



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Opdivo (niwolumab)
we wskazaniu: rak krtani - rozsiew do płuc
(ICD-10: C32.9)
**Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych**

Nr: OT.422.71.2019

Data ukończenia: 4 września 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy.

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

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

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 przeciwciała monoklonalne
IC	wybór lekarza (ang. investigator's choice)
IgG4	immunoglobina G4
IS	istotne statystycznie
KCP	klasyczna chemioterapia paliatywna
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
NIWO	niwolumab
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
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. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz.1373.)
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	8
3. Przedmiot i historia zlecenia	12
4. Problem decyzyjny	14
4.1. Problem zdrowotny.....	14
4.2. Technologia wnioskowana	16
4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii.....	16
4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	16
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją.....	17
6. Skuteczność kliniczna i praktyczna	18
6.1 Opis metodyki.....	18
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu.....	19
6.2.1.Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.....	19
6.2.2. Ocena jakości badań.....	21
6.3 Wyniki.....	21
6.3.1.Badania pierwotne	21
6.3.1.1. Analiza skuteczności.....	21
6.3.1.2. Bezpieczeństwo stosowania	31
6. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.....	37
7. Konkurencyjność cenowa	38
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	40
9. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania	41
10. Opinie ekspertów.....	46
11. Piśmiennictwo	47
12. Załączniki.....	48
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji	48
13.2. Diagram selekcji badań	49

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT i znak pisma zlecającego: 14.08.2019 r., PLD.46434.4318.2019.AK

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 40 mg
- Wnioskowane wskazanie:
 - rak krtani - rozsiew do płuc (ICD-10: C32.9)

Komentarz Agencji

W zleceniu Ministra Zdrowia istnieje rozbieżność odnośnie wskazanej wielkości opakowania (zawartości substancji czynnej niwolumab w fiołce). Mianowicie, na pierwszej stronie podano zawartość substancji niwolumab w fiołce wynoszącą 100 mg, natomiast w informacjach dot. wnioskowanego leku podano zawartość substancji niwolumab w fiołce wynoszącą 40 mg (moc 10 mg/ml; ilość 42 fiołki á 4ml).

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklów 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 cyklów 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:

██████████ / 42 fiołki á 4 ml/ 3 miesiące terapii - 7 podań

Komentarz Agencji

Podczas prac nad raportem zostało opublikowane Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2019 roku, zgodnie z którym niwolumab został objęty refundacją 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), w ramach programu lekowego B.52. „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi”.

Kryteria kwalifikacji do programu spełnione łącznie to:

- histologicznie potwierdzony płaskonabłonkowy nowotwór jamy ustnej, gardła lub krtani;
- udokumentowane wcześniejsze leczenie oparte na pochodnych platyny;
- stwierdzony nawrót (miejscowy lub węzłowy) lub uogólnienie (przerzuty) stwierdzone w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu wcześniejszej chemioterapii z udziałem jednej z pochodnych platyny;
- sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji WHO lub ECOG;
- brak aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu I, niedoczynności tarczycy (leczonej wyłącznie suplementacją hormonalną), łuszczycy, bielactwa.

Razem ze Zleceniem MZ nie dostarczono Agencji informacji, które jednoznacznie pozwalałyby stwierdzić, iż pacjent wskazany w Zleceniu, kwalifikowałby się do leczenia w ramach ww. programu lekowego.

Zgodnie z art. 47d. ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373.), minister właściwy do spraw zdrowia może wydać, w drodze decyzji administracyjnej, zgodę na pokrycie kosztów leku w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, który nie jest finansowany ze środków publicznych w danym wskazaniu. Tym samym istnieje niepewność, czy niwolumab może być finansowany ze środków publicznym we wskazaniu będącym przedmiotem Zlecenia MZ.

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 13.08.2019 r., PLD.46434.4318.2019.AK (data wpłynięcia do AOTMiT 14.08.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, zbadanie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 40 mg. Wnioskowane wskazanie: rak krtani- rozsiew do płuc (ICD-10: C32.9).

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.

Problem zdrowotny

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

Grupa nowotworów jamy ustnej, gardła lub krtani obejmuje następujące jednostki chorobowe wg klasyfikacji ICD-10: C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, oraz C32).

Rak krtani należy do nowotworów złośliwych lokalizujących się w obrębie głowy i szyi. Najczęściej występuje rak płaskonabłonkowy (95% raków krtani). Rak krtani umiejscowiony jest z reguły na strunach głosowych (60–75% guzów) lub powyżej strun (25–40%). Najrzadsza lokalizacja to obszar poniżej strun głosowych (mniej niż 5%). W wyniku rozwoju procesu nowotworowego może dojść do powstawania przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych oraz przerzutów odległych. Występowanie przerzutów komórek nowotworowych do węzłów chłonnych jest związane z pierwotną lokalizacją guza. Poszczególne obszary krtani mają różnie rozwinięte unaczynienie chłonne. Dlatego, gdy rak krtani umiejscowiony jest w górnym piętrze krtani, przerzuty do węzłów chłonnych występują bardzo często (u 50–60% chorych), natomiast najrzadziej dochodzi do ich powstawania, gdy rak zlokalizowany jest w okolicy głośni (4–10% chorych).

Głównym czynnikiem ryzyka wystąpienia raka krtani jest palenie tytoniu. Zwiększa ono ryzyko zachorowania 30-krotnie. Niezwykle rzadko choroba spotykana jest u osób niepalących. Do rozwoju nowotworu przyczynia się również częste spożycie wysokoprocentowego alkoholu. Oba czynniki (alkohol i tytoń) działające jednocześnie powodują wzrost ryzyka 330-krotnie.

W Polsce każdego roku odnotowuje się około 2400 nowych zachorowań; około 1600 Polaków i Polek każdego roku umiera z powodu raka krtani. Liczba zachorowań na raka krtani stanowi około 2% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe w naszym kraju. Występuje znacznie częściej u mężczyzn (17:1), z reguły po 40. roku życia.

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem uzyskano 1 opinię ekspercką.

Według opinii dr n. med. Beaty Jagielskiej, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej, niwolumab jest terapią ratującą życie i prowadzącą do poprawy stanu zdrowia oraz zapobiegającą przedwczesnemu zgonowi.

Szczegóły opinii przedstawiono w rozdziałach 5. „Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją” oraz 11. „Opinie ekspertów”

Skuteczność kliniczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego. W związku z powyższym do analizy zdecydowano włączyć 1 randomizowane badanie kliniczne Checkmate 141, przeprowadzone w populacji pacjentów z nawrotowymi lub przerzutowymi nowotworami głowy i szyi, po niepowodzeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny (N=361). W badaniu Checkmate 141 porównano efektywność niwolumabu ze standardową chemioterapią: metotreksatem, cetuksymabem lub docetakselem, zgodnie z wyborem lekarza. Nowotwory głowy i szyi są wskazaniem szerszym niż oceniane, ale obejmującym rak krtani. W badaniu pacjenci z rakiem krtani stanowili ok 14% populacji w badaniu.

Wyniki na podstawie badania CheckMate 141:

- OS (ang. overall survival) – w badaniu CheckMate 141 w okresie obserwacji wynoszącym co najmniej 24,2 miesiąca odnotowano 21% zmniejszenie ryzyka zgonu w subpopulacji pacjentów z nowotworem krtani (HR=0,79; 95%CI: 0,41; 1,54), różnice nie były istotne statystycznie.
Natomiast w populacji całkowitej badania odnotowano IS 32% redukcję ryzyka zgonu w grupie leczonej niwolumabem w porównaniu z grupą kontrolną. Mediana OS w grupie niwolumabu wyniosła 7,7 miesiąca, a w grupie kontrolnej 5,1 miesiąca. Po 24 miesiącach współczynnik OS wyniósł 16,9% w grupie niwolumabu i 6,0% w grupie kontrolnej;
- PFS (ang. progression-free survival) – nie odnotowano różnic pomiędzy grupami pod względem przeżycia wolnego od progresji choroby po ok. 18 i ok. 24 miesiącach terapii. Mediana przeżycia bez progresji choroby wyniosła 2,0 mies. w grupie niwolumabu i 2,3 mies. w grupie kontrolnej;
- Odpowiedź na leczenie – po ok. 24,2 miesiącach odnotowano IS większą szansę uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (OR=2,51) oraz mniejszą szansę uzyskania stabilnej choroby (OR=0,54) w grupie niwolumabu w porównaniu z grupą standardowej terapii. Pod względem szansy uzyskania całkowitej odpowiedzi, częściowej odpowiedzi oraz progresji choroby nie wykazano IS różnic między grupami;
- Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenia oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie - mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie w grupie niwolumabu wyniosła 2,1 miesiąca, a w grupie kontrolnej 2,0 miesiące. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była ok. 2 razy dłuższa w grupie niwolumabu niż w grupie kontrolnej (odpowiednio 9,7 miesiąca i 4 miesiące);
- Jakość życia - analizę jakości życia w badaniu Checkmate 141 przeprowadzono w oparciu o trzy kwestionariusze: EORTC QLQ C30, EORTC-H&N35 i EQ-5D-3L:
 - EORTC QLQ C30 – w grupie niwolumabu po 21 tyg. nie odnotowano istotnych klinicznie zmian w zakresie poprawy/pogorszenia funkcjonowania oraz dolegliwości zdrowotnych. W grupie stosujących standardową terapię stwierdzono natomiast istotne klinicznie pogorszenie funkcjonowania fizycznego, emocjonalnego i społecznego oraz wpływu duszności na jakość życia;
 - EORTC-H&N35 – w grupie niwolumabu po 21 tyg. zaobserwowano istotne klinicznie pogorszenie w zakresie suchości jamy ustnej, z kolei poprawę odnotowano w domenach obejmujących stosowanie leków przeciwbólowych i spadku masy ciała w związku z leczeniem. W grupie standardowej terapii istotne kliniczne pogorszenie odnotowano w zakresie bólu, zaburzeń sensorycznych, trudności w kontaktach towarzyskich, zmniejszonej seksualności, problemów z zębami oraz stosowania suplementów odżywczych. Natomiast istotną klinicznie poprawę odnotowano w zakresie trudności w otwieraniu ust, suchości w jamie ustnej, stosowania leków przeciwbólowych, stosowania cewnika do karmienia oraz utraty wagi;
 - EQ-5D-3L – po 21 tyg. terapii zarówno w grupie niwolumabu oraz w grupie standardowej terapii odnotowano trend w kierunku poprawy oceny jakości życia w wizualnej skali analogowej (VAS). W grupie stosującej terapię standardową poprawa jakości życia w skali VAS była istotna klinicznie.

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

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

Wyniki na podstawie badania Keynote 040:

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

Bezpieczeństwo stosowania

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).

Konkurencyjność cenowa

Parametr	Niwolumab				Pembrolizumab			
Założenia	1 rok = 365,25 dni = 52 tyg.; 3 miesiące = 91,3 dni = 13 tyg.							
Źródło	Zlecenie MZ wartość netto [#]	Zlecenie MZ wartość brutto [#]	Obwieszczenie MZ (CHB) [*]	Komunikat DGL [®]	Obwieszczenie MZ (CHB) [*]		Komunikat DGL [®] [§]	
Schemat dawkowania	240 mg co 2 tyg. ^{&}				200 mg co 3 tyg. [^]	400 mg co 6 tyg. [^]	200 mg co 3 tyg. [^]	400 mg co 6 tyg. [^]
Koszt 1 podania [tys. PLN]	■	■	16,1	9,7	33,8	67,6	13,9	27,7
Koszt 3-miesięcznej terapii [tys. PLN]	■	■	112,7	67,6	169,0	202,8	69,3	83,2
Koszt rocznej terapii [tys. PLN]	■	■	418,6	251,2	608,4	608,4	249,5	249,5

[#]Wartość netto i brutto wnioskowanej terapii przedstawiona w Zleceniu MZ;

^{*}Obwieszczenie MZ z dnia 30 sierpnia 2019 roku;

[®]Komunikat DGL z 28.06.2019 roku o wie kości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań za styczeń-marzec 2019 r.;

[§]Wykorzystano dane Komunikatu DGL nt. leku Keytruda dla opakowania o zawartości 100 mg;

[&]Na podstawie Zlecenia MZ oraz ChPL Opdivo;

[^]Na podstawie ChPL Keytruda.

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

Zgodnie z przyjętymi założeniami – patrz rozdz. 9 „Konkurencyjność cenowa”, koszt leczenia niwolumabem wyniesie (w skali 3 miesięcy):

- ■ (wartość netto na podstawie Zlecenia MZ);
- ■ do 22,5 / 13,5 mln PLN (na podstawie Obwieszczenia MZ / Komunikatu DGL).

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo

Jako komparator wybrano pembrolizumab. Jest to lek wskazywany obok niwolumabu, jako opcja terapeutyczna w leczeniu zaawansowanego raka krtani w wytycznych NCCN 2019 i zaleceniach NCI 2019.

Nie odnaleziono badań RCT bezpośrednio porównujących niwolumab i pembrolizumab. W wytycznych NCCN 2019 leki te są zalecane z jednakową siłą w omawianym wskazaniu.

Zgodnie z ChPL Keytruda (pembrolizumab) w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi (ang. HNSCC, head and neck squamous cell carcinoma) 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 Zleceniu MZ nie przedstawiono informacja nt. stopnia ekspresji PD-L1, dlatego istnienie niepewność, czy pembrolizumab mógłby być stosowany w ramach danej jednostki chorobowej.

Według Obwieszczenia MZ, ws. wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01.07.2019 r., produkt leczniczy Keytruda, podobnie jak niwolumab, nie jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu raka głowy i szyi.

Założono, zgodnie z ustawą o świadczeniach opieki zdrowotnej, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 13.08.2019 r., PLD.46434.4318.2019.AK (data wpłynięcia do AOTMiT 14.08.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, zbadanie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 40 mg. Wnioskowane wskazanie: rak krtani - rozsiew do płuc (ICD-10: 32.9).

Dodatkowo w załączniku do zlecenia wskazano, że jest to rak typu płaskonabłonkowego i w dotychczasowej terapii zastosowano: 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.

Komentarz analityka

W zleceniu Ministra Zdrowia błędnie wskazano zawartość fiołki przedmiotowego leku, tj. fiołka á 100 mg. Biorąc pod uwagę moc (10 mg/ml) oraz ilość (fiołka á 4 ml) wnioskowanego leku zawartość fiołki to 40 mg substancji niwolumab.

Produkt leczniczy Opdivo nie podlegał ocenie Agencji we wskazaniu rak krtani- rozsiew do płuc (ICD-10: 32.9). 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. 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*. Źródło: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/5434-zlecenie-44-2018>

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:

- rak jamy ustnej (ICD-10: C04.0), zlecenie nr 136/2019 w BIP Agencji;
- rak trójkąta zatrzonowcowego (ICD-10: C06.2), zlecenie nr 73/2019 w BIP Agencji;
- rozsiana 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;
- 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 w ramach ww. wskazań 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 standardową chemioterapią w postaci monoterapii w nawrotowym bądź przerzutowym nowotworze płaskonabłonkowym 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

Problem zdrowotny

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

Grupa nowotworów jamy ustnej, gardła lub krtani obejmuje następujące jednostki chorobowe wg klasyfikacji ICD-10: C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, oraz C32.

Rak krtani należy do nowotworów złośliwych lokalizujących się w obrębie głowy i szyi. Najczęściej występuje rak płaskonabłonkowy (95% raków krtani). Rak krtani umiejscowiony jest z reguły na strunach głosowych (60–75% guzów) lub powyżej strun (25–40%). Najrzadsza lokalizacja to obszar poniżej strun głosowych (mniej niż 5%). W wyniku rozwoju procesu nowotworowego może dojść do powstawania przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych oraz przerzutów odległych. Występowanie przerzutów komórek nowotworowych do węzłów chłonnych jest związane z pierwotną lokalizacją guza. Poszczególne obszary krtani mają różnie rozwinięte unaczynienie chłonne. Dlatego, gdy rak krtani umiejscowiony jest w górnym piętrze krtani, przerzuty do węzłów chłonnych występują bardzo często (u 50–60% chorych), natomiast najrzadziej dochodzi do ich powstawania, gdy rak zlokalizowany jest w okolicy głośni (4–10% chorych).

Głównym czynnikiem ryzyka wystąpienia raka krtani jest palenie tytoniu. Zwiększa ono ryzyko zachorowania 30-krotnie. Niezwykle rzadko choroba spotykana jest u osób niepalących. Do rozwoju nowotworu przyczynia się również częste spożycie wysokoprocentowego alkoholu. Oba czynniki (alkohol i tytoń) działające jednocześnie powodują wzrost ryzyka 330-krotnie.

Rozpoznanie

Objawy można łatwo zauważyć. Są to: chrypka, zmiana głosu, kaszel, ból gardła, odczucie obecności przeszkody przy połykaniu, trudności w przełykaniu, ból promieniujący do ucha. Później pojawiają się: duszność, krwioplucie, powiększenie węzłów chłonnych szyi, utrata łaknienia i zmniejszenie masy ciała, kłopoty z oddychaniem. Oprócz tego u chorych z nowotworem krtani może pojawić się nieprzyjemny zapach z ust, bladeść skóry oraz ogólne złe samopoczucie i zmęczenie. Charakterystyczną cechą tych objawów jest ich stałe nasilanie się i brak poprawy, mimo stosowania leczenia przeciwwzapalnego. Warto nadmienić, że choroba w początkowym okresie może nie dawać żadnych objawów, dlatego diagnoza często stawiana jest zbyt późno.

Za stany przedrakowe uważa się zmiany błony śluzowej, takie jak nieprawidłowe pogrubienie błony śluzowej czy rogowacenie białe. Mikroskopowo zdecydowanie (ponad 95% przypadków) dominują raki płaskonabłonkowe o różnym stopniu zróżnicowania, w dużym stopniu zależnym od umiejscowienia w zakresie struktur krtani. W obrębie środkowej części krtani, głośni, najczęściej stwierdzane są raki o wysokim (mniej złośliwych) lub pośrednim stopniu zróżnicowania. Podobnie jest w przypadku nowotworów dolnej części krtani, podgłośni. Z kolei w zakresie górnej części krtani, nagłośni, wzrasta odsetkowy udział nowotworów o niskim stopniu zróżnicowania (bardziej złośliwych). W obrębie krtani rzadko pojawiają się nowotwory o innej budowie tkankowej. Należą do nich raki anaplastyczne i raki brodawkowate. Sporadycznie występują nowotwory nienabłonkowe, takie jak mięsaki.

Epidemiologia

W Polsce każdego roku odnotowuje się około 2400 nowych zachorowań; około 1600 Polaków i Polek każdego roku umiera z powodu raka krtani. Liczba zachorowań na raka krtani stanowi około 2% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe w naszym kraju. Występuje znacznie częściej u mężczyzn (17:1), z reguły po 40. roku życia.

Diagnostyka

Rozpoznanie raka krtani opiera się na mikroskopowym badaniu materiału pobranego poprzez chirurgiczne wycięcie guza. Diagnostyka uwzględnia badanie lekarskie z bezpośrednią oceną poprzez giętki wziernik z kamerą górnych dróg oddechowych, co w przypadku wczesnego raka głośni wystarcza do ustalenia stopnia zaawansowania choroby. U chorych na bardziej zaawansowane raki głośni oraz wszystkie raki nagłośni i podgłośni konieczne jest wykonanie tomografii komputerowej szyi z oceną wyjściowego guza oraz stanu węzłów chłonnych szyi. Szczególnie ważna jest ocena chrząstki tarczowatej krtani z uwagi na fakt, że jej rozległe zajęcie i zniszczenie eliminuje możliwość opartego na napromienianiu leczenia oszczędzającego krtani. Istotna jest także ocena zajęcia tkanek miękkich, w tym okolicy przednagłośniowej, oraz naczyń szyjnych.

Badanie ultrasonograficzne szyi spełnia pomocniczą rolę w ocenie stanu węzłów chłonnych, a także umożliwia pobranie igłą (biopsja) tkanki podejrzanych węzłów. Obowiązkowe jest wykonywanie rentgenogramów klatki piersiowej w celu wykluczenia zmian przerzutowych, jak również drugiego, niezależnego nowotworu (wspólne czynniki ryzyka z rakiem płuca).

Leczenie

Leczeniem standardowym w przypadku wczesnego stopnia zaawansowania raka krtani bez przerzutów do węzłów chłonnych jest wyłączna radioterapia. U chorych na raka głośni napromienianie powinno być ograniczone do zakresu struktur krtani z powodu niskiego ryzyka przerzutów do węzłów chłonnych szyi. W przypadku wczesnego raka nagłośni napromienione powinny być węzły chłonne szyi, ponieważ prawdopodobieństwo niedających o sobie znać przerzutów w okolicznych węzłach jest dość wysokie. W wyspecjalizowanych ośrodkach laryngologicznych, zamiast radioterapii u chorych na wczesnego raka krtani, można zastosować oszczędzające leczenie chirurgiczne, polegające na częściowym usunięciu narządu lub zabiegach mikrochirurgicznych. Wyniki onkologiczne obydwu metod postępowania są zbliżone, choć radioterapia mniej wpływa na jakość głosu pacjenta. Wybór danej strategii leczenia powinien zależeć od doświadczenia ośrodka prowadzącego leczenie przy uwzględnieniu woli chorego.

W przypadku miejscowo znacznie zaawansowanego raka krtani tradycyjnym postępowaniem było leczenie operacyjne, polegające na usunięciu narządu (całkowita laryngektomia), uzupełniane napromienianiem. Leczenie tego typu jest skuteczne, ale wiąże się z trwałym okaleczeniem, które wyjątkowo negatywnie wpływa na jakość życia chorych. Współcześnie rekomendacje lekarskie uległy zmianie. Preferowane jest leczenie oszczędzające krtani, a badania jednoznacznie wskazują, że najskuteczniejszą metodą, która oszczędza narząd, jest jednoczesna chemioradioterapia. Warunkiem kwalifikacji do chemioradioterapii, oprócz czynników zależnych od chorego (jak w raku ustnej części gardła), są dodatkowe czynniki zależne od rozprzestrzenienia się nowotworu. Według współczesnych poglądów przeciwwskazaniem nie jest natomiast zwężenie dróg oddechowych wymagające założenia rurki do tchawicy (tracheostomii). Wyborem wartym rozważenia w przypadku masywnych przerzutów do węzłów jest wstępna chemioterapia (jak w raku ustnej części gardła) z następową jednoczesną chemioradioterapią. U chorych z medycznymi przeciwwskazaniami do podania cisplatyny można rozważyć napromienianie skojarzone z cetuksymabem – nowym lekiem biologicznym. Gdy istnieją przeciwwskazania do leczenia oszczędzającego, standardem postępowania pozostaje usunięcie krtani z uzupełniającą radioterapią. U chorych, którzy z uwagi na zaawansowanie lub upośledzenie stopnia sprawności nie kwalifikują się do leczenia usuwającego nowotwór, można rozważyć radioterapię w celu leczenia objawów, o ile nie ma do niej przeciwwskazań lub chemioterapię.

Rokowanie

Rokowanie w raku krtani zależne jest od lokalizacji guza, stopnia zaawansowania nowotworu, obecności przerzutów do węzłów chłonnych i/lub przerzutów odległych, stanu ogólnego chorego i chorób współistniejących. Szacunkowe 5-letnie przeżycie wszystkich chorych z rakiem krtani wynosi ok. 66%. W zależności od lokalizacji nowotworu rokowanie wynosi odpowiednio: 60% u chorych z rakiem nagłośni, 80% u chorych z rakiem głośni i 15% u chorych z rakiem podgłośniowym.

Występowanie przerzutów zmniejsza szanse chorego na wyleczenie mniej więcej o połowę.

Prewencja

Podstawą prewencji w tym typie nowotworu jest unikanie palenia tytoniu oraz picia wysokoprocentowego alkoholu. Osoby niepalące i niepijące częściej chorują na raka głośni. Spożycie alkoholu częściej zwiększa ryzyko raka nadgłośni. Odwrotnie jest przy paleniu – częściej wtedy rak umiejscawia się wewnątrz krtani. Obecnie nie rekomenduje się zorganizowanych programów wczesnej diagnostyki w kierunku tego nowotworu (prewencja wtórna), niemniej jednak ważne jest także wczesne rozpoznanie nowotworu poprzez zwrócenie uwagi na chrypkę lub powiększone węzły chłonne utrzymujące się ponad 2 tygodnie mimo leczenia.

Źródła: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Nowotwory nabłonkowe narządów głowy i szyi. Dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_01_Nowotwory%20nablonkowe%20glowy%20i%20szy.pdf. Clin Transl Oncol. 2018 Jan;20(1):75-83. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, Harrington K, Kasper S, Vokes EE, Even C, Worden F, Saba NF, Iglesias Docampo LC, Haddad R, Rordorf T, i in. (2016) Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. N. Engl. J. Med. 375(19):1856–1867. <https://www.mp.pl/pacjent/otolaryngologia/choroby/choroby-krtani/180408.rak-krtani> (dostęp w dniu 29.08.2019). <http://onkologia.org.pl/rak-krtani/> (dostęp w dniu 29.08.2019).

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, fiolka á 4 ml, kod EAN 5909991220501
Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna	L01XC17, leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
Substancja czynna	niwolumab
Wnioskowane wskazanie	rak krtani - rozsiew do płuc (ICD-10: 32.9)
Dawkowanie	240 mg co 14 dni we wlewie 30 min.
Droga podania	Produkt leczniczy OPDIVO jest przeznaczony tylko do stosowania dożylnego. Należy go podawać we wlewie dożylnym w czasie 30 lub 60 minut w zależności od dawki. Wlew należy podawać w linii infuzyjnej przez sterylny, niepirogenny filtr o małym stopniu wiązania białka, o średnicy porów 0,2-1,2 µm.
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	3 miesiące terapii -7 podań
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (HuMAb), z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest ujemnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że uczestniczy w kontroli odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T. Przyłączenie się do receptora PD-1 ligandów PD-L1 i PD-L2, które są obecne na komórkach prezentujących przeciwciała i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworów lub w innych komórkach występujących w mikrośrodowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin. Niwolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie przyłączenia się ligandów PD-L1 i PD L2 do receptora PD-1. W modelach myszy syngenicznych zablokowanie aktywności receptora PD-1 powodowało zmniejszenie wzrostu guza.

Źródło: ChPL Opdivo, Zlecenie MZ

4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego 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</p>

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

[Źródło: ChPL Opdivo]

*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.

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

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinia eksperta (dr n. med. Beata Jagielska – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej) została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 3. Proszę ocenić jakość życia pacjentów we wnioskowanym wskazaniu (stan przed rozpoczęciem leczenia wnioskowaną technologią)

Zdolność poruszania się	Samoopieka	Zwykłe czynności	Ból / dyskomfort	Niepokój / przygnębienie
<input type="checkbox"/> Brak problemów z chodzeniem	<input type="checkbox"/> Brak problemów z samoopieką	<input type="checkbox"/> Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności	<input type="checkbox"/> Brak odczuwania bólu i dyskomfortu	<input type="checkbox"/> Brak niepokoju i przygnębienia
<input checked="" type="checkbox"/> Jakież problemy z chodzeniem	<input checked="" type="checkbox"/> Jakież problemy z samoopieką	<input checked="" type="checkbox"/> Jakież problemy z wykonywaniem zwykłych czynności	<input checked="" type="checkbox"/> Umiarkowany ból lub dyskomfort	<input checked="" type="checkbox"/> Umiarkowany niepokój lub przygnębienie
<input type="checkbox"/> Brak możliwości chodzenia	<input type="checkbox"/> Brak możliwości mycia lub ubierania się	<input type="checkbox"/> Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności	<input type="checkbox"/> Krańcowy ból lub dyskomfort	<input type="checkbox"/> Krańcowy niepokój lub przygnębienie

Tabela 4. Proszę ocenić jakość życia pacjentów we wnioskowanym wskazaniu (stan uzyskany po leczeniu wnioskowaną technologią)

Zdolność poruszania się	Samoopieka	Zwykłe czynności	Ból / dyskomfort	Niepokój / przygnębienie
<input type="checkbox"/> Brak problemów z chodzeniem	<input checked="" type="checkbox"/> Brak problemów z samoopieką	<input checked="" type="checkbox"/> Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności	<input checked="" type="checkbox"/> Brak odczuwania bólu i dyskomfortu	<input type="checkbox"/> Brak niepokoju i przygnębienia
<input checked="" type="checkbox"/> Jakież problemy z chodzeniem	<input type="checkbox"/> Jakież problemy z samoopieką	<input type="checkbox"/> Jakież problemy z wykonywaniem zwykłych czynności	<input type="checkbox"/> Umiarkowany ból lub dyskomfort	<input checked="" type="checkbox"/> Umiarkowany niepokój lub przygnębienie
<input type="checkbox"/> Brak możliwości chodzenia	<input type="checkbox"/> Brak możliwości mycia lub ubierania się	<input type="checkbox"/> Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności	<input type="checkbox"/> Krańcowy ból lub dyskomfort	<input type="checkbox"/> Krańcowy niepokój lub przygnębienie

Tabela 5. Technologie opcjonalne

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
Dr n. med. Beata Jagielska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej					
Możliwe jest jedynie najlepsze leczenie objawowe	-	-	Leczenie systemowe oparte o metotreksat lub cisplatynę w połączeniu z 5-fluorouracylem lub BSC	Leczenie nivolumabem w oparciu o dane – mediana czasu całkowitego przeżycia wynosi 7,5 mies. Całkowite przeżycia były dłuższe u chorych leczonych nivolumabem w porównaniu do standardowej chemioterapii HR 7.0 do 0.96 p=0,01. Odsetek progresji w ciągu 6 mies. obserwacji wynosił 19,7% dla nivolumabu i 9,9% dla standardowej chemioterapii. Odsetek odpowiedzi odpowiednio 13,3% i 5,8%.	www.nejm.org /doi/full/10.1056/NEJMoal1602252

6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

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 27.08.2019 r. Wyszukiwanie stanowiło aktualizację wyszukiwania z dnia 22.02.2018 r. przeprowadzonego w ramach raportu OT.4331.6.2018 dla leku Opdivo we wskazaniu: leczenie płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła lub krtani postępującego podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny. 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. Pierwotne strategie dla okresu do 22.02.2018 r. znajdują się w raporcie OT.4331.6.2018. 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: pacjenci z leczonym uprzednio płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi, w tym pacjenci z rakiem krtani.

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 dla niwolumabu uwzględniających wyłącznie pacjentów z rakiem krtani 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 krtani – rozśiew do płuc po wcześniejszej chemioterapii cisplatiną i fluorouracyłem, radioterapii oraz po leczeniu operacyjnym, jest zgodne z kryteriami włączenia populacji do badania Checkmate 141.

W badaniu Checkmate 141 nie wyodrębniono wyników dla pacjentów z rakiem krtani, przedstawiono wyniki uwzględniające całą populację z badania. Należy mieć na uwadze, że pacjenci z rakiem krtani stanowili ok 14% populacji w badaniu.

W badaniu Checkmate 141 porównano niwolumab ze standardową chemioterapią obejmującą metotreksat, cetuksymab lub docetaksel. Standardowa chemioterapia zastosowana w ramieniu komparatora w badaniu Checkmate 141 nie stanowi technologii alternatywnej dla niwolumabu, gdyż metotreksat, docetaksel i cetuksymab są lekami refundowanymi w ramach programu B.52.: „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi”. Jednakże w ramach niniejszego raportu przedstawiono wyniki uzyskane przez pacjentów w ramieniu komparatora w celach porównawczych względem ramienia interwencji (niwolumabu).

Tabela 6. Charakterystyka badania włączonego do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Checkmate 141 NCT02105636 (Ferris 2018, Ferris 2016, Harrington 2017) <u>Źródło finansowania:</u> Bristol-Myers Squibb	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. ¹ <u>Komparator:</u> Standardowa terapia w postaci monoterapii dobierana przez lekarza: - metotreksat: 40-60 mg/m ² raz na tydzień lub - docetaksel: 30-40 mg/m ² raz na tydzień lub - cetuksymab: pierwsza dawka 400 mg/m ² , kolejne: 250 mg/m ² raz na tydzień <u>Czas podawania leku:</u> Niwolumab: 1,9 (0; 36+) mies. i 1,9 (0; 13) mies. dla IC. <u>Okres obserwacji:</u> 51 tyg.	<u>Główne kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • histologicznie potwierdzony nawrotowy lub przerzutowy rak głowy lub szyi (jamy ustnej, gardła, krtani) pochodzenia nabłonkowego, w stopniu zaawansowania III lub IV, niepodatny na terapię miejscową (chirurgia lub radioterapia (RT) z lub bez chemioterapii), • progresja lub wznowa guza w ciągu 6 miesięcy od ostatniej dawki leczenia platyną jako adjuwant lub stosowaną w pierwszej linii leczenia (w nawrocie guza bądź w przerzutach), • ≥18 lat; • stan w skali sprawności Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 lub 1 (zakres skali: 0-5, gdzie wyższa punktacja oznacza większą niepełnosprawność); • możliwość zbadania zmian mierzalnych wg kryteriów RECIST 1.1 za pomocą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego, 	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS). <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS), • odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. objective response rate, ORR) • czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, • jakość życia, • bezpieczeństwo.

¹ 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 w ChPL.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • 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 podejrzewana choroba autoimmunologiczna (za wyjątkiem bielactwa, cukrzycy typu I, resztkowej niedoczynności tarczycy wymagającej wyłącznie leczenia hormonalnego, łuszczycy niewymagającej leczenia systemowego lub stanów, które nie powinny się objawiać bez zewnętrznych aktywatorów), • pacjenci wymagający leczenia systemowego kortykosteroidami lub innymi immunosupresantami na 12 dni przed rozpoczęciem badania, • wcześniejsza terapia anty-PD-1 anty-PD-L1, anty-PD-L2, anty-CTLA-4 lub innymi przeciwciałami lub lekami wpływającymi na kostymulację komórek T lub szlaki punktów kontroli immunologicznej. <p><u>Liczba pacjentów:</u> 361 Grupa niwolumabu: 240 Grupa terapii standardowej: 121.</p>	

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 guz pierwotny umiejscowiony był 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

Analitycy Agencji zidentyfikowali następujące ograniczenia analizy oraz włączonych badań:

- nie odnaleziono badań, w których niwolumab stosowano wyłącznie w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem krtani 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 14,2% pacjentów w ramieniu niwolumabu oraz u 12,4% w grupie kontrolnej pierwotny nowotwór umiejscowiony był w krtani;
- 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 7. 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. Badania pierwotne

6.3.1.1. Analiza skuteczności

Ferris 2016 (Checkmate 141)

Skuteczność

Poniżej przedstawiono wyniki randomizowanego badania Checkmate 141 dla populacji z nawrotowym lub przerzutowym rakiem głowy lub szyi (jamy ustnej, gardła, krtani) pochodzenia nabłonkowego na podstawie opublikowanego badania Ferris 2016. Dodatkowo przedstawiono dane na podstawie publikacji Ferris 2018, prezentującego wyniki w dłuższym horyzoncie czasowym.

Pogrubieniem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

Przeżycie całkowite

W okresie obserwacji wynoszącym ok. 18 miesięcy analiza przeżycia wykazała ok. 30% redukcję ryzyka zgonu w populacji pacjentów leczonych NIWO w stosunku do klasycznej chemioterapii. Wynik był istotny statystycznie, a w dłuższym okresie obserwacji istotna statystycznie przewaga NIWO nad KCP była nadal obserwowana. W dłuższym okresie obserwacji w grupie NIWO obserwowano niewielki wzrost (o ok.0,2 miesiąca) mediany OS

w porównaniu z danymi z 18-miesięcznej obserwacji, podczas gdy w grupie KCP nie obserwowano zmian w zakresie przeżycia całkowitego.

Tabela 8. Wyniki analizy skuteczności - przeżycie całkowite (OS)

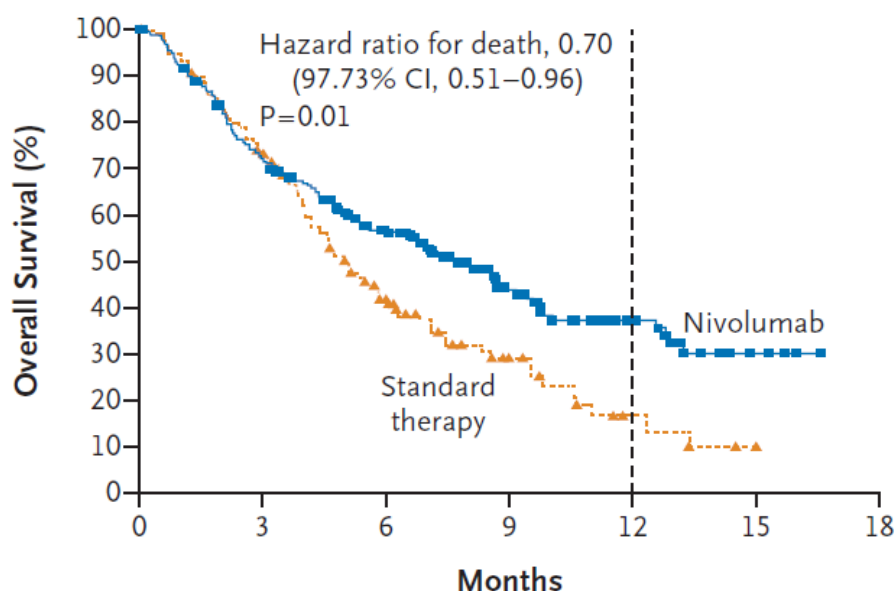
Punkt końcowy	Czas obserwacji [mies.]	NIWO		KCP		Różnica median [mies.]	HR* (95% CI) p
		Mediana [mies.] (95% CI)	N	Mediana [mies.] (95% CI)	N		
OS	ok. 18	7,5 (5,5; 9,1)	240	5,1 (4,0; 6,0)	121	2,4	0,70 (0,51; 0,96) p=0,0101
	ok. 27	7,7 (5,7; 8,8)		5,1 (4,0; 6,2)		0,71 (0,55; 0,90) p=0,005**	

*wyniki pochodzą z publikacji bez możliwości weryfikacji

**dane opublikowane jedynie w postaci abstraktu

Skróty: NIWO – niwolumab, KCP – klasyczna chemioterapia paliatywna

Rysunek 1. Wyniki porównania terapii NIWO z KCP – przeżycie całkowite (OS) (Ferris 2016)



No. at Risk

Nivolumab	240	167	109	52	24	7	0
Standard therapy	121	87	42	17	5	1	0

Zarówno w krótszym, jak i dłuższym okresie obserwacji ryzyko zgonu było istotnie statystycznie mniejsze w grupie NIWO niż w grupie KCP.

Tabela 9. Wyniki analizy skuteczności - ryzyko zgonu

Punkt końcowy	Czas obserwacji [mies.]	NIWO n/N (%)	KCP n/N (%)	RR (95% CI) p*	NNT (95% CI)
Ryzyko zgonu	ok. 18	133/240 (55)	85/121 (70)	0,79 (0,67; 0,93) p=0,004	7 (4; 23)
	ok. 27	184/240 (77)	105/121 (87)	0,88 (0,80; 0,97) p=0,014	10 (6; 49)

*wartość p stanowi obliczenie własne Agencji

Skróty: NIWO – niwolumab, KCP – klasyczna chemioterapia paliatywna

Jakość życia

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

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

Wyniki oceny jakości życia przedstawiono w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji na podstawie analizy ITT. W zakresie średnich zmian wyniku w porównaniu do wartości wyjściowej w poszczególnych domenach kwestionariuszy pogrubieniem zaznaczono zmiany istotne klinicznie.

Na uwagę zasługuje fakt, że w związku z utratą pacjentów z badania wraz z wydłużeniem czasu obserwacji w badaniu zmniejszała się także liczba kwestionariuszy, na podstawie których przeprowadzono analizę jakości życia. Jest to szczególnie istotne w przypadku KCP, ponieważ w 21. tygodniu w tej grupie dane pochodzą jedynie z 7 kwestionariuszy. W związku z powyższym dodatkowo omówiono w formie skrótowej informacji na temat istotnych klinicznie zmian w grupie NIWO w 9. i 15. tygodniu oraz istotnych statystycznie różnic pomiędzy NIWO i KCP we wspomnianych okresach obserwacji.

EORTC QLQ C30

Jako istotną klinicznie zmianę uznano 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. Wyjściowe oceny jakości życia we wszystkich domenach kwestionariusza EORTC QLQ C30 były porównywalne dla grup.

W grupie NIWO w ciągu 21 tygodniowej obserwacji nie zaobserwowano istotnej klinicznie zmiany (poprawy ani pogorszenia) w żadnej z domen, podczas gdy w grupie KCP odnotowano istotne klinicznie pogorszenie w 4 domenach (funkcjonowanie fizyczne, emocjonalne i społeczne oraz w zakresie duszności).

W grupie NIWO po 21 tygodniach obserwacji zaobserwowano poprawę w stosunku do wartości wyjściowych w domenach oceniających funkcjonowanie oraz większości domen związanych z dolegliwościami zdrowotnymi, jednak nie były to zmiany istotne klinicznie. Pogorszenie obserwowano w domenach oceniających wpływ na jakość życia nudności i wymiotów, biegunki, trudności finansowych oraz zdrowia ogólnego, ale dla żadnej z ocenianych domen nie odnotowano istotnego klinicznie pogorszenia w stosunku do wartości wyjściowych. Zarówno w 15., jak i 9. tygodniu w grupie NIWO nie zaobserwowano istotnych klinicznie zmian w porównaniu z wartościami wyjściowymi w żadnej z domen kwestionariusza.

W 21. tygodniu odnotowano istotną statystycznie przewagę NIWO nad KCP w zakresie funkcjonowania fizycznego i społecznego oraz zapaść. W pozostałych domenach NIWO również dominował nad KCP, jednak obserwowane różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie. Należy także zauważyć, że w ciągu całego okresu analizy (tj. również uwzględniając oceny dokonywane w 9. i 15. tygodniu analizy) nie zaobserwowano gorszych wyników w NIWO niż w KCP w żadnej z ocenianych domen. W 9 tygodniu NIWO istotnie statystycznie dominował nad KCP w zakresie 7 z 15 domen (funkcjonowanie fizyczne, emocjonalne, poznawcze i społeczne, zmęczenie, duszność, biegunka), a w 15. tygodniu w 10 z 15 domen (funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie w rolach życiowych, poznawcze i społeczne, zmęczenie, ból, duszność, bezsenność, spadek apetytu i zdrowie ogólne).

Tabela 10. Wyniki analizy skuteczności - ocena jakości życia EORTC QLQ C30

Parametr	Czas obserwacji [tyg.]	NIWO N=48 Średnia zmiana (SD)	KCP N=7 Średnia zmiana (SD)	WMD (95% CI) p*
Funkcjonowanie fizyczne**	21	3,4 (11,5)	-11,4 (15,7)	14,80 (2,72; 26,88) p=0,002
Funkcjonowanie w rolach życiowych**		5,6 (21,4)	2,4 (24,4)	3,20 (-15,86; 22,26) p=0,743

Parametr	Czas obserwacji [tyg.]	NIWO N=48 Średnia zmiana (SD)	KCP N=7 Średnia zmiana (SD)	WMD (95% CI) p*
Funkcjonowanie emocjonalne**		1,1 (15,1)	-14,3 (20,8)	15,40 (-0,59; 31,39) p=0,065
Funkcjonowanie poznawcze**		0,4 (18,1)	-7,1 (21,2)	7,50 (-9,02; 24,02) p=0,378
Funkcjonowanie społeczne**		9,8 (20,8)	-28,6 (23,0)	38,40 (20,37; 56,43) p=0,000
Stan ogólny**		0,6 (26,9)	-1,2 (24,3)	1,80 (-17,74; 21,34) p=0,857
Trudności finansowe^		0,9 (24,8)	-9,5 (16,3)	10,40 (-3,57; 24,37) p=0,150
Zmęczenie^		-4,0 (19,0)	6,3 (21,1)	-10,30 (-26,83; 6,23) p=0,227
Nudności i wymioty^		1,7 (13,7)	-2,4 (6,3)	4,10 (-1,97; 10,17) p=0,191
Ból^		-9,0 (25,6)	-2,4 (24,4)	-6,6 (-26,79; 13,59) p=0,522
Duszność^		0,0 (21,6)	14,3 (26,2)	-14,30 (-34,65; 6,05) p=0,174
Bezsenna^		-2,6 (26,9)	9,5 (25,2)	-12,10 (-32,26; 8,06) p=0,245
Spadek apetytu^		-3,4 (32,3)	9,5 (41,8)	-12,90 (-45,19; 19,39) p=0,437
Zaparcia^		-8,5 (29,3)	4,8 (12,6)	-13,30 (-25,78; -0,82) p=0,042
Biegunka^		1,7 (15,2)	0,0 (0,0)	1,70 (-2,60; 6,00) p=0,442

*wartość p stanowi obliczenie własne Agencji

**dodatnie wartości zmian oznaczają poprawę wyników, a ujemne pogorszenie

^ujemne wartości zmian oznaczają poprawę wyników, a dodatnie pogorszenie

Skróty: NIWO – niwolumab, KCP – klasyczna chemioterapia paliatywna WMD – średnia ważona różnica (ang. weighted mean difference)

EORTC QLQ-H&N35

Jako istotną klinicznie zmianę uznano zmianę o 10 punktów. Wartości dodatnie zmian oznaczają pogorszenie/nasilenie objawów, a ujemne - poprawę. Wyjściowe oceny jakości życia we wszystkich domenach kwestionariusza EORTC QLQ-H&N35 były porównywalne dla grup.

W 21 tygodniu w grupie NIWO 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. Zarówno w 9., jak i 15. tygodniu w grupie NIWO obserwowano istotną klinicznie poprawę jakości życia w związku z koniecznością stosowania leków przeciwbólowych, a w 15. tygodniu także związaną z utratą masy ciała. Z kolei również w 9., jak i 15. tygodniu obserwowano zmniejszenie jakości życia związane ze wzrostem wagi.

W 21 tygodniu obserwacji NIWO wykazywał istotną statystycznie przewagę nad KCP w domenach oceniających ból, zaburzenia sensoryczne i problemy w kontaktach towarzyskich. Z kolei w domenach oceniających trudności z otwarciem ust oraz suchością w jamie ustnej w grupie NIWO wyniki były istotnie statystycznie gorsze niż w KCP.

W 9 tygodniu NIWO istotnie statystycznie dominował nad KCP w zakresie 4 domen (ból, zaburzenia sensoryczne, poczucie bycia chorym i konieczności stosowania suplementów odżywczych), a w 15. tygodniu w 8 domenach (ból, zaburzenia sensoryczne, trudności z kontaktami towarzyskimi, gęsta ślina, poczucie bycia chorym, stosowanie leków przeciwbólowych, utrata wagi).

Tabela 11. Wyniki analizy skuteczności - ocena jakości życia EORTC QLQ-H&N35

Parametr	Czas obserwacji [tyg.]	NIWO N=47 Średnia zmiana (SD)	KCP N=7 Średnia zmiana (SD)	WMD (95% CI) p*
Ból	21	-7,1 (14,7)	12,3 (21,9)	-19,40 (-36,16; -2,64) p=0,027
Trudności z połykaniem		0,7 (16,6)	8,3 (21,0)	-7,60 (-23,86; 8,66) p=0,364
Zaburzenia sensoryczne		-3,3 (19,0)	14,3 (22,4)	-17,60 (-35,06; -0,14) p=0,054
Zaburzenia mowy		-3,2 (19,1)	1,6 (11,9)	-4,80 (-15,17; 5,57) p=0,368
Trudności z jedzeniem w towarzystwie		-1,5 (21,6)	-2,4 (25,8)	0,90 (-19,19; 20,99) p=0,930
Trudności z kontaktami towarzyskimi		-2,9 (21,9)	11,4 (13,7)	-14,30 (-26,22; -2,38) p=0,023
Zmniejszona seksualność		0,5 (31,6)	21,4 (36,9)	-20,90 (-49,69; 7,89) p=0,161
Problemy z zębami		0,9 (19,5)	14,3 (32,5)	-13,40 (-38,11; 11,31) p=0,293
Trudności z otwieraniem ust		-2,5 (25,5)	-38,1 (23,0)	35,60 (17,07; 54,13) p<0,001
Suchość w jamie ustnej		12,5 (26,9)	-14,3 (26,2)	26,80 (5,92; 47,68) p=0,015
Gęsta ślina		0,9 (32,9)	-4,8 (35,6)	5,70 (-22,30; 33,70) p=0,692
Kaszel		-1,7 (32,9)	4,8 (23,0)	-6,50 (-25,96; 12,96) p=0,516
Poczucie bycia chorym		-5,0 (23,3)	9,5 (31,7)	-14,50 (-38,91; 9,91) p=0,250
Stosowanie leków przeciwbólowych		-15,4 (48,9)	-28,6 (48,8)	13,20 (-25,56; 51,96) p=0,507
Stosowanie suplementów odżywczych		2,6 (49,3)	14,3 (69,0)	-11,70 (-64,72; 41,32) p=0,667
Stosowanie cewnika do karmienia		-5,3 (32,4)	-14,3 (37,8)	9,00 (-20,49; 38,49) p=0,552
Utrata wagi		-12,8 (52,2)	-14,3 (90,0)	1,50 (-66,82; 69,82) p=0,966
Wzrost wagi		2,6 (53,7)	0,0 (0,0)	2,60 (-12,59; 17,79) p=0,739

*wartość p stanowi obliczenie własne Agencji

Skróty: NIWO – niwolumab, KCP – klasyczna chemioterapia paliatywna

EQ-5D-3L

Jako istotną klinicznie zmianę uznano zmianę o 7 punktów. Dla oceny w skali VAS dodatnie wartości oznaczają poprawę, w przypadku pozostałych parametrów wartości dodatnie oznaczają pogorszenie/nasilenie objawów. W przypadku pozostałych parametrów w badaniu oceniano liczbę pacjentów, u których wystąpił jakkolwiek problem w zakresie ocenianego parametru.

Wyjściowe oceny jakości życia we wszystkich domenach kwestionariusza EQ-5D-3L były porównywalne dla grup.

Zarówno w 9., 15., jak i 21. tygodniu w grupie NIWO obserwowano trend w kierunku poprawy oceny jakości życia w wizualnej skali analogowej VAS. Średnia zmiana VAS była istotnie statystycznie większa w grupie NIWO niż w KCP jedynie w 15. tygodniu obserwacji, natomiast w 21. tygodniu różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

W 21. tygodniu w grupie NIWO zaobserwowano istotnie statystycznie mniejsze niż w KCP ryzyko wystąpienia bólu i dyskomfortu. Z kolei 15 tygodniu w grupie NIWO w porównaniu z KCP istotnie statystycznie mniejsze ryzyko ograniczenia odnotowano jedynie w zakresie zdolności poruszania się. Pomiędzy grupami nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie pozostałych domen w żadnym z okresów obserwacji.

Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności - ocena jakości życia EQ-5D-3L, VAS

Parametr	Czas obserwacji [tyg.]	NIWO N=48 Średnia zmiana (SD)	KCP N=7 Średnia zmiana (SD)	WMD (95% CI) p*
VAS	21	5,7 (31,0)	12,7 (30,2)	-7,00 (-31,03; 17,03) p=0,570

*wartość p stanowi obliczenie własne Agencji

Skróty: NIWO – niwolumab, KCP – klasyczna chemioterapia paliatywna

Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności - ocena jakości życia EQ-5D-3L

Parametr	Czas obserwacji [tyg.]	NIWO n/N (%)	KCP n/N (%)	RR (95% CI) p*
Zdolność poruszania się	21	8/48 (17)	2/7 (29)	0,58 (0,15; 2,21) p=472
Samoopieka		2/48 (4)	0/7 (0)	0,82 (0,04; 15,49) p=0,892
Codzienne czynności		15/48 (31)	3/7 (43)	0,73 (0,28; 1,89) p=0,516
Ból/dyskomfort		27/48 (56)	6/7 (86)	0,66 (0,44; 0,97) p=0,035
Niepokój / Przygnębienie		14/48 (29)	2/7 (29)	1,02 (0,29; 3,57) p=0,974

*wartość p stanowi obliczenie własne Agencji

Skróty: NIWO – niwolumab, KCP – klasyczna chemioterapia paliatywna

Pozostałe punkty końcowe

Przeżycie bez progresji choroby

Zarówno dla okresu obserwacji 18 miesięcy, jak i 27 miesięcy, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy NIWO i KCP w zakresie PFS, zdefiniowanego jako czas do zgonu lub wystąpienia pierwszej progresji zgodnie z kryteriami RECIST.

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności - przeżycie bez progresji choroby (PFS)

Punkt końcowy	Czas obserwacji [mies.]	NIWO		KCP		Różnica median (mies.)	HR* (95% CI) p
		Mediana [mies.] (95% CI)	N	Mediana [mies.] (95% CI)	N		
PFS	ok. 18	2,0 (1,9; 2,1)	240	2,3 (1,9; 3,1)	121	-0,3	0,89 (0,70; 1,13) p=0,32
	ok. 27	2,0 (1,9; 2,1)		2,3 (2,0; 3,1)		-0,3	0,87 (0,69; 1,11) p=0,26**

*wyniki pochodzą z publikacji bez możliwości weryfikacji

**dane opublikowane jedynie w postaci abstraktu

Skróty: NIWO – niwolumab, KCP – klasyczna chemioterapia paliatywna

Nie wykazano także istotnych statystycznie różnic pomiędzy NIWO i KCP w zakresie ryzyka wystąpienia progresji lub zgonu.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności - ryzyko progresji lub zgonu

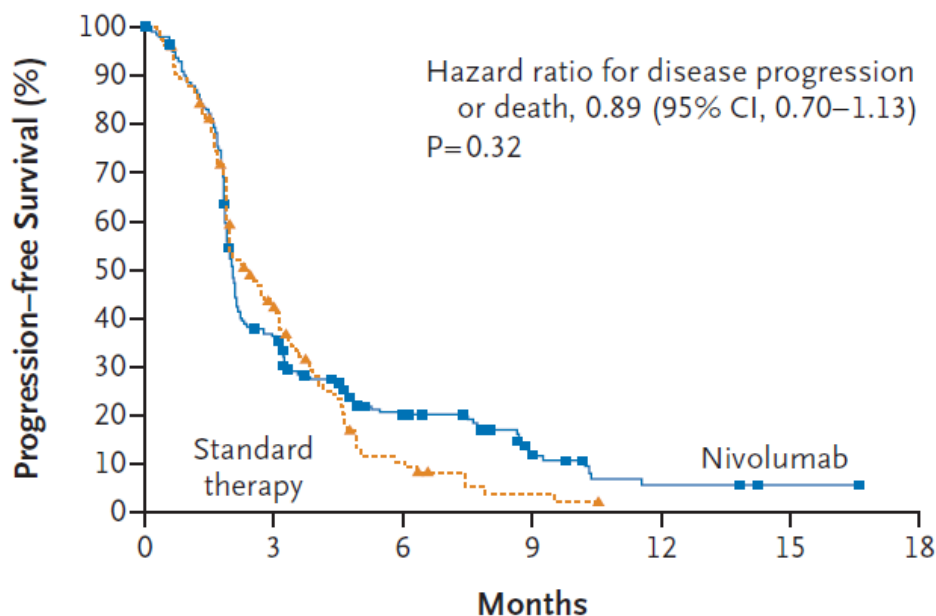
Punkt końcowy	Czas obserwacji [mies.]	NIWO n/N (%)	KCP n/N (%)	RR (95% CI), p*
Ryzyko progresji lub zgonu	ok. 18	190/240 (79)	103/121 (85)	0,93 (0,84; 1,03) p=0,150
	ok. 27	204/240 (85)	104/121 (86)	0,99 (0,90; 1,08) p=0,808**

*wartość p stanowi obliczenie własne Agencji

**dane opublikowane jedynie w postaci abstraktu

Skróty: NIWO – niwolumab, KCP – klasyczna chemioterapia paliatywna

Rysunek 2. Wyniki porównania terapii NIWO z KCP – przeżycie bez progresji (Ferris 2016)



No. at Risk

Nivolumab	240	79	32	12	4	1	0
Standard therapy	121	43	9	2	0	0	0

Odpowiedź na leczenie według kryteriów RECIST

Odpowiedź na leczenie oceniano zgodnie z kryteriami RECIST. 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 16. Kategorie odpowiedzi zgodnie z kryteriami RECIST

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 17. Ocena ogólna odpowiedzi na leczenie w skali RECIST

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)

Szansa uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie była istotnie statystycznie większa w grupie NIWO niż w grupie KCP, jednak nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie uzyskania odpowiedzi całkowitej i częściowej. Znamienne statystycznie większa była także szansa utrzymania stabilnej choroby w grupie NIWO niż w grupie KCP. W zakresie ryzyka progresji choroby nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności – najlepsza odpowiedź na leczenie

Punkt końcowy	Czas obserwacji [mies.]	NIWO	KCP	OR/RR* (95% CI)	NNT (95%CI)
		n/N (%)	n/N (%)		
Odpowiedź obiektywna**	Ok. 27	32/240 (13)	7/121 (6)	2,51 (1,07; 5,86) p=0,034	14 (8; 64)
Odpowiedź całkowita		6/240 (3)	1/121 (1)	3,08 (0,37; 25,85) p=0,301	-
Odpowiedź częściowa		26/240 (11)	6/121 (5)	2,33 (0,93; 5,82) p=0,071	-
Stabilna choroba		55/240 (23)	43/121 (36)	0,54 (0,33; 0,87) p=0,011	8 (5; 39)

Punkt końcowy	Czas obserwacji [mies.]	NIWO	KCP	OR/RR* (95% CI)	NNT (95%CI)
		n/N (%)	n/N (%)		
Progresja choroby		100/240 (42)	42/121 (35)	1,2 (0,90; 1,60) p=0,212	-

*Obliczenia własne Agencji – w zakresie odpowiedzi na leczenie i szansa utrzymania stabilnej choroby obliczono OR, a dla progresji – RR

**odpowiedź obiektywna stanowiła sumę odpowiedzi całkowitych i częściowych

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie czasu potrzebnego do uzyskania odpowiedzi na leczenie. Mediana (95% CI) dla NIWO wyniosła 2,1 miesiąca (1,8-7,4), a dla KCP – 2,0 miesiąca (1,9-4,6). Z kolei mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie NIWO wyniosła 9,7 miesiąca (5,6-nie osiągnięto górnej granicy CI), a dla KCP – 4,0 miesiąca (2,9-nie osiągnięto górnej granicy CI) i nie przedstawiono informacji o istotności statystycznej zaobserwowanej między grupami różnicy.

Ferris 2018 (Checkmate 141)

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 krtani, natomiast wyniki pozostałych punktów końcowych przedstawiono dla populacji całkowitej badania.

Istotne kliniczne punkty końcowe

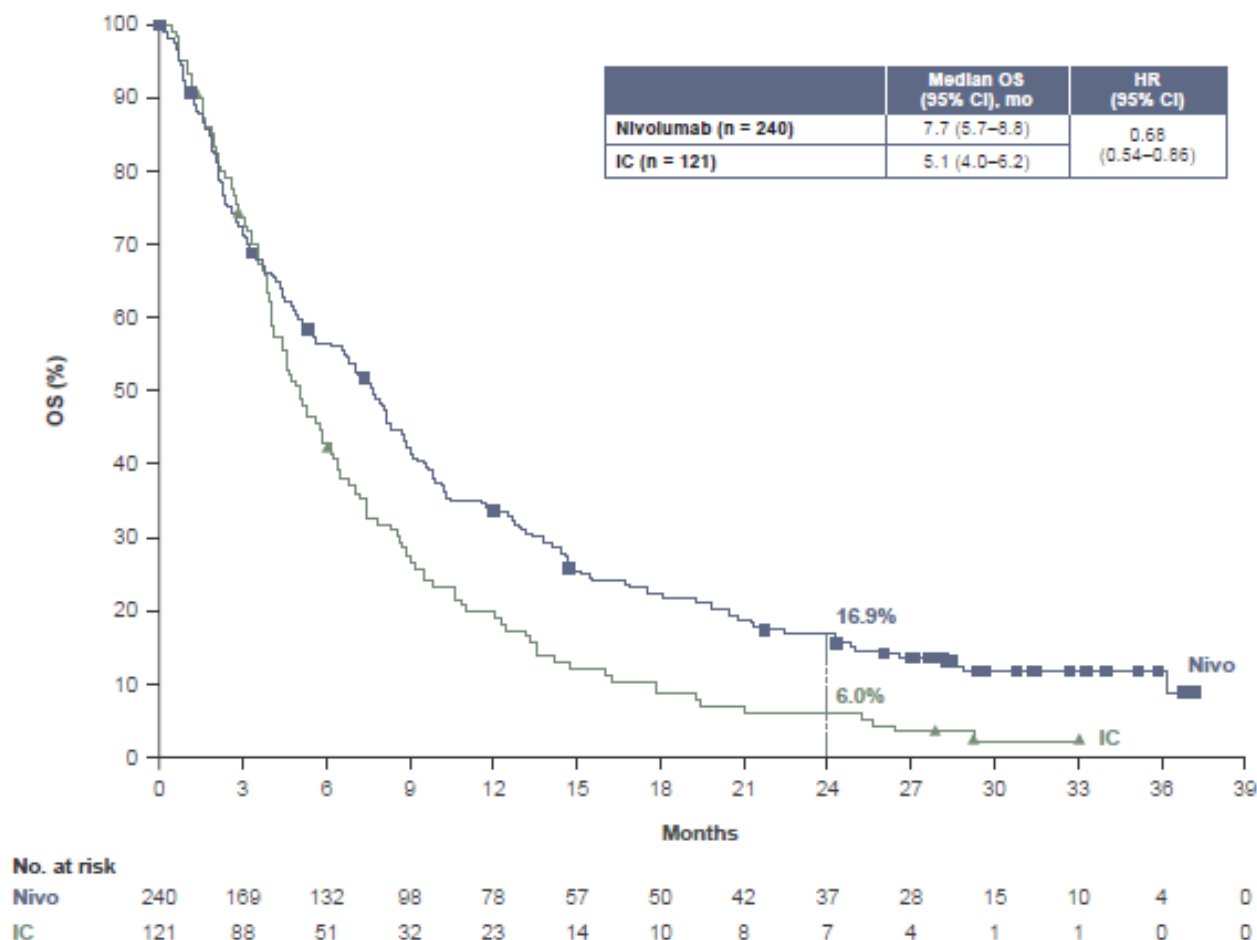
Przeżycie całkowite

W badaniu CheckMate 141 w okresie obserwacji wynoszącym co najmniej 24,2 miesiąca odnotowano 21% zmniejszenie ryzyka zgonu w subpopulacji pacjentów z nowotworem krtani (HR=0,79; 95%CI: 0,41; 1,54), różnice nie były istotne statystycznie.

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności – przeżycie całkowite (OS) w subpopulacji pacjentów z rakiem krtani na podstawie badania CheckMate 141

Punkt końcowy	Niwolumab N=34	Standardowa terapia N=14	HR (95%CI)
	Mediana (95%CI)	Mediana (95%CI)	
OS (mies.)	bd	bd	0,79 (0,41; 1,54)

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

Rysunek 3. Wyniki analizy skuteczności – przeżycie całkowite (OS) w całej populacji badania CheckMate 141

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

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.

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.

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

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

Tabela 20. 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.

6.3.1.2. Bezpieczeństwo stosowania

Ferris 2016 (Checkmate 141)

Zgony

Pomimo wysokich odsetków zgonu w obydwu grupach, w grupie NIWO ryzyko zgonu było istotnie statystycznie mniejsze niż w grupie KCP. Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic w zakresie ryzyka zgonu z powodu toksyczności leku – w obydwu grupach odsetek wynosił 1%.

Tabela 21. Wyniki analizy bezpieczeństwa - zgony

Punkt końcowy	Czas obserwacji [mies.]	NIWO	KCP	RR (95% CI) p*	NNT (95% CI)
		n/N (%)	n/N (%)		
Zgony	ok. 27	183/236 (78)	96/111 (86)	0,90 (0,81; 0,99) p=0,033	12 (6; 154)
Zgony z powodu toksyczności leku		2/236 (1)	1/111 (1)	0,94 (0,09; 10,26) p=0,96	-

*wartość p stanowi obliczenie własne Agencji

Działania niepożądane uznane za związane z leczeniem (TRAE) i ciężkie działania niepożądane związane z leczeniem (SAE)

Stosowanie NIWO było związane z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia TRAE stopnia 3.-4. Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie występowania TRAE 5. stopnia oraz TRAE 3.-4. stopnia prowadzącego do zakończenia leczenia.

Spośród TRAE 3.-4. stopnia w grupie NIWO znamienne statystycznie rzadziej raportowano zdarzenia zaklasyfikowane jako zaburzenia: ogólne i w miejscu podania, skóry i tkanek podskórnych, układu krwionośnego i limfatycznego. W zakresie szczegółowych zdarzeń niepożądanych w grupie NIWO występowało istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia neutropenii. Szczegółowe zdarzenia 3-4 stopnia związane z terapią prowadzące do zaprzestania leczenia zarówno w grupie NIWO, jak i KCP, obserwowano rzadko. W grupie NIWO najczęściej obserwowano pogorszenie wyników badań (3 z 236 pacjentów), a pozostałe zdarzenia występowały u <1%.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy NIWO i KCP w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem.

Spośród szczegółowych ciężkich zdarzeń związanych z terapią istotnie statystycznie mniejsze było ryzyko wystąpienia zakażeń i zarażeń 3-4 stopnia w grupie NIWO niż w KCP. Spośród SAE 3-4 stopnia związanych z terapią w grupie NIWO częściej niż w KCP obserwowano zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej lub śródpiersia (odpowiednio u 5 z 236 osób, tj. 2% w NIWO i 1 ze 111 – 1% w KCP).

Tabela 22. Wyniki analizy bezpieczeństwa - działania niepożądane uznane za związane z leczeniem

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	NIWO	KCP	RR (95% CI) p*	NNH (95%CI)
		n/N (%)	n/N (%)		
TRAE					
TRAE ogółem	3-4	36/236 (15)	40/111 (36)	0,42 (0,29; 0,63) p<0,001	5 (4; 10)
	5	0/236 (0)	1/111 (1)	0,16 (0,01; 3,84) p=0,257	-
TRAE prowadzące do zakończenia leczenia	3-4	7/236 (3)	6/111 (5)	0,55 (0,19; 1,59) p=0,27	-
Szczegółowe TRAE występujące u ≥1 pacjenta					
Zaburzenia ogólne i w miejscu podania	3-4	6/236 (3)	9/111 (8)	0,31 (0,11; 0,86) p=0,24	18 (10; 952)
Zaburzenia skóry i tkanek podskórnych	3-4	0/236 (0)	5/111 (5)	0,04 (0,002; 0,77) p=0,033	23 (12; 218)
Zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego	3-4	7/236 (3)	15/111 (14)	0,22 (0,09; 0,52) p<0,001	10 (6; 27)
Neutropenia	3-4	0/236 (0)	8/111 (7)	0,03 (0,002; 0,48) p=0,014	14 (9; 45)
SAE związane z leczeniem					
SAE	3-4	13/236 (6)	12/111 (11)	0,51 (0,24; 1,08) p=0,079	-
	5	0/236 (0)	1/111 (1)	0,16 (0,01; 3,84) p=0,257	-
Szczegółowe SAE związane z leczeniem					
Zakażenia i zarażenia	3-4	1/236 (<1)	5/111 (5)	0,09 (0,01; 0,80) p=0,030	NNH = 25 (13; 744)

*wartość p stanowi obliczenie własne Agencji

Skróty: TRAE – działania niepożądane związane z leczeniem (treatment related adverse events), SAE – ciężkie działania niepożądane (serious adverse events)

Zdarzenia i ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem

Zdarzenia niepożądane 3.-4. stopnia ogółem istotnie statystycznie rzadziej występowały w grupie NIWO niż w grupie KCP. Spośród najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia (występujących u ≥2% pacjentów) w NIWO vs KCP rzadziej występowały:

- anemia – u 15 z 236 pacjentów (6%) vs 10 ze 111 (9%)
- progresja nowotworu złośliwego – u 11 z 236 pacjentów (5%) vs 10 ze 111 (9%)
- astenia – u 5 z 236 pacjentów (2%) vs 5 ze 111 (5%),
- biegunka – u 3 z 236 (1%) vs 3 ze 111 (3%)
- zmęczenie – u 8 z 236 (3%) vs 7 ze 111 (6%).

Pomiędzy grupami NIWO i KCP nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych. Spośród ciężkich zdarzeń niepożądanych 3.-4. stopnia w grupie NIWO częściej niż w KCP występowały:

- zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej lub śródpiersia – u 33 z 236 pacjentów (14%) vs 11 z 111 (10%)
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania – 16 z 236 (7%) vs 3 ze 111 (3%)

Spośród ciężkich zdarzeń 3. i 4. stopnia w grupie NIWO rzadziej niż w KCP występowały:

- zakażenia i zarażenia – u 31 z 236 (13%) vs 17 ze 111 (15%)
- nowotwory złośliwe, łagodne i nieokreślone – u 14 z 236 (6%) vs 11 ze 111 (9%)
- zaburzenia ogólne i w miejscu podania – u 6 z 236 (3%) vs 3 ze 111 (6%)
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe – u 6 z 236 (3%) vs 3 ze 111 (6%)

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych skutkujących przerwaniem terapii, jednak częstość ich występowania była liczbowo większa w grupie NIWO niż KCP. Należy zauważyć, że w grupie NIWO zaobserwowano więcej zgonów wywołanych zdarzeniami niepożądanymi niż w grupie KCP, jednak różnica nie była istotna statystycznie.

Tabela 23. Wyniki analizy bezpieczeństwa - działania niepożądane ogółem

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	NIWO	KCP	RR (95% CI) p	NNT (95% CI)
		n/N (%)	n/N (%)		
Zdarzenia niepożądane ogółem	3-4	113/236 (48)	69/111 (62)	0,77 (0,63; 0,94) p=0,009	7 (4; 31)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	3-4	80/236 (34)	45/111 (41)	0,84 (0,63; 1,11) p=0,222	-
	5	40/236 (17)	15/111 (14)	1,25 (0,72; 2,17) p=0,419	-
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia	3-4	37/236 (16)	13/111 (12)	1,34 (0,74; 2,42) p=0,333	-
	5	14/236 (6)	4/111 (4)	1,65 (0,55; 4,89) p=0,369	-

*wartość p stanowi obliczenie własne Agencji

Skróty: NIWO – niwolumab, KCP – klasyczna chemioterapia paliatywna

Ferris 2018 (Checkmate 141)

Poniżej przedstawiono wyniki randomizowanego badania Checkmate 141 dla populacji z nawrotowym lub przerzutowym rakiem głowy lub szyi (jamy ustnej, gardła, krtani) pochodzenia nabłonkowego na podstawie opublikowanego badania Ferris 2018.

Zgony

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

Tabela 24. Wyniki analizy bezpieczeństwa – zgony związane ze zastosowanym leczeniem odnotowane w badaniu Checkmate 141

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

[^]oszacowanie własne analityków Agencji

Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (TRAE)

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

Tabela 25. 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

Zdarzenie niepożądane		Niwolumab N=236	Standardowa terapia N=111	RR (95%CI) [^] p
		n (%)	n (%)	
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 26. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub 4. związane z leczeniem (TRAE) w badaniu CheckMate 141

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

Zdarzenie niepożądane	Niwolumab N=236	Standardowa terapia N=111	RR (95%CI) [^] p
	n (%)	n (%)	
wątrobowe	2 (0,8)	1 (0,9)	0,94 (0,09; 10,26) p=0,96
płucne	2 (0,8)	0	2,36 (0,11; 48,81) p=0,58
reakcje nadwrażliwości/ reakcje na wlew	0	1 (0,9)	0,16 (0,01; 3,84) p=0,26
urologiczne	0	1 (0,9)	0,16 (0,01; 3,84) p=0,26

[^]oszacowanie własne analityków Agencji

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

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

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje na podstawie ChPL Opdivo:

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

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

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL Opdivo

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

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

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

Należy trwale przerwać stosowanie niwolumabu, w przypadku:

- zapalenia płuc stopnia 3. i 4.,
- biegunki lub zapalenia jelita grubego stopnia 4.,
- zapalenia wątroby pochodzenia immunologicznego (zwiększenia aktywności AspAT, 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 związanymi z wczesnymi zgonami były stan sprawności w skali ECOG, szybka progresja choroby w trakcie wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny, a także duża masa guza.

WHO:

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

Tabela 27. 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	11060
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	6594
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	6202
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	5751
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	4744
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	3944
Zakażenia i zarażenia	3576
Zaburzenia układu nerwowego	3469
Badania	3368
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	3209
Zaburzenia endokrynologiczne	3046
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	2807
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	2166
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	1794
Zaburzenia serca	1536
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	1587
Zaburzenia naczyń	1163
Zaburzenia psychiczne	914
Choroby oczu	868
Chirurgiczne i medyczne zabiegi	561
Zaburzenia układu immunologicznego	545
Zaburzenia ucha i błędnika	198
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	133

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Funkcjonowanie społeczne	54
Kwestie związane z produktem	35
Choroby wrodzone, rodzinne i genetyczne	29
Zaburzenia w czasie ciąży, porożu i okresu okołoporodowego	22

Źródło: baza Vigiacess (<http://www.vigiaccess.org/>), dostęp 28.08.2019

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: ryzyka wystąpienia hipokalcemii i innych objawów niedoczynności przytarczyc (PRAC meeting 12-15 marca 2019), 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.).

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/signal-management/prac-recommendations-safety-signals>
(data dostępu 4.09.2019).

FDA

W dniu 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. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

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

Tabela 28. Ocena relacji korzyści do ryzyka stosowania terapii lekiem Opdivo u pacjentów z NPGS

Korzyści	Ryzyko	Relacja korzyści do ryzyka stosowania
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.	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. 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. Pełny wykaz działań niepożądanych i ograniczeń związanych ze stosowaniem leku Opdivo znajduje się w ulotce dla pacjenta.	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. (...) 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.

Tabela 29. Dane kosztowe dla technologii wnioskowanej oraz technologii alternatywnej

Parametr	Niwolumab				Pembrolizumab			
Założenia	1 rok = 365,25 dni = 52 tyg.; 3 miesiące = 91,3 dni = 13 tyg.							
Źródło	Zlecenie MZ wartość netto [#]	Zlecenie MZ wartość brutto [#]	Obwieszczenie MZ (CHB)*	Komunikat DGL [®]	Obwieszczenie MZ (CHB)*		Komunikat DGL [®] [§]	
Schemat dawkowania	240 mg co 2 tyg. ^{&}				200 mg co 3 tyg. [^]	400 mg co 6 tyg. [^]	200 mg co 3 tyg. [^]	400 mg co 6 tyg. [^]
Koszt 1 podania [tys. PLN]	■	■	16,1	9,7	33,8	67,6	13,9	27,7
Koszt 3-miesięcznej terapii [tys. PLN]	■	■	112,7	67,6	169,0	202,8	69,3	83,2
Koszt rocznej terapii [tys. PLN]	■	■	418,6	251,2	608,4	608,4	249,5	249,5

[#]Wartość netto i brutto wnioskowanej terapii przedstawiona w Zleceniu MZ;

*Obwieszczenie MZ z dnia 30 sierpnia 2019 roku;

[®]Komunikat DGL z 28.06.2019 roku o wie kości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań za styczeń-marzec 2019 r;

[§]Wykorzystano dane Komunikatu DGL nt. leku Keytruda dla opakowania o zawartości 100 mg;

[&]Na podstawie Zlecenia MZ oraz ChPL Opdivo;

[^]Na podstawie ChPL Keytruda.

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

Wielkość populacji docelowej określono na podstawie opinii eksperta klinicznego oraz szacunków opartych na danych przedstawionych w analizie wpływu na budżet Wnioskodawcy do Zlecenia 44/2018 w BIP AOTMiT.

Według opinii eksperta klinicznego dr n. med. Beaty Jagielskiej (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej) liczebność populacji docelowej wyniesie „nie więcej niż 200 chorych”.

Kod ICD-10 C32 dotyczy nowotworów złośliwych krtani, natomiast Zlecenie MZ dotyczy kodu ICD-10 C32.9, co stanowi ograniczenie przeprowadzonych szacunków.

*Dorośli pacjenci z nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej, gardła lub krtani, który uległ progresji po lub w trakcie leczenia opartego na pochodnych platyny.

Obliczenia dokonano z perspektywy płatnika publicznego, uwzględniono koszty leków oszacowane w rozdziale nr 9 „Konkurencyjność cenowa”. Wyniki stanowią iloczyn oszacowanego kosztu oraz wielkości populacji. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Wpływ na wydatki płatnika publicznego

Parametr	Niwolumab				Pembrolizumab			
	Założenia	1 rok = 365,25 dni = 52 tyg.; 3 miesiące = 91.3 dni = 13 tyg.						
Źródło	Zlecenie MZ wartość netto [#]	Zlecenie MZ wartość brutto [#]	Obwieszczenie MZ (CHB)*	Komunikat DGL [@]	Obwieszczenie MZ (CHB)*		Komunikat DGL ^{@§}	
Schemat dawkowania	240 mg co 2 tyg. ^{&}				200 mg co 3 tyg. [^]	400 mg co 6 tyg. [^]	200 mg co 3 tyg. [^]	400 mg co 6 tyg. [^]
Koszt 3-miesięcznej terapii [mln PLN]	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszt rocznej terapii [mln PLN]	■	■	■	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów = 200***								
Koszt 3-miesięcznej terapii [mln PLN]	■	■	22,5	13,5	33,8	40,6	13,9	16,6
Koszt rocznej terapii [mln PLN]	■	■	83,7	50,2	121,7	121,7	49,9	49,9

[#]Wartość netto i brutto wnioskowanej terapii przedstawiona w Zleceniu MZ;

*Obwieszczenie MZ z dnia 30 sierpnia 2019 roku;

[@]Komunikat DGL z 28.06.2019 roku o wie kości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań za styczeń-marzec 2019 r;

[§]Wykorzystano dane Komunikatu DGL nt. leku Keytruda dla opakowania o zawartości 100 mg;

[&]Na podstawie Zlecenia MZ oraz ChPL Opdivo;

[^]Na podstawie ChPL Keytruda;

^{**}Na podstawie szacunków opartych na danych przedstawionych w analizie wpływu Wnioskodawcy do Zlecenia 44/2018 w BIP AOTMiT;

^{***}Na podstawie zakresu wielkości populacji docelowej wskazanej przez eksperta klinicznego dr n. med. Beaty Jagielskiej (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej).

Zgodnie z przyjętymi założeniami – patrz rozdz. 9 „Konkurencyjność cenowa”, koszt leczenia niwolumabem wyniesie (w skali 3 miesięcy):

- ■ (wartość netto na podstawie Zlecenia MZ);
- ■ do 22,5 / 13,5 mln PLN (na podstawie Obwieszczenia MZ / Komunikatu DGL).

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

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>);
- Trip, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE);
- National Cancer Institute (NCI);

oraz strony internetowe następujących polskich i zagranicznych towarzystw naukowych:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono 26.08.2019 roku. Dokonano aktualizacji wytycznych klinicznych odnalezionych przez Agencję podczas opracowania analizy weryfikacyjnej dla leku Opdivo (niwolumab) - zlecenie AOTMiT nr 44/2018. Włączono wytyczne opublikowane w ciągu ostatnich 5 lat.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 wytyczne kliniczne dotyczące postępowania terapeutycznego w terapii raka krtani z przerzutami. Dokument NCCN 2019 i NCI 2019 wymieniają niwolumab jako jedną z opcji leczenia nawrotowego lub przerzutowego raka krtani. Wytyczne PTOK 2014 wymieniają różne schematy chemioterapii oraz skojarzenie cetuksymabu z chemioterapią jako opcje terapeutyczne. Należy mieć na uwadze, iż preparat Opdivo (niwolumab) został zarejestrowany w czerwcu 2015 roku. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>NCCN 2019 (USA)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak zewnętrznych źródeł finansowania pochodzących od przemysłu farmaceutycznego</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia nowotworów głowy i szyi.</p> <p>Nawracająca lub przewlekła choroba z odległymi przerzutami:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Preferowany jest udział w badaniu klinicznym; • po niepowodzeniu terapii miejscowej, lub gdy występują wyłącznie odległe przerzuty[#]: <ul style="list-style-type: none"> ○ stan sprawności 0-1*: <ul style="list-style-type: none"> ➢ skojarzone leczenie systemowe, ➢ leczenie systemowe pojedynczą substancją czynną, ➢ leczenie operacyjne lub radioterapia lub leczenie systemowe + radioterapia dla niektórych pacjentów z ograniczonymi przerzutami, (dla powyższych - po niepowodzeniu: terapia systemowa, preferowany jest udział w badaniu klinicznym lub najlepsza terapia podtrzymująca) ➢ najlepsza terapia podtrzymująca; ○ stan sprawności 2*: <ul style="list-style-type: none"> ➢ leczenie systemowe pojedynczą substancją czynną (po niepowodzeniu najlepsza terapia podtrzymująca), ➢ najlepsza terapia podtrzymująca; ○ stan sprawności 3* - najlepsza terapia podtrzymująca. <p>Leczenie systemowe. Nowotwory niezlokalizowane w jamie nosowo-gardłowej, nawrotowe, niekwalifikujące się do resekcji lub przerzutowe (bez możliwości leczenia chirurgicznego lub radioterapii).</p> <p><u>Preferowane schematy, druga i kolejna linia leczenia:</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);

	<ul style="list-style-type: none"> o 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 opcji zalecanych 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 komórek sitowych i zatok szczękowych: <ul style="list-style-type: none"> o cisplatyna/etopozyd lub karboplatyna/etopozyd; o cyklofosfamid/doksorubicyna/winkrystyna (kategoria 2B). <p>W wytycznych podkreślono, że wybór terapii układowej powinien być zindywidualizowany i bazować na charakterystyce pacjentów.</p> <hr/> <p>#Należy rozważyć paliatywną radioterapię, gdy istnieją wskazania kliniczne (np. przerzuty do kości);</p> <p>*stan sprawności wg ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group.</p> <p>Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, chyba że wskazano inaczej.</p> <p>Kategoria dowodów: 1 - W oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 2A - W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 2B - W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 3 - W oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji</p>
<p>NCI 2019 (USA) <u>Źródło finansowania:</u> NCI</p>	<p>Zalecenia dotyczą nawrotowego lub przerzutowego raka krtani.</p> <p>Standardowe opcje leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Chirurgia i/lub radioterapia. Leczenie ratunkowe (ang. salvage therapy) jest możliwe w przypadku niepowodzeń operacji lub samej radioterapii i należy podjąć dalsze leczenie operacyjne i/lub radioterapię, zgodnie z wskazaniami. Wybrani pacjenci mogą być kandydatami do częściowej laryngektomii po niepowodzeniu radioterapii wysokimi dawkami. 2. Radioterapia. Ponowne napromienianie w celu oszczędzenia/ratowania krtani po niepowodzeniu radioterapii w badaniu spowodowało długotrwałe przeżycie u niewielej liczby pacjentów; można rozważyć w przypadku niewielkich nawrotów po radioterapii, szczególnie u pacjentów, którzy odmawiają lub nie są kandydatami do laryngektomii. 3. Chemioterapia. Odpowiedź o zmiennym czasie trwania można uzyskać po zastosowaniu chemioterapii ogólnoustrojowej. 4. Immunoterapia (inhibitory PD-L1) może być stosowana po niepowodzeniu chemioterapii opartej na platynie w przypadku miejscowo nawracającego lub przerzutowego raka krtani. Spośród leków stosowanych w immunoterapii wymieniono pembrolizumab i niwolumab.
<p>PTOK 2014 (Polska) <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia nowotworów nabłonkowych narządów głowy i szyi.</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 RTH 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 RTH radykalnej. U większości chorych jedyną metodę leczenia stanowi CTH. Raki narządów głowy i szyi cechują się średnią wrażliwością na CTH. Celem CTH u chorych na nawrotowe lub uogólnione raki narządów głowy i szyi jest przede wszystkim uzyskanie poprawy jakości życia. Wydłużenie czasu przeżycia jest możliwe jedynie w części przypadków. Wyjątek stanowi bardziej wrażliwy na CTH nisko zróżnicowany rak nosowej części gardła, w którym wydłużenie czasu przeżycia jest podstawowym celem leczenia (nierzadkie są przeżycia wieloletnie).</p> <p>W monoterapii najwyższą aktywność (w nawiasach podano odsetek obiektywnych odpowiedzi) wykazują: cisplatyna (do 30%), taksoidy (do 35%) oraz metotreksat (6–30%), ifosfamid (ok. 25%), bleomycyna (do 20%) i fluorouracyl (ok. 15%). 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. Klasyczny schemat PF obejmuje cisplatynę w dawce 100 mg/m² w dniu 1. oraz fluorouracyl w dawce 500–1000 mg/m² dziennie w formie 72–96-godzinnej ciągłego wlewu. Obiektywne odpowiedzi uzyskuje się u 30–50% chorych z nawrotami lub przerzutami odległymi. Odsetek odpowiedzi po zastosowaniu schematu PF jest wyższy w porównaniu z uzyskiwanym po monoterapii cisplatyną, fluorouracylem lub metotreksatem oraz po leczeniu zmodyfikowanym schematem PF z zastosowaniem karboplatyny. W badaniach z losowym doбором chorych nie stwierdzono wydłużenia czasu przeżycia pod wpływem CTH z zastosowaniem schematu PF.</p> <p>U chorych z nawrotami i/lub uogólnieniem płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi kojarzenie CTH według schematu PF z cetuksymabem (przeciwciałem monoklonalne hamujące aktywność EGFR) pozwala uzyskać wydłużenie czasu całkowitego przeżycia w porównaniu z wyłączną CTH. Dotychczas nieznanymi są jednak wyniki analiz efektywności kosztowej wspomnianego postępowania.</p> <p>Schematy CTH z cisplatyną cechuje względnie wysoka toksyczność, co warunkuje ich stosowanie wyłącznie u chorych w dobrym stopniu sprawności i/lub z rozpoznaniem raka o niskim stopniu zróżnicowania. Chemioterapię z zastosowaniem cisplatyny powinno się również stosować u chorych na raka nosowej części gardła. W pozostałych</p>

	przypadkach alternatywę stanowi mniej toksyczna monoterapia metotreksatem. Chorzy ze znacznym upośledzeniem stopnia sprawności (> 2 w skali WHO) nie powinni być kwalifikowani do CTH, a postępowaniem z wyboru jest leczenie objawowe.
--	---

NCCN – National Comprehensive Cancer Network; **NCI** -National Cancer Institute; **PTOK** - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

Istnienie alternatywnych technologii możliwych do zastosowania w danym wskazaniu

Jako komparator wybrano pembrolizumab. Jest to lek wskazywany obok niwolumabu, jako opcja terapeutyczna w leczeniu zaawansowanego raka krtani w wytycznych NCCN 2019 i zaleceniach NCI 2019.

Nie odnaleziono badań RCT bezpośrednio porównujących niwolumab i pembrolizumab. W wytycznych NCCN 2019 leki te są zalecane z jednakową siłą w omawianym wskazaniu.

Zgodnie z ChPL Keytruda (pembrolizumab) w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi (ang. HNSCC, head and neck squamous cell carcinoma) 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 Zleceniu MZ nie przedstawiono informacja nt. stopnia ekspresji PD-L1, dlatego istnienie niepewność, czy pembrolizumab mógłby być stosowany w ramach danej jednostki chorobowej.

Według Obwieszczenia MZ, ws. wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01.07.2019 r., produkt leczniczy Keytruda, podobnie jak niwolumab, nie jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu raka głowy i szyi.

Założono, zgodnie z ustawą o świadczeniach opieki zdrowotnej, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

Poniżej przedstawiono dane dotyczące skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu na podstawie odpowiednich ChPL Keytruda.

Skuteczność pembrolizumabu we wskazaniu płaskonabłonkowy rak głowy i szyi na podstawie ChPL

KEYNOTE-040: badanie z grupą kontrolną prowadzone u pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi stosujących wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność pembrolizumabu oceniono w badaniu KEYNOTE-040, wielośrodkowym, randomizowanym badaniu z grupą kontrolną prowadzonym metodą otwartej próby dotyczącym leczenia płaskonabłonkowego raka głowy i szyi nawrotowego lub z przerzutami u pacjentów, u których wykazano progresję choroby w trakcie lub po zakończeniu chemioterapii zawierającej pochodne platyny stosowanej z powodu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi nawrotowego lub z przerzutami albo po chemioterapii zawierającej pochodne platyny stosowanej w ramach terapii indukującej remisję, jednoczesnej lub adjuwantowej, niekwalifikujących się do leczenia miejscowego z zamiarem wyleczenia. Pacjentów podzielono na podgrupy w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 (TPS \geq 50%), obecności zakażenia HPV i wyniku oceny wydolności według kryteriów ECOG, a następnie randomizowano (1:1) do grupy leczonej pembrolizumabem podawanym w dawce 200 mg co 3 tygodnie (n=247) lub do grup stosujących jeden z trzech standardowych schematów leczenia (n=248): metotreksat podawany w dawce 40 mg/m² pc. raz w tygodniu (n=64), docetaksel podawany w dawce 75 mg/m² pc. raz co 3 tygodnie (n=99) lub cetuksymab podawany w dawce nasycającej 400 mg/m² pc., a następnie w dawce 250 mg/m² pc. raz w tygodniu (n=71). Leczenie można było kontynuować pomimo wykazania progresji, jeśli stan kliniczny pacjenta był stabilny i według oceny badacza pacjent odnosił korzyść kliniczną z terapii. Z udziału w badaniu wykluczono pacjentów z aktywną chorobą autoimmunologiczną wymagającą leczenia układowego w ciągu 2 lat stosowania terapii; pacjentów z chorobą wymagającą immunosupresji; lub pacjentów, u których wcześniej zastosowano co najmniej 3 schematy terapii systemowej z powodu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi nawrotowego i (lub) z przerzutami. Ocenę stopnia zaawansowania zmiany nowotworowej przeprowadzono po 9 tygodniach, następnie powtarzano co 6 tygodni aż do tygodnia 52., i co 9 tygodni przez 24 miesiące.

Wśród 495 pacjentów uczestniczących w badaniu KEYNOTE-040, u 129 (26%) wykazano ekspresję PD-L1 z TPS \geq 50% w tkance nowotworowej w oznaczeniach wykonywanych przy użyciu zestawu do testów PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM. Wyjściowa charakterystyka tych 129 pacjentów była następująca: średni wiek 62 lata (40% osób w wieku 65 lat lub starszych), 81% mężczyzn, 78% osób rasy białej, 11% osób pochodzenia azjatyckiego i 2% osób rasy czarnej, 23% i 77% osób z wynikiem oceny wydolności według kryteriów ECOG wynoszącym odpowiednio 0 lub 1 oraz 19% osób z dodatnim wynikiem testu na obecność HPV w tkance nowotworowej. U sześćdziesięciu siedmiu procent (67%) pacjentów rozpoznano stopień zaawansowania nowotworu M1, a u większości nowotwór w stadium IV (stadium IV 32%, stadium IVa 14%, stadium IVb 4% i stadium IVc 44%). U szesnastu procent (16%) osób nastąpiła progresja choroby po neoadjuwantowej

lub adjuwantowej chemioterapii zawierającej pochodne platyny, a u 84% zastosowano wcześniej 1-2 schematy terapii systemowej z powodu choroby w stadium przerzutów.

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności był całkowity czas przeżycia (OS) dla populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT). Wyniki wstępnej analizy dla OS wykazały wartość HR wynoszącą 0,82 (95% CI: 0,67; 1,01) z jednostronną wartością p wynoszącą 0,0316. Mediana całkowitego czasu przeżycia dla pembrolizumabu wynosiła 8,4 miesiąca w porównaniu do 7,1 miesiąca dla leczenia standardowego. W Tabeli 23 przedstawiono główne kryteria oceny skuteczności dla populacji z TPS \geq 50%. Na Rysunku 4 przedstawiono krzywą Kaplan–Meiera dla OS w grupie pacjentów z TPS \geq 50%

Tabela 32. Skuteczność pembrolizumabu podawanego w dawce 200 mg co 3 tygodnie u pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi z TPS \geq 50% stosujących wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny w badaniu KEYNOTE-040

Punkt końcowy	Pembrolizumab 200 mg co 3 tygodnie n=64	Leczenie standardowe* n=65
OS		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	41 (64)	56 (86)
Współczynnik ryzyka [†] (95% CI)	0,53 (0,35; 0,81)	
Wartość p [‡]	0,001	
Mediana w miesiącach (95% CI)	11,6 (8,3; 19,5)	6,6 (4,8; 9,2)
PFS[§]		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	52 (81)	58 (89)
Współczynnik ryzyka [†] (95% CI)	0,58 (0,39; 0,86)	
Wartość p [‡]	0,003	
Mediana w miesiącach (95% CI)	3,5 (2,1; 6,3)	2,1 (2,0; 2,4)
Wartość (%) w 6. miesiącu (95% CI)	40,1 (28,1; 51,9)	40,1 (28,1; 51,9)
Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie[§]		
ORR% (95% CI)	26,6 (16,3; 39,1)	9,2 (3,5; 19,0)
Wartość p [¶]	0,0009	
Odpowiedź całkowita	5%	2%
Odpowiedź częściowa	22%	8%
Choroba stabilna	23%	23%
Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie^{§,#}		
Mediana w miesiącach (zakres)	Nie osiągnięto (2,7; 13,8+)	6,9 (4,2; 18,8)
Liczba (% ^p) pacjentów z odpowiedzią utrzymującą się przez \geq 6 miesięcy	9 (66)	2 (50)

* Metotreksat, docetaksel lub cetuksymab

† Współczynnik ryzyka (pembrolizumab w porównaniu z leczeniem standardowym) na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

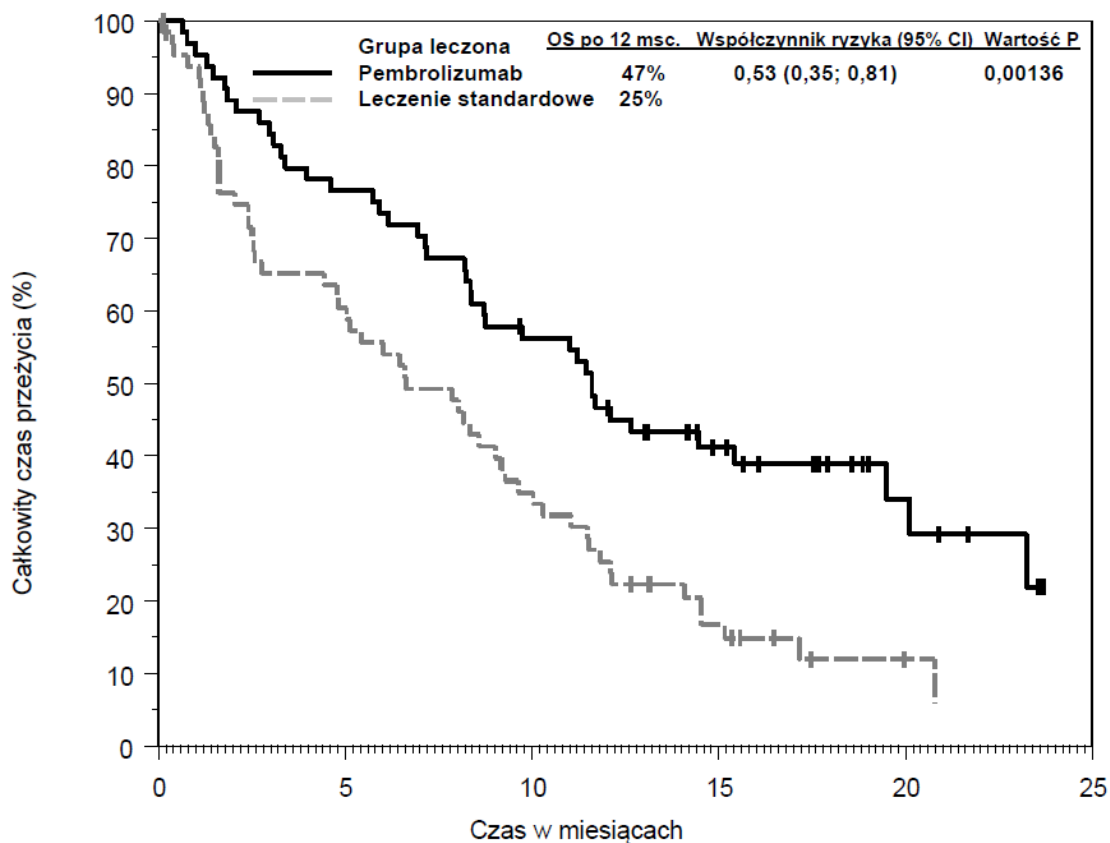
‡ Wartość p w teście jednostronnym ustalona na podstawie testu Log rank

§ Według wyniku niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1

¶ Na podstawie metody Miittinen–Nurminen

Dotyczy pacjentów, u których uzyskano potwierdzoną odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową jako najlepszy wskaźnik odpowiedzi ogółem

p Na podstawie estymatorów Kaplana–Meiera



Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem

Pembrolizumab: 64 49 35 19 7 1

Leczenie standardowe 65 38 22 9 2 0

Rysunek 4. Krzywa Kaplana-Meiera dla całkowitego czasu przeżycia w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-040 u pacjentów z ekspresją PD-L1 (TPS \geq 50%)

Zródło: ChPL Keytruda.

10. Opinie ekspertów

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

Tabela 33. Opinie ekspertów dotyczące finansowania ocenianej technologii

Ekspert	Dr n. med. Beata Jagielska - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
Technologie medyczne obecnie stosowane w Polsce	<i>Możliwe jest jedynie najlepsze leczenie objawowe</i>
Technologia najtańsza	<i>Leczenie systemowe oparte o metotreksat lub cisplatynę w połączeniu z 5-fluorouracylem lub BSC</i>
Technologia najskuteczniejsza	<i>Leczenie nivolumabem w oparciu o dane – mediana czasu całkowitego przeżycia wynosi 7,5 mies. Całkowite przeżycia były dłuższe u chorych leczonych nivolumabem w porównaniu do standardowej chemioterapii HR 7.0 do 0.96 p=0,01. Odsetek progresji w ciągu 6 mies. obserwacji wynosił 19,7% dla nivolumabu i 9,9% dla standardowej chemioterapii. Odsetek odpowiedzi odpowiednio 13,3% i 5,8%.</i>
Technologia rekomendowana	<i>Ze względu na kryteria refundacyjne metotreksat lub cisplatyna w połączeniu z 5-fluorouracylem lub BSC – zalecenia PTOK</i>
Skuteczność praktyczna	<i>Mediana czasu całkowitego przeżycia wynosi 7.5 mies. Całkowite przeżycia były dłuższe u chorych leczonych nivolumabem w porównaniu do standardowej chemioterapii HR 7.0 do 0.96 p=0,01. Odsetek progresji w ciągu 6 mies. obserwacji wynosił 19,7% dla nivolumabu i 9,9% dla standardowej chemioterapii. Odsetek odpowiedzi odpowiednio 13,3% i 5,8%.</i>
Rokowania pacjentów	<i>Rokowanie ze względu na zaawansowanie choroby jest niekorzystne</i>
Najbardziej dotkliwe objawy, konsekwencje choroby	<i>Obniżenie stopnia sprawności, ból, wyniszczenie, przedwczesny zgon</i>
Relacje korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania ocenianej technologii	<i>Analiza korzyści do ryzyka jest akceptowalna. Mediana czasu całkowitego wynosi 7,5 mies. Całkowite przeżycia były dłuższe u chorych leczonych nivolumabem w porównaniu do standardowej chemioterapii HR 7.0 do 0.96 p=0,01. Odsetek progresji w ciągu 6 mies. obserwacji wynosił 19,7% dla nivolumabu i 9,9% dla standardowej chemioterapii. Odsetek odpowiedzi odpowiednio 13,3% i 5,8%.</i>

11. Piśmiennictwo

Badania pierwotne	
Cohen 2018	Cohen EEW, Soulières D, Le Tourneau C, et al. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. <i>Lancet</i> . 2019 Jan 12;393(10167):156-167.
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
Wytyczne kliniczne	
NCCN 2019	National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Head and Neck Cancers. NCCN Evidence Blocks. Version 2.2019. June 28, 2019.
NCI 2019	PDQ® Adult Treatment Editorial Board. PDQ Laryngeal Cancer Treatment (Adult). Bethesda, MD: National Cancer Institute. Updated May 17, 2019. https://www.cancer.gov/types/head-and-neck/hp/adult/laryngeal-treatment-pdq#_170 [dostęp: 29.08.2019 r.]
PTOK 2014	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Kawecki A, Nawrocki S, Golusiński W, et al. Nowotwory nabłonkowe narządów głowy i szyi. Aktualizacja na dzień 07.08.2014 http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_01_Nowotwory_nablonkowe_glowy_i_szyi_201408_07.pdf [dostęp: 29.08.2019 r.]
Pozostałe publikacje	
AWA Opdivo 2018	AOTMiT. Analiza weryfikacyjna leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: leczenie płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła lub krtani postępującego podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny. OT.4331.6.2018
ChPL Keytruda	Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda. Ostatnia aktualizacja 28.08.2019 r. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 30.08.2019 r.]
ChPL Opdivo	Charakterystyka produktu leczniczego Opdivo
EPAR Opdivo	Opdivo (niwolumab). Przegląd wiedzy na temat leku Opdivo i uzasadnienie udzielenia Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w UE. Procedure No. EMEA/H/C/003985
Komunikat DGL styczeń-maj 2019	Komunikat DGL o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN za miesiąc maj 2019 r. https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.7431.html [dostęp: 02.09.2019 r.]
Komunikat DGL styczeń-marzec 2019	Komunikat DGL o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN za miesiąc marzec 2019 r. https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.7392.html [dostęp: 02.09.2019 r.]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu zrefundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2019 r.
RDTL Opdivo 2019	AOTMiT. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Opdivo (nivolumab) we wskazaniu: rak języka (ICD-10: C01). OT.422.4.2019
Zlecenia 44/2018 w BIP AOTMiT	Zlecenie 44/2018. Opdivo, niwolumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, EAN: 5909991220501; Opdivo, niwolumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, EAN: 5909991220518 w ramach programu lekowego: "Nivolumab w leczeniu płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła lub krtani postępującego podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny (ICD-10 C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32)". http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5433-44-2018-zlc [dostęp: 02.09.2019 r.]

12. Załączniki

13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 34. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 27.08.2019)

Search	Query	Items found
#45	Search (((opdivo[Title/Abstract] OR "Nivolumab"[Mesh])) AND (((("Head and Neck Neoplasms"[Mesh])) OR (((neoplasm*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract]))) AND ((head[Title/Abstract] OR neck[Title/Abstract]))) OR UADT[Title/Abstract] OR Upper Aerodigestive Tract Neoplasms[Title/Abstract]) Filters: Publication date from 2018/01/01	44
#44	Search (((opdivo[Title/Abstract] OR "Nivolumab"[Mesh])) AND (((("Head and Neck Neoplasms"[Mesh])) OR (((neoplasm*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract]))) AND ((head[Title/Abstract] OR neck[Title/Abstract]))) OR UADT[Title/Abstract] OR Upper Aerodigestive Tract Neoplasms[Title/Abstract])	95
#43	Search (opdivo[Title/Abstract] OR "Nivolumab"[Mesh])	1694
#42	Search opdivo[Title/Abstract]	60
#41	Search "Nivolumab"[Mesh]	1662
#40	Search (((("Head and Neck Neoplasms"[Mesh])) OR (((neoplasm*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract]))) AND ((head[Title/Abstract] OR neck[Title/Abstract]))) OR UADT[Title/Abstract] OR Upper Aerodigestive Tract Neoplasms[Title/Abstract])	334774
#39	Search Upper Aerodigestive Tract Neoplasms[Title/Abstract]	6
#38	Search UADT[Title/Abstract]	264
#37	Search (((neoplasm*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract]))) AND ((head[Title/Abstract] OR neck[Title/Abstract]))	83192
#36	Search (neoplasm*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract])	2640911
#35	Search (head[Title/Abstract] OR neck[Title/Abstract])	415892
#34	Search "Head and Neck Neoplasms"[Mesh]	298431

Tabela 35. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 27.08.2019)

# ▲	Searches	Results
1	exp "head and neck tumor"/	245094
2	(head or neck).ab,kw,ti.	503633
3	(neoplasm* or tumor* or cancer*).ab,kw,ti.	3224265
4	2 and 3	118673
5	UADT.ab,kw,ti.	315
6	Upper Aerodigestive Tract Neoplasms.ab,kw,ti.	11
7	1 or 4 or 5 or 6	299235
8	exp nivolumab/	12697
9	opdivo.ab,kw,ti.	108
10	8 or 9	12707
11	7 and 10	1107
12	limit 11 to yr="2018"	352
13	limit 12 to meta analysis	14
14	limit 12 to "systematic review"	20
15	limit 12 to randomized controlled trial	23
16	13 or 14 or 15	48

Tabela 36. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 27.08.2019)

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Head and Neck Neoplasms] explode all trees	5197
#2	(head or neck):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	36042
#3	(neoplasm* or tumor* or cancer*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	184968
#4	#2 and #3	8920
#5	(UADT):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8
#6	(Upper Aerodigestive Tract Neoplasms):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	45
#7	#1 or #4 or #5 or #6	11748
#8	MeSH descriptor: [Nivolumab] explode all trees	121
#9	(opdivo):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	66
#10	#8 or #9	183
#11	#7 and #10	20
#12	limit 11 to yr="2018"	14

13.2. Diagram selekcji badań

