



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

---

**Opdivo (niwolumab)**  
**we wskazaniu:**

przerzuty raka płaskonabłonkowego do węzłów chłonnych  
szyi z nieznanego ogniska pierwotnego (ICD-10: C77.0),  
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

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

Nr: OT.422.104.2019

Data ukończenia: 19 grudnia 2019 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019, poz.1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 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

<b>5-FU</b>	5-fluorouracyl
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AIAT</b>	aminotransferaz alaninowa
<b>AspAT</b>	aminotransferaza asparaginianowa
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CTLA-4</b>	białko kodowane przez gen CTLA4
<b>CUP-syndrom</b>	rak o nieznanym ognisku pierwotnym
<b>DGL</b>	Departament Gospodarki Lekami
<b>EAN</b>	Europejski Kod Towarowy (ang. European Article Number)
<b>EMA</b>	ang. European Medicines Agency
<b>FDA</b>	ang. Food and Drug Administration
<b>FIGO</b>	ang. <i>Federation of Gynecology and Obstetrics</i>
<b>HPV</b>	wirus brodawczaka ludzkiego (ang. <i>human papilloma virus</i> )
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
<b>Komparator</b>	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499 z późn. zm.)
<b>MZ</b>	Minister Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
<b>PD-1</b>	receptor programowanej śmierci 1
<b>PD-1L</b>	Ligand receptora PD-1
<b>PF</b>	cisplatyna + 5-fluorouracyl
<b>PRAC</b>	ang. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>4</b>
<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Podsumowanie .....</b>	<b>6</b>
<b>3. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>10</b>
<b>4. Problem decyzyjny .....</b>	<b>11</b>
4.1. Problem zdrowotny.....	11
4.2. Technologia wnioskowana .....	12
4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	12
4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	12
<b>5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją .....</b>	<b>14</b>
<b>6. Skuteczność kliniczna i praktyczna .....</b>	<b>16</b>
6.1. Opis metodyki.....	16
6.2. Opis badań włączonych do opracowania .....	17
6.2.1. Ograniczenia .....	17
6.3. Analiza skuteczności klinicznej i praktycznej .....	18
<b>7. Bezpieczeństwo stosowania .....</b>	<b>21</b>
<b>8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania .....</b>	<b>24</b>
<b>9. Konkurencyjność cenowa .....</b>	<b>25</b>
<b>10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców .....</b>	<b>26</b>
<b>11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania .....</b>	<b>27</b>
<b>12. Piśmiennictwo .....</b>	<b>30</b>
<b>13. Załączniki.....</b>	<b>31</b>
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	31
13.2. Diagramy selekcji badań .....	34

---

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

---

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego: 25.11.2019 r.,  
PLD.46434.6583.2019.1.AK

---

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:  
Opdivo (nivolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka à 10 mg/ml
  - Wnioskowane wskazanie:  
przerzuty raka płaskonabłonkowego do węzłów chłonnych szyi z nieznanego ogniska pierwotnego (ICD-10: C77.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.
- 

Typ zlecenia:

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

Wartość netto wnioskowanej terapii:

- koszt wnioskowanej terapii (3 miesiące – 42 fiołki à 4 ml): XXXXXXXXXX brutto
-

## 2. Podsumowanie

### Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka à 10 mg/ml we wskazaniu: przerzuty raka płaskonabłonkowego do węzłów chłonnych szyi z nieznanego ogniska pierwotnego (ICD-10: C77.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Podstawę podjęcia prac stanowi zlecenie Ministra Zdrowia znak PLD.46434.6583.2019.1.AK (data wpływu do AOTMiT: 25.11.2019 r.), na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach.

Z informacji przekazanych przez MZ wynika, że wniosek dotyczy pacjenta po leczeniu operacyjnym, radioterapii oraz chemioterapii PF.

Produkt leczniczy Opdivo nie był oceniany w Agencji we wnioskowanym wskazaniu.

### Problem zdrowotny

Przedmiotem zlecenia MZ są przerzuty raka płaskonabłonkowego do węzłów chłonnych szyi z nieznanego ogniska pierwotnego (C77.0).

Według klasyfikacji ICD-10:

- C77.0 – wtórne i nieokreślone nowotwory złośliwe węzłów chłonnych
  - C77.0 – węzły chłonne głowy, twarzy i szyi

Termin „rak o nieznanym ognisku pierwotnym” (ang. *carcinoma of unknown primary syndrome*, CUP-syndrom) stosowany jest do opisu złośliwego procesu nowotworowego, w którym czynności diagnostyczne wykazują jedynie obecność przerzutów nowotworowych o obrębie szyi, przy braku identyfikacji guza pierwotnego. Węzłowa manifestacja nowotworu obejmuje dużą, heterogeniczną grupę zmian złośliwych, wśród których najczęściej spotykany jest rak gruczolowy (około 50%).

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego, który przekazał opinię Agencji w trakcie prac nad zleceniem, dr. n. med. Wiesława Bala, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej dla woj. śląskiego: „przerzuty raka płaskonabłonkowego do węzłów chłonnych szyi bez ustalonego ogniska pierwotnego pochodzą najczęściej z raka regionu głowy i szyi”.

Zgodnie z danymi zidentyfikowanymi w publikacji *Szantyr 2016* ponad 75% przerzutów do węzłów chłonnych głowy i szyi pochodzi z ogniska pierwotnego w tym rejonie, jednak przerzuty do węzłów chłonnych szyi dają także odległe nowotwory złośliwe. W ok. 15% przypadków przerzuty pochodzą z klatki piersiowej i jamy brzusznej: np. nowotwory złośliwe oskrzela i płuca mogą dawać przerzuty do węzłów chłonnych grupy IV (węzły szyjne dolne i nadobojczykowe przyśrodkowe) oraz sutka, jelita grubego, trzustki czy prostaty, które przerzutują do węzłów chłonnych grupy V (węzły chłonne tylnego trójkąta szyi i nadobojczykowe boczne).

### Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo

#### Skuteczność kliniczna

Nie zidentyfikowano badań oceniających skuteczność kliniczną stosowania niwolumabu w ocenianym wskazaniu.

#### Skuteczność praktyczna

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano pięć pojedynczych opisów przypadku: *Baetting 2019*, *Schwab 2019*, *Pandey 2019*, *Schwab 2018* oraz *Schwab 2016*.

Nie odnaleziono danych naukowych dotyczących zastosowania niwolumabu *stricte* we wnioskowanej populacji (do niniejszego raportu włączono publikacje, które dotyczą przerzutów raka płaskonabłonkowego do węzłów chłonnych szyi ze znanych lokalizacji pierwotnych, podczas gdy wnioskowane wskazanie obejmuje przerzuty z nieznanego ogniska pierwotnego). Ponadto, analiza została oparta o badania opisowe pojedynczych przypadków.

W publikacji *Beattting 2019* opisującej przypadek 62-letniej kobiety ze zdiagnozowanym rakiem płaskonabłonkowym szyjki macicy z przerzutami m.in. do węzłów chłonnych nadobojczykowego i okołoprzełykowych. Terapia trzeciej linii, radioterapia i zastosowanie niwolumabu, doprowadziły do całkowitej remisji choroby (ostatnie badanie wykonane po 22 miesiącach od rozpoczęcia podawania niwolumabu w dalszym ciągu wykazywało remisję całkowitą).

W publikacji *Schwab 2019* opisującej przypadek 69-letniego mężczyzny ze zdiagnozowanym rakiem płaskonabłonkowym dolnej wargi, u którego dwa lata po leczeniu operacyjnym zaobserwowano nawrót choroby w okolicy policzka oraz naciekanie na prawy, podżuchwowy węzeł chłonny. Wykonano rozszerzone, radykalne wycięcie węzłów chłonnych szyi i radioterapię. Nastąpił nawrót z zajęciem innych węzłów chłonnych szyi. Przez wzgląd na brak możliwości interwencji chirurgicznej rozpoczęto chemioterapię. Zaobserwowano progresję choroby. Rozpoczęto terapię niwolumabem. Po podaniu 6. dawek leku, choroba była stabilna. Po podaniu 11. dawek niwolumabu odnotowano miejscową progresję guza. Nie zaobserwowano przerzutów. W dalszym ciągu nie widziano możliwości interwencji chirurgicznej. Przez wzgląd na brak opcji dalszego leczenia do niwolumabu dołączono ipilimumab. Po 2. cyklach leczenia zaobserwowano zmniejszenie się rozmiarów guza. Terapia niwolumabem i ipilimumabem / niwolumabem była kontynuowana z przerwami związanymi ze zdarzeniami i niepożądanymi, aż do momentu rezygnacji pacjenta z jej podawania, w momencie, kiedy wyniki badań wskazywały na chorobę stabilną. Po około 7 miesiącach od momentu przerywania leczenia niwolumabem, badania kontrolne w dalszym ciągu wskazywały na chorobę stabilną bez oznak progresji guza.

W publikacji *Pandey 2019* opisującej przypadek 80-letniej kobiety z rakiem płaskonabłonkowym w okolicy pachwiny. Po usunięciu węzła chłonnego oraz radioterapii, po 4 latach pacjenta zgłosiła się na szpitalny oddział ratunkowy z ciężkim bólem pleców i opuchnięciem lewej nogi. Początkowa ocena wskazała na hiperkalcemię, anemię oraz złamanie kompresyjne jednego z kręgow (T11). Doppler kończyny dolnej wykazał zakrzepicę naczyń głębokich. Wykonano rezonans magnetyczny klatki piersiowej oraz odcinka lędźwiowego kręgosłupa. Wynik wskazywał na przerzuty na kości w okolicy 11 i 12 kręgu piersiowego. Tomografia komputerowa klatki piersiowej, jamy brzusznej oraz miednicy wykazała rozległe powiększenie węzłów chłonnych okołoaortalnych oraz miednicy. Przerzuty zlokalizowano również w płucach. Biopsja nadobojczykowego węzła chłonnego również wykazała obecność przerzutowego raka płaskonabłonkowego. Pacjenta otrzymała radioterapię paliatywną odcinka piersiowego kręgosłupa. W związku z przewlekłą niewydolnością nerek w wywiadzie oraz ze słabym stanem sprawności (ECOG-2) cisplatylna nie była idealnym wyborem dla tej pacjentki. W związku z bardzo ograniczonym wyborem leczenia u pacjentki rozpoczęto ostatecznie leczenie niwolumabem. Węzły chłonne przestały być wyczuwalne palpacyjnie. Po 5 cyklach leczenia tomografia komputerowa jamy brzusznej wykazała zmniejszenie rozmiarów węzłów chłonnych. Niwolumab był kontynuowany. Powtórna tomografia komputerowa po 9 cyklach leczenia wykazała zwiększenie rozmiarów guzów w płucach. Rozmiar masy w miednicy nie uległ zmianie powodując ucisk żyły miednicy po lewej stronie oraz moczowód powodując powtarzające się infekcje układu moczowego i sepsy. Po licznych hospitalizacjach i pogorszeniu stanu klinicznego pacjenta została przekierowana do opieki hospicyjnej.

W publikacji *Schwab 2018* opisano przypadek 46-letniego mężczyzny z rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi. Zaobserwowano u niego znaczne powiększenie szyjnych węzłów chłonnych. Biopsja potwierdziła przerzuty raka płaskonabłonkowego związanego z poprzednim nowotworem pacjenta. Guz był nieoperacyjny, podjęto intensywną chemioterapię, która nie przyniosła zadowalających efektów (choroba stabilna). Rozpoczęto terapię niwolumabem i ipilimumabem. W tomografii komputerowej przeprowadzonej 8 tygodni po rozpoczęciu immunoterapii zaobserwowano znaczącą regresję rozmiarów guza, a 4 miesiące po rozpoczęciu terapii osiągnięto prawie całkowitą remisję guza. Po kolejnych dwóch miesiącach zaobserwowano miejscowy nawrót guza. Rozpoczęto radioterapię jonową oraz kontynuowano monoterapię niwolumabem. Okresowe badanie kontrolne rezonansem magnetycznym w czerwcu 2017 roku wykazało stabilną chorobę.

W publikacji *Schwab 2016* opisano przypadek 82-letniego mężczyzny z przewlekłą białaczką limfatyczną i rakiem prostaty w wywiadzie oraz ze zdiagnozowany, rakiem płaskonabłonkowym skóry głowy, poddanym całkowitej resekcji, bez oznak przerzutów. Siedem miesięcy po diagnozie raka skóry u pacjenta wystąpiła postępująca, bolesna opuchlizna szyi oraz mrowienie prawej części jego twarzy. Rezonans magnetyczny szyi wykazał progresywny guz szyi, a biopsja węzła chłonnego wskazała, że jest to przerzut raka podstawnokomórkowego skóry. Po dwóch liniach nieskutecznej chemioterapii i radioterapii (progresja choroby) pacjent rozpoczął terapię niwolumabem. Po 4 cyklach leczenia wykonano tomografię komputerową, która ujawniła znaczącą odpowiedź na leczenie – regresję głównego guza w szyjnym węzle chłonnym oraz regresję zmian w płucach. Terapia niwolumabem była kontynuowana. Została ona przerwana w lutym 2016 roku, po 8. podaniach leku w związku ze zdarzeniami niepożądanymi jakie wystąpiły. W lutym 2016 roku przeprowadzono ocenę wyników leczenia. Tomografia komputerowa wykazała dobrą odpowiedź na leczenie z dalszą regresją rozmiarów guza w szyi, klatce piersiowej i śródpiersiu. Miesiąc po przerywaniu leczenia pacjent był w dobrej kondycji fizycznej, bez oznak progresji guza, czy też hemolizy, z dobrymi wynikami krwi obwodowej. Pozytywna odpowiedź na leczenie niwolumabem trwała od października 2015 roku, do co najmniej marca 2016 roku.



### Bezpieczeństwo

W 4 z 5 opisów przypadku odniesiono się do bezpieczeństwa / tolerancji stosowania niwolumabu.

W publikacji *Beating 2019* opisano, że przez pierwsze 8 miesięcy terapia niwolumabem była dobrze tolerowana, a później wystąpiło zapalenie sromu i okolic okołoodbytowych z owrzodzeniem i epidermolizą, zaklasyfikowane jako zdarzenie niepożądane o pochodzeniu immunologicznym.

W publikacji *Schwab 2019* opisano, że terapia niwolumabem była podawana przez 6 cykli. Przez ten czas była dobrze tolerowana bez żadnych skutków ubocznych. W związku z wynikami badań do terapii niwolumabem został dodany ipilimumab. Początkowo immunoterapia skojarzona była dobrze tolerowana i poza zmęczeniem u pacjenta nie zaobserwowano innych zdarzeń niepożądanych. Po 7 cyklu leczenia u pacjenta zaobserwowano postępujące objawy takie jak: duszność, osłabienie oraz dezorientacja. Badania laboratoryjne wykazały ostrą niewydolność nerek III stopnia z hiperkaliemią, prawdopodobnie związane ze stosowaną immunoterapią. Po terapii sterydami i zmniejszeniu ich dawki, pacjent był rehospitalizowany z powodu ostrego bólu w klatce piersiowej i duszności. Rezonans magnetyczny serca wskazał na kardiomiopatię takotsubo, prawdopodobnie spowodowaną stosowaną immunoterapią (niwolumab+ipilimumab).

W publikacji *Schwab 2018* opisano, że 10 dni po rozpoczęciu terapii niwolumabem i ipilimumabem zaobserwowano wzrost czynnika reumatoidalnego oraz enzymów wątrobowych (pacjent w wywiadzie obciążony historią młodzieńczego zapalenia stawów oraz niesklasyfikowanego autoimmunologicznego zapalenia wątroby).

W publikacji *Schwab 2016* opisano, że terapia niwolumabem była dobrze tolerowana i nie zaobserwowano szczególnych zdarzeń niepożądanych poza uogólnionym osłabieniem mięśniowym oraz zmęczeniem. W szczególności, nie zaobserwowano ciężkich infekcji, ani oznak choroby autoimmunologicznej. Początkowo odczuwalne osłabienie uległo poprawie po trzecim podaniu niwolumabu. Po 8 podaniach niwolumabu u pacjenta zaobserwowano szybko postępujący spadek hemoglobiny. Po dwóch tygodniach leczenia hemoliza została zahamowana, a liczba czerwonych krwinek w krwi obwodowej ustabilizowała się. W związku z hemolizą zaobserwowano postępującą splenomegalie.

#### Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego leku na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Opdivo:

Do zdarzeń niepożądanych wymienionych w ChPL Opdivo występujących bardzo często w monoterapii niwolumabem należą: neutropenia, biegunka, nudności, wysypka, świąd, uczucie zmęczenia, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy, hipokalcemia, zwiększenie stężenia kreatyniny, hiperglikemia, limfocytopenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, hiperkalcemia, hiperkaliemia, hipokaliemia, hipomagnezemia, hiponatremia.

### Konkurencyjność cenowa

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ) z dnia 23 października 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2019 r. (DZ. U. MZ. z 2019 r., poz. 688) produkt leczniczy Opdivo jest refundowany w 5 programach lekowych:

- B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34),
- B.10. Leczenie raka nerki (ICD-10 C64),
- B.52. Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi,
- B.59. Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43),
- B.100. Leczenie opornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C81).

Cena hurtowa brutto (CHB) leku Opdivo wynosi odpowiednio:

- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka po 10 ml – 6 708,30 zł,
- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka po 4 ml – 2 683,32 zł.

Nie zidentyfikowano leków generycznych.



Zgodnie z opinią eksperta dr. n. med. Wiesława Bala, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej (dla woj. śląskiego), aktualnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu stosowne jest leczenie objawowe.

Zgodnie z informacjami z rozdziału 11. *Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania*, brak jest komparatora dla niwolumabu w ocenianej sytuacji klinicznej.

Koszt 3-miesięcznej terapii wnioskowanym lekiem to [REDAKTOWANO] wg ceny zaczerpniętej z wniosku, 112 699,44 zł wg ceny z obowiązującego Obwieszczenia MZ oraz 67 619,48 zł wg ceny skalkulowanej w oparciu o komunikat DGL.

### **Wpływ na wydatki NFZ**

Zdaniem dr. n. med. Wiesława Bala, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej (dla woj. śląskiego) przewidywana liczebność populacji docelowej będzie wynosiła „ok. 400-500 osób rocznie”.

Na podstawie powyższego przyjęto, że rocznie populacja docelowa mogłaby wynieść od 400 do 500 osób.

Koszt jednego opakowania leku Opdivo (niwolumab) wynosi [REDAKTOWANO] brutto. Wydatki płatnika publicznego związane z refundacją terapii (3 cykle leczenia) produktem Opdivo (niwolumab) w przeliczeniu na jednego pacjenta oszacowano na [REDAKTOWANO] brutto (dane kosztowe i czas trwania terapii wg wniosku).

Przy założeniu zakresu liczebności populacji docelowej od 400 do 500 osób, wydatki płatnika publicznego na terapię lekiem Opdivo będą wynosić w zależności od źródła ceny od ponad [REDAKTOWANO] do ponad [REDAKTOWANO] brutto w horyzoncie rocznym, natomiast wydatki na terapię lekiem Keytruda od około 89 mln zł do ponad 270 mln zł brutto w horyzoncie rocznym.

### **Istnienie alternatywnej technologii medycznej**

Odnaleziono 2 wytyczne amerykańskiego towarzystwa NCCN z 2019 r. i 1 wytyczne amerykańskiego towarzystwa SITC z 2019 r.

W wytycznych NCCN 2019 dotyczących nowotworów głowy i szyi nieznanej lokalizacji pierwotnej, wytyczne nie wymieniają niwolumabu jako opcji leczenia. Niwolumab został natomiast uwzględniony w wytycznych jako kolejna opcja leczenia w przypadku nawracającego, niepoddającego się resekcji lub rozsianego (nieoperacyjnego lub bez możliwości zastosowania radioterapii) nowotworu głowy i szyi (ale wykluczając raka jamy nosowo-gardłowej), gdy dochodzi do progresji podczas lub po terapii pochodnymi platyny. Drugą opcję terapeutyczną jest pembrolizumab. Leki te stanowią preferowaną metodę leczenia. W przypadku nawracającego, niepoddającego się resekcji lub rozsianego (nieoperacyjnego lub bez możliwości zastosowania radioterapii) raka jamy nosowo-gardłowej w kolejnych liniach leczenia nie wymieniono preferowanej metody leczenia. Zastosowanie immunoterapii opartej na niwolumabie (jeśli jest to nowotwór nierogowaciejący uprzednio leczony, nawracający lub rozsiany) lub pembrolizumabie (jeśli jest to nowotwór uprzednio leczony, nawracający PD-L1-pozytywny lub rozsiany) uwzględnione są jako kolejne pod względem preferencji metody leczenia.

Kolejne wytyczne NCCN z 2019 r. dotyczące nowotworów o nieznanej lokalizacji pierwotnej odsyłają w kwestiach postępowania z rakiem płaskonabłonkowym do wytycznych opisanych powyżej.

Wytyczne SITC 2019 dotyczące immunoterapii raka płaskonabłonkowego głowy i szyi nie uwzględniają w swoich zaleceniach raka nieznanej lokalizacji pierwotnej, a niwolumab (lub pembrolizumab) rekomendują w 2. linii leczenia u pacjentów z nawracającym lub rozsianym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi, opornym na leczeniu związkami platyny, włączając tych pacjentów, u których nastąpiła progresja w ciągu 6 miesięcy leczenia związkami platyny.

Szczegółowe informacje znajdują się w rozdziale 11. niniejszego opracowania.

Na podstawie wytycznych klinicznych, jako ewentualny komparator przyjęto produkt leczniczy Keytruda (pembrolizumab). Lek ten nie był dotychczas oceniany w Agencji we wnioskowanym wskazaniu. Szczegółowe informacje znajdują się w rozdziale 9. niniejszego opracowania.

### **Opinia eksperta**

Dr n. med. Wiesław Bal, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej (woj. śląskie): „Biorąc pod uwagę udowodnioną skuteczność immunoterapii w leczeniu raka płaskonabłonkowego: raka regionu głowy i szyi oraz raka płuca oraz brak alternatywy w leczeniu tej populacji chorych, wnioskowana technologia jest uzasadniona z medycznego punktu widzenia”.

### **3. Przedmiot i historia zlecenia**

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka à 10 mg/ml we wskazaniu: przerzuty raka płaskonabłonkowego do węzłów chłonnych szyi z nieznanego ogniska pierwotnego (ICD-10: C77.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Podstawę podjęcia prac stanowi zlecenie Ministra Zdrowia znak PLD.46434.6583.2019.1.AK (data wpływu do AOTMiT: 25.11.2019 r.), na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach.

Z informacji przekazanych przez MZ wynika, że wniosek dotyczy pacjenta po leczeniu operacyjnym, radioterapii oraz chemioterapii PF.

Produkt leczniczy Opdivo nie był oceniany w Agencji we wnioskowanym wskazaniu.

## 4. Problem decyzyjny

### 4.1. Problem zdrowotny

#### Definiowanie problemu zdrowotnego

Przedmiotem zlecenia MZ są przerzuty raka płaskonabłonkowego do węzłów chłonnych szyi z nieznanego ogniska pierwotnego (C77.0).

Według klasyfikacji ICD-10:

- C77.0 – wtórne i nieokreślone nowotwory złośliwe węzłów chłonnych
  - C77.0 – węzły chłonne głowy, twarzy i szyi

Termin „rak o nieznanym ognisku pierwotnym” (ang. *carcinoma of unknown primary syndrome*, CUP-syndrome) stosowany jest do opisu złośliwego procesu nowotworowego, w którym czynności diagnostyczne wykazują jedynie obecność przerzutów nowotworowych o obrębie szyi, przy braku identyfikacji guza pierwotnego. Węzłowa manifestacja nowotworu obejmuje dużą, heterogeniczną grupę zmian złośliwych, wśród których najczęściej spotykany jest rak gruczołowy (około 50%). Zgodnie z opinią eksperta klinicznego, który przekazał opinię Agencji w trakcie prac nad zleceniem, dr. n. med. Wiesława Bala, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej dla woj. śląskiego: „przerzuty raka płaskonabłonkowego do węzłów chłonnych szyi bez ustalonego ogniska pierwotnego pochodzą najczęściej z raka regionu głowy i szyi”. Zgodnie z danymi zidentyfikowanymi w publikacji *Szantyr 2016* ponad 75% przerzutów do węzłów chłonnych głowy i szyi pochodzi z ogniska pierwotnego w tym rejonie, jednak przerzuty do węzłów chłonnych szyi dają także odległe nowotwory złośliwe. W ok. 15% przypadków przerzuty pochodzą z klatki piersiowej i jamy brzusznej: np. nowotwory złośliwe oskrzela i płuca mogą dawać przerzuty do węzłów chłonnych grupy IV (węzły szyjne dolne i nadobojczykowe przyśrodkowe) oraz sutka, jelita grubego, trzustki czy prostaty, które przerzutuują do węzłów chłonnych grupy V (węzły chłonne tylnego trójkąta szyi i nadobojczykowe boczne).

Źródło: korespondencja z ekspertami, *Pujanek 2012*, *Szantyr 2016*

#### Etiologia i patogeneza

Wiedza dotycząca patogenezy raka o nieznanym ognisku pierwotnym wciąż jest niewielka. Wśród wielu tez, będących obecnie w trakcie badań, największą popularność i wiarygodność wykazują trzy następujące: pierwsza wskazuje na przewagę powinowactwa komórek budujących węzły chłonne do czynników stymulujących rozrost nowotworowy, co skutkuje szybszym formowaniem się przerzutów węzłowych w stosunku do guza pierwotnego. Druga teza mówi o immunologicznej regresji zmiany pierwotnej, połączonej z progresją rozwoju zmian metastatycznych. Trzecia, najbardziej kontrowersyjna, za przyczynę obecności komórek rakowych w węzłach chłonnych szyi uznaje transformację nabłonka budującego węzły chłonne, przy rzeczywistym braku guza pierwotnego.

Źródło: *Pujanek 2012*

#### Rozpoznanie choroby

Rozwój diagnostyki i technik obrazowania (tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny, pozytronowa tomografia emisyjna) umożliwia coraz dokładniejsze badanie pacjentów oraz wdrażanie schematów diagnostycznych z wykorzystaniem najnowszych technologii. Przerzuty do węzłów chłonnych szyi z nieznanego ogniska pierwotnego pozostają wciąż wyzwaniem i problemem, w znacznym stopniu wykraczającym poza praktykę lekarza laryngologa i wymagającym ścisłej współpracy wielu specjalistów.

Źródło: *Pujanek 2012*

#### Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Rak o nieznanym ognisku pierwotnym charakteryzuje się współczynnikiem śmiertelności równym 7,1 na 100 000 zgonów oraz średnim przeżyciem 3-6 miesięcy od czasu pojawienia się zmiany na szyi.

Źródło: *Pujanek 2012*

#### Epidemiologia

Częstość raka o nieznanym ognisku pierwotnym szacuje się obecnie na około 3-7% wszystkich zmian złośliwych w obrębie głowy i szyi. Statystycznie częściej występuje u płci męskiej.

Źródło: *Pujanek 2012*

## 4.2. Technologia wnioskowana

### 4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Opdivo, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 4ml, kod EAN 05909991220501
<b>Kod ATC</b>	L01XC17 - leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
<b>Substancja czynna</b>	Niwolumab
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Przerzuty raka płaskonabłonkowego do węzłów chłonnych szyi z nieznanego ogniska pierwotnego (ICD-10: C77.0)
<b>Dawkowanie</b>	<u>Na podstawie zlecenia MZ</u> 240 mg co 14 dni we wlewie co 30 min. <u>Zgodnie z ChPL</u> <i>Plaskonabłonkowy rak głowy i szyi</i> 240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut.
<b>Droga podania</b>	Wlew dożylny
<b>Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia</b>	3 miesiące
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	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 przyłączania się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1. W modelach myszy syngenicznych zablokowanie aktywności receptora PD-1 powodowało zmniejszenie wzrostu guza. Skojarzone działanie hamujące niwolumabu (anty-PD-1) i ipilimumabu (anty-CTLA-4) powoduje lepszą odpowiedź przeciwnowotworową w czerniaku z przerzutami. W mysich syngenicznych modelach nowotworów podwójna blokada PD-1 i CTLA-4 skutkowała synergistycznym działaniem przeciwnowotworowym.

Źródło: ChPL Opdivo, zlecenie MZ

### 4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Pierwsze dopuszczenie do obrotu: 19.06.2015, EMA
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<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 dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem został stwierdzony tylko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza. <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. <u>Niedrobnokomórkowy rak płuca:</u> Opdivo jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych. <u>Rak nerkowokomórkowy:</u> Opdivo w monoterapii jest wskazany do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych. <u>Klasyczny chłoniak Hodgkina:</u> Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie

	<p>klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych 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>
<b>Status leku sierocego</b>	Nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	<p>Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania.</p> <p><u>Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania</u></p> <p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p>

Źródło: ChPL Opdivo, [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg\\_od\\_act.htm?sort=a](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg_od_act.htm?sort=a) (dostęp: 11.12.2019)

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

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

W związku z faktem, że niemożliwe jest przeprowadzenie ankiety za pomocą kwestionariusza EQ-5D wśród pacjentów, odpowiedzi udzielali ankietowani lekarze. Odpowiedzi udzielone przez lekarza mogą odbiegać od tych udzielanych przez pacjenta lub inną osobę (w badaniu *Golicki 2010* respondentami były osoby odwiedzające pacjentów w szpitalu), a co za tym idzie oszacowana w ten sposób użyteczność może odbiegać od tej szacowanej na podstawie odpowiedzi innych osób.

Tabela 3. Opinie ekspertów – stan „przed” i „po” zastosowaniu leczenia

Ekspert/uzyskany stan		Dr n. med. Wiesław Bal Konsultant Wojewódzki w dz. onkologii klinicznej (woj. śląskie)	
		Stan przed leczeniem	Stan po leczeniu
Zdolność poruszania się	Brak problemów z chodzeniem	x	x
	Jakieś problemy z chodzeniem		
	Brak możliwości chodzenia		
Samoopieka	Brak problemów z samoopieką		
	Jakieś problemy z samoopieką	x	x
	Brak możliwości mycia lub ubierania się		
Zwykłe czynności	Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności		
	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności życiowych	x	x
	Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności życiowych		
Ból/dyskomfort	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu		
	Umiarkowany ból lub dyskomfort	x	x
	Krańcowy ból lub dyskomfort		
Niepokój/przygnębienie	Brak niepokoju i przygnębienia		
	Umiarkowany niepokój i przygnębienie	x	x
	Krańcowy niepokój lub przygnębienie		
<b>Użyteczność stanu*</b> (zgodnie z formularzem EQ5D)		<b>0,768</b>	<b>0,768</b>

\* Użyteczność podano na podstawie publ kacji *Golicki 2010* w oparciu o odpowiedzi ekspertów.

Tabela 4. Opinie ekspertów – Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia<sup>1</sup>

Ekspert/Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Dr n. med. Wiesław Bal Konsultant Wojewódzki w dz. onkologii klinicznej (woj. śląskie)
Przedwczesny zgon	x
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	x
Niezdolność do pracy	x
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	x
Obniżenie jakości życia	x
Uzasadnienie	„Lokalizacja zaawansowanego nowotworu w regionie szyi skutkuje obecnością wszystkich w/w dolegliwości a szczególnie nasilonymi bólami oraz zaburzeniami stanu odżywiania”.

Tabela 5. Opinie ekspertów – Istotność wnioskowanej technologii medycznej

Ekspert/Istotność wnioskowanej technologii medycznej	Dr n. med. Wiesław Bal Konsultant Wojewódzki w dz. onkologii klinicznej (woj. śląskie)
Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia	
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi	
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość	x
Uzasadnienie	„Na podstawie wyników badania CHECK MATE 141. Choć wykazano 2 miesięczny zysk w przeżyciu całkowitym (istotny matematycznie-statystycznie) to w mojej opinii utrzymanie lub poprawa jakości życia (przy niewielej ilości działań niepożądanych)

<sup>1</sup>Wg Ustawy o świadczeniach

<b>Ekspert/Istotność wnioskowanej technologii medycznej</b>	<b>Dr n. med. Wiesław Bał</b> Konsultant Wojewódzki w dz. onkologii klinicznej (woj. śląskie)
	jest najbardziej istotne dla chorego z obecnością przerzutów raka płaskonabłonkowego do węzłów chłonnych szyi bez ustalonego ogniska pierwotnego”.



## 6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

### 6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania niwolumabu u pacjentów z przerzutem raka płaskonabłonkowego do węzłów chłonnych szyi z nieznanego ogniska pierwotnego, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach medycznych: Medline via PubMed, Embase via Ovid oraz The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 11.12.2019 r.. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 13. *Załączniki*.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania:

**Populacja:** osoby z przerzutami raka płaskonabłonkowego do węzłów chłonnych szyi\*.

**Interwencja:** niwolumab (w monoterapii lub w skojarzeniu z innym leczeniem).

**Komparator:** bez ograniczeń.

**Punkty końcowe:** punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.

**Typ badań:** bez ograniczeń.

**Inne:** badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, publikacje pełnotekstowe.

\* ze względu na brak dowodów dotyczących stosowania wnioskowanej technologii wśród pacjentów z przerzutami raka płaskonabłonkowego do węzłów chłonnych szyi z nieznanego ogniska pierwotnego, zdecydowano się na przedstawienie danych dla sytuacji, w której znane jest źródło przerzutu do węzłów chłonnych szyi.

## 6.2. Opis badań włączonych do opracowania

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano pięć pojedynczych opisów przypadku: *Baetting 2019*, *Schwab 2019*, *Pandey 2019*, *Schwab 2018* oraz *Schwab 2016*.

Nie zidentyfikowano badań skuteczności klinicznej odpowiadających kryteriom włączenia.

### 6.2.1. Ograniczenia

Nie odnaleziono danych naukowych dotyczących zastosowania niwolumabu *stricto* we wnioskowanej populacji (do niniejszego raportu włączono publikacje, które dotyczą przerzutów raka płaskonabłonkowego do węzłów chłonnych szyi ze znanych lokalizacji pierwotnych, podczas gdy wnioskowane wskazanie obejmuje przerzuty z nieznanego ogniska pierwotnego). Ponadto, analiza została oparta o badania opisowe pojedynczych przypadków.

### 6.3. Analiza skuteczności klinicznej i praktycznej

#### Skuteczność kliniczna

Nie zidentyfikowano badań oceniających skuteczność kliniczną stosowania niwolumabu w ocenianym wskazaniu.

#### Skuteczność praktyczna

W poniższej tabeli zestawiono wyniki z odnalezionych publikacji.

Tabela 6. Dane dotyczące skuteczności z odnalezionych badań pierwotnych

Badanie	Wyniki
<i>Baetting 2019</i>	62-letnia kobieta ze zdiagnozowanym rakiem płaskonabłonkowym szyjki macicy w stadium zaawansowania FIGO III C(r). Tomografia komputerowa wykonana w momencie diagnozy wykazała dużą, 9-centymetrową zmianę w obrębie szyjki macicy, powiększone węzły chłonne biodrowe i okołoaortalne oraz prawostronne wodonercze. Nikt z rodziny pacjentki, ani ona sama, nie chorował na nowotwór szyjki macicy. Pierwszą linią leczenia była terapia skojarzona – chemioterapia i radioterapia (6 cykli cisplatyny z naświetleniem węzłów chłonnych, poprzedzone wewnątrzsztykową brachyterapią z wykorzystaniem irydu-192, co skutkowało częściową odpowiedzią na leczenie). Trzy miesiące później zaobserwowano progresję choroby – nowa, wyczuwalna palpacyjnie masa w okolicy lewego węzła chłonnego nadobojczykowego oraz podejrzenie przerzutów do płuc (małe, 6-milimetrowe guzki). Odnotowano częściową odpowiedź w obrębie węzłów chłonnych miednicy oraz progresję guza szyjki macicy. Po radioterapii lewego węzła chłonnego nadobojczykowego oraz drugiej linii chemioterapii (6 cykli karboplatyny, paklitakselu i bewacyzumabu), po 6 miesiącach odnotowano odpowiedź częściową (regresja częściowa wszystkich zmian). Nie mniej jednak podawanie bewacyzumabu musiało być przerwane ze względu na zdarzenia niepożądane. Z powodu progresji choroby oraz przerzutów do węzłów chłonnych okołoprzetykowych zastosowano radioterapię miejscową oraz trzecią linię leczenia ogólnoustrojowego - niwolumab. Zastosowane leczenie doprowadziło do całkowitej remisji choroby, co zostało potwierdzone w pozytonowej emisyjnej tomografii komputerowej, przeprowadzonej 12 miesięcy po rozpoczęciu immunoterapii niwolumabem. Remisja całkowita została również potwierdzona po 22 miesiącach leczenia. Guz był dodatni dla PD-L1.
<i>Schwab 2019</i>	69-letni mężczyzna ze zdiagnozowanym rakiem płaskonabłonkowym dolnej wargi, w 2013 roku przeszedł jej całkowitą resekcję wraz z rekonstrukcją i wermilionektomią i obustronnym usunięciem podbródkowych węzłów chłonnych. Badanie histopatologiczne wykazało umiarkowanie zróżnicowanego raka podstawnokomórkowego naciekającego mięśnie. Margines był ujemny. Nie było oznak przerzutów. Nie zastosowano leczenia uzupełniającego. W maju 2015 roku pacjent zgłosił się z obrzękiem prawego policzka. Przeprowadzona biopsja potwierdziła nawrót choroby wraz z naciekaniem prawego podżuchwowego węzła chłonnego. Wykonano rozszerzone, radykalne wycięcie węzłów chłonnych szyi (o zakresie I-V z prawej strony oraz I-III z lewej strony), poprzedzone miejscową radioterapią (sierpień 2015 r.). Leczenie było dobrze tolerowane, bez jakichkolwiek znaczących objawów klinicznych. Podczas badań kontrolnych w grudniu 2015 roku zaobserwowano miejscowy nawrót choroby, obejmujący nowe węzły chłonne. Przeprowadzono tomografię komputerową, podczas której nie zidentyfikowano przerzutów. Uznano, że przeprowadzenie całkowitej resekcji guza nie jest wykonalne i rozpoczęto terapię ogólnoustrojową (cisplatyna, 5-fluorouracyl, cetuksymab). Po czterech cyklach leczenia badanie szyi rezonansem magnetycznym wykazało progresję choroby. Guz był pozytywny dla PD-L1. W kwietniu 2016 roku rozpoczęto podawanie niwolumabu. Po podaniu 6. dawek leku ponowna ocena za pomocą tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego nie wykazała progresji guza (choroba stabilna). W związku z tym postanowiono kontynuować niwolumab. Po podaniu 11. dawek niwolumabu (sierpień 2016 r.) odnotowano miejscową progresję guza. Nie zaobserwowano przerzutów. W dalszym ciągu nie widziano możliwości sensownej interwencji chirurgicznej. Przez wzgląd na brak opcji dalszego leczenia do niwolumabu dołączono ipilimumab. W styczniu 2017 roku, po 2. cyklach terapii w rezonansie magnetycznym szyi odnotowano częściową remisję nowotworu (zmniejszenie rozmiarów guza o ponad 50%). Terapia była kontynuowana. Planowe badania rezonansu magnetycznym po 4. i 6. cyklu leczenia terapią niwolumab+ipilimumab wykazały brak zmian rozmiarów guza (choroba stabilna). Po 7. cyklu leczenia (wrzesień 2017 roku) wystąpiły zdarzenia niepożądane, które wymagały zaprzestania podawania immunoterapii (niwolumab+ipilimumab) i rozpoczęcia podawania doustnych sterydów. U pacjenta wystąpiły dalsze zdarzenia niepożądane (szczegółowo opisane w rozdziale dotyczącym bezpieczeństwa w niniejszym raporcie), więc do grudnia 2017 roku nie podawano immunoterapii. W styczniu 2018 roku rozpoczęto monoterapię niwolumabem. Wyniki rezonansu magnetycznego z marca 2018 roku wskazywały na stabilną chorobę. Immunoterapia została zaprzestana na prośbę pacjenta. Do czasu napisania publikacji pacjent pozostaje w bardzo dobrej kondycji fizycznej. Badania kontrolne (tomografia komputerowa i rezonans magnetyczny) przeprowadzone w lipcu i październiku 2018 roku potwierdziły chorobę stabilną bez znak progresji guza. Biorąc pod uwagę wyniki badań, immunoterapii nie została wznowiona.
<i>Pandey 2019</i>	U 80-letniej kobiety z nadciśnieniem tętniczym oraz przewlekłą niewydolnością nerek zaobserwowano opuchliznę lewej pachwiny z wysypką. Biopsja skóry oraz węzłów chłonnych zasugerowała słabo zróżnicowanego raka płaskonabłonkowego. W jednym z węzłów chłonnych odnotowano przerzut nowotworu. Badanie układu rozrodczego oraz pokarmowego wykluczyło zmianę pierwotną w tym obszarze. Postawiono rozpoznanie raka płaskonabłonkowego skóry. Pacjentka przeszła całkowitą resekcję węzła chłonnego oraz uzupełniającą radioterapię.

Badanie	Wyniki
	<p>Cztery lata później pacjentka zgłosiła się do oddziału ratunkowego z ciężkim bólem pleców oraz opuchnięciem lewej nogi. Początkowa ocena wskazała na hiperkalcemię, anemię oraz złamanie kompresyjne jednego z kręgow (T11). Doppler kończyny dolnej wykazał zakrzepicę naczyń głębokich. Wdrożono leczenie enoksaparyną. Wykonano rezonans magnetyczny klatki piersiowej oraz odcinka lędźwiowego kręgosłupa. Wynik wskazywał na przerzuty na kości w okolicy 11 i 12 kręgu piersiowego. Tomografia komputerowa klatki piersiowej, jamy brzusznej oraz miednicy wykazała rozległe powiększenie węzłów chłonnych okołoaortalnych oraz miednicy. Przerzuty zlokalizowano również w płucach. Biopsja nadobojczykowego węzła chłonnego również wykazała obecność przerzutowego raka płaskonabłonkowego. Guz był pozytywny dla PD-L1.</p> <p>Pacjentka otrzymała radioterapię paliatywną odcinka piersiowego kręgosłupa. W związku z przewlekłą niewydolnością nerek w wywiadzie oraz ze słabym stanem sprawności (ECOG-2) cisplatyna nie była idealnym wyborem dla tej pacjentki. W związku z bardzo ograniczonym wyborem leczenia u pacjentki rozpoczęto ostatecznie leczenie niwolumabem. Klinicznie odnotowano bardzo dobrą odpowiedź na leczenie. Węzły chłonne przestały być wyczuwalne palpacyjnie. Po 5. cyklach leczenia tomografia komputerowa jamy brzusznej wykazała zmniejszenie rozmiarów węzłów chłonnych. Niwolumab był kontynuowany. Powtórna tomografia komputerowa po 9. cyklach leczenia wykazała zwiększenie rozmiarów guzów w płucach. Rozmiar masy w miednicy nie uległ zmianie powodując ucisk żyły miednicy po lewej stronie oraz moczowód powodując powtarzające się infekcje układu moczowego i sepsy. Po licznych hospitalizacjach i pogorszeniu stanu klinicznego pacjenta została przekierowana do opieki hospicyjnej.</p>
Schwab 2018	<p>W publ kacji przedstawiono przypadek 46-letniego mężczyzny z opornym na leczenie rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi, który był z powodzeniem leczony niwolumabem w połączeniu z ipilimumabem. W grudniu 2016 roku zdiagnozowano raka płaskonabłonkowego języka (pT1, pN2b, L1, V0, G3). Nie było oznak zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego (ang. <i>human papilloma virus</i>, HPV). Po przeprowadzeniu zabiegu R0 (operacja radykalna zarówno w ocenie makro-, jak i mikroskopowej) oraz rozszerzonym, radykalnym wycięciu węzłów chłonnych szyi wdrożono leczenie uzupełniające (radioterapia+cisplatyna).</p> <p>W kwietniu 2016 roku tomografia komputerowa szyi wykazała znaczne powiększenie szyjnych węzłów chłonnych. Biopsja węzłów chłonnych potwierdziła przerzuty raka płaskonabłonkowego związanego z poprzednim nowotworem pacjenta. Nie było oznak dalszych przerzutów. Guz był nieoperacyjny, podjęto więc decyzję o intensyfikacji leczenia chemioterapii systemowej (5-FU, cisplatyna, cetyksymab). Tomografia komputerowa przeprowadzona po 2. cyklach leczenia wykazała niezadowalającą odpowiedź (choroba stabilna).</p> <p>Guz był dodatni dla PD-L1. W lipcu 2016 roku rozpoczęto terapię niwolumabem i ipilimumabem. U pacjenta odnotowano pewne zdarzenia niepożądane (opisane szczegółowo w rozdziale dotyczącym bezpieczeństwa w niniejszym raporcie), jednak leczenie niwolumabem i ipilimumabem było kontynuowane. W tomografii komputerowej przeprowadzonej 8 tygodni po rozpoczęciu immunoterapii zaobserwowano znaczącą regresję rozmiarów guza, a 4 miesiące po rozpoczęciu terapii (listopad 2016 rok) osiągnięto prawie całkowitą remisję guza.</p> <p>W styczniu 2017 roku rezonans magnetyczny wykazał miejscowy nawrót guza. Rozpoczęto radioterapię jonową oraz kontynuowano monoterapię niwolumabem. Okresowe badanie kontrolne rezonansem magnetycznym w czerwcu 2017 roku wykazało stabilną chorobę.</p>
Schwab 2016	<p>W publ kacji przedstawiono przypadek 82-letniego mężczyzny z przewlekłą białaczką limfatyczną, zdiagnozowaną w 2004 roku, leczoną rytuksymabem, fludarabiną i cyklofosfamidem przez 4 cykle (pomiędzy majem, a październikiem 2010 roku) jako 1. linia leczenia. Pacjent w wywiadzie obciążony nadciśnieniem tętniczym oraz rakiem prostaty wyleczonym przez radykalną prostatektomię w 2005 roku.</p> <p>W lipcu 2014 roku zdiagnozowano u pacjenta raka płaskonabłonkowego skóry zlokalizowanego na skórze głowy, który został całkowicie, chirurgicznie usunięty. Nie wykazywał oznak przerzutów. W tym samym czasie nie zaobserwowano oznak progresji przewlekłej białaczki limfatycznej. W styczniu 2015 roku u pacjenta pojawiły się powiększone węzły chłonne, nocne pocenie się, gorączka, spadek masy ciała oraz pogorszyły się wyniki krwi obwodowej (spadek hemoglobiny oraz zmniejszenie się trombocytów). Dalsze badania ujawniły progresję przewlekłej białaczki limfatycznej. W tym momencie, w styczniu 2015 roku rozpoczęto terapię ratunkową ibrutynibem.</p> <p>Po początkowej bardzo dobrej odpowiedzi na ibrutynib z bardzo szybkim, znacznym zmniejszeniem się węzłów chłonnych oraz poprawą wyników krwi obwodowej, w lutym 2015 roku u pacjenta wystąpiła postępująca, bolesna opuchlizna szyi oraz mrowienie prawej części jego twarzy. W tym czasie przewlekła białaczka limfatyczna była w stabilnej remisji. Terapia ibrutynibem została zaprzestana. Rezonans magnetyczny szyi wykazał progresywny guz szyi. Biopsja węzła chłonnego wskazała, że jest to przerzut raka podstawnokomórkowego skóry, którego zdiagnozowano w lipcu 2014 roku. W lutym 2015 roku rozpoczęto pierwszą linię radiochemioterapii (cisplatyna+naświetlanie). Do sierpnia 2015 roku pacjent otrzymał 3 cykle leczenia. Pod koniec terapii nie zaobserwowano oznak przerzutów. Guz był nieresekcyjny. W sierpniu 2015 roku badanie tomografii komputerowej wykazała progresję choroby do płuc, szyjnych węzłów chłonnych i śródpiersia. Rozpoczęto drugą linię chemioterapii (cetuksymab+docetaksel). Tomografia komputerowa wykonana we wrześniu 2015 roku, po dwóch cyklach leczenia, wskazała oporność guza na leczenie oraz jego progresję. Dalsza analiza wskazała na dodatnią ekspresję PD-1. Rozpoczęto terapię niwolumabem (październik 2015 r. – styczeń 2016 r.). Po 4 cyklach leczenia wykonano tomografię komputerową, która ujawniła znaczącą odpowiedź na leczenie – regresję głównego guza w szyjnym węzle chłonnym oraz regresję zmian w płucach. Terapia niwolumabem była kontynuowana. Została ona przerwana w lutym 2016 roku, po 8 podaniach leku w związku ze zdarzeniami niepożądanymi, jakie wystąpiły (szczegółowo opisane w rozdziale dotyczącym bezpieczeństwa w niniejszym raporcie). W lutym 2016 roku przeprowadzono ocenę wyników leczenia. Tomografia komputerowa wykazała dobrą odpowiedź na leczenie z dalszą regresją rozmiarów guza w szyi, klatce piersiowej i śródpiersiu. Miesiąc po przerwaniu leczenia pacjent był w dobrej</p>

Badanie	Wyniki
	kondycji fizycznej, bez oznak progresji guza, czy też hemolizy, z dobrymi wynikami krwi obwodowej. Pozytywna odpowiedź na leczenie niwolumabem trwała od października 2015 roku, do co najmniej marca 2016 roku.

### **Opinia eksperta**

Według opinii dr. n med. Wiesława Bala – Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej (woj. śląskie):

„ponieważ przerzuty raka płaskonabłonkowego do węzłów chłonnych szyi bez ustalonego ogniska pierwotnego pochodzą najczęściej z raka regionu głowy i szyi można z pewnym prawdopodobieństwem przywołać do tej sytuacji klinicznej wyniki badania Check Mate 141:

1. poprawa przeżycia całkowitego o 2,4 miesiące (znamienna statystycznie),
2. po 24 miesiącach obserwacji w grupie niwolumabu żyje 17% chorych vs 6% w grupie chemioterapii,
3. większa (ok. 8%) szansa uzyskania odpowiedzi na leczenie w porównaniu z chemioterapią (zmniejszenie masy guza/przerzutów),
4. szansa utrzymania jakości życia wobec znacznego jej pogorszenia w przypadku stosowania chemioterapii.

Badanie Check Mate 141 jest badaniem klinicznym 3 fazy z randomizacją, w którym wykazano przewagę niwolumabu nad standardową chemioterapią. Na tej podstawie EMA zarejestrowała niwolumab do leczenia chorych na oporne na leczenie platyną, nawrotowe platynoopornego lub przerzutowych nowotworów głowy i szyi”.

**Komentarz analityków Agencji:** ze środków publicznych finansowany jest program lekowy B.52 Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi, w ramach którego finansowany jest m.in. niwolumab. Według programu B.52. do leczenia kwalifikowaniu są pacjenci z potwierdzonym płaskonabłonkowym nowotworem jamy ustnej, gardła lub krtani z nawrotem choroby (miejscowym lub węzłowym) lub przerzutami. Produkt leczniczy Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: leczenie płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła lub krtani postępującego podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny oceniany był w Agencji w 2018 r. (AWA nr OT.4331.6.2018). Analiza kliniczna tego wniosku oparta była na wynikach badania Checkmate 141, do którego kwalifikowano pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym rakiem głowy lub szyi (jamy ustnej, gardła, krtani) pochodzenia nabłonkowego. Wyniki badania Check Mate 141 są dostępne w AWA nr OT.4331.6.2018.

## 7. Bezpieczeństwo stosowania

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa z włączonych do raportu opisów przypadków.

Tabela 7. Dane dotyczące bezpieczeństwa z odnalezionych badań pierwotnych

Badanie	Wyniki
<i>Baetting 2019</i>	Immunoterapia niwolumabem była dobrze tolerowana przez pierwszych 8 miesięcy stosowania. Później zaobserwowano zapalenie sromu oraz okolic okołoodbytowych z owrzodzeniem i epidermolizą. Podłoże bakteryjne, grzybicze oraz wirusowe zapalenia zostało wykluczone przez analizę mikrobiologiczną. Po przeprowadzeniu biopsji zmiana ta została zaklasyfikowana, jako zdarzenie niepożądane pochodzenia immunologicznego, które wyleczono przy pomocy maści z kortykosteroidem.
<i>Schwab 2019</i>	Terapia niwolumabem była podawana przez 6 cykli. Przez ten czas była dobrze tolerowana bez żadnych skutków ubocznych. W związku z wynikami badań do terapii niwolumabem został dodany ipilimumab. Początkowo immunoterapia skojarzona była dobrze tolerowana i poza zmęczeniem u pacjenta nie zaobserwowano innych zdarzeń niepożądanych. Po 7. cyklu leczenia (wrzesień 2017 rok) u pacjenta zaobserwowano postępujące objawy takie jak: duszność, osłabienie oraz dezorientacja. Badania laboratoryjne wykazały ostrą niewydolność nerek III stopnia z hiperkaliemią, prawdopodobnie związane ze stosowaną immunoterapią. Po przerwaniu leczenia oraz po zastosowaniu doustnych sterydów funkcja nerek ustabilizowała się w normalnym zakresie. Po zmniejszeniu dawek sterydów i wypisaniu pacjenta do domu był on rehospitalizowany z powodu ostrego bólu w klatce piersiowej i duszności. Objawy zostały zakwalifikowane, jako objawy zawału mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST, jednak koronarografia nie wykazała istotnych zwężeń w naczyniach wieńcowych. W echokardiografii przezklatkowej odnotowano zmniejszoną frakcję wyrzutową serca. Rezonans magnetyczny serca wskazał na kardiomiopatię takotsubo, prawdopodobnie spowodowaną stosowaną immunoterapią (niwolumab+ipilimumab). W wywiadzie u pacjenta nie raportowano schorzeń kardiologicznych. Rozpoczęto leczenie niewydolności serca i podawanie sterydów. W styczniu 2018 roku echokardiografia wykazała unormalizowanie się funkcjonowania serca, z przywróceniem wyjściowej frakcji wyrzutowej. Terapia sterydami została zredukowana i ponownie rozpoczęto immunoterapię (wyłącznie niwolumabem).
<i>Pandey 2019</i>	W publikacji nie odniesiono się bezpieczeństwa stosowania niwolumabu.
<i>Schwab 2018</i>	Dziesięć dni po rozpoczęciu terapii niwolumabem i ipilimumabem zaobserwowano wzrost czynnika reumatoidalnego oraz enzymów wątrobowych (pacjent w wywiadzie obciążony historią młodzieńczego zapalenia stawów oraz niesklasyfikowanego autoimmunologicznego zapalenia wątroby). Rezonans magnetyczny wątroby nie wykazał żadnych zmian patologicznych. Serologiczne wskaźniki zapalenia wątroby były negatywne. Przez wzgląd na podejrzenie zapalenia wątroby na podłożu immunologicznym rozpoczęto podawanie sterydów (parametry wątrobowe uległy znacznemu obniżeniu). Leczenie niwolumabem i ipilimumabem było kontynuowane i 3 tygodnie po drugim cyklu leczenia odnotowano wzrost czynnika reumatoidalnego i enzymów wątrobowych, jednak obniżyły się po ponownym wdrożeniu podawania sterydów.
<i>Schwab 2016</i>	Terapia niwolumabem (październik 2015 r. – styczeń 2016 r.) była dobrze tolerowana, nie zaobserwowano szczególnych zdarzeń niepożądanych poza uogólnionym osłabieniem mięśniowym oraz zmęczeniem. W szczególności, nie zaobserwowano ciężkich infekcji, ani oznak choroby autoimmunologicznej. Parametry w rutynowych badaniach laboratoryjnych w większości przypadków mieściły się w normie. Podczas terapii niwolumabem nie zaobserwowano zmian w komórkach układu odpornościowego, z wyjątkiem zmniejszonej, ale stabilnej liczby limfocytów T (przed, w trakcie, jak i po zakończeniu leczenia). Początkowo odczuwalne osłabienie uległo poprawie po trzecim podaniu niwolumabu. W lutym 2016 roku, po 8 podaniach niwolumabu u pacjenta zaobserwowano szybko postępujący spadek hemoglobiny. Nie odnotowano oznak progresji przewlekłej białaczki limfatycznej. Przerwano leczenie niwolumabem i rozpoczęto podawanie sterydów. Po dwóch tygodniach hemoliza została zahamowana, a liczba czerwonych krwinek w krwi obwodowej ustabilizowała się. W związku z hemolizą zaobserwowano postępującą splenomegalię. Miesiąc po przerwaniu leczenia pacjent był w dobrej kondycji fizycznej, bez oznak progresji guza, czy też hemolizy, z dobrymi wynikami krwi obwodowej.

**Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa**

Poniżej przedstawiono informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego leku na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Opdivo (ChPL Opdivo).

Tabela 8. Działania niepożądane występujące bardzo często i często podczas stosowania niwolumabu w monoterapii (na podstawie ChPL Opdivo)

Niwolumab w monoterapii		
	Częstość występowania	Zdarzenie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenia górnych dróg oddechowych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Neutropenia <sup>a,b</sup>
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Reakcja związana z wlewem dożylnym <sup>c</sup> ; nadwrażliwość <sup>c</sup>
Zaburzenia endokrynologiczne	Często	Niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zmniejszenie apetytu
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Neuropatia obwodowa, ból głowy, zawroty głowy
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nadciśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Zapalenie płuc <sup>a,c</sup> , duszność <sup>a</sup> , kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka, nudności
	Często	Zapalenie jelita grubego <sup>a</sup> , zapalenie jamy ustnej, wymioty, ból brzucha, zaparcie, suchość w ustach
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka <sup>d</sup> , świąd
	Często	Bielactwo, sucha skóra, rumień, łysienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Bóle mięśniowo-szkieletowe <sup>e</sup> , ból stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Uczucie zmęczenia
	Często	Gorączka (obrzęk (w tym obrzęk obwodowy))
Badania diagnostyczne <sup>b</sup>	Bardzo często	Zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AIAT, zwiększenie aktywności fosfatazy a kalicznej, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy, hipokalcemia, zwiększenie stężenia kreatyniny, hiperglikemia <sup>c</sup> , limfocytopenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, hiperkalcemia, hiperkaliemia, hipokaliemia, hipomagnezemia, hiponatremia
	Często	Zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, hipoglikemia, hipermagnezemia, hipernatremia, zmniejszenie masy ciała

<sup>a</sup> notowano przypadki śmiertelne w trwających lub zakończonych badaniach klinicznych.

<sup>b</sup> częstość wyników laboratoryjnych odzwierciedla liczbę pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie wyjściowego wyniku badania laboratoryjnego.

<sup>c</sup> notowano przypadki zagrożenia życia w trwających lub zakończonych badaniach klinicznych.

<sup>d</sup> wysypka jest złożonym terminem obejmującym wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę rumieniową, wysypkę świądową, wysypkę okołomieszkową, wysypkę plamistą, wysypkę odropodobną, wysypkę grudkową, wysypkę krostkową, wysypkę grudkowo-złuszczającą, wysypkę pęcherzykową, wysypkę uogólnioną, wysypkę złuszczającą, zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry, pęcherzowe zapalenie skóry, złuszczające zapalenie skóry, łuszczycopodobne zapalenie skóry, wysypkę polekową i pemfigoid.

<sup>e</sup> bóle mięśniowo-szkieletowe to złożony termin, który obejmuje bóle pleców, bóle kości, bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej, dyskomfort mięśniowo-szkieletowy, bóle mięśni, bóle szyi, bóle kończyn i bóle kręgosłupa.

Do zdarzeń niepożądanych wymienionych w ChPL Opdivo występujących bardzo często w monoterapii niwolumabem należą: neutropenia, biegunka, nudności, wysypka, świąd, uczucie zmęczenia, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AIAT, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy, hipokalcemia, zwiększenie stężenia kreatyniny,



hiperglikemia, limfocytopenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, hiperkalcemia, hiperkaliemia, hipokaliemia, hipomagnezemia, hiponatremia.

### **Komunikaty i ostrzeżenia**

Dnia 14.12.2019 r. przeprowadzono wyszukiwanie komunikatów bezpieczeństwa dotyczących produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) na stronach internetowych instytucji takich jak: URPL, EMA i FDA.

Na stronach URPL i FDA nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa zawierających inne informacje niż zawarte w ChPL Opdivo.

### EMA

Na stronie internetowej EMA odnaleziono informacje, że po zastosowaniu niwolumabu notowano przypadki: twardziny (PRAC meeting 14-17 stycznia 2019 r. i 3-6 września 2018 r.), hipoparatyroidyzmu (PRAC meeting 29-31 października 2018 r., PRAC meeting 12-15 marca 2019 r.), rogowiaka kolczystokomórkowego (PRAC meeting 11-14 czerwca 2018 r.) i pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych (PRAC meeting 14-17 maja 2018 r.).

Źródło: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/signal-management/prac-recommendations-safety-signals#prac-recommendations-on-safety-signals:-monthly-overviews-section> (data dostępu: 14.12.2019 r.)

1. ▼Opdivo podlega dodatkowemu monitorowaniu.
2. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.06.2015 r.
3. Populacja ogółem ze wszystkich badań włączonych do analizy: 5 pacjentów.
4. Zgony raportowane w badaniach włączonych do przeglądu: brak.

## 8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt leczniczy Opdivo (niwolumab) jest zarejestrowany do stosowania w leczeniu:

- czerniaka:
  - 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 i przeżycia całkowitego dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem został stwierdzony tylko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza,
- uzupełniającym czerniaka:
  - w monoterapii do leczenia uzupełniającego czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji,
- niedrobnokomórkowego raka płuca:
  - w monoterapii w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych,
- raka nerkowokomórkowego:
  - w monoterapii do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych,
- klasycznego chłoniaka Hodgkina:
  - w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem z wedotyną,
- płaskonabłonkowego raka głowy i szyi:
  - w monoterapii 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.
- Raka urotelialnego:
  - w monoterapii w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Wnioskowane wskazanie dotyczy leczenia przerzutów raka płaskonabłonkowego do węzłów chłonnych szyi z nieznanego ogniska pierwotnego (C77.0).

Z uwagi na fakt, że produkt leczniczy Opdivo nie posiada rejestracji we wnioskowanym wskazaniu relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania nie jest możliwa do oceny.

W opinii eksperta, Konsultanta Wojewódzkiego w dz. onkologii klinicznej, dr. n. med. Wiesława Bala:

„Estymacja własna na podstawie: Check Mate 141, z zastrzeżeniem, że grupa kontrolna otrzymała chemioterapię. **Korzyści:** prawdopodobna poprawa przeżycia całkowitego, szansa uzyskania odpowiedzi na leczenie (zmniejszenie masy guza) w porównaniu z chemioterapią, co wiąże się z utrzymaniem jakości życia wobec znacznego jej pogorszenia w przypadku stosowania chemioterapii

**Ryzyko:** ok 13% powikłań 3-4 stopnia – więc niewielkie, pomijalne, szczególnie biorąc pod uwagę krótki czas przeżycia chorych”.

## 9. Konkurencyjność cenowa

Poniżej zamieszczono dane o kosztach wnioskowanej technologii (zgodnie z art. 47 e ust. 1 pkt 12 ustawy o świadczeniach), tj. wartość wnioskowanej terapii albo cykli leczenia, wskazane we wniosku świadczeniodawcy.

Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	Koszt brutto wnioskowanej terapii albo cykli leczenia
3 miesiące (42 fiołki à 4 ml)	██████████

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ) z dnia 23 października 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2019 r. (DZ. U. MZ. z 2019 r., poz. 688) produkt leczniczy Opdivo jest refundowany w 5 programach lekowych:

- B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34),
- B.10. Leczenie raka nerki (ICD-10 C64),
- B.52. Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi,
- B.59. Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43),
- B.100. Leczenie opornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C81).

Cena hurtowa brutto (CHB) leku Opdivo wynosi odpowiednio:

- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporz. roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiołka po 10 ml – 6 708,30 zł,
- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporz. roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiołka po 4 ml – 2 683,32 zł.

Nie zidentyfikowano leków generycznych.

Zgodnie z opinią eksperta dr. n. med. Wiesława Bala, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej (dla woj. śląskiego), aktualnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu stosowane jest leczenie objawowe. Zgodnie z informacjami z rozdziału 11. *Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania*, ewentualnym komparatorem dla niwolumabu w ocenianej sytuacji klinicznej mógłby być pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda). Należy mieć jednak na uwadze fakt, że ma on węższe niż Opdivo wskazania rejestracyjne, a ponadto, tak samo jak Opdivo nie obejmuje raka płaskonabłonkowego o nieznanym ognisku pierwotnym.

Tabela 9. Koszty stosowania produktu leczniczego Opdivo – obliczenia własne

Lek	Opdivo (nivolumab)			Keytruda (pembrolizumab)	
	koncentrat – fiołka 4 ml, 10 mg/ml			koncentrat – fiołka 4 ml, 25 mg/ml	
Źródło ceny	cena brutto wg danych z wniosku	CHB z Obwieszczenia MZ**	Komunikat DGL#	CHB z Obwieszczenia MZ**	Komunikat DGL#
Cena za opakowanie [zł]	██████████	2 683,32	1 609,99	16 899,53	6 930,73
Ilość subst. czynnej	40 mg			100 mg	
Cena za mg subst. czynnej [zł]	██████	67,08	40,25	169,00	69,31
Ilość subst. czynnej na 3 mies. terapii*	1 680 mg (42 fiołki)			800 mg	
Koszt leczenia 3 mies. [zł]	██████████	112 699,44	67 619,48	135 196,24	55 445,84

\* dawkowanie nivolumabu zgodne z ChPL Opdivo, 240 mg co 2 tyg, dawkowanie pembrolizumabu przyjęto zgodnie z ChPL Keytruda 200 mg co 3 tyg. lub 400 mg. co 6 tyg

\*\*obliczenia własne

# komunikat DGL z 28.06.2019 r., dotyczy wartości refundacji leków według kodów EAN za miesiąc styczeń-marzec 2019 – programy lekowe i chemioterapia (jest to ostatni komunikat DGL, w którym oprócz wartości refundacji podano również ilość zrefundowanych opakowań leków)

Przy założeniu dawkowania pembrolizumabu w monoterapii zgodnie z ChPL Keytruda i przyjęciu ceny leku z Obwieszczenia MZ, koszt leku na 3. miesiące terapii oszacowano na 135 196,24 zł dla opakowania koncentratu w fiołce 4 ml, 25 mg/ml. W przypadku uwzględnienia ceny z komunikatu DGL, koszt 3-miesięcznej terapii wyniesie 55 445,84 zł. (dla uproszczenia przedstawiono wyniki jedynie dla opakowania 4 ml leku Keytruda).

Natomiast koszt 3-miesięcznej terapii wnioskowanym lekiem to ██████████ wg ceny zaczerpniętej z wniosku, 112 699,44 zł wg ceny z obowiązującego Obwieszczenia MZ oraz 67 619,48 zł wg ceny skalkulowanej w oparciu o komunikat DGL.

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

Zdaniem dr. n. med. Wiesława Bala, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej (dla woj. śląskiego) przewidywana liczebność populacji docelowej będzie wynosiła „ok. 400-500 osób rocznie”.

Na podstawie powyższego przyjęto, że rocznie populacja docelowa mogłaby wynieść od 400 do 500 osób.

Koszt jednego opakowania leku Opdivo (niwolumab) wynosi [REDACTED] brutto. Wydatki płatnika publicznego związane z refundacją terapii (3 cykle leczenia) produktem Opdivo (niwolumab) w przeliczeniu na jednego pacjenta oszacowano na [REDACTED] brutto (dane kosztowe i czas trwania terapii wg wniosku).

Przy założeniu zakresu liczebności populacji docelowej od 400 do 500 osób, wydatki płatnika publicznego na terapię lekiem Opdivo będą wynosić w zależności od źródła ceny od ponad [REDACTED] do ponad [REDACTED] brutto w horyzoncie rocznym, natomiast wydatki na terapię lekiem Keytruda od około 89 mln zł do ponad 270 mln zł brutto w horyzoncie rocznym.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Wpływ na wydatki NFZ terapii lekiem Opdivo i Keytruda dla populacji docelowej

Dane kosztowe	Opdivo (niwolumab)			Keytruda (pemrolizumab)	
	Koszt wg zlecenia MZ [zł]	Koszt wg ceny z Obw. MZ [zł]	Koszt wg ceny z kom. DGL# (VI 2019 r.) [zł]	Koszt wg ceny z Obw. MZ [zł]	Koszt wg ceny z kom. DGL# (VI 2019 r.) [zł]
<b>Minimalny wariant oszacowania (400 pacjentów populacji docelowej)</b>					
Koszt 3-mies. terapii	[REDACTED]	45 079 776	27 047 792	54 078 496	22 178 336
Koszt rocznej terapii	[REDACTED]	180 319 104	108 191 168	216 313 984	88 713 344
<b>Maksymalny wariant oszacowania (500 pacjentów populacji docelowej)</b>					
Koszt 3-mies. terapii	[REDACTED]	56 349 720	33 809 740	67 598 120	27 722 920
Koszt rocznej terapii	[REDACTED]	225 398 880	135 238 960	270 392 480	110 891 680
<small># komunikat DGL z 28.06.2019 r., dotyczy wartości refundacji leków według kodów EAN za miesiąc styczeń-marzec 2019 – programy lekowe i chemioterapia (jest to ostatni komun kat DGL, w którym oprócz wartości refundacji podano również ilość zrefundowanych opakowań leków)</small>					

**Komentarz analityków Agencji:** należy zauważyć, że wielkość populacji wskazanej przez eksperta może być obciążona ryzykiem niedopasowania do ocenianego problemu decyzyjnego – ekspert wskazuje, że „przerzuty raka płaskonabłonkowego do węzłów chłonnych szyi bez ustalonego ogniska pierwotnego pochodzą najczęściej z raka regionu głowy i szyi”. W opinii analityków, nie można jednoznacznie ocenić, czy wskazana przez eksperta wielkość dotyczy liczby pacjentów z ocenianym wskazaniem (przerzut raka płaskonabłonkowego do węzłów chłonnych szyi z nieznanego ogniska pierwotnego), czy też obejmuje liczbę pacjentów z nowotworami głowy i szyi z przerzutem do węzłów chłonnych szyi. Pacjenci z przerzutowym nowotworem raka płaskonabłonkowego jamy ustnej, gardła i krtani, po progresji po lub w trakcie leczenia pochodnymi platyny, najprawdopodobniej będą leczeni w ramach programu lekowego B. 52. Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi.

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

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej, przeszukano następujące źródła:

- National Institute for Health and Care Excellence <https://www.nice.org.uk/>
- American Society of Clinical Oncology <https://www.asco.org/>
- European Society for Medical Oncology <https://www.esmo.org/>
- National Comprehensive Cancer Network <http://www.nccn.org/>
- European Organisation for Research and Treatment of Cancer <https://www.eortc.org/>
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network <http://www.sign.ac.uk/>
- Polska Unia Onkologii <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej <http://www.ptok.pl>
- Pubmed [www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov)

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 17.12.2019 r. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 wytyczne: 2 amerykańskiego towarzystwa NCCN z 2019 r. i 1 również amerykańskiego towarzystwa SITC z 2019 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych od 2014 r., tj od daty pierwszej rejestracji leku.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do postępowania we wnioskowanym wskazaniu

Organizacja, rok	Przedmiot wytycznych	Treść zaleceń
NCCN 2019a (USA)	Nowotwory głowy i szyi	<p>W przypadku nowotworów o nieznannej lokalizacji pierwotnej, wytyczne nie wymieniają niwolumabu jako opcji leczenia.</p> <p>Niwolumab został natomiast uwzględniony w wytycznych jako kolejna opcja leczenia w przypadku nawracającego, niepoddającego się resekcji lub rozlanego (nieoperacyjnego lub bez możliwości zastosowania radioterapii) nowotworu głowy i szyi (ale wykluczając raka jamy nosowo-gardłowej), gdy dochodzi do progresji podczas lub po terapii pochodnymi platyny (kategoria 1). Drugą opcją terapeutyczną jest pembrolizumab. Leki te stanowią preferowaną metodę leczenia. Wśród innych rekomendowanych opcji są cisplatyna, karboplatyna, paklitaksel, docetaksel, 5-FU, metotreksat, cetuksymab czy kapecytabina stosowane w monoterapii lub w terapii skojarzonej lub w terapii celowanej z wykorzystaniem afatynibu, gdy dochodzi do progresji podczas lub po terapii pochodnymi platyny (kategoria 2B).</p> <p>W przypadku nawracającego, niepoddającego się resekcji lub rozlanego (nieoperacyjnego lub bez możliwości zastosowania radioterapii) raka jamy nosowo-gardłowej w kolejnych liniach leczenia nie wymieniono preferowanej metody leczenia. Natomiast wśród innych metod leczenia wymienia się cisplatynę, karboplatynę, paklitaksel, docetaksel, 5-FU, metotreksat, gemcytabinę lub kapecytabinę stosowane w monoterapii lub w terapii skojarzonej lub zastosowanie immunoterapii opartej na niwolumabie, jeśli jest to nowotwór nierogowaciejący uprzednio leczony, nawracający lub rozlany lub pembrolizumabie, jeśli jest to nowotwór uprzednio leczony, nawracający PD-L1-pozytywny lub rozlany (kategoria 2B).</p> <p><i>Kategorie dowodów</i>            1 – jednogłośny konsensus zalecający interwencję (w oparciu o wysokiej jakości dowody)            2B – konsensus zalecający interwencję (w oparciu o niskiej jakości dowody)</p>
NCCN 2019b (USA)	Nowotwory o nieznannej lokalizacji pierwotnej	<p>W przypadku raka płaskonabłonkowego głowy i szyi o nieznannej lokalizacji pierwotnej, wytyczne odsyłają do innego dokumentu wydanego przez NCCN, opisanego powyżej.</p>
SITC 2019 (USA)	Immunoterapia raka płaskonabłonkowego głowy i szyi	<p>Wytyczne nie uwzględniają raka płaskonabłonkowego głowy i szyi o nieznannej lokalizacji pierwotnej.</p> <p>Niwolumab lub pembrolizumab jest rekomendowany w 2. linii leczenia u pacjentów z nawracającym lub rozlanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi, opornym na leczeniu związkami platyny, włączając tych pacjentów, u których nastąpiła progresja w ciągu 6 miesięcy leczenia związkami platyny (kategoria 1).</p> <p><i>Kategorie dowodów (adaptacja klasyfikacji NCCN):</i>            1 – konsensus zalecający interwencję (w oparciu o wysokiej jakości dowody)</p>
Skróty: NCCN - National Comprehensive Cancer Network, SITC - Society for Immunotherapy of Cancer		

W tabeli poniżej przedstawiono opinie eksperta klinicznego odnoszącą się do alternatywnych technologii medycznych stosowanych we wnioskowanym wskazaniu.

**Tabela 12. Opinie ekspertów – interwencje obecnie stosowane w Polsce**

Interwencja	
Interwencje stosowane obecnie	„Leczenie objawowe”.
Interwencje najtańsze	„Leczenie objawowe”.
Interwencje najskuteczniejsze	„Po wyczerpaniu możliwości leczenia chirurgicznego, radioterapii i chemioterapii – pozostaje leczenie objawowe.
Interwencje rekomendowane	Na wcześniejszych etapach leczenia: leczenie chirurgiczne, radioterapia i chemioterapia (ewentualnie w skojarzeniu) są metodami uznanymi w leczeniu chorych z przerzutami raka płaskonabłonkowego do węzłów chłonnych szyi bez ustalonego ogniska pierwotnego”.

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej założono, że u danego świadczeniobiorcy zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Na podstawie wytycznych klinicznych, jako ewentualny komparator przyjęto produkt leczniczy Keytruda (pembrolizumab). Lek ten jest zarejestrowany m. in. w monoterapii w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi nawrotowego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS  $\geq$  50% w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu.

Lek ten nie był dotychczas oceniany w Agencji we wnioskowanym wskazaniu.

#### **Dane dotyczące skuteczności pembrolizumabu na podstawie ChPL Keytruda:**

W ChPL opisano badanie KEYNOTE-040, tj. badanie z grupą kontrolną prowadzone u pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi stosujących wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny. Było to badanie wieloośrodkowe, randomizowane z grupą kontrolną prowadzone metodą otwartej próby dotyczące leczenia potwierdzonego w badaniu histopatologicznym płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, jamy ustnej, gardła lub krtani 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, z nowotworem niepoddającym się leczeniu miejscowemu z zamiarem wyleczenia. Pacjentów podzielono na podgrupy w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 (TPS  $\geq$  50%), obecności zakażenia HPV i wyniku oceny stanu sprawności w skali 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/m<sup>2</sup> pc. raz w tygodniu (n=64), docetaksel podawany w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> pc. raz co 3 tygodnie (n=99) lub cetuksymab podawany w dawce nasycającej

400 mg/m<sup>2</sup> pc., a następnie w dawce 250 mg/m<sup>2</sup> 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 rakiem nosogardzieli, z aktywną chorobą autoimmunologiczną wymagającą leczenia układowego w ciągu 2 lat stosowania terapii; pacjentów z chorobą wymagającą leczenia immunosupresyjnego; lub pacjentów, u których wcześniej zastosowano co najmniej 3 schematy terapii układowej z powodu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi nawrotowego i (lub) z przerzutami. Ocenę stopnia zaawansowania nowotworu 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 rasy żółtej i 2% osób rasy czarnej, 23% i 77% osób z wynikiem oceny stanu sprawności w skali 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 układowej z powodu choroby z przerzutami.

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 poniżej przedstawiono główne kryteria oceny skuteczności dla populacji z TPS  $\geq$  50%.

**Tabela 13. 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
<b>OS</b>		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	41 (64)	56 (86)
Współczynnik ryzyka <sup>†</sup> (95% CI)	0.53 (0.35; 0.81)	
Wartość p <sup>‡</sup>	0,001	
Mediana w miesiącach (95% CI)	11.6 (8.3; 19.5)	6.6 (4.8; 9.2)
<b>PFS<sup>§</sup></b>		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	52 (81)	58 (89)
Współczynnik ryzyka <sup>†</sup> (95% CI)	0.58 (0.39; 0.86)	
Wartość p <sup>‡</sup>	0.003	
Mediana w miesiącach (95% CI)	3.5 (2.1; 6.3)	2.1 (2.0; 2.4)
Wartość (%) po 6 miesiącach (95% CI)	40.1 (28.1; 51.9)	17.1 (8.8; 27.7)
<b>Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie<sup>§</sup></b>		
ORR% (95% CI)	26.6 (16.3; 39.1)	9.2 (3.5; 19.0)
Wartość p <sup>†</sup>	0,0009	
Odpowiedź całkowita	5%	2%
Odpowiedź częściowa	22%	8%
Choroba stabilna	23%	23%
<b>Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie<sup>§,¶</sup></b>		
Mediana w miesiącach (zakres)	Nie osiągnięto (2.7; 13.8+)	6.9 (4.2; 18.8)
Liczba (% <sup>¶</sup> ) pacjentów z odpowiedzią utrzymującą się przez $\geq$ 6 miesięcy	9 (66)	2 (50)

\* Metotreksat, docetaksel lub cetuksymab

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

<sup>‡</sup> Wartość p w teście jednostronnym ustalona na podstawie testu Log rank

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

<sup>¶</sup> Na podstawie metody Miettinen-Nurminen

<sup>#</sup> Dotyczy pacjentów, u których uzyskano potwierdzoną odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową jako najlepszy wskaźnik odpowiedzi ogółem

<sup>¶</sup> Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera



## 12. Piśmiennictwo

Badania pierwotne	
<b>Beating 2019</b>	Beating F. et al., Nivolumab in chemotherapy-resistant cervical cancer: report of a vulvitis as a novel immune-related adverse event and molecular analysis of a persistent complete response, Baettig et al. Journal for ImmunoTherapy of Cancer (2019) 7:281
<b>Pandey 2019</b>	Pandey A. et al., Uncommon presentation of metastatic squamous cell carcinoma of the skin and treatment challenges, Am J Case Rep, 2019; 20: 294-299 DOI: 10.12659/AJCR.913488
<b>Schwab 2016</b>	Schwab K.S. et al., Development of Hemolytic Anemia in a Nivolumab-Treated Patient with Refractory Metastatic Squamous Cell Skin Cancer and Chronic Lymphatic Leukemia, Case Rep Oncol 2016;9:373–378
<b>Schwab 2018</b>	Schwab K. S. et al., Successful Treatment of Refractory Squamous Cell Cancer of the Head and Neck with Nivolumab and Ipilimumab, Case Rep Oncol 2018;11:17–20
<b>Schwab 2019</b>	Schwab K.S., Long Term Remission and Cardiac Toxicity of a Combination of Ipilimumab and Nivolumab in a Patient With Metastatic Head and Neck Carcinoma After Progression Following Nivolumab Monotherapy, Front. Oncol. 9:403. doi: 10.3389/fonc.2019.00403
Rekomendacje kliniczne	
<b>NCCN 2019a</b>	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Head and Neck Cancers Version 3.2019 — September 16, 2019. <a href="http://www.nccn.org">www.nccn.org</a>
<b>NCCN 2019b</b>	Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Occult Primary (Cancer of Unknown Primary [CUP]). Version 1.2020 — October 14, 2019. <a href="http://www.nccn.org">www.nccn.org</a>
<b>SITC 2019</b>	Cohen EEW, Bell RB i in. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC). Journal for ImmunoTherapy of Cancer (2019) 7:184. <a href="https://doi.org/10.1186/s40425-019-0662-5">https://doi.org/10.1186/s40425-019-0662-5</a>
Pozostałe publikacje	
<b>AWA nr OT.4331.6.2018</b>	Wniosek o objęcie refundacją leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: leczenie płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła lub krtani postępującego podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny, Analiza weryfikacyjna, nr: OT.4331.6.2018
<b>ChPL Keytruda</b>	<a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf</a> <a href="https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda">https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda</a> (dostęp dnia: 18.11.2019 r.)
<b>ChPL Opdivo</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf</a> (dostęp dnia: 11.12.2019 r.)
<b>Golicka 2010</b>	Golicki D. et al., Valuation of EQ-5D Health States in Poland: First TTO-Based Social Value Set in Central and Eastern Europe, Value in Health, Vol. 13, Number 2, 2010, 289-297
<b>Pujanek 2012</b>	Pujanek Z. et al., Trudności diagnostyczne w określeniu ogniska pierwotnego przerzutów nowotworu złośliwego do węzłów chłonnych szyi, Otolaryngologia 2012, 11(4): 179-184.
<b>Szantyr 2016</b>	Szantyr A., Węzły chłonne głowy i szyi - topografia i klasyfikacja. Ocena węzłów przerzutowych ( <a href="https://www.mp.pl/otolaryngologia/szyja/wezly_chlonne/155385,wezly-chlonne-glowy-i-szyi-topografia-i-klasyfikacja-ocena-wezlow-przerzutowych">https://www.mp.pl/otolaryngologia/szyja/wezly_chlonne/155385,wezly-chlonne-glowy-i-szyi-topografia-i-klasyfikacja-ocena-wezlow-przerzutowych</a> , data dostępu: 11.12.2019 r.)
	<a href="https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/signal-management/prac-recommendations-safety-signals#prac-recommendations-on-safety-signals:-monthly-overviews-section">https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/signal-management/prac-recommendations-safety-signals#prac-recommendations-on-safety-signals:-monthly-overviews-section</a> (data dostępu: 14.12.2019 r.)
	<a href="https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg_od_act.htm?sort=a">https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg_od_act.htm?sort=a</a> (dostęp: 11.12.2019)

## 13. Załączniki

### 13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 14. Strategia wyszukiwania badań w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania: 11.12.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba trafień
1	MeSH descriptor: [Nivolumab] explode all trees	320
2	(Nivolumab OR Opdivo):ti,ab,kw in Cochrane Reviews, Trials (Word variations have been searched)	1452
3	#1 OR #2	1452
4	MeSH descriptor: [Neoplasms, Squamous Cel ] explode all trees	2940
5	MeSH descriptor: [Carcinoma, Squamous Cell] explode all trees	2728
6	(Squamous OR Epidermoid OR Planocellular OR prickle cell OR Neoplasms, Squamous Cell OR Carcinoma, Squamous Cell OR Squamous Cell Neoplasms OR Cell Neoplasm, Squamous OR Cell Neoplasms, Squamous OR Neoplasm, Squamous Cell OR Squamous Cell Neoplasm OR Squamous Cell Cancer OR Cancer, Squamous Cell OR Cancers, Squamous Cell OR Cell Cancer, Squamous OR Cell Cancers, Squamous OR Squamous Cell Cancers OR Carcinomas, Squamous Cell OR Squamous Cell Carcinomas OR Squamous Cell Carcinoma OR Carcinoma, Squamous OR Carcinomas, Squamous OR Squamous Carcinoma OR Squamous Carcinomas OR Carcinoma, Epidermoid OR Carcinomas, Epidermoid OR Epidermoid Carcinoma OR Epidermoid Carcinomas OR Carcinoma, Planocellular OR Carcinomas, Planocellular OR Planocellular Carcinoma OR Planocellular Carcinomas OR Carcinoma, Squamous-Cell OR Squamous-Cell Neoplasms OR Squamous-Cell Neoplasm OR Squamous-Cell Cancer OR Cancer, Squamous-Cell OR Cancers, Squamous-Cell OR Squamous-Cell Cancers OR Carcinomas, Squamous-Cell OR Squamous-Cell Carcinomas OR Squamous-Cell Carcinoma OR epidermoid cancer OR epidermoid cancers OR epidermoid carcinoma OR epidermoid carcinomas OR intra epithelial epidermoid carcinoma OR intra epithelial epidermoid carcinomas OR planocellular carcinoma OR planocellular carcinomas OR prickle cell cancers OR prickle cell cancer OR prickle cell carcinoma OR prickle cell carcinomas OR squamous cell epithelioma OR squamous epithelioma OR squamous epithelium carcinoma OR squamous epithelium carcinomas) in Cochrane Reviews, Trials (Word variations have been searched)	10158
7	#5 OR #6	10146
8	MeSH descriptor: [Lymph Nodes] explode all trees	782
9	(Lymph OR Lymphnode OR Lymphoid OR Lymphatic OR Lymphnodes OR Lymph Nodes OR Lymph Node OR Node, Lymph OR Nodes, Lymph OR Lymph gland OR Lymph nodule OR Lymphnode OR Lymphoid nodule OR Lymphoid gland OR Lymphoid node OR Lymphatic gland OR Lymphatic node OR Lymphatic nodule OR Lymph glands OR Lymph nodules OR Lymphnodes OR Lymphoid nodules OR Lymphoid glands OR Lymphoid nodes OR Lymphatic glands OR Lymphatic nodes OR Lymphatic nodules) in Cochrane Reviews, Trials (Word variations have been searched)	16621
10	#8 OR #9	16549
11	MeSH descriptor: [Neoplasm Metastasis] explode all trees	4846
12	(Metastasis OR Metastases OR Metastase OR Neoplasm Metastasis OR Neoplasms Metastasis OR Neoplasm Metastases OR Neoplasms Metastases OR Neoplasm Metastase OR Neoplasms Metastase OR Metastases, Neoplasm OR Metastases, Neoplasms OR Metastase, Neoplasm OR Metastase, Neoplasms OR Metastasis OR Metastases OR Metastasis, Neoplasm OR Metastasis, Neoplasms OR Dissemination OR Spread OR disseminated OR metastasic type OR metastatic OR secondary OR migration) in Cochrane Reviews, Trials (Word variations have been searched)	273853
13	#11 OR #12	272089
14	#3 AND #7 AND #10 AND #13	9

Tabela 15. Strategia wyszukiwania badań w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 11.12.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba trafień
13	Search (((("Nivolumab"[Mesh]) OR (Nivolumab[Title/Abstract] OR Opdivo[Title/Abstract]))) AND (((("Neoplasms, Squamous Cell"[Mesh] OR "Carcinoma, Squamous Cell"[Mesh])) OR (Squamous OR Epidermoid OR Planocellular OR prickle cell OR Neoplasms, Squamous Cell OR Carcinoma, Squamous Cell OR Squamous Cell Neoplasms OR Cell Neoplasm, Squamous OR Cell Neoplasms, Squamous OR Neoplasm, Squamous Cell OR Squamous Cell Neoplasm OR Squamous Cell Cancer OR Cancer, Squamous Cell OR Cancers, Squamous Cell OR Cell Cancer, Squamous OR Cell Cancers, Squamous OR Squamous Cell Cancers OR Carcinomas, Squamous Cell OR Squamous Cell Carcinomas OR Squamous Cell Carcinoma OR Carcinoma, Squamous OR Carcinomas, Squamous OR Squamous Carcinoma OR Squamous Carcinomas OR Carcinoma, Epidermoid OR Carcinomas, Epidermoid OR Epidermoid Carcinoma OR Epidermoid Carcinomas OR Carcinoma, Planocellular OR Carcinomas, Planocellular OR Planocellular Carcinoma OR Planocellular Carcinomas OR Carcinoma, Squamous-Cell OR Squamous-Cell Neoplasms OR Squamous-Cell Neoplasm OR Squamous-Cell Cancer OR Cancer, Squamous-Cell OR Cancers, Squamous-Cell OR Squamous-Cell Cancers OR Carcinomas, Squamous-Cell OR Squamous-Cell Carcinomas OR Squamous-Cell Carcinoma OR epidermoid cancer OR epidermoid cancers OR epidermoid carcinoma OR epidermoid carcinomas OR intra epithelial epidermoid carcinoma OR intra epithelial epidermoid carcinomas	17

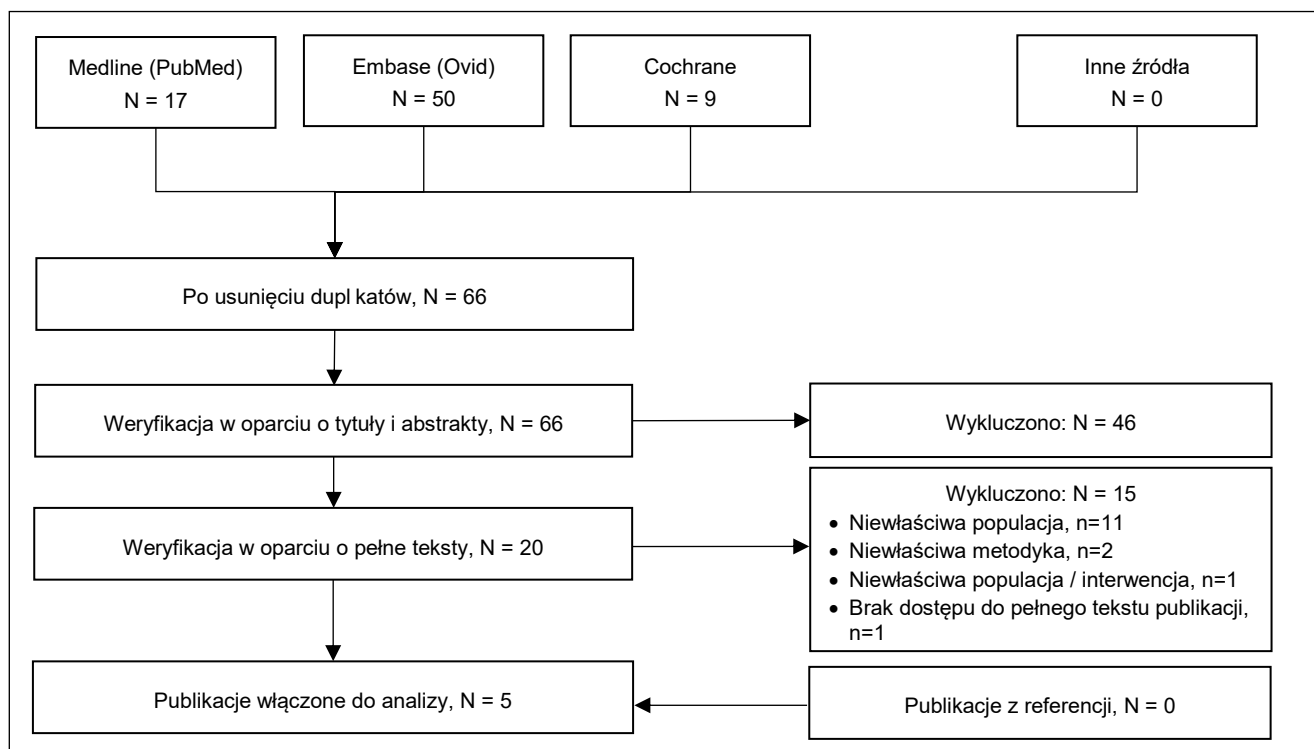
Nr	Kwerenda	Liczba trafień
	OR planocellular carcinoma OR planocellular carcinomas OR prickle cell cancers OR prickle cell cancer OR prickle cell carcinoma OR prickle cell carcinomas OR squamous cell epithelioma OR squamous epithelioma OR squamous epithelium carcinoma OR squamous epithelium carcinomas))) AND (("Lymph Nodes"[Mesh]) OR (Lymph OR Lymphnode OR Lymphoid OR Lymphatic OR Lymphnodes OR Lymph Nodes OR Lymph Node OR Node, Lymph OR Nodes, Lymph OR Lymph gland OR Lymph nodule OR Lymphnode OR Lymphoid nodule OR Lymphoid gland OR Lymphoid node OR Lymphatic gland OR Lymphatic node OR Lymphatic nodule OR Lymph glands OR Lymph nodules OR Lymphnodes OR Lymphoid nodules OR Lymphoid glands OR Lymphoid nodes OR Lymphatic glands OR Lymphatic nodes OR Lymphatic nodules))) AND (("Neoplasm Metastasis"[Mesh]) OR (Metastasis OR Metastases OR Metastase OR Neoplasm Metastasis OR Neoplasms Metastasis OR Neoplasms Metastases OR Neoplasms Metastases OR Neoplasm Metastase OR Neoplasms Metastase OR Metastases, Neoplasm OR Metastases, Neoplasms OR Metastase, Neoplasms OR Metastasis OR Metastases OR Metastasis, Neoplasm OR Metastasis, Neoplasms OR Dissemination OR Spread OR disseminated OR metastatic type OR metastatic OR secondary OR migration))	
12	Search ("Neoplasm Metastasis"[Mesh]) OR (Metastasis OR Metastases OR Metastase OR Neoplasm Metastasis OR Neoplasms Metastasis OR Neoplasm Metastases OR Neoplasms Metastases OR Neoplasm Metastase OR Neoplasms Metastase OR Metastases, Neoplasm OR Metastases, Neoplasms OR Metastase, Neoplasm OR Metastasis OR Metastases OR Metastasis, Neoplasm OR Metastasis, Neoplasms OR Dissemination OR Spread OR disseminated OR metastatic type OR metastatic OR secondary OR migration)	1735356
11	Search Metastasis OR Metastases OR Metastase OR Neoplasm Metastasis OR Neoplasms Metastasis OR Neoplasm Metastases OR Neoplasms Metastases OR Neoplasm Metastase OR Neoplasms Metastase OR Metastases, Neoplasm OR Metastases, Neoplasms OR Metastase, Neoplasms OR Metastasis OR Metastases OR Metastasis, Neoplasm OR Metastasis, Neoplasms OR Dissemination OR Spread OR disseminated OR metastatic type OR metastatic OR secondary OR migration	1735356
10	Search "Neoplasm Metastasis"[Mesh]	198187
9	Search ("Lymph Nodes"[Mesh]) OR (Lymph OR Lymphnode OR Lymphoid OR Lymphatic OR Lymphnodes OR Lymph Nodes OR Lymph Node OR Node, Lymph OR Nodes, Lymph OR Lymph gland OR Lymph nodule OR Lymphnode OR Lymphoid nodule OR Lymphoid gland OR Lymphoid node OR Lymphatic gland OR Lymphatic node OR Lymphatic nodule OR Lymph glands OR Lymph nodules OR Lymphnodes OR Lymphoid nodules OR Lymphoid glands OR Lymphoid nodes OR Lymphatic glands OR Lymphatic nodes OR Lymphatic nodules)	433024
8	Search Lymph OR Lymphnode OR Lymphoid OR Lymphatic OR Lymphnodes OR Lymph Nodes OR Lymph Node OR Node, Lymph OR Nodes, Lymph OR Lymph gland OR Lymph nodule OR Lymphnode OR Lymphoid nodule OR Lymphoid gland OR Lymphoid node OR Lymphatic gland OR Lymphatic node OR Lymphatic nodule OR Lymph glands OR Lymph nodules OR Lymphnodes OR Lymphoid nodules OR Lymphoid glands OR Lymphoid nodes OR Lymphatic glands OR Lymphatic nodes OR Lymphatic nodules	433024
7	Search "Lymph Nodes"[Mesh]	87342
6	Search (("Neoplasms, Squamous Cell"[Mesh] OR "Carcinoma, Squamous Cell"[Mesh])) OR (Squamous OR Epidermoid OR Planocellular OR prickle cell OR Neoplasms, Squamous Cell OR Carcinoma, Squamous Cell OR Squamous Cell Neoplasms OR Cell Neoplasm, Squamous OR Cell Neoplasms, Squamous OR Neoplasm, Squamous Cell OR Squamous Cell Neoplasm OR Squamous Cell Cancer OR Cancer, Squamous Cell OR Cancers, Squamous Cell OR Cell Cancer, Squamous OR Cell Cancers, Squamous OR Squamous Cell Cancers OR Carcinomas, Squamous Cell OR Squamous Cell Carcinomas OR Squamous Cell Carcinoma OR Carcinoma, Squamous OR Carcinomas, Squamous OR Squamous Carcinoma OR Squamous Carcinomas OR Carcinoma, Epidermoid OR Carcinomas, Epidermoid OR Epidermoid Carcinoma OR Epidermoid Carcinomas OR Carcinoma, Planocellular OR Carcinomas, Planocellular OR Planocellular Carcinoma OR Planocellular Carcinomas OR Carcinoma, Squamous-Cell OR Squamous-Cell Neoplasms OR Squamous-Cell Neoplasm OR Squamous-Cell Cancer OR Cancer, Squamous-Cell OR Cancers, Squamous-Cell OR Squamous-Cell Cancers OR Carcinomas, Squamous-Cell OR Squamous-Cell Carcinomas OR Squamous-Cell Carcinoma OR epidermoid cancer OR epidermoid cancers OR epidermoid carcinoma OR epidermoid carcinomas OR intra epithelial epidermoid carcinoma OR intra epithelial epidermoid carcinomas OR planocellular carcinoma OR planocellular carcinomas OR prickle cell cancers OR prickle cell cancer OR prickle cell carcinoma OR prickle cell carcinomas OR squamous cell epithelioma OR squamous epithelioma OR squamous epithelium carcinoma OR squamous epithelium carcinomas)	219022
5	Search Squamous OR Epidermoid OR Planocellular OR prickle cell OR Neoplasms, Squamous Cell OR Carcinoma, Squamous Cell OR Squamous Cell Neoplasms OR Cell Neoplasm, Squamous OR Cell Neoplasms, Squamous OR Neoplasm, Squamous Cell OR Squamous Cell Neoplasm OR Squamous Cell Cancer OR Cancer, Squamous Cell OR Cancers, Squamous Cell OR Cell Cancer, Squamous OR Cell Cancers, Squamous OR Squamous Cell Cancers OR Carcinomas, Squamous Cell OR Squamous Cell Carcinomas OR Squamous Cell Carcinoma OR Carcinoma, Squamous OR Carcinomas, Squamous OR Squamous Carcinoma OR Squamous Carcinomas OR Carcinoma, Epidermoid OR Carcinomas, Epidermoid OR Epidermoid Carcinoma OR Epidermoid Carcinomas OR Carcinoma, Planocellular OR Carcinomas, Planocellular OR Planocellular Carcinoma OR Planocellular Carcinomas OR Carcinoma, Squamous-Cell OR Squamous-Cell Neoplasms OR Squamous-Cell Neoplasm OR Squamous-Cell Cancer OR Cancer, Squamous-Cell OR Cancers, Squamous-Cell OR Squamous-Cell Cancers OR Carcinomas, Squamous-Cell OR Squamous-Cell Carcinomas OR Squamous-Cell Carcinoma OR epidermoid cancer OR epidermoid cancers OR epidermoid carcinoma OR epidermoid carcinomas OR intra epithelial epidermoid carcinoma OR intra epithelial epidermoid carcinomas OR planocellular carcinoma OR planocellular carcinomas OR prickle cell cancers OR prickle cell cancer OR prickle cell carcinoma OR prickle cell carcinomas OR squamous cell	219022

Nr	Kwerenda	Liczba trafień
	epithelioma OR squamous epithelioma OR squamous epithelium carcinoma OR squamous epithelium carcinomas	
4	Search "Neoplasms, Squamous Cell"[Mesh] OR "Carcinoma, Squamous Cell"[Mesh]	159421
3	Search ("Nivolumab"[Mesh]) OR (Nivolumab[Title/Abstract] OR Opdivo[Title/Abstract])	4201
2	Search Nivolumab OR Opdivo	4202
1	Search "Nivolumab"[Mesh]	1903

Tabela 16. Strategia wyszukiwania badań w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 11.12.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba trafień
1	exp nivolumab/	14175
2	(Nivolumab or Opdivo).ab,kw,ti.	8849
3	1 or 2	14803
4	exp squamous cell carcinoma/	145880
5	(Squamous or Epidermoid or Planocellular or prickle cell or Neoplasms, Squamous Cell or Carcinoma Squamous Cell or Squamous Cell Neoplasms or Cell Neoplasm, Squamous or Cell Neoplasms, Squamous or Neoplasm, Squamous Cell or Squamous Cell Neoplasm or Squamous Cell Cancer or Cancer, Squamous Cell or Cancers, Squamous Cell or Cell Cancer, Squamous or Cell Cancers, Squamous or Squamous Cell Cancers or Carcinomas, Squamous Cell or Squamous Cell Carcinomas or Squamous Cell Carcinoma or Carcinoma, Squamous or Carcinomas, Squamous or Squamous Carcinoma or Squamous Carcinomas or Carcinoma, Epidermoid or Carcinomas, Epidermoid or Epidermoid Carcinoma or Epidermoid Carcinomas or Carcinoma, Planocellular or Carcinomas, Planocellular or Planocellular Carcinoma or Planocellular Carcinomas or Carcinoma, Squamous-Cell or Squamous-Cell Neoplasms or Squamous-Cell Neoplasm or Squamous-Cell Cancer or Cancer, Squamous-Cell or Cancers, Squamous-Cell or Squamous-Cell Cancers or Carcinomas Squamous-Cell or Squamous-Cell Carcinomas or Squamous-Cell Carcinoma or epidermoid cancer or epidermoid cancers or epidermoid carcinoma or epidermoid carcinomas or intra epithelial epidermoid carcinoma or intra epithelial epidermoid carcinomas or planocellular carcinoma or planocellular carcinomas or prickle cell cancers or prickle cell cancer or prickle cell carcinoma or prickle cell carcinomas or squamous cell epithelioma or squamous epithelioma or squamous epithelium carcinoma or squamous epithelium carcinomas).af.	217289
6	4 or 5	219334
7	exp lymph node/	153570
8	(Lymph or Lymphnode or Lymphoid or Lymphatic or Lymphnodes or Lymph Nodes or Lymph Node or Node Lymph or Nodes, Lymph or Lymph gland or Lymph nodule or Lymphnode or Lymphoid nodule or Lymphoid gland or Lymphoid node or Lymphatic gland or Lymphatic node or Lymphatic nodule or Lymph glands or Lymph nodules or Lymphnodes or Lymphoid nodules or Lymphoid glands or Lymphoid nodes or Lymphatic glands or Lymphatic nodes or Lymphatic nodules).af.	535622
9	7 or 8	535622
10	exp metastasis/	562712
11	(Metastasis or Metastases or Metastase or Neoplasm Metastasis or Neoplasms Metastasis or Neoplasm Metastases or Neoplasms Metastases or Neoplasm Metastase or Neoplasms Metastase or Metastases, Neoplasm or Metastases, Neoplasms or Metastase, Neoplasm or Metastase, Neoplasms or Metastasis or Metastases or Metastasis, Neoplasm or Metastasis, Neoplasms or Dissemination or Spread or disseminated or metastatic type or metastatic or secondary or migration).af.	2191854
12	10 or 11	2197311
13	3 and 6 and 9 and 12	109
14	limit 13 to ((english or polish) and (article or article in press))	50

## 13.2. Diagramy selekcji badań



### Lista badań wykluczonych na podstawie pełnych tekstów

Lp.	Badanie	Powód wykluczenia
1.	Arias Ron D. et al., Dramatic Response of Leptomeningeal Carcinomatosis to Nivolumab in PD-L1 Highly Expressive Non-small Cell Lung Cancer: A Case Report. <i>Front. Oncol.</i> 9:819. doi: 10.3389/fonc.2019.00819	Niewłaściwa populacja
2.	Beasley G.M. et AL., Immune Checkpoint Inhibitor Therapy as a Novel and Effective Therapy for Aggressive Cutaneous Squamous-cell Carcinoma, <a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.dsc.2017.04.001">http://dx.doi.org/10.1016/j.dsc.2017.04.001</a>	
3.	Gokozan H.N. et al., Acquired Hemophilia A After Nivolumab Therapy in a Patient With Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Lung Successfully Managed With Rituximab, <a href="https://doi.org/10.1016/j.dlc.2019.06.022">https://doi.org/10.1016/j.dlc.2019.06.022</a>	
4.	Haddad R. et al., Nivolumab Treatment Beyond RECIST-Defined Progression in Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck in CheckMate 141: A Subgroup Analysis of a Randomized Phase 3 Clinical Trial	
5.	Haraszto S. et al., Eruptive squamous cell carcinomas in metastatic melanoma: An unintended consequence of immunotherapy, <i>JAAD Case Reports</i> 2019;5:514-7.	
6.	Keung Y-K. et al., Spontaneous hematoma of the thigh associated with antiproteinase-3 antibody in a patient with metastatic squamous cell carcinoma treated with nivolumab, DOI: 10.1177/1078155218786352	
7.	McCullar B. et al., Durable complete response to nivolumab in a patient with HIV and metastatic non-small cell lung cancer, <i>J Thorac Dis</i> 2017;9(6):E540-E542	
8.	Morris V.K. et al., Nivolumab for previously treated unresectable metastatic anal cancer (NCI9673): a multicentre, single-arm, phase 2 study, <i>Lancet Oncol.</i> 2017 April ; 18(4): 446–453	
9.	Niwas R. et al., A rare case of squamous cell carcinoma lung with multiple locoregional recurrences and histological transformation, <i>Lung India.</i> 2018 Nov-Dec; 35(6): 511–515	
10.	Tamiya M. et al., Metastatic site as a predictor of nivolumab efficacy in patients with advanced non-small cell lung cancer: A retrospective multicenter trial. <i>PLoS ONE</i> 13(2): e0192227. <a href="https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192227">https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192227</a>	
11.	Verma V. et al., Intracardiac metastasis from non-small cell lung cancer. <i>Front. Oncol.</i> 5:168. doi: 10.3389/fonc.2015.00168	
12.	Luginbuhl, A. et al., Discordant treatment response in primary tumors and lymph node metastases after four weeks of preoperative PD-1 blockade in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC), DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.6016 <i>Journal of Clinical Oncology</i> 37, no. 15_suppl (May 20, 2019) 6016-6016.	Niewłaściwa metodyka – abstrakt konferencyjny
13.	Sepesi B. et al., P2.04-90, Nodal Immune Flare (NIF) Following Neoadjuvant Anti-PD-1 and Anti-CTLA-4 Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer, <i>Journal of Thoracic Oncology</i> , October 2019 Volume 14, Issue 10, Supplement, Page S745	
14.	Dwary A.D. et al., Excellent response to chemotherapy post immunotherapy, <i>Oncotarget.</i> 2017; 8:91795-91802. <a href="https://doi.org/10.18632/oncotarget.20030">https://doi.org/10.18632/oncotarget.20030</a>	Niewłaściwa populacja / interwencja
15.	EUCTR2016-004787-20-DE 2017, An Open Label, Randomized Phase 2 Clinical Trial of Nivolumab Investigating Efficacy and safety of Nivolumab given once prior to, concurrent to the radiotherapy (RT) and as maintenance therapy over 12 months in patients with advanced resectable HNSCC after surgery (NadiHN)	Brak dostępu do pełnego tekstu publikacji