osób po 50. roku życia.

Zdaniem ekspertów klinicznych nowotwory zlokalizowane w obrębie jamy ustnej prowadzą do przedwczesnego zgonu, niezdolności do samodzielnej egzystencji, niezdolności do pracy, przewlekłego cierpienia lub przewlekłej choroby oraz obniżenia jakości życia.

Technologie alternatywne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia płaskonabłonkowych nowotworów narządów głowy i szyi. W wytycznych polskich PTOK z 2014 r. podano, że podstawowym postępowaniem w przypadku niepowodzeń miejscowych i regionalnych oraz przerzutów do narządów odległych jest próba ratującego leczenia chirurgicznego oraz radioterapia, jednakże niewielu chorych kwalifikuje się do tej terapii. U większości chorych jedyną metodę leczenia stanowi chemioterapia.

Najnowsze z odnalezionych publikacji – wytyczne NCCN v.2 z 2019 r. w drugiej lub kolejnej linii leczenia zaawansowanych płaskonabłonkowych nowotworów głowy i szyi innych niż rak nosogardła w pierwszej kolejności rekomendują immunoterapię niwolumabem i pembrolizumabem. Oba leki są zalecane w przypadku progresji choroby podczas lub po chemioterapii opartej na związkach platyny i mają tę samą siłę zaleceń (kategoria 1). Ponadto wytyczne NCCN zalecają zastosowanie chemioterapii w postaci monoterapii lub terapii skojarzonej (kategoria 2A) oraz terapię afatynibem (kategoria 2B) w przypadku progresji choroby podczas lub po chemioterapii opartej na związkach platyny.

Afatynib nie jest zarejestrowany w ocenianym wskazaniu w Europie. Natomiast pembrolizumab został we wrześniu 2018 roku zarejestrowany na terenie UE w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi u pacjentów dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS (ang. tumour proportion score) $\geq 50\%$ w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu.

W opinii ekspertów klinicznych u pacjentów chorych na płaskonabłonkowe nowotwory jamy ustnej, w przypadku wyczerpania wszystkich możliwych do zastosowania 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/leczenie objawowe.

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, ang. best supportive care) oraz pembrolizumab, wyłącznie w podgrupie pacjentów, u których stwierdzono ekspresję PD-L1 z TPS $\geq 50\%$ w tkance nowotworowej.

Skuteczność kliniczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań nivolumabu uwzględniających wyłącznie pacjentów z rakiem jamy ustnej pochodzenia płaskonabłonkowego. W związku z powyższym do analizy zdecydowano włączyć jedno randomizowane badanie kliniczne Checkmate 141, przeprowadzone w populacji pacjentów z nawrotowymi lub przerzutowymi nowotworami głowy i szyi, po niepowodzeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny (N=361). W badaniu Checkmate 141 porównano efektywność nivolumabu ze standardową chemioterapią: metotreksatem, cetuksymabem lub docetakselem, zgodnie z wyborem lekarza. W badaniu 45,0% pacjentów z grupy nivolumabu oraz 55,4% z grupy kontrolnej miało zdiagnozowany nowotwór jamy ustnej.

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

Wyniki na podstawie badania CheckMate 141:

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

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

- PFS (ang. progression-free survival) – nie odnotowano różnic pomiędzy grupami pod względem przeżycia wolnego od progresji choroby po ok. 18 i ok. 24 miesiącach terapii. Mediana przeżycia bez progresji choroby wyniosła 2,0 mies. w grupie nivolumabu i 2,3 mies. w grupie kontrolnej;
- Odpowiedź na leczenie – po ok. 24,2 miesiącach odnotowano IS większą szansę uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (OR=2,51) oraz mniejszą szansę uzyskania stabilnej choroby (OR=0,54) w grupie nivolumabu w porównaniu z grupą standardowej terapii. Pod względem szansy uzyskania całkowitej odpowiedzi, częściowej odpowiedzi oraz progresji choroby nie wykazano IS różnic między grupami;
- Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie - 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 (odpowiednio 9,7 miesiąca i 4 miesiące);
- Jakość życia - analizę jakości życia w badaniu Checkmate 141 przeprowadzono w oparciu o trzy kwestionariusze: EORTC QLQ C30, EORTC-H&N35 i EQ-5D-3L:
 - EORTC QLQ C30 – w grupie nivolumabu po 21 tyg. nie odnotowano istotnych klinicznie zmian w zakresie poprawy/pogorszenia funkcjonowania oraz dolegliwości zdrowotnych. W grupie stosujących standardową terapię stwierdzono natomiast istotne klinicznie pogorszenie

funkcjonowania fizycznego, emocjonalnego i społecznego oraz wpływu duszności na jakość życia;

- o EORTC-H&N35 – w grupie niwolumabu po 21 tyg. zaobserwowano istotne klinicznie pogorszenie w zakresie suchości jamy ustnej, z kolei poprawę odnotowano w domenach obejmujących stosowanie leków przeciwbólowych i spadku masy ciała w związku z leczeniem. W grupie standardowej terapii istotne kliniczne pogorszenie odnotowano w zakresie bólu, zaburzeń sensorycznych, trudności w kontaktach towarzyskich, zmniejszonej seksualności, problemów z zębami oraz stosowania suplementów odżywczych. Natomiast istotną klinicznie poprawę odnotowano w zakresie trudności w otwieraniu ust, suchości w jamie ustnej, stosowania leków przeciwbólowych, stosowania cewnika do karmienia oraz utraty wagi;
- o EQ-5D-3L – po 21 tyg. terapii zarówno w grupie niwolumabu oraz w grupie standardowej terapii odnotowano trend w kierunku poprawy oceny jakości życia w wizualnej skali analogowej (VAS). W grupie stosującej terapię standardową poprawa jakości życia w skali VAS była istotna klinicznie.

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

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

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

Wyniki na podstawie badania Keynote 040:

- OS – w grupie leczonych pembrolizumabem odnotowano statystycznie istotną 20% redukcję ryzyka zgonu w porównaniu z grupą kontrolną. Mediana przeżycia całkowitego pacjentów leczonych pembrolizumabem wyniosła 8,4 miesiąca, natomiast stosujących terapię standardową – 6,9 miesiąca. Po 12 miesiącach obserwacji współczynnik OS wyniósł 37,0% w grupie pembrolizumabu i 26,5% w grupie kontrolnej;
- PFS – nie wykazano statystycznie istotnej różnicy między grupami pod względem przeżycia bez progresji choroby. Mediana PFS w grupie leczonych pembrolizumabem wyniosła 2,1 mies. a w grupie kontrolnej 2,3 mies. – ocena wg. RECIST 1.1. oraz odpowiednio 3,5 mies. i 4,8 mies. wg zmodyfikowanej skali RECIST 1.1.;
- Odpowiedź na leczenie – w badaniu nie wykazano IS różnic między pod względem szansy uzyskania całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie oraz szansy uzyskania odpowiedzi obiektywnej;
- Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenia oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie – mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie w grupie pembrolizumabu wyniosła 4,5 miesiąca, a w grupie kontrolnej 2,2 miesiące. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie w grupie pembrolizumabu wyniosła 18,4 mies., a w grupie kontrolnej 4 mies.

Wyniki z badania Keynote 040 wskazują, iż pembrolizumab podobnie jak niwolumab wpływa na IS wydłużenie przeżycia całkowitego pacjentów w porównaniu z chemioterapią standardową. Zarówno w badaniu niwolumabu jak i pembrolizumabu nie wykazano IS przewagi ocenianych interwencji pod względem wpływu na przeżycie bez progresji choroby. W badaniu pembrolizumabu nie wykazano ponadto IS różnic między grupami pod względem szansy uzyskania: odpowiedzi całkowitej (CR, ang. complete response), odpowiedzi

częściowej (PR, ang. partial response), odpowiedzi obiektywnej (ORR, ang. objective response rate). Natomiast w badaniu niwolumabu po ok. 24 mies. odnotowano ok. 2,5-krotnie większą IS szansę uzyskania ORR w grupie interwencji w porównaniu z grupą kontrolną. W badaniach obu leków mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była kilkukrotnie dłuższa w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej.

Bezpieczeństwo

Checkmate 141

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

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

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

Keynote 040

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

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Koszt dla płatnika publicznego refundacji 3 cykli terapii niwolumabem (6 tygodni terapii) w wariantcie zakładającym cenę leku Opdivo na podstawie danych DGL wynosi ok. 28 980 PLN, natomiast przy uwzględnieniu ceny ze zlecenia MZ osiąga wartość [REDACTED].

Z uwagi na niewielką liczbę chorych zidentyfikowanych w bazie danych NFZ w latach 2014 – 2018 o charakterystyce odpowiadającej wskazaniu ze zlecenia MZ, tzn. nowotwór złośliwy dna jamy ustnej – przednia część dna jamy ustnej – C04.0 wg kodów ICD-10 po terapii cispłaty i 5-fluorouracylem, radioterapii oraz leczeniu chirurgicznym, analizę wpływu na budżet ograniczono do kosztów pojedynczego pacjenta.

Roczne koszty stosowania preparatu Opdivo przez jednego pacjenta wynoszą 260 818 PLN zgodnie z oszacowaniami na podstawie danych DGL oraz [REDACTED] wg informacji ze zlecenia MZ. Koszty terapii pembrolizumabem oszacowane na podstawie danych DGL (249 629 PLN, niezależnie od schematu dawkowania) są [REDACTED] względem kosztów leczenia niwolumabem. Terapia pembrolizumabem jest [REDACTED] od leczenia niwolumabem przy uwzględnieniu cen produktów Keytruda pochodzących z obwieszczenia MZ (608 383 PLN).

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 12.06.2019 r., znak PLD.46434.3005.2019.AK (data wpływu do AOTMiT 19.06.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

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

we wskazaniu: rak jamy ustnej (ICD-10: C04.0). Kod ICD-10 C04.0 odnosi się do nowotworu przedniej części dna jamy ustnej (część przednia jamy ustnej do linii wyznaczonej przez granicę siekaczy i przedtrzonowców). Dodatkowo w załączniku do zlecenia wskazano, że rak jest typu płaskonabłonkowego i w terapii zastosowano uprzednio: cisplatynę, 5-fluorouracyl, radioterapię oraz leczenie operacyjne.

Biorąc pod uwagę powyższe można stwierdzić, że wnioskowane wskazanie mieści się we wskazaniu rejestracyjnym leku Opdivo, 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 niwolumabu 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 (niwolumab) w ramach programu lekowego: „Niwolumab w leczeniu płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła lub krtani postępującego podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny (ICD-10: C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32)”. 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 niwolumabem, 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 wszystkie kryteria włączenia do programu, w przypadku podjęcia przez MZ decyzji o jego refundacji (m.in. kryterium dotyczące stopnia sprawności wg skali WHO/ECOG).

Ponadto od roku 2017 do chwili obecnej lek Opdivo był oceniany w Agencji w ramach zleceń MZ dotyczących RDTL w innych wskazaniach, mieszczących się w obrębie zarejestrowanego wskazania: płaskonabłonkowy rak głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych. Zlecenia MZ dotyczyły oceny terapii lekiem Opdivo w następujących wskazaniach (wskazania obejmujące nowotwory jamy ustnej zaznaczono podkreśleniem):

- rak trójkąta zatrzonowcowego (ICD-10: C06.2), zlecenie nr 73/2019 w BIP Agencji,
- rozsziana choroba nowotworowa z przerzutami do węzłów chłonnych szyjnych i kości, o prawdopodobnym punkcie wyjścia w rejonie głowy i szyi (ICD-10: C80), zlecenie nr 23/2019 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,
- rak migdałka podniebiennego (ICD-10: C09.0) - rozsiew do płuc, zlecenie nr 188/2018 w BIP Agencji,
- rozsiany rak języka (ICD-10: C02.8) - przerzuty do skóry, klatki piersiowej i węzłów chłonnych szyi, zlecenie nr 153/2018 w BIP Agencji,
- rak płaskonabłonkowy gardła (ICD-10: C14.0), zlecenie nr 115/2018 w BIP Agencji,
- rak płaskonabłonkowy nosogardła (ICD-10: C11.8), zlecenie nr 114/2018 w BIP Agencji,

¹ [REDACTED]

- rak płaskonabłonkowy gardła dolnego (ICD-10 C12.0), zlecenie nr 113/2018 w BIP Agencji,
- nowotwór złośliwy umiejscowień innych, niedokładnie określonych - głowa, twarz, szyja (ICD-10: C76.0), zlecenie nr 188/2017 w BIP Agencji.

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.). We wszystkich pozytywnych rekomendacjach powołano się na wyniki badania Checkmate 141 oceniającego stosowanie niwolumabu w porównaniu z klasyczną chemioterapią w nawrotowych bądź przerzutowych nowotworach płaskonabłonkowych głowy i szyi. W ramach negatywnej rekomendacji wskazano, że do badania Checkmate 141 nie włączano pacjentów z rakiem nosogardła, stąd brak jest danych o skuteczności i bezpieczeństwie niwolumabu w tym wskazaniu.

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

Definicja

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

Rak jamy ustnej jest to nieprawidłowy i nieprzerwany wzrost chorych komórek nabłonka umiejscowiony w jamie ustnej. Najczęstszymi lokalizacjami raka jamy ustnej są ruchoma część języka i dno jamy ustnej. Ponad 95% przypadków stanowią raki płaskonabłonkowe (zwykle średnio lub wysoko zróżnicowane). Raki jamy ustnej cechuje wysokie ryzyko wystąpienia przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych, co jest spowodowane bogatym unaczynieniem chłonnym.

Kod ICD-10: C04.0 ze zlecenia MZ wskazuje na nowotwór przedniej części dna jamy ustnej (część przednia jamy ustnej do linii wyznaczonej przez granicę siekaczy i przedtrzonowców).

Etiologia i patogeneza

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

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

Epidemiologia

Rak jamy ustnej należy do często występujących nowotworów narządów głowy i szyi. Nie odnaleziono danych epidemiologicznych dla Polski dotyczących nowotworów przedniej części dna jamy ustnej. Dane KRN przedstawiają zbiorcze dane dla nowotworów wargi, jamy ustnej i gardła (C00-C14).

Z danych KRN wynika, że liczba zachorowań na nowotwory złośliwe wargi, jamy ustnej i gardła wynosiła w 2010 roku około 3670, z czego 2710 u mężczyzn i 960 u kobiet. Narastająca zachorowalność dotyczy osób po 50. roku życia, aczkolwiek nierzadkie są przypadki zachorowań w młodszych grupach wiekowych. Ryzyko zachorowania na te nowotwory osiąga szczyt u mężczyzn w siódmej dekadzie życia (około 50/100 000), natomiast wśród kobiet począwszy od siódmej dekady życia utrzymuje się na wyrównanym poziomie (12-16/100 000). Wśród pacjentów, u których zdiagnozowano nowotwory wargi, jamy ustnej i gardła w latach 2003-2005 roczne wskaźniki przeżyć wynosiły 72,4% u mężczyzn i 70,8% u kobiet. Przeżycia 5-letnie wśród pacjentów z nowotworami wargi, jamy ustnej i gardła w ciągu pierwszej dekady XXI wieku wzrosły u mężczyzn z 43,3% do 47,6%, natomiast u kobiet z 44,1% do 49,1%. Nowotwory złośliwe jamy ustnej i wargi stanowią u mężczyzn około 3% zgonów, u kobiet 1% zgonów nowotworowych. Liczba zgonów z powodu nowotworów złośliwych wargi, jamy ustnej i gardła wynosiła w 2010 roku około 2300, z czego ponad 1700 u mężczyzn i około 500 u kobiet.

Z danych literaturowych wynika, że zajęcie regionalnych węzłów chłonnych stwierdza się u ok. 30% nowych rozpoznań raka jamy ustnej, ale ryzyko przerzutów do węzłów chłonnych różni się w zależności od umiejscowienia raka.

Leczenie

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

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).

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

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

Rokowanie

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

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%.

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

Źródła: AOTMiT.OT.422.4.2019, AOTMiT.OT.422.33.2019, PTOK 2014

4.2. Technologia wnioskowana

4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Opdivo koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 4 ml, kod EAN 5909991220501
Kod ATC	L01XC17, leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
Substancja czynna	Niwolumab
Wnioskowane wskazanie	Rak jamy ustnej (ICD-10: C04.0)
Dawkowanie*	240 mg co 14 dni we wlewie 30 min.
Droga podania	Produkt leczniczy OPDIVO jest przeznaczony ty ko do stosowania dożylnego.
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	3 cykle
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (HuMAb), z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest ujemnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że uczestniczy w kontroli odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T. Przyłączenie się do receptora PD-1 ligandów PD-L1 i PD-L2, które są obecne na komórkach prezentujących przeciwciała i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworów lub w innych komórkach występujących w mikrośrodoisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin. Niwolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie przyłączenia się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1. W modelach myszy syngenicznych zablokowanie aktywności receptora PD-1 powodowało zmniejszenie wzrostu guza.

Źródło: ChPL Opdivo, zlecenie MZ

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

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

4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

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

Źródło: ChPL Opdivo

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

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

W niniejszym rozdziale przedstawiono opinie ekspertów klinicznych uzyskane w trakcie prac nad raportami dotyczącymi zastosowania leku Opdivo w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych we wskazaniach zbliżonych do ocenianego, tzn.:

- rak języka (ICD-10: C01) – raport nr OT.422.4.2019;
- rak trójkąta zatrzonowcowego (ICD-10: C06.2) – raport nr OT.422.33.2019;
- wtórny nowotwór złośliwy płuc (ICD-10: C78.0) u pacjenta z pierwotnym rozpoznaniem: nowotwór złośliwy nasady języka – raport nr OT.422.2.2019;
- rozsiały rak języka - przerzuty do skóry klatki piersiowej i węzłów chłonnych szyi (ICD-10: C02.8) – raport nr OT.422.30.2018.

Jakość życia pacjentów we wnioskowanym wskazaniu

Eksperci kliniczni są zgodni, że u pacjentów z powyższymi wskazaniami przed zastosowaniem ocenianego leku występują pewne problemy z samoopieką, wykonywaniem zwykłych czynności, umiarkowany ból i dyskomfort oraz umiarkowany niepokój i przygnębienie. Niektórzy eksperci wskazywali również pewne problemy z chodzeniem. Wg większości ekspertów leczenie niwolumabem prowadzi do poprawy w zakresie powyższych aspektów, z wyjątkiem odczuwania niepokoju i przygnębienia, które poza wskazaniami nielicznych ekspertów pozostaje na tym samym poziomie.

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowotnego

Zdaniem ekspertów klinicznych nowotwory zlokalizowane w obrębie jamy ustnej prowadzą do przedwczesnego zgonu, niezdolności do samodzielnej egzystencji, niezdolności do pracy, przewlekłego cierpienia lub przewlekłej choroby oraz obniżenia jakości życia.

Najbardziej dotkliwe objawy, konsekwencje choroby

Ankietowani eksperci zwrócili uwagę na spowodowane przez chorobę problemy z połykaniem oraz związane z nimi osłabienie i chudnięcie, ból oraz krwawienie z jamy ustnej.

Istotność wnioskowanej technologii medycznej

W zależności od ocenianego wskazania, które uwzględniało stadium rozsiania lub nie, eksperci kliniczni określali niwolumab jako odpowiednio terapię zapobiegającą przedwczesnemu zgonowi lub zarówno zapobiegającą przedwczesnemu zgonowi, jak i ratującą życie i prowadzącą do poprawy stanu zdrowia.

Skuteczność praktyczna

W zakresie skuteczności praktycznej eksperci wskazali, że niwolumab wpływa na wydłużenie przeżycia oraz poprawę jakości życia chorych i wykazuje wyższą skuteczność względem dotychczas stosowanego leczenia II linii u chorych na zaawansowanego lub nawrotowego płaskonabłonkowego raka regionu głowy i szyi, przy czym część ekspertów powołała się na wyniki badania CheckMate 141.

6. Analiza kliniczna

6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania niwolumabu we wskazanym wskazaniu, przeszukano medyczne bazy danych: Medline, Embase, Cochrane Library oraz rejestr badań klinicznych: clinicaltrials.gov. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 03.07.2019 r. Wyszukiwanie stanowiło aktualizację wyszukiwania z dnia 29.04.2019 r. przeprowadzonego w ramach raportu OT.422.33.2019 dla leku Opdivo we wskazanym: rak trójkąta zatrzonowcowego (ICD-10: C06.2). Strategia wyszukiwania została dostosowana do ocenianego wskazania. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Zaktualizowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 12.1. Pierwotne strategie dla okresu do 29.04.2019 r. znajdują się w raporcie OT.422.33.2019. Selekcję badań wykonywało 2 analityków pracujących niezależnie. Przegląd prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu (100% zgodności).

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania.

Populacja: dorośli pacjenci z leczonym uprzednio płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej.

Interwencja: niwolumab (Opdivo) podawany dożylnie 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

6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań niwolumabu uwzględniających wyłącznie pacjentów z rakiem jamy ustnej pochodzenia płaskonabłonkowego. Odnaleziono natomiast jedno randomizowane badanie kliniczne Checkmate 141 przeprowadzone w populacji pacjentów z nawrotowymi lub przerzutowymi nowotworami głowy i szyi, po niepowodzeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Jednym z kryteriów włączenia pacjentów do powyższego badania był 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 z lub bez chemioterapii). Ponadto u pacjentów włączanych do badania musiała wystąpić progresja lub wznowa guza w ciągu 6 miesięcy od ostatniej dawki leczenia platyną stosowaną jako adjuwant lub w pierwszej linii leczenia (w nawrocie guza bądź w przerzutach). Oceniane wskazanie – płaskonabłonkowy rak jamy ustnej po wcześniejszej chemioterapii cisplatyną i fluorouracyłem, radioterapii oraz po leczeniu operacyjnym, zawiera się w populacji analizowanej w badaniu Checkmate 141.

W badaniu Checkmate 141 wyodrębniono wyniki dla pacjentów z rakiem jamy ustnej jedynie dla przeżycia całkowitego, dla pozostałych punktów końcowych przedstawiono wyniki uwzględniające całą populację z badania. Należy jednak mieć na uwadze, że pacjenci z rakiem jamy ustnej stanowili blisko połowę populacji w badaniu.

W badaniu Checkmate 141 porównano niwolumab z klasyczną chemioterapią obejmującą metotreksat, cetuksymab lub docetaksel. 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. Jednakże w ramach niniejszego raportu przedstawiono wyniki

uzyskane przez pacjentów w ramieniu komparatora w celach porównawczych względem ramienia interwencji (niwolumabu).

Tabela 3. Charakterystyka badania włączonego do analizy klinicznej

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Checkmate 141 NCT02105636 (Ferris 2018, Ferris 2016, Harrington 2017) <u>Źródło finansowania:</u> Bristol-Myers Squ bb</p>	<p>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.² <u>Komparator:</u> Standardowa terapia w postaci monoterapii dobierana przez lekarza: - metotreksat: 40-60 mg/m² raz na tydzień lub - docetaksel: 30-40 mg/m² raz na tydzień lub - cetuksymab: pierwsza dawka 400 mg/m²., kolejne: 250 mg/m² raz na tydzień <u>Okres obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 51 miesięcy 	<p><u>Główne kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> histologicznie potwierdzony nawrotowy lub przerzutowy rak głowy lub szyi (jamy ustnej, gardła, krtani) pochodzenia nabłonkowego, w stopniu zaawansowania III lub IV, niepodatny na terapię miejscową (chirurgia lub radioterapia (RT) z lub bez chemioterapii), progresja lub wznowa guza w ciągu 6 miesięcy od ostatniej dawki leczenia 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 12.3) za pomocą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego, możliwość oznaczenia ekspresji PD-L1, wcześniejsza RT radykalna zakończona na 4 tyg. przed podaniem badanego leku, RT paliatywna na 2 tygodnie przed randomizacją, terapia immunosupresantami zakończona na 2 tygodnie przed rozpoczęciem udziału w badaniu. <p><u>Główne kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> aktywne przerzuty do mózgu lub opon mózgowych, histologicznie potwierdzony nawrót lub przerzuty do nosowej części gardła i ślinianek lub nowotwór pochodzenia nienabłonkowego, nowotwór złośliwy w ciągu ostatnich 3 lat (z wyjątkiem miejscowych nowotworów, które zostały wyleczone), aktywna lub podejrzana choroba autoimmunologiczna (za wyjątkiem bielactwa, cukrzycy typu I, resztkowej niedoczynności tarczycy wymagającej wyłącznie leczenia hormonalnego, łuszczycy niewymagającej leczenia systemowego lub stanów które nie powinny się objawiać bez zewnętrznych aktywatorów), pacjenci wymagający leczenia systemowego kortykosteroidami lub innymi immunosupresantami na 12 dni przed rozpoczęciem badania, wcześniejsza terapia anty-PD-1 anty-PD-L1, anty-PD-L2, anty-CTLA-4 lub innymi przeciwciałami lub lekami wpływającymi na kostymulację komórek T lub szlaki punktów kontroli immunologicznej. <p><u>Liczba pacjentów:</u> 361</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS). <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS), odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. objective response rate, ORR) czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, jakość życia, bezpieczeństwo.

² Dawkowanie zbliżone do dawkowania zarejestrowanego (i podanego we wniosku RDTL), tj. 240 mg co dwa tygodnie. Badanie CheckMate 141 jest badaniem rejestracyjnym dla leku Opdivo, w oparciu o które określono dawkowanie w płaskonabłonkowym raku głowy i szyi podane z ChPL.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		Grupa niwolumabu: 240 Grupa terapii standardowej: 121.	

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

W badaniu CheckMate 141 umiejscowienie pierwotnego guza było w:

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

6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i ograniczenia analizy

Analitycy Agencji zidentyfikowali następujące ograniczenia analizy oraz włączonych badań:

- nie odnaleziono badań, w których niwolumab stosowano wyłącznie w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, w tym chemioterapii pochodnymi platyny, 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 u 45% pacjentów w ramieniu niwolumabu oraz u 55% w grupie kontrolnej pierwotny nowotwór umiejscowiony był w jamie ustnej;
- nie odnaleziono badań, w których bezpośrednio porównano wnioskowaną technologię z komparatorem, tj. brakiem aktywnego leczenia przy równoczesnym stosowaniu najlepszej terapii wspomagającej lub pembrolizumabem (komparator dodatkowy). We włączonym do AKL badaniu CheckMate 141 niwolumab porównano z chemioterapią jednym z leków: metotreksat, docetaksal lub cetuksymab, które nie stanowią technologii alternatywnej dla niwolumabu w niniejszej analizie. 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 analitycy Agencji ocenili za pomocą narzędzia do oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego zgodnie z zaleceniami Cochrane Handbook. Ryzyko popełnienia błędu w domenie „zaślepienie oceny efektów” oraz „zaślepienie badaczy i pacjentów” oceniono na wysokie. Jednakże należy zaznaczyć, że względem I-rzędowego punktu końcowego, tj. przeżycia całkowitego ryzyko popełnienia błędu należy uznać za niskie. W pozostałych domenach ryzyko uznano za niskie.

Tabela 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

*ocena na podstawie informacji przedstawionych w protokole badania

6.3. Wyniki

6.3.1. Analiza skuteczności

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

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

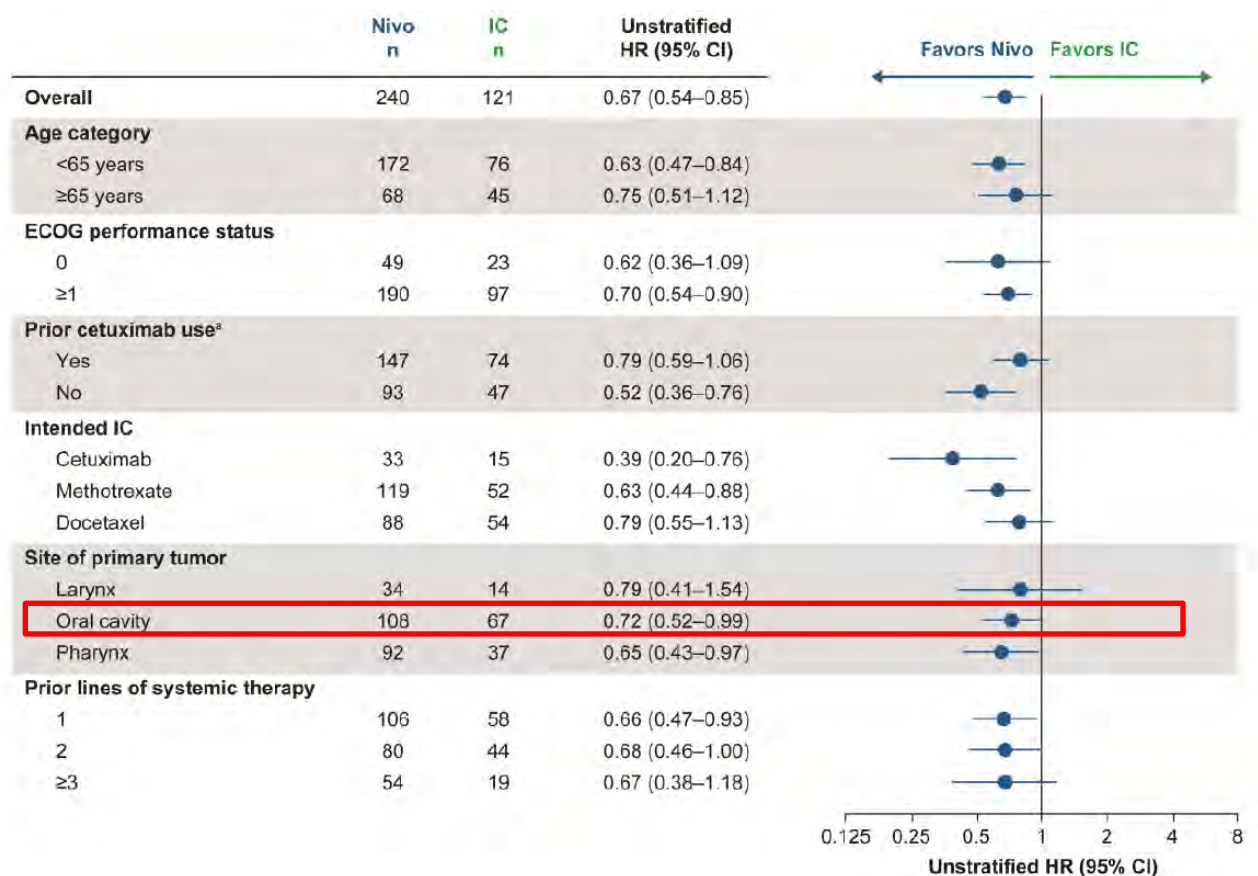
Spośród 108 pacjentów leczonych niwolumabem z pierwotnym umiejscowieniem nowotworu w jamie ustnej okres 2 lat przeżyło 13 pacjentów (w całkowitej populacji badania w ramieniu niwolumabu – z 240 pacjentów okres 2 lat przeżyło 37 pacjentów.)

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

Analizę jakości życia w badaniu Checkmate 141 przeprowadzono w oparciu o trzy kwestionariusze: EORTC QLQ C30, EORTC-H&N35 i EQ-5D-3L (ocena zarówno na podstawie wskaźnika użyteczności – utility index, jak i za pomocą wizualnej skali analogowej – VAS).

Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 umożliwia ocenę upośledzenia poszczególnych funkcji (fizycznych, czynnościowych, emocjonalnych, poznawczych, społecznych) oraz objawów i innych aspektów związanych z chorobą nowotworową (zmęczenie, mdłości i wymioty, ból, duszności, bezsenność, utrata apetytu, zaparcia, biegunki, problemy finansowe), a także ogólną ocenę stanu zdrowia pacjenta i jakości życia. Moduły dot. funkcjonowanie pacjenta oraz objawy ocenia się za pomocą 4-stopniowej skali, gdzie 1 oznacza brak upośledzenia funkcji/brak objawów, a 4 – bardzo duże upośledzenie funkcji/bardzo silne objawy. Ogólną ocenę stanu zdrowia i jakości życia dokonuje się za pomocą 7-stopniowej skali. Objawy typowe dla nowotworów głowy i szyi oceniano z wykorzystaniem kwestionariusza EORTC QLQ-H&N35, który jest modulem kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i składa się z 7 domen dotyczących złożonych objawów (ból, zaburzenia sensoryczne, trudności z kontaktami towarzyskimi, trudności z połykaniem, trudności z jedzeniem w towarzystwie, zaburzenia mowy, zmniejszona seksualność) oraz 11 domen dotyczących pojedynczych objawów (stosowanie suplementów odżywczych, trudności z otwieraniem ust, problemy z zębami, kaszel, stosowanie leków przeciwbólowych, utrata masy ciała, przyrost masy ciała, gęsta ślina, stosowanie cewnika do karmienia, suchość w jamie ustnej, poczucie bycia chorym). Większość domen ocenia się za pomocą 4-stopniowej skali (jw.), w przypadku 5 domen udziela się odpowiedzi „tak” lub „nie”. Zgodnie z instrukcją oceny EORTC, wyniki obu kwestionariuszy zostały przeskalowane do wartości zawierających się w przedziale 0-100.

EQ-5D jest kwestionariuszem generycznym oceny jakości życia. Składa się z dwóch części: opisowej oraz wizualnej skali analogowej EQ VAS. Część opisowa kwestionariusza zawiera 5 domen, takich jak: mobilność; samoobsługa; zwykłe, codzienne czynności; ból/dyskomfort oraz lęk/depresja, ocenianych w przypadku EQ-5D-3L za pomocą 3-stopniowej skali. W ten sposób stan zdrowia opisywany jest przy pomocy 5-cyfrowej liczby. Na podstawie uzyskanych danych możliwe jest wyliczenie pojedynczej wartości liczbowej opisującej stan zdrowia pacjenta (tzw. EQ-utility index), który przyjmuje wartości od 0 do 1, gdzie 0 oznacza śmierć, a 1 oznacza pełne zdrowie. Jednakże istnieją również stany zdrowia o wartości utility mniejszej od 0. EQ VAS

stanowi skala od 0 do 100, gdzie 0 to najgorszy wyobrażalny stan zdrowia, a 100 najlepszy wyobrażalny stan zdrowia.

W niniejszym raporcie 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. Dodatkowo w formie skrótowej przedstawiono wyniki analogicznej analizy z krótszego okresu obserwacji na podstawie publikacji Harrington 2017, dla której dostępne były dane dla większej liczby pacjentów:

- 9 tydz. obserwacji:
 - kwestionariusz EORTC QLQ C30: 105 chorych z grupy niwolumabu i 34 chorych z grupy standardowej terapii;
 - kwestionariusz EORTC QLQ-H&N35: 104 chorych z grupy niwolumabu i 36 chorych z grupy terapii standardowej;
 - kwestionariusz EQ-5D-3L: 103 chorych z grupy niwolumabu i 35 pacjentów z grupy terapii standardowej.
- 15 tydz. obserwacji:
 - kwestionariusz EORTC QLQ C30: 58 chorych z grupy niwolumabu i 16 chorych z grupy terapii standardowej;
 - kwestionariusz EORTC QLQ-H&N35: 58 chorych z grupy niwolumabu i 15 chorych z grupy terapii standardowej;
 - kwestionariusz EQ-5D-3L: 58 chorych z grupy niwolumabu i 16 chorych z grupy terapii standardowej.

Ponadto przedstawiono również wyniki analizy punktów końcowych dotyczących czasu do wystąpienia klinicznie istotnego pogorszenia oceny jakości życia w ramach poszczególnych kwestionariuszy. Analiza ta dotyczy wszystkich zrandomizowanych pacjentów (niwolumab: 240, terapia standardowa: 121).

EORTC QLQ C30

Jak podano w AWA nr OT.4331.6.2018 za 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)

Parametr	Niwolumab N=48	Standardowa terapia N=7
	Średnia zmiana (SD)	Średnia zmiana (SD)
Ból [^]	-9,0 (25,6)	-2,4 (24,4)
Duszność [^]	0,0 (21,6)	14,3 (26,2)
Bezsennaść [^]	-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

Jak podano w publikacji Harrington 2017, prezentującej analizę wyników oceny jakości życia z badania CheckMate-141 po 9. i 15. tygodniach obserwacji, istotnie statystycznie i klinicznie różnice na korzyść niwolumabu uzyskano w przypadku domen: funkcjonowanie w rolach życiowych, funkcjonowanie społeczne, zmęczenie, duszność, utrata apetytu dla obu ocenianych okresów. Istotną statystycznie i klinicznie przewagę niwolumabu nad standardową terapią uzyskano również w ocenie biegunki po 9 tyg. obserwacji oraz funkcjonowania fizycznego, funkcjonowania poznawczego i bezsenności. W przypadku żadnej z domen nie zaobserwowano by niwolumab wykazywał niższą skuteczność względem terapii standardowej.

Ponadto, w publikacji Harrington 2017 przedstawiono również analizę wyników oceny czasu do klinicznie istotnego pogorszenia oceny jakości życia w poszczególnych skalach i ich domenach. W przypadku kwestionariusza EORTC QLQ C30 w grupie niwolumabu zaobserwowano istotne statystycznie wydłużenie czasu do klinicznie istotnego pogorszenia jakości życia w porównaniu z standardowym leczeniem w zakresie:

- ogólnego stanu zdrowia (mediana 5,4 mies. (95%CI: 4,7; 7,8) vs. 3,1 mies. (95%CI: 2,5; 3,7)),
- funkcjonowania fizycznego (6,7 mies. (95%CI: 4,3 9,2) vs. 3,3 mies. (95%CI: 2,6; 3,8)),
- funkcjonowania w rolach życiowych (5,4 mies. (95%CI: 4,2; 9,3) vs. 3,2 mies. (95%CI: 2,6; 4,7)),
- funkcjonowania społecznego (6,3 mies. (95%CI: 4,7; nie osiągnięto) vs. 3,1 mies. (95%CI: 2,3; 4,7)),
- funkcjonowania poznawczego (5,7 mies. (95%CI: 4,2; nie osiągnięto) vs. 3,3 mies. (95%CI: 2,6; 4,7))

oraz w zakresie objawów:

- zmęczenie (4,9 mies. (95%CI: 3,2; 6,2) vs. 2,8 (95%CI: 2,2; 3,3)),
- bezsenność (7,8 mies. (95%CI: 5,4; nie osiągnięto) vs. 3,3 (95%CI: 3,1; nie osiągnięto)),
- duszność (7,5 mies. (95%CI: 2,5; 9,3) vs. 3,3 (95%CI: 3,0; 5,9)),
- utrata apetytu (5,7 mies. (95%CI: 4,4; 7,8) vs. 3,3 mies. (95%CI: 2,6; nie osiągnięto)).

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)

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

W publikacji Harrington 2017 wskazano, że statystycznie i klinicznie istotne różnice na korzyść niwolumabu w ocenie w 9. i 15. tygodniu uzyskano w przypadku domen: ból i zaburzenia sensoryczne. Ponadto istotne statystycznie i klinicznie różnice wskazujące na wyższość niwolumabu nad standardową terapią zaobserwowano w zakresie stosowania suplementów odżywczych w 9. tygodniu oraz trudności z kontaktami towarzyskimi, trudności z otwieraniem ust, gęstej śliny, poczucie bycia chorym, stosowania leków przeciwbólowych i utraty masy ciała w 15. tygodniu. Należy zauważyć, że wyjściowe średnie oceny pacjentów z porównywanych ramion badania różniły się istotnie statystycznie w przypadku domeny stosowanie leków przeciwbólowych, wskazując na wyższą potrzebę stosowania analgetyków w grupie niwolumabu. Stwierdzono istotne statystycznie wydłużenie okresu do istotnego klinicznie pogorszenia jakości życia w grupie niwolumabu w porównaniu z standardowym leczeniem w zakresie:

- bólu (mediana 10,7 mies. (95%CI: 6,5; nie osiągnięto) vs. 3,3 mies. (95%CI: 2,6; 9,2)),
- zaburzeń sensorycznych (11,4 mies. (95%CI: 6,0; nie osiągnięto) vs. 3,2 mies. (95%CI: 2,6; 6,8)),
- trudności z kontaktami towarzyskimi (mediana nieosiągnięta (95%CI: 5,3; nie osiągnięto) vs. 3,3 mies. (95%CI: 2,6; nie osiągnięto)),
- trudności z otwieraniem ust (7,7 mies. (95%CI: 6,0; nie osiągnięto) vs. 5,8 mies. (95%CI: 3,2; 7,6)).

EQ-5D-3L

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

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

Tabela 8. Wyniki analizy skuteczności - ocena jakości życia EQ-5D-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 (liczba pacjentów, u których wystąpił jakkolwiek problem w zakresie ocenianego parametru)

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

W publikacji Harrington 2017 podano, że różnica w zmianie oceny jakości życia w skali VAS w 15. tygodniu obserwacji względem początku badania była istotna statystycznie i klinicznie na korzyść niwolumabu. Nie zaobserwowano natomiast istotnych statystycznie różnic między ocenianymi interwencjami w zakresie czasu do istotnego klinicznie pogorszenia oceny jakości życia w tej skali.

W ocenie jakości życia za pomocą skali EQ-5D-utility index nie zaobserwowano istotnych różnic między niwolumabem i standardową terapią zarówno w przypadku zmiany względem początku badania w 9. i 15. tyg. obserwacji, jak i w czasie do istotnego klinicznie pogorszenia oceny jakości życia.

Pozostałe punkty końcowe

Przeżycie bez progresji choroby (PFS)

W populacji całkowitej badania CheckMate 141 współczynnik przeżycia bez progresji choroby (PFS) po 6 miesiącach terapii wyniósł 19,7% w grupie niwolumabu i 9,9% w grupie standardowej terapii. W badaniu nie odnotowano różnic pomiędzy grupami pod względem przeżycia wolnego od progresji choroby po ok. 18 i ok. 24 miesiącach terapii. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 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

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
Progresja choroby	99 (41,3)	42 (34,7)	1,32 (0,84; 2,08) p=0,23
Odpowiedź niemożliwa do określenia	54 (22,5)	29 (24,0)	0,92 (0,55; 1,54) p=0,75

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

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

** odpowiedź obiektywna stanowiła sumę odpowiedzi całkowitych i częściowych

^oszacowanie własne analityków Agencji

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

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

Tabela 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

6.3.2. Analiza bezpieczeństwa

Zgony

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

Tabela 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

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 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

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

Zdarzenie niepożądane		Niwolumab N=236	Standardowa terapia N=111	RR (95%CI) [^] p
		n (%)	n (%)	
Wybrane grupy TRAE stopnia 3. lub 4.	skórne	0	2 (1,8)	0,09 (0,00; 1,95) p=0,14
	endokrynologiczne	1 (0,4)	0	1,42 (0,06; 34,53) p=0,83
	związane z układem pokarmowym	1 (0,4)	2 (1,8)	0,24 (0,02; 2,57) p=0,24
	wątrobowe	2 (0,8)	1 (0,9)	0,94 (0,09; 10,26) p=0,96
	płucne	2 (0,8)	0	2,36 (0,11; 48,81) p=0,58
	reakcje nadwrażliwości/ reakcje na wlew	0	1 (0,9)	0,16 (0,01; 3,84) p=0,26
	urologiczne	0	1 (0,9)	0,16 (0,01; 3,84) p=0,26

[^]oszacowanie własne analityków Agencji

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

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

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje na podstawie ChPL Opdivo:

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

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

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL Opdivo

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

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

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

Należy trwale przerwać stosowanie niwolumabu, w przypadku:

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

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

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

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

WHO:

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

Tabela 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 pow. kłania 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

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
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

Zródło: 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 zaaprobowało nowe dawkowanie niwolumabu (Opdivo) w leczeniu zaawansowanego raka głowy i szyi (480 mg co 4 tygodnie). Obecnie niwolumab na terenie USA można stosować zarówno co 2 tygodnie w dawce 240 mg, jak i co 4 tygodnie w dawce 480 mg. Od 25.04.2018 r. na terenie UE w leczeniu nowotworów płaskonabłonkowych głowy i szyi obowiązuje wariant dawkowania 240 mg co 2 tygodnie, natomiast dawka 480 mg co 4 tygodnie jest zalecana wyłącznie w czerniaku i raku nerkowokomórkowym.

6.3.3. Analiza skuteczności i bezpieczeństwo technologii alternatywnych

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

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

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

Tabela 17. Charakterystyka badania pembrolizumabu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Keynote 040 (na podstawie ClinicalTrials dla NCT02252042* oraz Cohen 2019)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Merck Sharp & Dohme Corp.</p>	<p>Randomizowane badanie III fazy prowadzone w schemacie otwartym, hipoteza: <i>superiority</i></p> <p><u>Interwencja:</u> Pembrolizumab 200 mg infuzja co 3 tygodnie.</p> <p><u>Komparator:</u> Standardowa terapia w postaci monoterapii dobierana przez lekarza: - metotreksat: 40-60 mg/m² raz na tydzień lub - docetaksel: 75 mg/m² co 3 tygodnie lub - cetuksymab: pierwsza dawka 400 mg/m²., kolejne: 250 mg/m² raz na tydzień</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 24 miesiące</p>	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane)*:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ≥18 lat i stan w skali sprawności Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0-1, histologicznie lub cytologicznie potwierdzony płaskonabłonkowy rak głowy lub szyi (jamy ustnej, nosogardła, gardła dolnego, krtani) niepodatny na terapię miejscową, progresja choroby w trakcie lub po wcześniejszej terapii na bazie platyny zastosowanej w nawrotowej i/lub przerzutowej chorobie lub nawrót lub progresja choroby w ciągu 3-6 miesięcy od poprzedniej terapii multimodalnej zawierającej platynę, zastosowanej na miejscowo zaawansowaną chorobę, nie więcej niż dwie wcześniejsze linie leczenia choroby nawrotowej lub przerzutowej, znany status ekspresji PD-L1, co najmniej jedna zmiana mierzalna zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane)*:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Rozpoznanie niedoboru odporności lub otrzymanie ogólnoustrojowej steroidoterapii lub jakiegokolwiek innej formy leczenia immunosupresyjnego w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem badania, Leczenie przeciwnowotworowe przeciwciałem monoklonalnym w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania, Wcześniejsza chemioterapia, terapia celowana molekularnie lub radioterapia w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem badania, Zdiagnozowany i/lub leczony inny nowotwór złośliwy w ciągu 5 lat przed randomizacją, z wyjątkiem leczenia podstawnomórkowego lub płaskonabłonkowego raka skóry i/lub resekcji raka in situ szyjki macicy i/lub sutka, Wcześniejsza terapia z zastosowaniem terapii anty-PD-1 lub anty-PD1-L1 lub -L2 lub wcześniejsze uczestnictwo w badaniu klinicznym pembrolizumabu (MK-3475), <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa pembrolizumabu: 247 Grupa terapii standardowej: 248</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS). <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie bez progresji choroby (PFS) wg. RECIST 1.1 i wg. zmodyfikowanej RECIST 1.1**, obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), czas trwania odpowiedzi bezpieczeństwo. <p>Wszystkie powyższe punkty końcowe oceniono również w podgrupie pacjentów z łącznym pozytywnym wynikiem PD-L1 1lub wyższym.</p>

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

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

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

Analiza skuteczności została przeprowadzona w populacji ITT (ang. intent-to-treat), czyli uwzględniającej wszystkich zrandomizowanych pacjentów. W badaniu nie oceniono jakości życia pacjentów zależnej od zdrowia. Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji, która otrzymała co najmniej jedną dawkę leku. W publikacji z badania ani na stronie ClinicalTrials nie odnaleziono szczegółowych danych dla subpopulacji z rakiem jamy ustnej. Wyniki istotnie statystycznie przedstawiono pogrubioną czcionką.

W badaniu Keynote 040 terapia pembrolizumabem skutkowała statystycznie istotną poprawą przeżycia całkowitego pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym narządów głowy i szyi w porównaniu z chemioterapią stosowaną z wyboru lekarza. W grupie leczonych pembrolizumabem odnotowano 20% redukcję ryzyka zgonu

w porównaniu z grupą kontrolną (HR=0,80, p=0,02). Mediana przeżycia całkowitego pacjentów leczonych pembrolizumabem wyniosła 8,4 miesiąca, natomiast stosujących terapię standardową – 6,9 miesiąca. Po 12 miesiącach obserwacji współczynnik przeżycia całkowitego wyniósł 37,0% w grupie pembrolizumabu i 26,5% w grupie kontrolnej.

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

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności stosowania pembrolizumabu w porównaniu z terapią standardową na podstawie badania Keynote 040 – ciągle punkty końcowe

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

* ocena odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1

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

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

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności stosowania pembrolizumabu w porównaniu z terapią standardową na podstawie badania Keynote 040 – dychotomiczne punkty końcowe

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

* ocena odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1

**odpowiedź obiektywna stanowiła sumę odpowiedzi całkowitych i częściowych

^oszacowanie własne analityków Agencji

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

Tabela 20. Wyniki analizy bezpieczeństwa - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) dowolnego stopnia odnotowane w badaniu Keynote 040

Zdarzenie niepożądane	Pembrolizumab N=246	Standardowa terapia N=234	RR (95%CI) [^] p
	n (%)	n (%)	
TRAE ogółem	155 (63)	196 (84)	0,75 (0,67; 0,84) p<0,01
TRAE prowadzące do śmierci	4 (2)	2 (1)	1,90 (0,35; 10,29) p=0,46
TRAE występujące u co najmniej 15% pacjentów	zmęczenie	43 (18)	0,69 (0,45; 1,05) p=0,08
	wysypka	34 (15)	0,53 (0,31; 0,91) p=0,02
Wybrane grupy TRAE występujące u co najmniej 2% pacjentów	niedoczynność tarczycy	9 (4)	3,91 (1,93; 7,92) p<0,01
	zapalenie płuc	3 (1)	3,17 (0,88; 11,38) p=0,08
	reakcja związana z infuzją	7 (3)	1,09 (0,40; 2,95) p=0,87
	ciężka reakcja skórna	9 (4)	0,74 (0,28; 1,95) p=0,54
	Nadczynność tarczycy	1 (<1)	4,76 (0,56; 40,41) p=0,15
TRAE prowadzące do przerwania leczenia	15 (6)	12 (5)	1,19 (0,57; 2,49) p=0,65

[^] oszacowanie własne analityków Agencji

Tabela 21. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub 4. związane z leczeniem (TRAE) odnotowane w badaniu Keynote 040

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

[^] oszacowanie własne analityków Agencji

7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie ze zlecenia MZ tj. płaskonabłonkowy rak jamy ustnej po terapii m.in.: cisplatyną zawierają się w jednym ze wskazań rejestracyjnych leku Opdivo, które brzmi „leczenie nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych”.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania leku Opdivo w leczeniu raka płaskonabłonkowego głowy i szyi została oceniona przez EMA na etapie rejestracji jako pozytywna. Tym samym można uznać, że pozytywna ocena stosunku korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania leku Opdivo dokonana przez EMA dotyczy również wskazania ocenianego w niniejszym raporcie. Ocenę EMA przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. 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: Opdivo Assessment Report

8. Konkurencyjność cenowa

Jako terapie alternatywne w stosunku do niwolumabu przyjęto brak aktywnego leczenia (przy równoczesnym stosowaniu najlepszej terapii wspomagającej, BSC) oraz pembrolizumab. Ze względu na zindywidualizowane i zależne od sytuacji klinicznej postępowanie stosowane w ramach najlepszej terapii wspomagającej odstąpiono od szacowania kosztów BSC w ramach niniejszego raportu. Przedstawiono natomiast porównanie kosztów terapii niwolumabem i pembrolizumabem na podstawie kosztów 1 opakowania leku, 3 cykli leczenia (zgodnie z danymi ze zlecenia MZ) i 3 miesięcy terapii (zgodnie z zapisami art. 47d ust. 3 ustawy o świadczeniach).

Niwolumab

Koszt wnioskowanej terapii, wg informacji zawartych w zleceniu MZ, obejmuje podanie 18 fiolek á 4 ml leku Opdivo i wynosi ██████████ (koszt netto). We wniosku nie wskazano uzasadnienia tego kosztu – jest on ██████████ od kosztu oszacowanego na podstawie obowiązującej ceny zbytu netto wg Obwieszczenia MZ³ z dnia 27.06.2019 r. (42 592,33 PLN) i ██████████ od kosztu oszacowanego na podstawie danych DGL za okres styczeń – marzec 2019 r. (25 555,36 PLN).

Ze względu na powyższe różnice postanowiono o przedstawieniu 3 wariantów obliczeń: na podstawie danych ze zlecenia MZ, danych DGL i ceny z obwieszczenia MZ. Dawkowanie niwolumabu przyjęto na podstawie danych ze zlecenia MZ, tzn. 6 opakowań leku Opdivo, 10 mg/ml, fiołka á 4 ml na jeden cykl, co jest zgodne z dawkowaniem zalecanym przez ChPL Opdivo.

Wg obwieszczenia MZ obecnie refundowane są dwie prezentacje leku Opdivo o takim samym stężeniu substancji czynnej – wskazane w zleceniu MZ zawierające 1 fiołkę á 4 ml oraz zawierające 1 fiołkę á 10 ml. Cena opakowania á 10 ml jest wielokrotnością ceny opakowania á 4 ml proporcjonalną względem zawartości niwolumabu zarówno w przypadku cen wskazanych w obwieszczeniu MZ, jak i cen wynikających z danych DGL.

Pembrolizumab

Pembrolizumab (Keytruda) jest zarejestrowany w Unii Europejskiej w leczeniu płaskonabłonkowego raka szyi i głowy w trakcie progresji po chemioterapii zawierającej pochodne platyny. Wskazanie leku Keytruda jest zawężone względem wskazania leku Opdivo i dotyczy tylko pacjentów z ekspresją PD-L1 z TPS \geq 50% w tkance nowotworowej. Zalecana dawka w ww. wskazaniu to 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni we wlewie dożylnym. Pembrolizumab jest dostępny w dwóch postaciach: koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji o stężeniu 25 mg/ml w fiołce o objętości 4 ml oraz proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji 50 mg. Koszt obydwu postaci w przeliczeniu na 1 mg substancji czynnej jest taki sam uwzględniając cenę z Obwieszczenia MZ, natomiast w przypadku danych DGL różnice są nieznaczące. Z tego względu zdecydowano się pominąć udziały w rynku poszczególnych prezentacji leku i uwzględnić średnią arytmetyczną oszacowanych kosztów.

Zdecydowano się przedstawić warianty oszacowań kosztów stosowania pembrolizumabu uwzględniających zarówno dwa różne schematy dawkowania (opisane powyżej) oraz dwa warianty cenowe – przy uwzględnieniu ceny hurtowej brutto wg Obwieszczenia MZ z dnia 27.06.2019 r. (16 899,53 PLN dla op. 25 mg/ml á 4 ml, 8 449,76 PLN dla op. 50 mg, 1 fiołka) oraz ceny oszacowanej na podstawie danych DGL za okres styczeń – marzec 2019 r. (6 930,73 PLN, 3 468,78 PLN).

Ze względu na fakt, iż zlecenie MZ dotyczy refundacji 3 cykli terapii przedstawiono koszt stosowania niwolumabu i pembrolizumabu przez 3 cykle (3 podania leku) oraz dodatkowo, w celach porównania kosztów dla tego samego okresu terapii, przedstawiono koszt stosowania ww. leków przez 3 miesiące.

Koszt 3 cykli terapii niwolumabem (6 tygodni terapii) w wariantcie zakładającym cenę leku Opdivo na podstawie danych DGL wynosi ok. 28 980 PLN, natomiast przy uwzględnieniu ceny ze zlecenia MZ jest ██████████. Natomiast koszty 3 cykli terapii pembrolizumabem przy uwzględnieniu danych DGL są ██████████ względem kosztów oszacowanych dla niwolumabu, niezależnie od przyjętego schematu dawkowania, i wynoszą 41 605 PLN w przypadku dawkowania 200 mg co 3 tyg. (9 tygodni terapii) i 83 210 PLN dla dawkowania 400 mg co 6 tyg. (18 tygodni terapii). Natomiast biorąc pod uwagę ceny produktów Keytruda na podstawie obwieszczenia MZ koszty te rosną do wysokości odpowiednio 101 397 PLN i 202 794 PLN.

³ Zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 27.06.2019 r. lek Opdivo jest refundowany w 4 programach lekowych: B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34); B.10. Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64); B.59. Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD -10 C43) oraz B.100. Leczenie opornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 81).

W przypadku rozpatrywania 3 mies. terapii wnioski dotyczące kosztów porównywanych interwencji są analogiczne. Zmniejsza się jednak różnica pomiędzy kosztami stosowania niwolumabu i pembrolizumabu w schemacie dawkowania 400 mg co 6 tyg.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki przeprowadzonych oszacowań.

Tabela 23. Koszty terapii niwolumabem oraz pembrolizumabem dla różnych wariantów cen i dawkowania

Dane kosztowe	Opdivo (niwolumab) [brutto PLN]			Keytruda (pembrolizumab) [brutto PLN]			
	240 mg co 2 tyg.			200 mg co 3 tyg.		400 mg co 6 tyg.*	
	Cena z Obwieszczenia MZ	Cena rzeczywista (dane DGL)	Cena ze zlecenia MZ	Cena z Obwieszczenia MZ	Cena rzeczywista (dane DGL)	Cena z Obwieszczenia MZ	Cena rzeczywista (dane DGL)
Koszt 3 cykli. terapii	48 299,76	28 979,78	■	101 397,15	41 604,86	202 794,30	83 209,73
Koszt 3 mies. terapii	112 699,44	67 619,48	■	168 995,25	69 341,44	202 794,30	83 209,73

*przy założeniu schematu dawkowania obejmującego podanie 400 mg pembrolizumabu co 6 tyg., okres 3 mies. leczenia odpowiada 3 podaniom leku

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

W poniższej tabeli przedstawiono liczbę pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym: nowotwór złośliwy dna jamy ustnej – przednia część dna jamy ustnej – C04.0 wg kodów ICD-10 na podstawie danych NFZ za lata 2014 – 2018.

Tabela 24. Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym: nowotwór złośliwy dna jamy ustnej – przednia część dna jamy ustnej – C04.0 wg kodów ICD-10 na podstawie danych NFZ za lata 2014 – 2018

Rok	Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym C04.0
2014	452
2015	458
2016	493
2017	492
2018	533

W przypadku zawężenia powyższej populacji względem dodatkowych informacji ze zlecenia MZ, tzn. do osób, u których zastosowano terapię cisplatyną i 5-fluorouracylem, radioterapię oraz leczenie chirurgiczne, dane NFZ wskazują, że łącznie w okresie 5 lat było 4 pacjentów o takiej charakterystyce. Ze względu na tak małą liczbę chorych, analizę wpływu na budżet ograniczono do oszacowania kosztów leczenia pojedynczego pacjenta, co oznacza, że jej wyniki odpowiadają kosztom oszacowanym w ramach rozdziału 8. Dodatkowo przedstawiono oszacowanie kosztów rocznych. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet – koszt leczenia 1 pacjenta

Dane kosztowe	Opdivo (niwolumab) [brutto PLN]			Keytruda (pembrolizumab) [brutto PLN]			
	240 mg co 2 tyg.			200 mg co 3 tyg.		400 mg co 6 tyg.*	
	Cena z Obwieszczenia MZ	Cena rzeczywista (dane DGL)	Cena ze zlecenia MZ	Cena z Obwieszczenia MZ	Cena rzeczywista (dane DGL)	Cena z Obwieszczenia MZ	Cena rzeczywista (dane DGL)
Koszt 3 cykli. terapii	48 299,76	28 979,78	██████████	101 397,15	41 604,86	202 794,30	83 209,73
Koszt 3 mies. terapii	112 699,44	67 619,48	██████████	168 995,25	69 341,44	202 794,30	83 209,73
Koszt 1 roku terapii	434 697,84	260 818,00	██████████	608 382,90	249 629,19	608 382,90	249 629,19

*przy założeniu schematu dawkowania obejmującego podanie 400 mg pembrolizumabu co 6 tyg., okres 3 mies. leczenia odpowiada 3 podaniom leku

Roczne koszty stosowania preparatu Opdivo wynoszą 260 818 PLN zgodnie z oszacowaniami na podstawie danych DGL oraz ██████████ wg informacji ze zlecenia MZ. Koszty terapii pembrolizumabem oszacowane na podstawie danych DGL (249 629 PLN, niezależnie od schematu dawkowania) są ██████████ względem kosztów leczenia niwolumabem. Terapia pembrolizumabem jest ██████████ od leczenia niwolumabem przy uwzględnieniu cen produktów Keytruda pochodzących z obwieszczenia MZ (608 383 PLN).

10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej

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).

Korzystano również z baz informacji medycznych oraz wyszukiwarki google. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 04.07.2019 r. Poszukiwano wytycznych polskich, europejskich, amerykańskich i międzynarodowych. W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną polską rekomendację oraz 7 zagranicznych (z czego 4 rekomendacje NICE). Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Rekomendacje polskie	
<p>PTOK 2014 (Polska) Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Rekomendacje dotyczą nowotworów nabłonkowych narządów głowy i szyi. Poniżej ograniczono się do opisu zaleceń dla raka jamy ustnej oraz dotyczących przerzutów miejscowych, regionalnych i odległych. W wytycznych nie odniesiono się do możliwości zastosowania niwolumabu w analizowanym wskazaniu.</p> <p><u>Rak jamy ustnej</u></p> <p>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 naczyznieniem chłonnym. Z tego powodu istotną rolę w leczeniu odgrywa selektywne wycięcie lub napromienianie układu chłonnego szyi.</p> <p>U chorych bez przerzutów odległych (M0), którzy kwalifikują się do leczenia chirurgicznego, resekcja (wycięcie z marginesem tkanek zdrowych + wycięcie węzłów chłonnych grup I, II i III szyi po stronie guza) jest postępowaniem z wyboru. W zależności od stopnia zaawansowania raka zaleca się ponadto:</p> <ul style="list-style-type: none"> • T1N0 (guz o średnicy ≤ 2 cm w największym wymiarze, brak przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych) – w przypadku stopnia różnicowania G3 alternatywą jest brachyterapia przy użyciu źródeł o niskiej mocy dawki; • T2N0 (guz o średnicy > 2 cm, ale ≤ 4 cm w największym wymiarze, brak przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych) – dodatkowo uzupełniająca radioterapia na podstawie wyniku badania histologicznego; • T3-4N0 (guz o średnicy > 4 cm w największym wymiarze lub guz naciekający okoliczne tkanki, brak przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych) – dodatkowo uzupełniająca radioterapia lub chemioradioterapia; • każde T N1-3 (przerzuty do jednego lub wielu węzłów chłonnych) – dodatkowo selektywne wycięcie układu chłonnego szyi lub usunięcie wszystkich grup węzłów chłonnych szyi (zależnie od stopnia zaawansowania zmian węzłowych) po stronie zmian + uzupełniająca radioterapia lub chemioradioterapia, zależnie od czynników rokowniczych. <p>Chorzy z przerzutami odległymi (cecha M1) – postępowanie indywidualizowane w zależności od sytuacji klinicznej (paliatywna radioterapia lub chemioterapia oraz leczenie objawowe).</p> <p><u>Leczenie niepowodzeń miejscowych i regionalnych</u></p> <p>Podstawowymi założeniami postępowania w przypadku niepowodzeń miejscowych są: próba ratującego leczenia chirurgicznego u chorych po przebytej radioterapii oraz napromienianie u chorych po leczeniu wyłącznie chirurgicznym.</p> <p><u>Leczenie rozległych nawrotów miejscowych i regionalnych oraz przerzutów do narządów odległych</u></p> <p>Przerzuty w narządach odległych jedynie w nielicznych przypadkach można leczyć chirurgicznie lub napromienianiem. Niewielu jest także chorych z niepowodzeniami miejscowo-regionalnymi, którzy kwalifikują się do ratującej chirurgii lub powtórnej radioterapii radykalnej. U większości chorych jedyną metodę leczenia stanowi chemioterapia. Raki narządów głowy i szyi cechują się średnią wrażliwością na chemioterapię. Celem chemioterapii u chorych na nawrotowe lub uogólnione raki narządów głowy i szyi jest przede wszystkim uzyskanie poprawy jakości życia.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>W monoterapii najwyższą aktywność (w nawiasach podano odsetek obiektywnych odpowiedzi) wykazują: cisplatyna (do 30%), taksoidy (do 35%) oraz metotreksat (6–30%), ifosfamid (ok. 25%), bleomycyna (do 20%) i fluorouracyl (ok. 15%). Zastosowanie schematów złożonych z 2 lub więcej leków nieco zwiększa skuteczność. Najczęściej stosowanym schematem wielolekowym jest skojarzenie cisplatyny i fluorouracylu we wlewie ciągłym (schemat PF), które wykorzystuje synergistyczne działanie obu leków. U chorych z nawrotami i/lub uogólnieniem płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi kojarzenie chemioterapii według schematu PF z cetuksymabem (przeciwciało monoklonalne hamujące aktywność EGFR) pozwala uzyskać wydłużenie czasu całkowitego przeżycia w porównaniu z wyłączną chemioterapią. Brak informacji o sile zaleceń i poziomie dowodów</i></p>
Rekomendacje zagraniczne	
<p>NCCN 2019 v.2 (USA) Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Rekomendacje dotyczą płaskonabłonkowych nowotworów narządów głowy i szyi. Poniżej przedstawiono zalecenia dotyczące terapii układowej nowotworów nawrotowych, nieresekcyjnych lub przerzutowych (brak możliwości przeprowadzenia operacji lub zastosowania radioterapii) innych niż nosogardła.</p> <p>Tam gdzie nie podano inaczej siłę rekomendacji określono na 2A.</p> <p>W wytycznych podkreślono, że wybór terapii układowej powinien być zindywidualizowany i bazować na charakterystyce pacjentów.</p> <p>W I linii leczenia raka nawrotowego, nieresekcyjnego oraz przerzutów odległych (w przypadku braku możliwości przeprowadzenia operacji lub radioterapii) zaleca się następujące opcje terapeutyczne:</p> <p><u>Preferowane schematy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • cisplatyna/5-fluorouracyl/cetuksymab (kategoria 1) • karboplatyna/5-fluorouracyl/cetuksymab (kategoria 1) • immunoterapia: pembrolizumab/pochodna platyny (cisplatyna lub karboplatyna)/5-fluorouracyl <p><u>Inne rekomendowane schematy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia skojarzona: <ul style="list-style-type: none"> ○ cisplatyna/cetuksymab ○ cisplatyna lub karboplatyna/docetaksel lub paklitaksel, ○ cisplatyna/5-fluorouracyl ○ cisplatyna lub karboplatyna/docetaksel/cetuksymab ○ cisplatyna lub karboplatyna/paklitaksel/cetuksymab • Monoterapia: cisplatyna, karboplatyna, paklitaksel, docetaksel, 5-fluorouracyl, metotreksat, cetuksymab, kapecytabina <p><u>Schematy przydatne w szczególnych okolicznościach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wybrane nowotwory zatok sitowych i szczękowych: <ul style="list-style-type: none"> ○ cisplatyna/etopozyd lub karboplatyna/etopozyd ○ cyklofosfamid/doksorubicyna/winkrystyna (kategoria 2B) • Pembrolizumab (w przypadku nowotworów PD-L1). <p>W II lub dalszych liniach leczenia zaleca się:</p> <p><u>Preferowane schematy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Immunoterapia: <ul style="list-style-type: none"> ○ niwolumab w przypadku progresji choroby podczas lub po chemioterapii opartej na związkach platyny (kategoria 1) ○ pembrolizumab w przypadku progresji choroby podczas lub po chemioterapii opartej na związkach platyny (kategoria 1) <p><u>Inne rekomendowane schematy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia skojarzona lub monoterapia: <ul style="list-style-type: none"> ○ terapie skojarzone i monoterapie zalecane w I linii leczenia, ○ afatynib w przypadku progresji choroby podczas lub po chemioterapii opartej na związkach platyny (kategoria 2B). <p><u>Schematy przydatne w szczególnych okolicznościach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wybrane nowotwory zatok sitowych i szczękowych: <ul style="list-style-type: none"> ○ cisplatyna/etopozyd lub karboplatyna/etopozyd ○ cyklofosfamid/doksorubicyna/winkrystyna (kategoria 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>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<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>NICE 2017a (Wielka Brytania) Konflikt interesów: brak konfliktu interesów</p>	<p>Wytyczne dotyczą zastosowania niwolumabu w leczeniu nowotworów płaskonabłonkowych głowy i szyi po chemioterapii opartej na pochodnych platyny</p> <p>Niwolumab jest zalecany do stosowania w ramach Cancer Drug Fund jako opcja w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi u dorosłych z progresją choroby podczas chemioterapii opartej na pochodnych platyny tylko gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • progresja choroby nastąpiła w ciągu 6 miesięcy od podania ostatniej dawki chemioterapii; • stosowanie niwolumabu zostanie przerwane po 2 latach ciągłego leczenia lub wcześniej w przypadku wystąpienia progresji choroby; • przestrzegane są warunki zawarte w porozumieniu dotyczącym dostępu do leczenia przed podjęciem ostatecznych decyzji o finansowaniu (ang. managed access agreement). <p><i>Nie podano informacji o sile zaleceń.</i></p>
<p>NICE 2017b (Wielka Brytania) Konflikt interesów: brak konfliktu interesów</p>	<p>Wytyczne dotyczą zastosowania cetuksymabu w leczenia nawrotowych lub przerzutowych nowotworów płaskonabłonkowych głowy i szyi</p> <p>Cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest rekomendowany jako opcja w leczeniu nawrotowego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka głowy i szyi u dorosłych jedynie w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • gdy nowotwór miał swoje pierwotne umiejscowienie w jamie ustnej, • kiedy firma dostarczy lek zgodnie z umową o dostępie komercyjnym z Krajową Służbą Zdrowia w Anglii. <p><i>Nie podano informacji o sile zaleceń.</i></p>
<p>NICE 2008 (Wielka Brytania) Konflikt interesów: brak konfliktu interesów</p>	<p>Wytyczne dotyczą zastosowania cetuksymabu w leczenia miejscowo zaawansowanych nowotworów płaskonabłonkowych głowy i szyi</p> <p>Cetuksymab w skojarzeniu z radioterapią jest zalecany jako opcja leczenia tylko dla pacjentów z lokalnie zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi, których wynik w skali Karnofsky'ego wynosi 90% lub więcej (stan prawidłowej aktywności, niewielkie dolegliwości i objawy choroby) i u których wszystkie formy chemioradioterapii oparte na pochodnych platyny są przeciwwskazane.</p> <p><i>Nie podano informacji o sile zaleceń.</i></p>
<p>ASCO 2017 (USA) Konflikt interesów: większość członków Panelu Ekspertów nie ujawniała żadnych powiązań stanowiących konflikt</p>	<p>Wytyczne dotyczą dodania terapii układowej do radioterapii radykalnej w leczeniu płaskonabłonkowych nowotworów jamy ustnej i gardła</p> <ul style="list-style-type: none"> • W stadium choroby IVA-IVB w przypadku radioterapii radykalnej zaleca się: <ul style="list-style-type: none"> - jednoczesne podawanie dużych dawek cisplatyny (dowody wysokiej jakości; silna rekomendacja); - jednoczesne podawanie cetuksymabu lub karboplatyny-fluorouracylu, pacjentom którzy nie są zdolni do przyjmowania wysokich dawek cisplatyny (dowody wysokiej jakości; warunkowa rekomendacja) - jednoczesne podawanie cisplatyny cotygodniowo pacjentom, którzy nie są w stanie przyjmować cisplatyny w dużych dawkach (dowody niskiej jakości; warunkowa rekomendacja) - nie zaleca się jednoczesnego podawania cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią u pacjentów leczonych radioterapią (dowody wysokiej jakości; silna rekomendacja); - podawana dotętniczo chemioterapia nie powinna być stosowana u pacjentów leczonych radioterapią (dowody wysokiej jakości; silna rekomendacja). • W stadium choroby III zaleca się: <ul style="list-style-type: none"> - jednoczesną terapię układową u pacjentów w stopniu T3 N0-1 zaawansowania nowotworu (wg klasyfikacji TNM) otrzymujących radioterapię (dowody o umiarkowanej jakości; silna rekomendacja); - jednoczesną terapię układową u pacjentów w stopniu T1-T2 N1 zaawansowania nowotworu (wg klasyfikacji TNM) otrzymujących radioterapię, u których występuje szczególnie istotne ryzyko nawrotu miejscowego (dowody o niskiej jakości; warunkowa rekomendacja); • W stadium choroby I-II zaleca się niestosowanie jednoczesnej terapii układowej (dowody o niskiej jakości; warunkowa rekomendacja). <p><i>Jakość dowodów i siła rekomendacji została oceniona narzędziem GRADE. Ponadto predefiniowany, zmodyfikowany proces Delphi został zaimplementowany do ustalenia ostatecznej siły rekomendacji.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>EHNS–ESMO–ESTRO 2010</p> <p>Konflikt interesów: część autorów zgłosiła konflikt interesów</p>	<p>Wytyczne dotyczą diagnozy, leczenia i obserwacji pacjentów z nowotworami płaskonabłonkowymi głowy i szyi</p> <p>Strategia leczenia</p> <p>Leczenie zależy od umiejscowienia guza pierwotnego i jego zasięgu. We wczesnym stadium choroby (I-II) zarówno chirurgia zachowawcza jak i radioterapia (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 cetyksymabu wykazała wyższy wskaźnik odpowiedzi, dłuższe przeżycie bez progresji choroby (ang. disease-free progression) i dłuższe przeżycie całkowite w porównaniu z radioterapią [II, B].</p> <p>Miejscowy, regionalny lub przerzutowy nawrót choroby</p> <p>W wybranych przypadkach miejscowego nawrotu choroby, operacja lub ponowna radioterapia może być rozważona. Dla większości pacjentów standardową terapią jest chemioterapia paliatywna. Terapia pierwszej linii w przypadku nawrotu u pacjentów w dobrym stanie sprawności (ang. fit) powinna uwzględniać skojarzenie cetyksymabu z cisplatiną lub karboplatiną z 5-fluorouracyłem. Terapia taka skutkuje dłuższym przeżyciem niż monoterapia 5-fluorouracyłem [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 cetyksymabem ma korzystny profil bezpieczeństwa oraz aktywność porównywalną z monoterapią metotreksatu.</p> <p><i>Poziom dowodów (I-V) i stopień rekomendacji (A-D) zastosowano zgodnie z American Society of Clinical Oncology. Stwierdzenia bez nawiasów uznano za standard praktyki klinicznej.</i></p> <p><i>Poziomy dowodów:</i></p> <p><i>I - Dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby; dobra jakość metodologiczna (niski potencjał błędów) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności</i></p> <p><i>II - Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędów (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy tych badań lub badań z wykazaną heterogenicznością</i></p> <p><i>III - Prospektywne badania kohortowe</i></p> <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 wynikowi, generalnie niezalecane</i></p> <p><i>E - Mocne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnym wynikowi, zdecydowanie niezalecane</i></p>

Skróty: PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, NICE – National Institute for Health and Care Excellence, NCCN – National Comprehensive Cancer Network, NPGS – nowotwór płaskonabłonkowy głowy i szyi, ASCO – American Society of Clinical Oncology, EHNS – European Head and Neck Society, ESMO – European Society for Medical Oncology, ESTRO – European Society for Therapeutic Radiology and Oncology

Niwolumab w leczeniu płaskonabłonkowych nowotworów narządów głowy i szyi u dorosłych, u których choroba postępuje po leczeniu chemioterapią pochodnymi platyny jest rekomendowany w wytycznych NCCN 2019 oraz NICE 2017. Wytyczne NICE zalecają ograniczenie stosowania leku do sytuacji gdy progresja choroby wystąpiła w ciągu 6 miesięcy od podania ostatniej dawki chemioterapii oraz rekomendują przerwanie terapii po 2 latach ciągłego leczenia lub wcześniej w przypadku wystąpienia progresji choroby.

W polskich wytycznych PTOK 2014 podano, iż niewielu chorych z nawrotami miejscowo-regionalnymi kwalifikuje się do ratującej chirurgii lub powtórnej radioterapii radykalnej. Ponadto przerzuty w narządach odległych jedynie w nielicznych przypadkach można leczyć chirurgicznie lub napromienianiem. U większości chorych jedyną metodą leczenia stanowi chemioterapia. Wśród rekomendowanych leków znalazły się: cisplatina, 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 cetyksymabem. Jednakże w wytycznych zaznaczono, że schematy chemioterapii z cisplatiną 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.

Wytyczne NCCN 2019 wersja 2 w drugiej lub kolejnej linii leczenia nieoperacyjnych, nawrotowych lub przerzutowych NPGS innych niż rak nosogardła w pierwszej kolejności rekomendują immunoterapię niwolumabem i pembrolizumabem. Oba leki są zalecane w przypadku progresji choroby podczas lub po chemioterapii opartej na związkach platyny i mają tę samą siłę zaleceń (kategoria 1). Innymi rekomendowanymi schematami II linii są terapie skojarzone oraz monoterapie lekami cytotoksycznymi stosowanymi w I linii leczenia: cisplatyną, karboplatyną, paklitakselem, docetakselem, 5-fluorouracylem, metotreksatem, cetuksymabem, kapecytabiną (kategoria 2A). Ponadto zalecana jest terapia afatynibem (kategoria 2B) w przypadku progresji choroby podczas lub po chemioterapii opartej na związkach platyny.

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

Opinie ekspertów

W niniejszym rozdziale przedstawiono opinie ekspertów klinicznych uzyskane w trakcie prac nad raportami dot. zastosowania leku Opdivo w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych we wskazaniach zbliżonych do ocenianego, czyli obejmujących nowotwory jamy ustnej po leczeniu co najmniej chemioterapią pochodnymi platyny. W tabeli poniżej ograniczono się do przedstawienia wskazywanych przez ekspertów technologii możliwych do zastosowania w przypadku wyczerpania wszystkich możliwych do zastosowania dostępnych technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych. Podsumowanie opinii przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Przegląd interwencji stosowanych w płaskonabłonkowych nowotworach jamy ustnej

Technologia \ Wskazanie – raport	rak języka (ICD-10: C01) raport nr OT.422.4.2019	rak trójkąta zatrzonowcowego (ICD-10: C06.2) raport nr OT.422.33.2019	wtórny nowotwór złośliwy płuc (ICD-10: C78.0) u pacjenta z pierwotnym rozpoznaniem: nowotwór złośliwy nasady języka raport nr OT.422.2.2019	rozsziany rak języka - przerzuty do skóry klatki piersiowej i węzłów chłonnych szyi (ICD-10: C02.8) raport nr OT.422.30.2018
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w ocenianym wskazaniu	Brak aktywnego leczenia Leczenie objawowe, obserwacja, najlepsza terapia wspomagająca.	Brak aktywnego leczenia. Możliwe tylko leczenie objawowe.	Brak aktywnego leczenia. Możliwa obserwacja i zastosowanie najlepszej terapii wspomagającej.	Obserwacja, najlepsze leczenie wspomagające/leczenie objawowe. Nie ma w Polsce możliwości zastosowania aktywnego leczenia.
Najtańsza technologia stosowana obecnie w Polsce w ocenianym wskazaniu	Brak aktywnego leczenia Leczenie objawowe, najlepsza terapia wspomagająca, terapia paliatywna.	Brak aktywnego leczenia.	Obserwacja i opieka paliatywna.	Najlepsze leczenie objawowe, obserwacja, opieka paliatywna.
Technologia uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce w ocenianym wskazaniu	Niwolumab	Niwolumab	Niwolumab (niezależnie od ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych) lub pembrolizumab (u chorych z ekspresją PD-L1 na ponad 50% komórek nowotworowych)	Wyłącznie obserwacja oraz zabiegi paliatywne mającym za zadanie poprawić jakość życia – brak możliwości leczenia systemowego.
Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce w ocenianym wskazaniu	Niwolumab	Niwolumab	Polskie wytyczne z 2013 r. są nieaktualne względem zaleceń ESMO.	Niwolumab. Najlepsze leczenie wspomagające/leczenie objawowe.

Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej

W Polsce refundowane we wskazaniu ICD-10 C04.0 (rak jamy ustnej) 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.

Zdaniem ekspertów w przypadku płaskonabłonkowych nowotworów jamy ustnej (o różnym umiejscowieniu oraz stopniu zaawansowania) w przypadku wyczerpania wszystkich możliwych do zastosowania w tym wskazaniu dostępnych technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych nie ma możliwości zastosowania w Polsce aktywnego leczenia. Eksperti wskazali, że u takich pacjentów możliwa jest tylko obserwacja i najlepsze leczenie wspomagające/leczenie objawowe.

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 (siła rekomendacji taka sama jak dla niwolumabu).

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 w skojarzeniu z najlepszą terapią wspomagającą (BSC) oraz jako komparator dodatkowy pembrolizumab, z zastrzeżeniem, że jest on wskazany tylko u pacjentów z NPGS z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$.

11. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne	
Cohen 2019	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.
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
Ferris 2018	Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, Harrington K, Kasper S, Vokes EE, Even C, Worden F, Saba NF, Iglesias Docampo LC, Haddad R, Rordorf T. Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 2-year long-term survival update of CheckMate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression
Harrington 2017	Harrington KJ, Ferris RL, Blumenschein G Jr, et al. Nivolumab versus standard, single-agent therapy of investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (CheckMate 141): health-related quality-of-life results from a randomised, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2017 Aug;18(8):1104-1115.
Machiels 2011	Jean-Pascal Machiels, Somasundaram Subramanian, Agnes Ruzsa, Gabor Repassy, Igor Lifi renko, Annika Flygare, Per Sørensen, Tina Nielsen, Steen Lisby, Paul M J Clement. Zalutumumab plus best supportive care versus best supportive care alone in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck after failure of platinum-based chemotherapy: an open-label, randomised phase 3 trial. Published Online March 7, 2011
Rekomendacje kliniczne	
ASCO 2017	Quon H, Vapiwala N, Forastiere A, et al. Radiation Therapy for Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Clinical Practice Guideline. <i>J Clin Oncol.</i> 2017 Dec 20;35(36):4078-4090.
EHNS–ESMO–ESTRO 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.
NCCN 2019 v.2 2018	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Head and Neck Cancers. NCCN Evidence Blocks. Version 2.2019
NICE 2008	National Institute for Health and Care Excellence. Cetuximab for the treatment of locally advanced squamous cell cancer of the head and neck Technology appraisal guidance. Published: 25 June 2008.
NICE 2017a	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.
NICE 2017b	National Institute for Health and Care Excellence. Cetuximab for treating recurrent or metastatic squamous cell cancer of the head and neck. Technology appraisal guidance. Published: 31 August 2017
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 2014	Kawecki A, Nawrocki S, Golusiński W, et al. Nowotwory nabłonkowe głowy i szyi. Aktualizacja na dzień 07.08.2014
Pozostałe publikacje	
AOTMiT.OT.422.2.2019	AOTMiT. Opdivo (nivolumab) we wskazaniu: wtórny nowotwór złośliwy płuc (ICD-10: C78.0) u pacjenta z pierwotnym rozpoznaniem: nowotwór złośliwy nasady języka w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. OT.422.2.2019. 23 stycznia 2019 r.
AOTMiT.OT.422.30.2018	AOTMiT. Opdivo (nivolumab) we wskazaniu: rozsiały rak języka - przerzuty do skóry klatki piersiowej i węzłów chłonnych szyi (ICD-10: C02.8). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Nr: OT.422.30.2018. 21 sierpnia 2018 r.
AOTMiT.OT.422.33.2019	AOTMiT. Opdivo (nivolumab) we wskazaniu: rak trójkąta zatrzonowcowego (ICD-10: C06.2). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. OT.422.33.2019. 9 maja 2019 r.
AOTMiT.OT.422.4.2019	AOTMiT. 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.

ChPL Keytruda	Charakterystyka produktu leczniczego Keytruda Źródło: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 01.07.2019]
ChPL Opdivo	Charakterystyka produktu leczniczego Opdivo Źródło: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_en.pdf [dostęp 01.07.2019]
Opdivo Assessment Report	European Medicines Agency: Opdivo (nivolumab) Źródło: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/opdivo-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 01.07.2019 r.]
OT.4331.6.2018	AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leku Opdivo (nivolumab) we wskazaniu: leczenie płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła lub krtani postępującego podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny. Analiza weryfikacyjna. OT.4331.6.2018. 23 kwietnia 2018.

12. Załączniki

12.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 28. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania 03.07.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Search "Nivolumab"[Mesh]	1539
2	Search (((((((((nivolumab[Title/Abstract]) OR opdivo[Title/Abstract]) OR BMS936558[Title/Abstract]) OR BMS 936558[Title/Abstract]) OR BMS-936558[Title/Abstract]) OR MDX1106[Title/Abstract]) OR MDX 1106[Title/Abstract]) OR MDX-1106[Title/Abstract]) OR ONO4538[Title/Abstract]) OR ONO 4538[Title/Abstract]) OR ONO-4538[Title/Abstract]	3278
3	Search (((((((((nivolumab[Title/Abstract]) OR opdivo[Title/Abstract]) OR BMS936558[Title/Abstract]) OR BMS 936558[Title/Abstract]) OR BMS-936558[Title/Abstract]) OR MDX1106[Title/Abstract]) OR MDX 1106[Title/Abstract]) OR MDX-1106[Title/Abstract]) OR ONO4538[Title/Abstract]) OR ONO 4538[Title/Abstract]) OR ONO-4538[Title/Abstract])) OR "Nivolumab"[Mesh]	3610
4	Search "Neoplasms"[Mesh]	3187954
5	Search ((neoplasm*[Title/Abstract]) OR cancer*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]	2617871
6	Search ("Neoplasms"[Mesh]) OR (((neoplasm*[Title/Abstract]) OR cancer*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract])	3913802
7	Search (mouth*[Title/Abstract]) OR oral*[Title/Abstract]	696642
8	Search "Mouth"[Mesh]	283914
9	Search (((mouth*[Title/Abstract]) OR oral*[Title/Abstract])) OR "Mouth"[Mesh]	926710
10	Search "Mouth Neoplasms"[Mesh]	66406
11	Search (((("Neoplasms"[Mesh]) OR (((neoplasm*[Title/Abstract]) OR cancer*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]))) AND (((mouth*[Title/Abstract]) OR oral*[Title/Abstract])) OR "Mouth"[Mesh]))	141534
12	Search ("Mouth Neoplasms"[Mesh]) OR (((("Neoplasms"[Mesh]) OR (((neoplasm*[Title/Abstract]) OR cancer*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]))) AND (((mouth*[Title/Abstract]) OR oral*[Title/Abstract])) OR "Mouth"[Mesh]))	166421
13	Search (((((((((nivolumab[Title/Abstract]) OR opdivo[Title/Abstract]) OR BMS936558[Title/Abstract]) OR BMS 936558[Title/Abstract]) OR BMS-936558[Title/Abstract]) OR MDX1106[Title/Abstract]) OR MDX 1106[Title/Abstract]) OR MDX-1106[Title/Abstract]) OR ONO4538[Title/Abstract]) OR ONO 4538[Title/Abstract]) OR ONO-4538[Title/Abstract]) OR "Nivolumab"[Mesh])) AND ("Mouth Neoplasms"[Mesh]) OR (((("Neoplasms"[Mesh]) OR (((neoplasm*[Title/Abstract]) OR cancer*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]))) AND (((mouth*[Title/Abstract]) OR oral*[Title/Abstract])) OR "Mouth"[Mesh]))	88
14	Search (((((((((nivolumab[Title/Abstract]) OR opdivo[Title/Abstract]) OR BMS936558[Title/Abstract]) OR BMS 936558[Title/Abstract]) OR BMS-936558[Title/Abstract]) OR MDX1106[Title/Abstract]) OR MDX 1106[Title/Abstract]) OR MDX-1106[Title/Abstract]) OR ONO4538[Title/Abstract]) OR ONO 4538[Title/Abstract]) OR ONO-4538[Title/Abstract]) OR "Nivolumab"[Mesh])) AND ("Mouth Neoplasms"[Mesh]) OR (((("Neoplasms"[Mesh]) OR (((neoplasm*[Title/Abstract]) OR cancer*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]))) AND (((mouth*[Title/Abstract]) OR oral*[Title/Abstract])) OR "Mouth"[Mesh])) Filters: Publication date from 2019/04/29 to 2019/07/03	7

Tabela 29. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania 03.07.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp nivolumab/	11898
2	nivolumab.ab,kw,ti.	7198
3	opdivo.ab,kw,ti.	103
4	BMS 936558.ab,kw,ti.	143
5	BMS-936558.ab,kw,ti.	143
6	BMS936558.ab,kw,ti.	0
7	ONO4538.ab,kw,ti.	1
8	ONO-4538.ab,kw,ti.	114

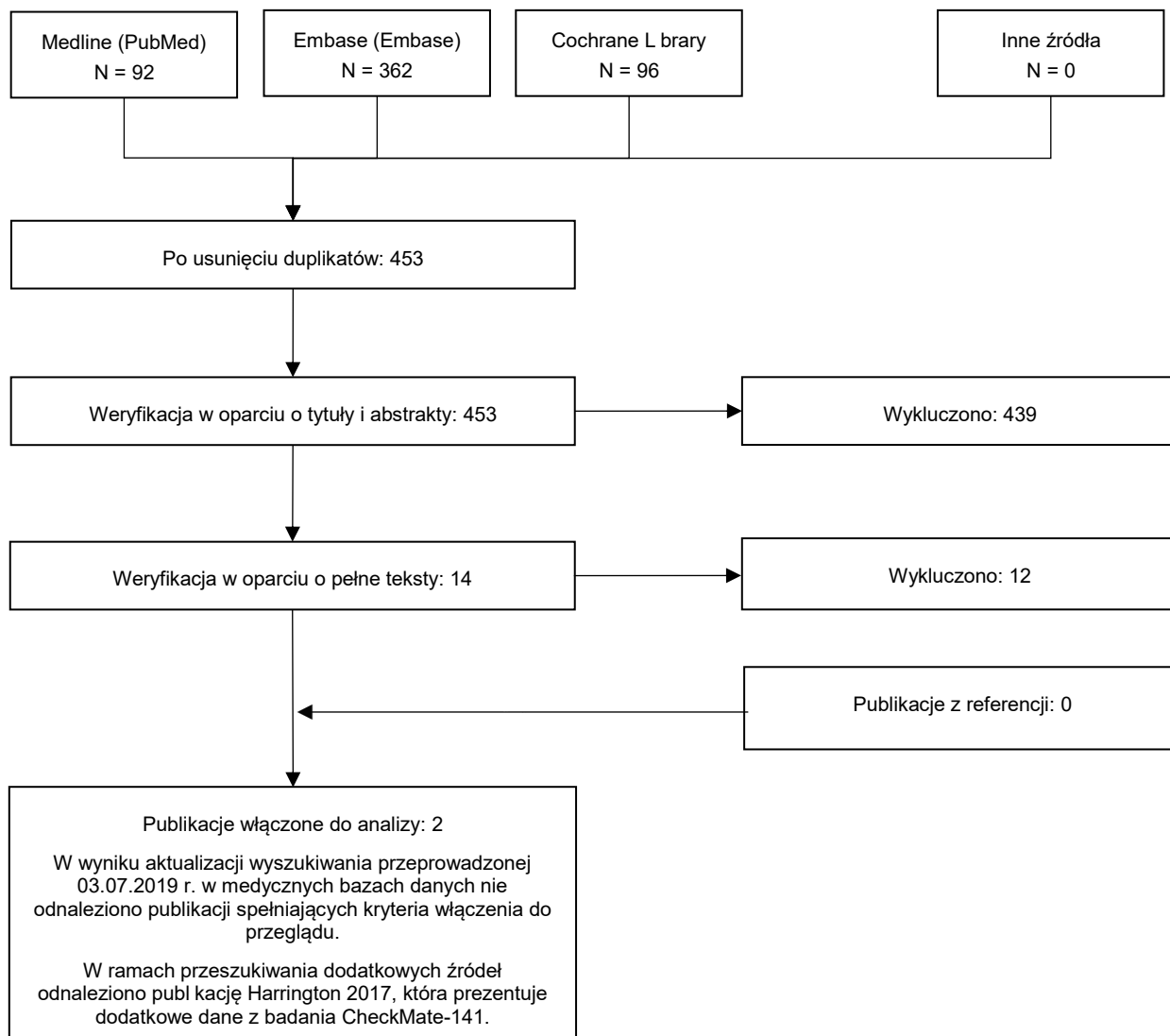
Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
9	ONO 4538.ab,kw,ti.	114
10	MDX1106.ab,kw,ti.	3
11	MDX-1106.ab,kw,ti.	32
12	MDX 1106.ab,kw,ti.	32
13	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	12434
14	exp neoplasm/	4157812
15	"neoplasm*".ab,kw,ti.	250313
16	"tumor*".ab,kw,ti.	1806786
17	"cancer*".ab,kw,ti.	2333423
18	14 or 15 or 16 or 17	4919823
19	exp mouth/	200157
20	"mouth*".ab,kw,ti.	88357
21	"oral*".ab,kw,ti.	855978
22	19 or 20 or 21	1057133
23	18 and 22	211363
24	exp mouth cancer/	56799
25	23 or 24	239337
26	13 and 25	503
27	limit 26 to yr="2019 -Current"	76

Tabela 30. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania 03.07.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Nivolumab] explode all trees	113
2	(nivolumab):ti,ab,kw	1264
3	(opdivo):ti,ab,kw	62
4	(BMS 936558):ti,ab,kw	94
5	(BMS-936558):ti,ab,kw	94
6	(BMS936558):ti,ab,kw	28
7	(ONO4538):ti,ab,kw	0
8	(ONO-4538):ti,ab,kw	51
9	(ONO 4538):ti,ab,kw	51
10	(MDX1106):ti,ab,kw	15
11	(MDX-1106):ti,ab,kw	12
12	(MDX 1106):ti,ab,kw	12
13	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	1274
14	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	70692
15	(neoplas*):ti,ab,kw	71973
16	(tumor*):ti,ab,kw	
17	(tumour*):ti,ab,kw	11592
18	(cancer):ti,ab,kw	146865
19	14 or 15 or 16 or 17 or 18	194716
20	MeSH descriptor: [Mouth] explode all trees	9243
21	(mouth*): ti,ab,kw	18894
22	(oral*): ti,ab,kw	167291
23	21 or 22 or 23	183896
24	19 and 23	24044
25	MeSH descriptor: [Mouth Neoplasms] explode all trees	570

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
26	24 or 25	24112
27	13 and 26	96
28	27 – filtr na rok 2019	11

12.2. Diagram selekcji badań



12.3. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1.

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

Tabela 31. 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 32. 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)