



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

**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

Data ukończenia: 23 kwietnia 2018

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Bristol-Myers Squibb Polska Sp z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Bristol-Myers Squibb Polska Sp z o.o.o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Bristol-Myers Squibb Polska Sp z o.o.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

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

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

## Wykaz wybranych skrótów

<b>5-FU</b>	5-fluorouracyl
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AE</b>	Analiza ekonomiczna
<b>AKL</b>	Analiza kliniczna
<b>AR</b>	Analiza racjonalizacyjna
<b>AWA</b>	Analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	Analiza wpływu na budżet
<b>CD</b>	Cena detaliczna
<b>CDF</b>	Cancer Drugs Fund
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CET</b>	Cetuksymab
<b>CH</b>	Chemioterapia
<b>CHB</b>	Cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CR</b>	Całkowita odpowiedź na leczenie (ang. complete response)
<b>CRD</b>	Centre for Reviews and Dissemination
<b>CTC</b>	Common Toxicity Criteria
<b>CTLA-4</b>	Inhibitor immunologicznego punktu kontrolnego
<b>CUA</b>	Analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
<b>CZN</b>	Cena zbytu netto
<b>DDD</b>	Określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
<b>DOC</b>	Docetaksel
<b>ECOG</b>	Skala oceny sprawności pacjenta
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>EORTC</b>	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
<b>EQ-5D</b>	Kwestionariusz Dotyczący Zdrowia
<b>EPAR</b>	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (ang. European Public Assessment Report)
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HBV/HCV</b>	Wirus zapalenia wątroby typu B/typu C
<b>HPV</b>	Wirus brodawczaka ludzkiego
<b>HR</b>	Iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>HuMAb</b>	Ludzkie przeciwciało monoklonalne
<b>ICER</b>	Inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)

<b>IgG4</b>	Immunoglobina G4
<b>ITT</b>	Intencja leczenia (ang. intention to treat)
<b>JGP</b>	Jednorodne grupy pacjentów
<b>KCP</b>	Klasyczna chemioterapia paliatywna
<b>Komparator</b>	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r., poz. 2211)
<b>LDD</b>	Limitowa dawka dobowa
<b>MD</b>	Różnica średnich
<b>MHRA</b>	Medicines & Healthcare products Regulatory Agency
<b>MTX</b>	Metotreksat
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NCI</b>	National Cancer Institute
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	Nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NIVO</b>	Niwolumab
<b>NNH</b>	Liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
<b>NNT</b>	Liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
<b>NPJGK</b>	Płaskonabłonkowy rak jamy ustnej, gardła lub krtani
<b>NPGS</b>	Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi
<b>OA</b>	Obszar autonomiczny
<b>OR</b>	Iloraz szans (ang. odds ratio)
<b>ORR</b>	Obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. objective response)
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite (ang. overall survival)
<b>OW NFZ</b>	Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia
<b>PAS</b>	Patient Access Scheme
<b>pCODR</b>	pan-Canadian Oncology Drug Review
<b>PD</b>	Progresja choroby
<b>PD-1</b>	Receptor programowanej śmierci
<b>PD-L1, PD-L2</b>	Ligandy receptora programowanej śmierci
<b>PFS</b>	Przeżycie bez progresji choroby (ang. Progression free survival)
<b>PKB</b>	Produkt krajowy brutto
<b>PL</b>	Program lekowy
<b>PO</b>	Poziom odpłatności
<b>PR</b>	Częściowa odpowiedź na leczenie (ang. partial response)
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

<b>QALY</b>	Lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
<b>RCT</b>	Badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
<b>RDTL</b>	Ratunkowy dostęp do technologii lekowych
<b>RECIST</b>	Kryteria oceny onkologicznych pacjentów
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RR</b>	Ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	Instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
<b>RT/RTH</b>	Radioterapia
<b>SAE</b>	Ciężkie działania niepożądane
<b>SD</b>	Choroba stabilna (ang. stable disease)
<b>SE</b>	Błąd standardowy (ang. standard error)
<b>SEOM</b>	Sociedad Espanola de Oncologia Medica
<b>SMC</b>	Scottish Medicine Consortium
<b>SMPT</b>	System monitorowania programów lekowych
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TGA</b>	Therapeutic Goods Administration
<b>TK</b>	Tomografia komputerowa
<b>TNM</b>	System służący do określania stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu
<b>TRAE</b>	Działania niepożądane związane z leczeniem
<b>TSH</b>	Tyreotropina, hormon tyreotropowy
<b>UCZ</b>	Urzędowa cena zbytu
<b>UKNMG</b>	United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2017 r., poz. 1938,)
<b>WDS</b>	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
<b>WLF</b>	Wysokość limitu finansowania
<b>WMD</b>	Średnia ważona różnic
<b>Wnioskodawca</b>	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
<b>VAS</b>	Wizualna skala analogowa

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	13
3.2. Problem zdrowotny .....	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	19
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	20
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	20
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	23
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	23
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	24
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>27</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	27
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	27
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	28
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	28
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	29
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	30
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	31
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	31
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	31
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	31
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	39
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	41
4.2.1.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	41

4.2.1.4.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	41
4.3.	Komentarz Agencji .....	44
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>47</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	47
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	47
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	48
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	50
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	50
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	50
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	50
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	51
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	52
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	53
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	54
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	54
5.4.	Komentarz Agencji .....	54
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>56</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	56
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	56
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	56
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	57
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	58
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	59
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	60
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	60
6.4.	Komentarz Agencji .....	60
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>62</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>63</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>64</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>66</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>68</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>71</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>72</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>73</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>75</b>

## 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 13.02.2018  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLA.4600.1355.2017.PB,  
PLR.4600.1354.2017.PK

---

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkty lecznicze:
    - Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 10 ml, kod EAN 5909991220518,
    - Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 4 ml, kod EAN 5909991220501,
  - Wnioskowane wskazanie:  
Leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej, gardła lub krtani, który uległ progresji po lub w trakcie leczenia opartego na pochodnych platyny.
- 

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Leki stosowane w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
- 

Proponowane ceny zbytu netto:

- Opdivo 1 fiolka 4 ml - █████ zł
  - Opdivo 1 fiolka 10 ml - █████ zł
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK       NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
  - analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
  - analiza racjonalizacyjna
- 

Podmiot odpowiedzialny:

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Wielka Brytania

---

Wnioskodawca:

Bristol-Myers Squibb Polska Sp z o.o.  
Al. Armii Ludowej 26,  
00-609 Warszawa  
Polska

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 13.02.2018 r., znak PLA.4600.1355.2017.PB, PLR.4600.1354.2017.PK (data wpływu do AOTMiT 13.02.2018 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2017 poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 10 ml, kod EAN 5909991220518,
- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 4 ml, kod EAN 5909991220501,

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 02.03.2018 r., znak OT.4331.6.2018.AIS.4. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 27.03.2018 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku niwolumab (Opdivo) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej, gardła lub krtani, który uległ progresji po lub w trakcie leczenia opartego na pochodnych platyny, wersja 2.0. [REDACTED] Kraków 2017
- Analiza efektywności klinicznej dla leku niwolumab (Opdivo) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej, gardła lub krtani, który uległ progresji po lub w trakcie leczenia opartego na pochodnych platyny, wersja 2.0. [REDACTED]. Kraków 2017
- Analiza ekonomiczna dla leku dla leku niwolumab (Opdivo) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej, gardła lub krtani, który uległ progresji po lub w trakcie leczenia opartego na pochodnych platyny, wersja 2.0. [REDACTED]. Kraków 2017
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla leku dla leku niwolumab (Opdivo) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej, gardła lub krtani, który uległ progresji po lub w trakcie leczenia opartego na pochodnych platyny. [REDACTED], wersja 1.0. Kraków 2017
- Analiza racjonalizacyjna dla leku dla leku niwolumab (Opdivo) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej, gardła lub krtani, który uległ progresji po lub w trakcie leczenia opartego na pochodnych platyny, wersja 1.0. [REDACTED] Kraków 2017
- Uzupełnienie analiz HTA dla leku niwolumab w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej, gardła lub krtani, który uległ progresji po lub w trakcie leczenia opartego na pochodnych platyny, zgodnie z uwagami AOTMiT.

Zgodność przedłożonych analiz z wymaganiami minimalnymi przedstawiono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego Opdivo

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Opdivo koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 10 ml, kod EAN 5909991220518</li> <li>Opdivo koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fio ka 4 ml, kod EAN 5909991220501</li> </ul>
<b>Kod ATC</b>	L01XC17, leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
<b>Substancja czynna</b>	niwolumab
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej, gardła lub krtani, który uległ progresji po lub w trakcie leczenia opartego na pochodnych platyny.
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka produktu leczniczego Opdivo wynosi 3 mg/kg mc. niwolumabu podawane dożylnie w ciągu 60 minut co 2 tygodnie.*
<b>Droga podania</b>	<p>Produkt leczniczy Opdivo jest przeznaczony tylko do stosowania dożylnego. Należy go podawać we wlewie dożylnym w czasie 60 minut. Wlew należy podawać w linii infuzyjnej przez sterylny, niepirogenny filtr o małym stopniu wiązania białka, o średnicy porów 0,2-1,2 µm.</p> <p>Nie można podawać produktu leczniczego Opdivo w szybkim wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie.</p> <p>Całkowitą wymaganą dawkę produktu leczniczego Opdivo można podać bezpośrednio w postaci roztworu 10 mg/ml lub roztwór ten można rozcieńczyć nawet do stężenia 1 mg/ml roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%).</p>
<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 mikrośrodkowisku 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.

Źródło: ChPL Opdivo

\* na terytorium USA dawkowanie wynosi 240 mg co 2 tygodnie lub 480 mg co 4 tygodnie niwolumabu podawane w 30-minutowym wlewie dożylnym.

Skróty: HuMAb - ludzkie przeciwciała monoklonalne, PD-1 - receptor programowanej śmierci, CTLA-4 - inhibitor immunologicznego punktu kontrolnego, IgG4 - immunoglobina G4, PD-L1 i PD-L2 - ligandy receptora programowanej śmierci

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego – Opdivo

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	<p>Pierwsze dopuszczenie do obrotu: 19.06.2015, EMA</p> <p>Dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu: 28.04.2017, EMA</p>
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<p><u>Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi (NPGS):</u></p> <p>Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu 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>

	<p><u>Czerniak:</u> Opdivo w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych. W porównaniu do niwolumabu w monoterapii dłuższy czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem został stwierdzony tylko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza.</p> <p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca:</u> Opdivo jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych.</p> <p><u>Rak nerkowokomórkowy:</u> Opdivo w monoterapii jest wskazany do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych.</p> <p><u>Klasyczny chłoniak Hodgkina:</u> Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin.</p>
<b>Status leku sierocego</b>	Nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania.

Źródło: ChPL Opdivo

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

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Preparat Opdivo otrzymał w 2017 r. pozytywne rekomendacje zarówno Agencji, jak i Rady Przejrzystości dla zastosowania w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) we wskazaniu: nowotwór złośliwy umiejscowien innych, niedokładnie określonych - głowa, szyja, twarz (ICD-10 C67.0). Wskazanie to nie jest tożsame z obecnie wnioskowanym wskazaniem – obecne wskazanie nie obejmuje nowotworów zlokalizowanych w okolicy twarzy, a obejmuje nowotwory o dokładnie określonych lokalizacjach opisanych kodami ICD-10. Podobnie jak w niniejszej analizie, ocena skuteczności i bezpieczeństwa była wykonana w oparciu o badanie Checkmate 141. W opinii Agencji zaznaczono, że wyniki analizy klinicznej sugerują, iż u części pacjentów istnieje możliwość uzyskania korzyści zdrowotnych. Wskazano, że zgodnie z odnalezionymi wytycznymi w analizowanym wskazaniu możliwe jest stosowanie szeregu substancji i schematów leczenia, w większości dostępnych w Polsce, jednak w związku z wnioskiem o zastosowanie Opdivo w ramach RDTL założono, że u pacjenta wykorzystano wszystkie dostępne refundowane technologie.

Monoterapia niwolumabem (Opdivo) była także oceniana w Agencji we wskazaniach innych niż wnioskowane. Rekomendacje były negatywne w przypadku raka nerki, niedrobnokomórkowego raka płuca, chłoniaka Hodgkina. Preparat Opdivo uzyskał także negatywną rekomendację Rady Przejrzystości w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego (na dzień zakończenia analizy nie została wydana rekomendacja Prezesa). Lek Opdivo uzyskał pozytywne rekomendacje w przypadku leczenia zaawansowanego czerniaka skóry lub błon śluzowych. Pozytywną rekomendacją dotyczącą leczenia czerniaka, uzasadniono korzystnymi dla niwolumabu wynikami porównania z dakarbazyną na podstawie randomizowanego badania klinicznego, natomiast w rekomendacjach negatywnych, dotyczących wyżej wymienionych wskazań dominują argumenty o niskiej jakości badań klinicznych, na podstawie których wnioskowano o wyższości niwolumabu nad komparatorami oraz o braku jego efektywności kosztowej w porównaniu do komparatorów. Niwolumab był też oceniany w terapii skojarzonej z ipilimumabem w leczeniu zaawansowanego czerniaka i otrzymał pozytywną rekomendację zarówno Prezesa Agencji jak i Rady Przejrzystości.

W 2013 r. cetuksymab (preparat Erbitux) otrzymał pozytywne rekomendacje zarówno Prezesa, jak i Rady Przejrzystości do stosowania w ramach programu lekowego dotyczącego leczenia pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie. Wnioskowane wskazanie dla preparatu Erbitux obejmowało wcześniejszy etap leczenia niż w przypadku obecnie ocenianego i obejmowało pacjentów z przeciwwskazaniami do zastosowania pochodnych platyny. W rekomendacjach dla cetuksymabu wskazano, że stosowanie napromieniania łącznie z cetuksymabem u chorych z miejscowo zaawansowanym NPGS w bardzo dobrym lub dobrym stanie sprawności oraz przeciwwskazaniami do stosowania cisplatyny podczas chemioradioterapii było zgodnie z polskimi i zagranicznymi wytycznymi najskuteczniejszą terapią.

Szczegółowe informacje nt. rekomendacji dla ocenianego leku we wskazaniu: nowotwór złośliwy umiejscowień innych, niedokładnie określonych - głowa, szyja, twarz (ICD-10 C67.0) zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii**

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
Opinia Rady Przejrzystości nr 409/2017 z dnia 18 grudnia 2017 roku	<p>Rada Przejrzystości uznaje za <b>zasadne</b> finansowanie ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych leku Opdivo (niwolumab), roztwór dożylny 10 mg/ml, fiołki a 4 ml, we wskazaniu: nowotwór złośliwy umiejscowień innych, niedokładnie określonych - głowa, szyja, twarz (ICD-10 C67.0), u pacjentów z potwierdzoną ekspresją PD-L1.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W rekomendacji Rady przedstawiono wyniki AKL opartej o badanie Checkmate 141, tj. badanie uwzględnione w niniejszej analizie. Podkreślono, że stosowanie niwolumabu może przynieść korzyść pewnej grupie pacjentów, przedłużając ich życie o kilkanaście tygodni i wpływając korzystnie na jakość życia. Wspomniano również, że fakt zarejestrowania niwolumabu przez EMA i FDA świadczy o tym, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania tego preparatu w analizowanym wskazaniu jest możliwy do zaakceptowania.</p>
Opinia AOTMiT nr 18/20167 z dnia 21 grudnia 2017 r.	<p>AOTMiT <b>opiniuje pozytywnie</b> zasadność finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab), roztwór dożylny 10 mg/ml, fiołki a 4 ml, we wskazaniu: nowotwór złośliwy umiejscowień innych, niedokładnie określonych - głowa, szyja, twarz (ICD-10 C67.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Zaznaczono, że wyniki analizy klinicznej sugerują, iż u części pacjentów istnieje możliwość uzyskania korzyści zdrowotnych. Wyniki analizy klinicznej wskazują na wyższe prawdopodobieństwo uzyskania dłuższego czasu przeżycia w grupie niwolumabu w porównaniu z terapią standardową.*</p> <p>Wskazano, że zgodnie z odnalezionymi wytycznymi w analizowanym wskazaniu możliwe jest stosowanie szeregu substancji i schematów leczenia, w większości dostępnych w Polsce, jednak w związku z wnioskiem o zastosowanie Opdivo w ramach RDTL założono, że u pacjenta wykorzystano wszystkie dostępne refundowane technologie</p>

\*AKL w ocenianym raporcie była oparta o badanie Checkmate 141, stanowiące podstawę również w niniejszym raporcie.

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

**Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania**

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Opdivo 1 fiołka 4 ml - [REDACTED]</li> <li>▪ Opdivo 1 fiołka 10 ml - [REDACTED]</li> </ul>
Kategoria dostępności refundacyjnej	program lekowy
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	istniejąca grupa limitowa niwolumab 1144.0
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

**Tabela 5. Wnioskowane wskazanie**

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

	<p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>5. [redacted]</p>
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	<p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>5. [redacted]</p>
[redacted]	[redacted]
[redacted]	<p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>4. [redacted]</p>
[redacted]	<p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p>
[redacted]	<p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>3. [redacted]</p>

Skróty: RECIST - kryteria oceny onkologicznych pacjentów, ECOG - skala oceny sprawności pacjenta, TK - tomografia komputerowa

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

#### Wnioskowane wskazanie

Produkt leczniczy Opdivo (niwolumab) jest zarejestrowany w monoterapii w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych. Wnioskowane wskazanie refundacyjne z kolei obejmuje pacjentów z płaskonabłonkowym nowotworem jamy ustnej, gardła lub krtani (C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32).

Wnioskowane wskazanie jest zatem węższe niż wskazanie rejestracyjne i nie obejmuje pacjentów z nowotworem złośliwym ślinianki przyusznej (C7), innych i nieokreślonych dużych gruczołów ślinowych (C8), części nosowej gardła (C11), jamy nosowej i ucha środkowego (C30), zatok przynosowych (C31) i tchawicy (C33).

Wnioskowany program lekowy umiejscawia stosowanie niwolumabu [redacted] niepowodzeniu chemioterapii zawierającej pochodne platyny, co jest zgodne z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi opisanymi szerzej w rozdziale 3.4.1.

Wnioskowane wskazanie zawęża również populację do osób z [redacted] co jest zbieżne z kryterium włączenia do badania Checkmate 141, a nie wynika z odnalezionych rekomendacji.

Wnioskowane wskazanie dopuszcza możliwość włączenia do leczenia pacjentów [redacted]

#### **Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności**

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją preparatu Opdivo, będzie on dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego. Przyjęte założenie jest zgodne z zapisem art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji, zgodnie z którym lek mający udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego zostaje udostępniony bezpłatnie w ramach programu lekowego. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętego poziomu odpłatności za lek.

#### **Grupa limitowa**

Wnioskodawca wnioskuje o zakwalifikowanie leku do istniejącej grupy limitowej: niwolumab - 1144.0. Obecnie niwolumab jest refundowany przez NFZ w leczeniu zaawansowanego czerniaka. W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją w aktualnie ocenianym wskazaniu niwolumab może zostać włączony do istniejącej grupy limitowej.

#### **Instrument dzielenia ryzyka**

[redacted]

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

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

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

### Etiologia i patogenez

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

Podstawowym czynnikiem ryzyka NPGS są kancerogeny zawarte w dymie tytoniowym. Inne czynniki to nadużywanie wysokoprocentowego alkoholu, niedostateczna higiena jamy ustnej czy mechaniczne drażnienie błon śluzowych, np. przez źle dopasowane protezy stomatologiczne. Na powstawanie niektórych NPGS istotny wpływ mogą wywierać wirusy — zakażenie wirusem Epsteina-Barr występuje u 70–90% chorych na raka nosowej części gardła, a wirus brodawczaka ludzkiego (HPV), szczególnie typu 16, stanowi czynnik przyczynowy niektórych nowotworów (przede wszystkim raka ustnej części gardła, rzadziej raka jamy ustnej i krtani). Na wzrost częstości zachorowań na NPGS o etiologii wirusowej wpływ może mieć między innymi zmiana zachowań seksualnych. Raki zależne od zakażenia HPV występują u młodszych osób, zwykle są niżej zróżnicowane i w mniejszym stopniu zależne od wpływu klasycznych czynników kancerogennych, a także charakteryzują się mniej dynamicznym przebiegiem klinicznym, większą wrażliwością na napromienianie i chemioterapię.

### Rozpoznanie choroby

Objawami charakterystycznymi dla NPGS są zaburzenia połykania, artykulacji mowy, słuchowe i oddechowe. Wywiad powinien uwzględniać ocenę czasu trwania i przebiegu objawów oraz narażenie na działanie czynników ryzyka.

Diagnostyka w NPGS obejmuje:

- wywiad,
- badanie lekarskie z oceną węzłów chłonnych szyjnych i nadobojczykowych,
- badanie laryngologiczne, w tym endoskopowe (oglądanie giętkim wziernikiem krtani i jej okolic),
- biopsję,
- badanie obrazowe (między innymi tomografia komputerowa czy rezonans magnetyczny),
- ultrasonografia węzłów chłonnych szyi.

Podstawę rozpoznania patomorfologicznego NPGS stanowi ocena biopsji wycinkowej.

Przed rozpoczęciem leczenia należy określić szczegółowo zasięg nowotworu. Przy głębiej położonych i trudnodostępnych guzach oraz wszystkich nowotworów o zaawansowaniu T2–4 lub z zajęciem węzłów chłonnych (cecha N+) konieczna jest diagnostyka obrazowa. Należy także wykonać badania wykluczające przerzuty odległe lub obecność drugiego, niezależnego, nowotworu dróg oddechowych. U osób kwalifikowanych do leczenia radykalnego w nowotworach miejscowo zaawansowanych (III–IV stopień zaawansowania klinicznego) wykonuje się badania pozytonowej tomografii emisyjnej.

W odniesieniu do nabłonkowych nowotworów narządów głowy i szyi stosuje się klasyfikację zaawansowania klinicznego (TNM, tumor-node-metastasis), gdzie stopień zaawansowania nowotworu klasyfikowany jest w zależności od wielkości guza pierwotnego (T), liczby węzłów chłonnych z przerzutami (N) oraz obecności odległych przerzutów (M). W poniższej tabeli przedstawiono klasyfikację TNM dla NPGS uwzględnionych we wnioskowanym programie lekowym.

**Tabela 6. Klasyfikacja TNM – stopień zaawansowania nowotworów krtani, części ustnej gardła, części krtaniowej gardła, jamy ustnej, gruczołów ślinowych i zatok przynosowych**

Stopień	Charakterystyka					
	Warga, jama ustna, ustna część gardła	Krtaniowa część gardła	Krtań-nadgłośnia	Krtań- głośnia	Krtań-podgłośnia	Zatoka szczękowa
<b>TX</b>	Brak możliwości oceny nowotworu pierwotnego					
<b>T<sub>is</sub></b>	Nowotwór <i>in situ</i>					
<b>T0</b>	Brak dowodu na występowanie pierwotnego nowotworu					
<b>T1</b>	Guz ≤2 cm w największym wymiarze	Guz ograniczony do jednego obszaru anatomicznego (OA) krtaniowej części gardła, osiągający <2 cm w największym wymiarze	Guz ograniczony do jednego OA górnego piętra krtani z prawidłową ruchomością fałdów głosowych	Guz ograniczony do jednego lub obu fałdów głosowych (może naciekać spoidło przednie lub tylne), których ruchomość jest zachowana	Guz ograniczony do okolicy podgłośnia	Guz ograniczony do błony śluzowej zatoki szczękowej, nie powodujący nadżerek lub niszczenia kości
<b>T1a</b>	–	–	–	Guz ograniczony do jednego fałdu głosowego	–	–
<b>T1b</b>	–	–	–	Guz zajmuje oba fałdy	–	–
<b>T2</b>	Guz 2–4 cm w największym wymiarze	Guz obejmuje więcej niż 1 OA krtaniowej części gardła lub tkanki miękkie sąsiednich okolic albo osiąga w największym wymiarze 2–4cm bez unieruchomienia połowy krtani	Guz nacieka błonę śluzową > 1OA górnego piętra krtani lub głośnia albo rejon położony poza nagłośnia, bez unieruchomienia krtani	Guz nacieka górne piętro krtani lub okolicę podgłośnia albo wywołuje upośledzenie ruchomości fałdów głosowych	Guz nacieka 1 lub oba fałdy głosowe, których ruchomość jest prawidłowa lub upośledzona	Guz wywołuje nadżerkę lub niszczenie kości, w tym szerzący się na podniebienie twarde lub przewód nosowy środkowy, z wyjątkiem szerzenia się na tylną ścianę zatoki szczękowej i wyrostek skrzydłowy
<b>T3</b>	Guz >4 cm w największym wymiarze	Guz ma największym wymiarze > 4 cm lub wywołuje unieruchomienie połowy krtani albo nacieka górny odcinek przełyku	Guz ograniczony do krtani wywołujący unieruchomienie strun głosowych albo naciekający okolicę zapierścienną, tkanki położone przed nagłośnia, przestrzeń okologłośnia lub powierzchnie, w ograniczonym zakresie naciekający chrząstkę tarczową	Guz ograniczony do krtani wywołujący unieruchomienie fałdów głosowych albo naciekający przestrzeń okologłośnia lub płytko, ogniskowo naciekający chrząstkę tarczową	Guz ograniczony do krtani, powodujący unieruchomienie fałdów głosowych	Guz naciekający kość tylną ściany zatoki szczękowej, tkankę podskórną, dno lub przyśrodkową ścianę oczodołu, dół skrzydłowy, zatoki sitowe
<b>T4</b>	<u>Warga:</u> guz zajmuje kość korową, wewnątrz wyrostka nerwowego, dno jamy ustnej lub skórę podbródka lub nosa	–	–	–	–	–
<b>T4a</b>	<u>Jama ustna:</u> Guz zajmuje sąsiadujące	Guz nacieka chrząstkę tarczową lub	Guz rozlegle nacieka chrząstkę tarczową lub nacieka tkanki położone poza krtanią, np. tchawicę, tkanki miękkie szyi, w tym głębokie lub zewnętrzne mięśnie języka, mięśnie			Guz nacieka zawartość przedniej części oczodołu,



Stopień	Charakterystyka					
	Warga, jama ustna, ustna część gardła	Krtaniowa część gardła	Krtań-nadgłośnia	Krtań- głośnia	Krtań-podgłośnia	Zatoka szczękowa
	<p>struktury (kość korową, mięśnie języka tj. mięsień bródkowo językowy, nerw podjęzykowy, mięsień podniebiennie-językowy, mięsień rylcowo-językowy, zatokę szczękową lub skórę twarzy)</p> <p><u>Ustna część gardła:</u> Guz nacieka krtań, głębokie/zewnętrzne mięśnie języka, mięsień skrzydłowy przyśrodkowy, podniebienie twarde lub żuchwę</p>	<p>pierścieniową, kość gnykową, gruczoł tarczowy, przełyk lub centralny przedział tkanek miękkich</p>	<p>podgnykowe, tarczycę, przełyk</p>			<p>skórę policzka, wyrostki skrzydłowe, dół podskroniowy, blaszkę sitową, zatokę klinową lub czołową</p>
<b>T4b</b>	<p><u>Warga i jama ustna:</u> Guz zajmuje mięśnie żuciowe, kanał skrzydłowy, podstawę czaszki, otacza tętnicę szyjną wewnętrzną</p> <p><u>Ustna część gardła:</u> Guz nacieka mięsień skrzydłowy boczny, wyrostki skrzydłowe, boczną ścianę nosowej części gardła lub podstawę czaszki bądź obejmuje tętnicę szyjną</p>	<p>Guz nacieka powięź przedkręgową, obejmuje tętnicę szyjną lub zajmuje struktury śródpiersia</p>	<p>Guz nacieka przestrzeń przedkręgową, obejmuje tętnicę szyjną lub zajmuje struktury śródpiersia</p>			<p>Guz nacieka: szczyt oczodołu, oponę twardą, mózg, środkowy dół czaszki, nerwy czaszkowe poza gałęzią szczękową nerwu trójdzielnego lub nosową część gardła a bo stok</p>
<b>NX</b>	Regionalne węzły chłonne nie mogą być ocenione					
<b>N0</b>	Węzły chłonne nie są zajęte					
<b>N1</b>	Zajęty 1 węzeł chłonny, guz osiagający w największym wymiarze ≤3 cm					
<b>N2</b>	Zajęty 1 węzeł chłonny wielkości 3–6 cm lub wiele węzłów chłonnych					
<b>N3</b>	Zajęty 1 węzeł chłonny >6 cm					
<b>M0</b>	Brak odległych przerzutów					
<b>M1</b>	Obecne odległe przerzuty					

Skróty: OA – obszar anatomiczny

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

**Tabela 7. Stopnie zaawansowania nowotworów głowy i szyi.**

Stopień	Opis
<b>0</b>	Nowotwór rozwija się tylko w części głowy lub szyi, w której powstał. Brak komórek rakowych w głębszych warstwach tkanek, okolicznych strukturach lub odległych miejscach (TisN0M0)
<b>I</b>	Średnica guza pierwotnego ≤2 cm, brak komórek nowotworu w węzłach chłonnych i odległych narządach (T1N0M0)
<b>II</b>	Średnica guza pierwotnego wynosi 2-4 cm, brak komórek nowotworu w węzłach chłonnych i odległych narządach (T2N0M0)
<b>III</b>	Średnica guza pierwotnego >4 cm, brak komórek nowotworu w węzłach chłonnych i odległych narządach (T3N0M0)
	Średnica guza może być każdej wielkości, brak naciekania na pobliskie struktury, brak odległych przerzutów. Komórki nowotworowe obecne w 1 węzle chłonnym zlokalizowanym po tej samej stronie ciała co guz pierwotny, a średnica zajętego węzła chłonnego <3 cm (T1-3N1M0)
<b>IVa</b>	Średnica guza pierwotnego może być każdej wielkości, guz nacieka na pobliskie struktury. Węzły chłonne nie zajęta lub komórki rakowe obecne 1 węzle chłonnym zlokalizowanym po tej samej stronie ciała co guz pierwotny, a średnica zajętego węzła <3 cm (T4aN0-1M0)
	Średnica guza pierwotnego może być każdej wielkości i może naciekać pobliskie struktury. Brak odległych przerzutów. Komórki rakowe obecne w 1 węzle chłonnym zlokalizowanym po tej samej stronie ciała co guz pierwotny, a średnica zajętego węzła chłonnego ma 3-6 cm <u>lub</u> komórki nowotworowe obecne w 1 węzle chłonnym zlokalizowanym po przeciwnej stronie ciała co guz pierwotny, a średnica zajętego węzła chłonnego < 6 cm <u>lub</u> komórki nowotworowe obecne są w ≥2 węzłach chłonnych zlokalizowanych po obu stronach ciała, a średnica zajętych węzłów chłonnych jest <6 cm (T1-4aN2M0)
<b>IVb</b>	Guz nacieka na głębsze obszary i/lub tkanki. Komórki rakowe mogą być obecne w węzłach chłonnych, ale nie występują odległe przerzuty (T4bNM0)
	Średnica guza pierwotnego może być każdej wielkości i może rozwijać się również w pobliskich strukturach. Komórki rakowe obecne w co najmniej 1 węzle chłonnym wielkości min. 6 cm, ale brak odległych przerzutów (TN3M0)
<b>IVc</b>	Średnica guza pierwotnego może być każdej wielkości i może rozwijać się również w pobliskich strukturach oraz komórki nowotworowe mogą być obecne w węzłach chłonnych. Występują przerzuty odległe (TNM1)

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

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

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

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

Naturalny przebieg choroby i jej leczenie mają negatywny wpływ na jakość życia, głównie z przyczyn kosmetycznych i czynnościowych. Chorzy poddawani usunięciu krtani wymagają intensywnej rehabilitacji przez specjalistę foniatry z zamysłem wykształcenia mowy przełykowej oraz ciągłej pomocy psychologicznej z powodu skutków utraty funkcji głosu. Chorzy po szerokich zabiegach w obszarze narządów głowy i szyi wymagają także systematycznej rehabilitacji ruchowej także w zakresie funkcji kończyn górnych oraz w związku z nasilonymi późnymi reakcjami popromiennymi (np. zwłóknienie tkanek po radioterapii).

U chorych na NPGS występuje zwiększone ryzyko wystąpienia drugiego niezależnego nowotworu (szacowane na prawie 2% rocznie). Drugie nowotwory pierwotne rozwijają się głównie w drogach oddechowych (płuco, krtień) lub górnym odcinku przewodu pokarmowego (jama ustna, gardło, przełyk).

### Epidemiologia i obciążenie chorobą

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

### Aktualne postępowanie medyczne

Wybór metody leczenia zależy od umiejscowienia i zaawansowania nowotworu oraz zróżnicowania histologicznego, a także od wieku, stopnia sprawności, chorób towarzyszących i stanu odżywienia chorego. Rutynowym postępowaniem we wczesnych stopniach zaawansowania klinicznego (I–II) są leczenie chirurgiczne lub radioterapia (często stosowane w skojarzeniu). U chorych w stopniu zaawansowania I–II odsetek trwałych wyleczeń, zależnie od lokalizacji, wynosi 60–90%. W nowotworach bardziej zaawansowanych (z wyjątkiem części przypadków raka głośni) wyniki leczenia z wykorzystaniem radioterapii i/lub chirurgii są gorsze - odsetek niepowodzeń miejscowych >60%, wyższe jest także ryzyko przerzutów odległych. Chemioradioterapii z zastosowaniem cisplatyny poddaje się chorych z nowotworem w III i IV stopniu zaawansowania, którzy nie kwalifikują się do resekcji, a także w ramach postępowania oszczędzającego. Metodę tę stosuje się także w uzupełnieniu zabiegu operacyjnego w przypadku stwierdzenia niekorzystnych czynników rokowniczych w badaniu patomorfologicznym.

Źródło: PTOK 2013, KRN, Stenson 2018,

## 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W poniższej tabeli przedstawiono dane z NFZ dotyczące liczby pacjentów, u których postawiono rozpoznanie wg analizowanych kodów ICD-10, wyszczególnionych na podstawie zanonimizowanych ID i podzielonych wg lat, w których byli leczeni.

Roczna populacja chorych na raka głowy i szyi (44 tysiące) oszacowana została przy założeniu, że każde rozpoznanie postawiono u innego pacjenta. W rzeczywistości pacjenci powtarzają się w ramach poszczególnych wskazań, więc zsumowane wartości zawyżają populację. Dodatkowo dane te obejmują zarówno pacjentów z rozpoznaniem głównym jak i współistniejącym, a także chorych leczonych w ramach wszystkich linii leczenia. Spośród przytoczonych danych nie można również wyodrębnić płaskonabłonkowego rodzaju raka głowy i szyi.

Z danych otrzymanych od NFZ, dotyczących leczenia poszczególnymi lekami wynika, że spośród analizowanych komparatorów w analizowanych wskazaniach najczęściej stosowany jest docetaksel, a rzadziej paklitaksel i metotreksat. Należy jednak wziąć pod uwagę, że również te dane obejmują wszystkie linie leczenia raka głowy i szyi.

Tabela 8. Liczba pacjentów z rozpoznaniem C01-C06, C09-C10, C12-C14, C32 (dane NFZ)

Liczba pacjentów z rozpoznaniem nowotworu złośliwego (kod ICD-10):	2014	2015	2016	2017
nasady języka (C01)	2 361	2 247	2 241	2 133
innych części języka (C02)	3 155	3 085	3 225	3 537
dziąsła (C03)	1 016	1 009	1 043	999
dna jamy ustnej (C04)	2 793	2 841	2 927	2 955
podniebienia (C05)	1 257	1 196	1 238	1 225

Liczba pacjentów z rozpoznaniem nowotworu złośliwego (kod ICD-10):	2014	2015	2016	2017
innych części jamy ustnej (C06)	1 859	1 732	1 851	1 947
migdałka (C09)	3 388	3 512	3 761	3 891
części ustnej gardła (C10)	3 169	2 941	2 879	2 810
zachyłka gruszkowatego (C12)	929	869	892	989
części krtaniowej gardła (C13)	4 378	3 754	3 699	3 534
o umiejscowieniu innym w obrębie wargi, jamy ustnej i gardła (C14)	2 032	1 836	1 679	1 512
krtani (C32)	18 838	18 799	18 624	18 437
<b>Łącznie, w tym leczonych:</b>	<b>45 175</b>	<b>43 821</b>	<b>44 059</b>	<b>43 969</b>
docetakselem	395	399	502	477
metotreksatem	105	152	161	222
paklitakselem	205	187	218	259

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<https://www.nice.org.uk/guidance>);
- National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) ([www.guideline.gov](http://www.guideline.gov));
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk>);
- Medscape, (<http://emedicine.medscape.com/>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- New Zealand Guidelines Group, ([www.nzgg.org.nz/search](http://www.nzgg.org.nz/search));
- Strony internetowe instytutów i towarzystw naukowych: PTOK (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej), NCI (National Cancer Institute), NCCN (National Comprehensive Cancer Network), ESMO (European Society for Medical Oncology) i EORTC (the European Organization of Research and Treatment of Cancer).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 12.04.2018 r. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 polskie rekomendacje oraz 4 zagraniczne. W wytycznych polskich PTOK 2013 wskazano, że przerzuty w narządach odległych jedynie w nielicznych przypadkach można leczyć chirurgicznie lub napromienianiem i u większości chorych jedyną metodę leczenia stanowi chemioterapia. Wytyczne polskie jako alternatywę dla chemioterapii platyną wskazują metotreksat.

W wytycznych hiszpańskich SEOM 2017 podkreślono, że pacjenci z nawrotem lub przerzutami, którzy stosowali chemioterapię w leczeniu nowotworu lokoregionalnego, u których nastąpiła progresja w ciągu do 6 miesięcy po zakończeniu CH nie powinni otrzymywać cisplatyny ani karboplatyny, a należy u nich rozważyć skojarzenie paklitakselu z cetuksymabem lub leczenie drugiej linii obejmujące immunoterapię niwolumabem lub pembrolizumabem (silniejsza rekomendacja dla niwolumabu). W razie przeciwwskazań do immunoterapii zaleca się stosowanie taksanów, metotreksatu, cetuksymabu lub gemcytabiny. Niwolumab jest również wskazany jako jedna z zalecanych substancji w nawrotach i przerzutach NPGS przez międzynarodowe wytyczne NCCN 2017.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Rekomendacje Polskie</b>	
<p><b>PTOK 2013 (Polska)</b> konfl kt interesów: brak danych</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zwrócono uwagę, że przerzuty w narządach odległych jedynie w nielicznych przypadkach można leczyć chirurgicznie lub napromienianiem i niewielu chorych z nawrotami miejscowo-regionalnymi kwalifikuje się do ratującej chirurgii lub powtórnej radioterapii radykalnej. U większości chorych jedyną metodę leczenia stanowi chemioterapia (CH), jednak NPGS cechują się średnią wrażliwością na CH. Celem CH jest przede wszystkim uzyskanie poprawy jakości życia.</li> <li>• Wskazano, że w monoterapii najwyższą aktywność (w nawiasach podano odsetek obiektywnych odpowiedzi) wykazują: cisplatyna (do 30%), taksany (do 35%) oraz metotreksat (6–30%), ifosfamid (ok. 25%), bleomycyna (do 20%) i fluorouracyl (ok. 15%). Zastosowanie schematów złożonych z 2 lub więcej leków nieco zwiększa skuteczność.</li> <li>• Schematy CH z cisplatyną są wysoce toksyczne, w związku z czym mogą być one stosowane wyłącznie u chorych w dobrym stopniu sprawności i/lub z rozpoznaniem raka o niskim stopniu zróżnicowania. CH z zastosowaniem cisplatyny zaleca się również u chorych na raka nosowej części gardła. W pozostałych przypadkach alternatywę stanowi mniej toksyczna monoterapia <u>metotreksatem</u>. Chorzy ze znacznym upośledzeniem stopnia sprawności (&gt; 2 w skali WHO) nie powinni być kwalifikowani do CH, a terapię z wyboru jest leczenie objawowe.</li> </ul> <p><i>Brak informacji o sile zaleceń i poziomie dowodów</i></p>
<b>Rekomendacje zagraniczne</b>	
<p><b>SEOM 2017 (Hiszpania)</b> konflikt interesów: autorzy zadeklarowali brak konfl ktu interesów</p>	<p>Rekomendacje w terapii pacjentów z nawrotem lub przerzutami NPGS, którzy stosowali wcześniej chemioterapię (CH).</p> <p><u>Pierwsza linia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci z nawrotem lub przerzutami, którzy stosowali chemioterapię w leczeniu nowotworu lokoregionalnego, u których nastąpiła progresja w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu CH nie powinni otrzymywać cisplatyny ani karboplatyny. Należy u nich rozważyć skojarzenie paklitakselu z cetuksymabem lub leczenie drugiej linii.</li> <li>• nawrót lub przerzuty ponad 6 miesięcy po zakończeniu CH – leczenie jak u pacjentów nie stosujących wcześniej CH (tj. przy ECOG 0-1 zaleca się cisplatynę + 5FU lub cetuksymab, a przy przeciwwskazaniach dla cisplatyny można stosować skojarzenie paklitakselu z cetuksymabem).</li> </ul> <p><u>Druga linia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zaleca się immunoterapię <b>niwolumabem</b> [I, A] lub pembrolizumabem [II, B]. Wspomniano, że największą skuteczność leczenia obserwuje się w nowotworach wykazujących ekspresję PD-L1.</li> <li>• jeśli nie można zastosować immunoterapii zaleca się podawania taksanów, metotreksatu, cetuksymabu lub gemcytabiny.</li> <li>• pacjentom w szczególnie złym stanie rekomenduje się jedynie leczenie wspomagające.</li> </ul> <p><u>Sila rekomendacji:</u></p> <p>A – dobrej jakości dowody na poparcie zalecenia stosowania  B – umiarkowanej jakości dowody na poparcie zalecenia stosowania  C – słabej jakości dowody na poparcie zalecenia stosowania  D – umiarkowanej jakości dowody przeciw zaleceniu stosowania  D – dobrej jakości dowody przeciw zaleceniu stosowania</p> <p><u>Jakość dowodów:</u></p> <p>I – dowody z ≥1 prawidłowym badaniem RCT  II – dowody z ≥1 prawidłowo zaprojektowanego badania bez randomizacji, z badań kohortowych lub klinicznych kontrolnych (najlepiej przeprowadzone w &gt;1 ośrodku), opisy serii przypadków lub wyniki niekontrolowanych badań  III – opinie ekspertów w oparciu o ich doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty z konsensusów eksperckich</p>
<p><b>NCCN 2017 (USA)</b> konflikt interesów: 11 z 27 osób zaangażowanych w tworzenie wytycznych zgłosiło konfl ktu interesów. Tworzenie wytycznych było wspierane przez granty edukacyjne od firm Astellas, AstraZeneca, Celldex Therapeutics,</p>	<p>W terapii raka nieresekcyjnego NPGS oraz nawrotów i przerzutów NPGS zaleca się:</p> <p><u>leczenie skojarzone:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ cisplatyna lub karboplatyna + 5-fluorouracyl (5-FU) + cetuksymab (oprócz raka nosodardła)</li> <li>○ cisplatyna lub karboplatyna + docetaksel lub paklitaksel</li> <li>○ cisplatyna + cetuksymab (oprócz raka nosodardła)</li> <li>○ cisplatyna + 5-FU</li> <li>○ cisplatyna lub karboplatyna + docetaksel lub paklitaksel + cetuksymab (oprócz raka nosodardła)</li> <li>○ karboplatyna + cetuksymab</li> <li>○ cisplatyna + gemcytabiną</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Clovis Oncology, Genomic Health, Inc., Kyowa Hakko Kirin, Jazz Pharmaceuticals, Novartis Pharmaceuticals Corporation, NOVOCURE i Merck Co., Inc	<ul style="list-style-type: none"> <li>o gemcytabiną + winoreblina</li> </ul> <p><u>monoterapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o cisplatyna</li> <li>o karboplatyna</li> <li>o paklitaksel</li> <li>o docetaksel</li> <li>o 5-FU</li> <li>o metotreksat</li> <li>o cetuksymab (nie w raku nosogardła)</li> <li>o gemcytabina</li> <li>o kapecytabina</li> <li>o afatynib (w nowotworach nie obejmujących nosogardła, jeśli progresja nastąpiła po lub w trakcie CH zawierającej platynę) [2B]</li> <li>o <b>niwolumab</b> (w nowotworach nie obejmujących nosogardła, jeśli progresja nastąpiła po lub w trakcie CH zawierającej platynę) [1]</li> <li>o pembrolizumab (w nowotworach nie obejmujących nosogardła, jeśli progresja nastąpiła po lub w trakcie CH zawierającej platynę) [2A]</li> </ul> <p><u>Siła zaleceń:</u></p> <p>1 – <i>jednogłośny konsensus zalecający interwencję (w oparciu o wysokiej jakości dowody)</i></p> <p>2 A – <i>jednogłośny konsensus zalecający interwencję (w oparciu dowody niższej jakości niż 1)</i></p> <p>2 B – <i>konsensus zalecający interwencję oparty o dowody słabszej jakości</i></p>
<p><b>UKNMG 2016 (Wielka Brytania)</b></p> <p>konflikt interesów: dwoje z czworga autorów zadeklarowało konflikt interesów</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CH stanowi standardowe leczenie lokalnie zaawansowanego NPGS.</li> <li>• Przy odległych przerzutach zwykle zaleca się chemioterapię (CH) jako najlepszą terapię podtrzymującą w celu poprawy stanu pacjenta, jednak brakuje dowodów na istotny wpływ CH na wydłużenie przeżycia.</li> <li>• CH powinno się stosować tylko u pacjentów w stanie fizycznym pozwalającym na jej zastosowanie, u których potencjalne korzyści przewyższają ryzyko powikłań po CH.</li> <li>• Najczęściej stosowane są cisplatyna lub karboplatyna w skojarzeniu z 5-fluorouracylem, badane jest także skojarzenie cisplatyny z taksanami (paklitaksel i docetaksel).</li> <li>• Leczenie celowane, takie jak cetuksymab, może stanowić opcję terapeutyczną w zaawansowanych NPGS oraz w jego nawrocie lub przerzutach, jednak jego rola jest nadal badana.</li> </ul> <p>W wytycznych <b>nie odnaleziono</b> informacji na temat zastosowania <b>niwolumabu</b> w ocenianym wskazaniu.</p> <p><i>Brak informacji o sile zaleceń i poziomie dowodów</i></p>
<p><b>ESMO 2010 (Europa)</b></p> <p>konflikt interesów: stwierdzono</p>	<p>U większości pacjentów z nawrotem lokalnym lub regionalnym oraz z przerzutami leczeniem z wyboru jest klasyczna chemioterapia paliatywna:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o U osób w dobrej kondycji leczeniem pierwszej linii jest cetuksymab w skojarzeniu z cisplatyną lub karboplatyną z 5-fluorouracylem [II, A]</li> <li>o U osób, u których prognozuje się niską tolerancję na chemioterapię złożoną stosuje się monoterapię</li> <li>o Akceptowalną alternatywą dla CH jest podawanie metotreksatu raz w tygodniu [I, A]</li> <li>o Zwrócono uwagę, że brak jest badań porównujących taksany i metotreksat w monoterapii w związku z czym stwierdzenie, że taksany są skuteczne w nawrocie NPGS jest utrudnione.</li> </ul> <p><u>Poziomy dowodów:</u></p> <p><i>I - Dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby; dobra jakość metodologiczna (niski potencjał błędów) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności</i></p> <p><i>II - Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędów (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy tych badań lub badań z wykazaną heterogenicznością</i></p> <p><i>III - Prospektywne badania kohortowe</i></p> <p><i>IV - Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</i></p> <p><i>V - Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów</i></p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p><i>A - Silne dowody na skuteczność przy istotnej korzyści klinicznej, zdecydowanie zalecane</i></p> <p><i>B - Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonym obrazem klinicznym korzyści, ogólnie zalecane</i></p> <p><i>C - Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem</i></p> <p><i>D - Umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnym wynikom, generalnie niezalecane</i></p> <p><i>E - Mocne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnym wynikom, zdecydowanie niezalecane</i></p>

Skróty: PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, RTH – radioterapia, NCCN - National Comprehensive Cancer Network, UKNMG – United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines, ESMO – European Society for Medical Oncology, CH – chemioterapia, NPGS – nowotwór płaskonabłonkowy głowy i szyi, 5-FU – 5-fluorouracyl.

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W toku pracy otrzymano 1 odpowiedź od eksperta klinicznego, jednak ze względu na zachodzący konflikt interesów nie została ona uwzględniona w niniejszej analizie.

## 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrov. poz. 2018.13) obecnie w leczeniu NPGS ze środków publicznych w Polsce refundowane są następujące substancje:

- Cetuksymab – w ramach programu lekowego B.59 - „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie”. Cetuksymab jest refundowany w 1 linii leczenia u pacjentów z przeciwwskazaniem do stosowania platyny, a więc w innej populacji pacjentów niż we wnioskowanym wskazaniu dla niwolumabu;
- Chemioterapia – w ramach katalogu chemioterapii dostępne są leki z grup: antymetabolitów (metotreksat), taksanów (docetaksel, paklitaksel), pochodnych platyny (cisplatyna, karboplatyna), analogów puryn (fluorouracyl), leków alkilujących (cyklofosfamid, dakarbazyna, ifosfamid), antracyklin (doksorubicyna), alkaloidów Vinca (winblastyna, winkrystyna, winorelbina). Wszystkie leki refundowane są w terapii nowotworów jamy ustnej oraz gardła, z kolei w leczeniu nowotworów krtani refundowane są wyłącznie metotreksat, paklitaksel, cisplatyna, fluorouracyl oraz ifosfamid.

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące substancji uwzględnionych przez wnioskodawcę w analizie klinicznej i stosowanych w ocenianym wskazaniu, tj. docetakselu i metotreksatu. Metotreksat dostępny jest w postaci roztworu do sporządzania infuzji oraz w formie tabletek, jednak w poniższej tabeli przedstawiono jedynie dane dla roztworu do iniekcji, ponieważ w analizowanym wskazaniu stosuje się wyłącznie tę postać leku.

**Tabela 10. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu**

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<b>1013.0, Docetaxelum</b>							
Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	5909990810987	71,28	74,84	74,84	bezpłatny	0,00
Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	5909990810994	147,96	155,36	155,36	bezpłatny	0,00
Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 7 ml	5909990811007	1474,29	1548,00	1548,00	bezpłatny	0,00
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 16 ml	5909990850280	475,20	498,96	498,96	bezpłatny	0,00
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	5909990777006	59,40	62,37	62,37	bezpłatny	0,00
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	5909990777020	237,60	249,48	249,48	bezpłatny	0,00
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	5909990994557	32,40	34,02	34,02	bezpłatny	0,00

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	5909990994564	129,60	136,08	136,08	bezpłatny	0,00
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	5909990994601	259,20	272,16	272,16	bezpłatny	0,00
Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	5909990810987	71,28	74,84	74,84	bezpłatny	0,00
Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	5909990810994	147,96	155,36	155,36	bezpłatny	0,00
Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 7 ml	5909990811007	1474,29	1548,00	1548,00	bezpłatny	0,00
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 16 ml	5909990850280	475,20	498,96	498,96	bezpłatny	0,00
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	5909990777006	59,40	62,37	62,37	bezpłatny	0,00
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	5909990777020	237,60	249,48	249,48	bezpłatny	0,00
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	5909990994557	32,40	34,02	34,02	bezpłatny	0,00
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	5909990994564	129,60	136,08	136,08	bezpłatny	0,00
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	5909990994601	259,20	272,16	272,16	bezpłatny	0,00
<b>1028.2, Methotrexatum inj.</b>							
Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990333936	378,00	396,90	396,90	bezpłatny	0,00

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla preparatu Opdivo wskazał klasyczną chemioterapię paliatywną. W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz Agencji.



**Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru**

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>Chemioterapia paliatywna wybierana przez lekarza prowadzącego spośród następujących opcji stosowanych w monoterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• metotreksat</li> <li>• docetaksel</li> <li>• cetuksymab</li> </ul>	<p>Powołując się na brak ujednoczonych rekomendacji wskazujących jednoznacznie sposób postępowania po progresji lub nawrocie NPGS, wnioskodawca wskazał chemioterapię paliatywną jako właściwy komparator.</p>	<p>Analitycy nie zgłaszają uwag do uwzględnienia jako komparatora metotreksatu i docetakselu.</p> <p>Nieuzasadnione jest uwzględnienie jako komparatora cetuksymabu, ponieważ jego stosowanie ograniczone jest w leczeniu NPGS tylko do 1 linii leczenia. Terapia cetuksymabem dotyczy innej populacji pacjentów, ponieważ we wnioskowanym programie lekowym NIWO można stosować jedynie po wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny, a w PL dotyczącym zastosowania cetuksymabu w NPGS kryterium wykluczenia stanowi potwierdzenie u chorego obecności medycznych przeciwwskazań do jednoczesnej chemioradioterapii z udziałem cisplatyny.</p> <p>W opinii analityków jako komparator powinien zostać także uwzględniony paklitaksel.</p>

**Komentarz Agencji:**

Wnioskowany program lekowy umiejscawia stosowanie niwolumabu w II lub dalszej linii leczenia po niepowodzeniu chemioterapii zawierającej pochodne platyny.

W wytycznych polskich PTOK 2013 zaznaczono, że u większości chorych jedyną metodę leczenia stanowi chemioterapia. Odnalezione wytyczne kliniczne nie są jednak jednoznaczne co do substancji zalecanych na tym etapie terapii NPGS. Wśród rekomendowanych substancji znajdują się preparaty uwzględnione jako KCP (klasyczna chemioterapia paliatywna) w badaniu Checkmate 141, tj. docetaksel, metotreksat i cetuksymab. W związku z powyższym w opinii analityków zasadne jest uwzględnienie chemioterapii paliatywnej jako komparatora dla NIWO ocenianym wskazaniu.

Analitycy nie zgłaszają uwag do uwzględnienia jako składowe komparatora metotreksatu i docetakselu. Jednak w opinii Agencji niezasadne jest uwzględnienie jako komparatora cetuksymabu. Cetuksymab (preparat Erbitux) jest wprawdzie zarejestrowany do stosowania w NPGS w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w chorobie nawracającej i/lub z przerzutami oraz jest wymieniany przez rekomendacje kliniczne jako substancja stosowana w terapii NPGS. W Polsce jest on jednak refundowany w innej niż wnioskowane wskazanie populacji pacjentów, tj. w pierwszej linii leczenia, w przypadku obecności medycznych przeciwwskazań do jednoczesnej chemioradioterapii z udziałem cisplatyny. We wnioskowanym programie lekowym NIWO można stosować jedynie po wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny. W związku z powyższym uwzględnienie cetuksymabu jako składowej KCP obniża możliwość odniesienia wyników badania Checkmate 141 do rzeczywistej praktyki klinicznej w Polsce.

W analizie nie uwzględniono jako komparatora paklitakselu, który jest refundowany i zalecany przez wytyczne kliniczne (NCCN 2017, SEOM 2017) w ocenianym wskazaniu.

. Został on również wskazany w rekomendacji NICE 2017 jako alternatywny w stosunku do docetakselu taksan stosowany w leczeniu NPGS. W rekomendacji NICE 2017 wskazano, że mimo braku dowodów porównujących skuteczność docetakselu i paklitakselu wg. ekspertów klinicznych lekiem z wyboru w NPGS, który uległ progresji po lub w trakcie leczenia pochodnymi platyny i podstawowym komparatorem jest docetaksel. Metotreksat jest natomiast stosowany u pacjentów z gorszym stanem sprawności lub u pacjentów, którzy otrzymywali uprzednio taksan. Po uwagach Agencji, na etapie sprawdzania zgodności z wymaganiami minimalnymi wnioskodawca odmówił jednak uwzględnienia paklitakselu

. Jednak z danych NFZ wynika, że w ocenianym wskazaniu paklitaksel jest stosowany częściej niż metotreksat, który był jednym z preparatów uwzględnionych jako chemioterapia paliatywna w badaniu Checkmate 141. Dane uzyskane od NFZ należy jednak interpretować z ostrożnością, ze względu na trudności w szacowaniu populacji wynikającą z zawyżenia populacji ze względu na powtarzanie się pacjentów w ramach poszczególnych wskazań oraz uzyskania danych zarówno o pacjentach z rozpoznaniem głównym jak i współistniejącym, a także danych o chorych leczonych w ramach wszystkich linii leczenia, nie zaś jedynie w II i kolejnych liniach (szerzej opisane w rozdziale 3.3).

Mimo braku badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu z paklitakselem, w opinii analityków zasadne byłoby również przedstawienie podsumowania wyników badań dla paklitakselu.

Spośród immunotrapiętyków wskazywany jest także pembrolizumab, jednak rekomendacje kliniczne dla tego leku oparte są o dowody niższej jakości niż dla niwolumabu. Pembrolizumab nie jest także objęty w Polsce refundacją w ocenianym wskazaniu, w związku z czym nie byłby zasadnym komparatorem dla NIWO.

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii niwolumabem w porównaniu z klasyczną chemioterapią paliatywną u dorosłych pacjentów z potwierdzonym histologicznie nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej, gardła lub krtani, który uległ progresji po lub w trakcie leczenia opartego na pochodnych platyny.

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z potwierdzonym histologicznie nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej, gardła lub krtani, który uległ progresji po lub w trakcie leczenia opartego na pochodnych platyny.	Badania rekrutujące pacjentów wcześniej nieleczonych.	W kryteriach włączenia względem zapisów w programie lekowym nie uwzględniono [redacted], jednak w odnalezionym badaniu wspomniane kryterium było uwzględnione i u większości pacjentów zarówno w grupie NIWO, jak i KCP u większości chorych [redacted].
Interwencja	Niwolumab (Opdivo) podawany dożylnie w dawce 3 mg/kg m.c. co 2 tygodnie.	Badania, w których niwolumab podawano w dawce niezgodnej z ChPL.	Kryterium włączenia zgodne z ChPL Opdivo.
Komparatory	Klasyczna chemioterapia paliatywna (KCP) dobowana według decyzji lekarza	Nie podano.	Brak uwag.
Punkty końcowe	<p><u>Analiza skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Przeżycie całkowite (OS),</li> <li>Przeżycie wolne od progresji (PFS),</li> <li>Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR),</li> <li>Odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie (CR),</li> <li>Odsetek pacjentów z częściową odpowiedzią na leczenie (PR),</li> <li>Odsetek pacjentów ze stabilną chorobą (SD),</li> <li>Odsetek pacjentów z progresją (PD),</li> <li>Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie,</li> <li>Czas trwania odpowiedzi na leczenie,</li> <li>Kontynuacja terapii,</li> <li>Jakość życia (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&amp;N35, EQ-5D-3L).</li> </ul> <p><u>Analiza bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Działania niepożądane ogółem,</li> <li>Ciężkie działania niepożądane</li> <li>Działania niepożądane związane z leczeniem,</li> <li>Działania niepożądane w 3. lub 4. stopniu nasilenia,</li> <li>Działania niepożądane prowadzące</li> </ul>	Nie podano.	Oceniano istotne klinicznie punkty końcowe.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	do utraty z badania, <ul style="list-style-type: none"> <li>Działania niepożądane z podziałem na poszczególne zdarzenia.</li> </ul>		
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>Randomizowane badania kliniczne,</li> <li>Przeglądy systematyczne i metaanalizy.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przeglądy niesystematyczne, prace pogładowe,</li> <li>Badania nierandomizowane i opisowe,</li> <li>Prace dostępne wyłącznie w postaci doniesień konferencyjnych,</li> <li>Prace ukierunkowane wyłącznie na ocenę wyników badań laboratoryjnych.</li> </ul>	Brak uwag.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim,</li> <li>Publ kacje dostępne w postaci pełnotekstowej,</li> <li>Badania prowadzone na ludziach.</li> </ul>	Nie podano.	Brak uwag.

Skróty: NIWO - niwolumab, OS - przeżycie całkowite, PFS - przeżycie bez progresji choroby, ORR - obiektywna odpowiedź na leczenie, TK - tomografia komputerowa

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, dokonano przeszukania baz Medline via Pubmed, EMBASE, Biomed Central via PubMed, Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination (CRD), rejestrów badań klinicznych (<http://www.clinicaltrials.gov>, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), a także stron internetowych wybranych agencji rządowych (FDA, EMA, URPL, MHRA, TGA), towarzystw i organizacji onkologicznych (PTOK, ESMO, NCCN, UKNMG, SEOM) oraz stronę internetową producenta leku. Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 28 września 2017 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz kryteriów włączenia i wykluczenia opisanych powyżej.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline via Pubmed, EMBASE i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej technologii i wskazania. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 22 lutego 2018 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją Checkmate 141 porównujące efektywność kliniczną niwolumabu w porównaniu z klasyczną chemioterapią paliatywną obejmującą metotreksat, cetuksymab i docetaksel.

## 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka badania włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe*
<b>Checkmate 141</b> (Ferris 2016) <u>Źródło finansowania:</u> Bristol-Myers Squibb	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, badanie III fazy prowadzone w schemacie otwartym, hipoteza: <i>superiority</i></p> <p><u>Interwencja:</u></p> <p>Grupa NIWO: NIWO 3 mg/kg m.c. infuzja co 2 tygodnie.</p> <p>Grupa KCP: infuzja raz na tydzień do wyboru spośród:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX 40-60 mg/m<sup>2</sup> p.c., lub</li> <li>- DOC 30-40 mg/m<sup>2</sup> p.c., lub</li> <li>- CET pierwsza dawka 400 mg/m<sup>2</sup> p.c. Kolejne 250 mg/m<sup>2</sup> p.c.</li> </ul> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 18 miesięcy (dane opublikowane w Ferris 2016)</li> <li>• 27 miesięcy (abstrakt Gillson 2017 i EPAR)</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥18 lat i stan w skali sprawności Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0-1,</li> <li>• histologicznie potwierdzony nawrotowy lub przerzutowy rak głowy lub szyi (jamy ustnej, gardła, krtani) pochodzenia nabłonkowego, w stopniu zaawansowania 3/4., niepodatny na terapię miejscową (chirurgia lub radioterapia (RT) z lub bez chemioterapii),</li> <li>• możliwy do określenia status HPV dla nowotworu w ustnej części gardła (p16+/p16-),</li> <li>• progresja lub wznowa guza w ciągu 6 miesięcy od ostatniej dawki leczenia platyną jako adjuwant lub stosowaną w pierwszej linii leczenia (w nawrocie guza bądź w przerzutach),</li> <li>• możliwość zbadania zmian mierzalnych wg kryteriów RECIST 1.1 za pomocą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego,</li> <li>• możliwość oznaczenia ekspresji PD-L1,</li> <li>• wcześniejsza RT radykalna zakończona na 4 tyg. przed podaniem badanego leku, RT paliatywna na 2 tygodnie przed randomizacją,</li> <li>• terapia immunosupresantami zakończona na 2 tygodnie przed rozpoczęciem udziału w badaniu,</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aktywne przerzuty do mózgu lub opon mózgowych,</li> <li>• histologicznie potwierdzony nawrót lub przerzuty do nosowej części gardła i ślinianek lub nowotwór pochodzenia nienabłonkowego,</li> <li>• poważne lub niekontrolowane choroby towarzyszące,</li> <li>• nowotwór złośliwy w ciągu ostatnich 3 lat (z wyjątkiem miejscowych nowotworów, które zostały wyleczone),</li> <li>• Aktywna lub podejrzewana choroba autoimmunologiczna (za wyjątkiem bielactwa, cukrzycy typu I, resztkowej niedoczynności tarczycy wymagającej wyłącznie leczenia hormonalnego, łuszczycy niewymagającej leczenia systemowego lub stanów które nie powinny się objawiać bez zewnętrznych aktywatorów),</li> <li>• pacjenci wymagający leczenia systemowego kortykosteroidami lub innymi immunosupresantami na 12 dni przed rozpoczęciem badania,</li> <li>• wcześniejsza terapia anty-PD-1 anty-PD-L1, anty-PD-L2, anty-CTLA-4 lub innymi przeciwciałami lub lekami wpływającymi na kostymulację komórek T lub szlaki punktów kontroli immunologicznej,</li> <li>• chemioterapia, radioterapia, stosowanie leków biologicznych lub eksperymentalnych w ciągu 28 dni przed rozpoczęciem badania,</li> <li>• Pozytywny wynik testu na HBV, HCV, HIV lub AIDS w wywiadzie,</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Grupa NIWO: 240</p> <p>Grupa KCP: 121</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeżycie całkowite (OS),</li> </ul> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeżycie bez progresji choroby (PFS)</li> <li>• Najlepsza odpowiedź na leczenie</li> <li>• Jakość życia</li> <li>• Kontynuacja i przerwanie terapii</li> <li>• Bezpieczeństwo.</li> </ul>

\*Wyniki skuteczności analizowano zgodnie z intencją leczenia (ITT), natomiast w analizie bezpieczeństwa zastosowano zmodyfikowaną analizę ITT, uwzględniającą pacjentów, którzy otrzymali ≥1 dawkę leku.

Skróty: NIWO – niwolumab, KCP – klasyczna chemioterapia paliatywna, DOC – docetaksel, MTX – metotreksat, CET – cetuksymab, EPAR – Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (ang. European Public Assessment Report), ECOG – skala oceny sprawności pacjenta onkologicznego, RT – radioterapia, OS – przeżycie całkowite, PFS – przeżycie bez progresji choroby,

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania znajduje się w rozdziale 6.1 AKL wnioskodawcy.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badań uwzględnionych w analizie klinicznej w skali Jadada oraz za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration służącego do oceny ryzyka błędu w randomizowanych badaniach klinicznych.

Według wnioskodawcy ryzyko popełnienia błędu w badaniu Checkmate 141 zostało ocenione jako wysokie w domenie „zaślepienie oceny efektów” oraz „zaślepienie badaczy i pacjentów” dla II-rzędowych punktów końcowych. W zakresie wspomnianych domen ryzyko dla I-rzędowego punktu końcowego, tj. przeżycia całkowitego, ryzyko popełnienia błędu wnioskodawca uznał za niskie. Założenie to uargumentowano faktem, że badanie ukierunkowano na ocenę całkowitego przeżycia, które jest punktem końcowym o charakterze obiektywnym, wolnym od efektu placebo. Uznano zatem, iż brak zaślepienia interwencji oraz oceny wyników w przypadku tego punktu nie wpływa na ryzyko popełnienia błędu systematycznego. Z kolei dla punktów drugorzędowych (PFS, punkty oceniane przez pacjenta, jakość życia, działania niepożądane) o bardziej subiektywnym charakterze oceny uznano, że brak zaślepienia jest związany z wysokim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego. Analitycy nie zgłaszają zastrzeżeń do powyższej oceny wnioskodawcy. Ryzyko popełnienia błędu randomizacji oraz ukrycia kodu alokacji uznano za niskie, ponieważ w protokole badania zaznaczono, że randomizację przeprowadzono komputerowo (metodą permutowanych bloków ze stratyfikacją), w celu alokacji używając systemu zapowiedzi głosowych. Ryzyko błędu w zakresie kompletności danych wnioskodawca uznał za niskie ze względu na przedstawienie utraty pacjentów z badania i opis wykonania analizy ITT w zakresie skuteczności i mITT w zakresie bezpieczeństwa. Ryzyko selektywnego raportowania wyników oceniono jako niskie, ponieważ przedstawiono pełne dane w zakresie ocenianych punktów końcowych. Analitycy nie zgłaszają zastrzeżeń do wykonanej przez wnioskodawcę oceny jakości badań.

Ocenę badania metodą Cochrane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 14. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane Collaboration**

Oceniany element	Checkmate 141
Metoda randomizacji	Niskie
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Niskie dla I-rzędowego punktu Wysokie dla punktów II-rzędowych
Zaślepienie oceny efektów	Niskie dla I-rzędowego punktu Wysokie dla punktów II-rzędowych
Niekompletne dane nt. efektów	Niskie
Selektywne raportowanie	Niskie

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- Brak zaślepienia badania CheckMate 141 – wnioskodawca zwrócił jednak uwagę, że brak zaślepienia był nieunikniony ze względu na różnice dotyczące sposobu dawkowania ocenianych technologii oraz ich podawania, do czego analitycy nie zgłaszają zastrzeżeń;
- W badaniu związek działań niepożądanych z przyjmowanym leczeniem oceniany był przez badaczy, przy czym nie odnaleziono informacji odnośnie sposobu oceny tego związku.

#### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Znaczne zmniejszenie liczebności grup w ocenie jakości życia w związku z utratą pacjentów z badania (w 9. tygodniu obserwacji dla skali EORTC QLQ-C30 w grupie NIWO i KCP liczba pacjentów wynosiła odpowiednio 104 i 36 osób, a w 21. – 48 i 7 osób, a dla EORTC QLQ-H&N35 w 9. tygodniu 13 i 35 osób, a w 21. – 48 i 7 osób), w związku z czym analiza jakości życia w najdłuższym okresie obserwacji była przeprowadzona na danych uzyskanych od ograniczonej liczebności pacjentów i jej wyniki należy interpretować z ostrożnością.

#### 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

##### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- Wnioskodawca zwrócił uwagę, że analizę przeżycia wolnego od progresji przeprowadzono w oparciu o kryteria progresji guza (RECIST), które nie były w pełni adekwatne do oceny technologii immuno-onkologicznych. Działanie tego rodzaju leków prowadzi bowiem do wzmożonej odpowiedzi immunologicznej w obrębie guza, prowadzącej do naciekania tkanek nowotworowych przez komórki układu odpornościowego, co w badaniach obrazowych może zostać mylnie zinterpretowane jako powiększenie się guza.
- Zwrócono uwagę, że interwencje stosowane w ramach klasycznej chemioterapii paliatywnej w badaniu CheckMate 141 mogą nie w pełni odzwierciedlać praktyki klinicznej w Polsce w populacji docelowej, jednak w przedmiotowym wskazaniu brak jest jednolitych standardów postępowania medycznego, a żadna z dotychczas rekomendowanych terapii nie posiada udowodnionej skuteczności w odniesieniu do poprawy przeżycia całkowitego. W opinii analityków uwzględnienie cetuksymabu, którego refundacja jest ograniczona w Polsce do 1 linii leczenia NPGS w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie, podczas gdy wnioskowane wskazanie nie obejmuje pierwszej linii leczenia, skutkuje brakiem zgodności z polską praktyką kliniczną.

##### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Nie przedstawiono wyników w zakresie skuteczności w zależności od tego, którą linię w terapii stanowiło leczenie niwolumabem – wnioskowane wskazanie obejmuje 2 i dalsze linie leczenia pacjentów z NPGS, w związku z czym informacja o skuteczności leczenia, w zależności od liczby wcześniej stosowanych terapii mogłaby być istotna dla decydenta.
- Nie przedstawiono wyników w zależności od poziomu ekspresji PD-L1. Potwierdzenie zasadności przedstawienia tych informacji stanowią wytyczne hiszpańskie SEOM 2017, w których przy rekomendacji immunoterapii (niwolumabu i pembrolizumabu) wspomniano, że największą skuteczność leczenia obserwuje się w nowotworach wykazujących ekspresję PD-L1.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Poniżej przedstawiono wyniki randomizowanego badania Checkmate 141 dla populacji docelowej na podstawie opublikowanego badania Ferris 2016. Dodatkowo przedstawiono także dane na podstawie abstraktu Gillison 2017, prezentującego wyniki w dłuższym horyzoncie czasowym. Przedstawiono zarówno wyniki w krótszym, jak i dłuższym czasie obserwacji, ponieważ wyniki uzyskane w dłuższym okresie pochodziły jedynie z abstraktu, będącego dowodem naukowym o ograniczonej jakości.

Pogrubięciem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

##### Przeżycie całkowite

W okresie obserwacji ok. 18 miesięcy analiza przeżycia wykazała ok. 30% redukcję ryzyka zgonu w populacji pacjentów leczonych NIWO w stosunku do klasycznej chemioterapii. Wynik był istotny statystycznie, a w dłuższym okresie obserwacji istotna statystycznie przewaga NIWO nad KCP była nadal obserwowana. W dłuższym okresie obserwacji w grupie NIWO obserwowano niewielki wzrost (o ok. 0,2 miesiąca) w medianie OS w porównaniu z danymi dla 18-miesięcznej obserwacji, podczas gdy w grupie KCP nie obserwowano zmian w zakresie przeżycia całkowitego.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności - przeżycie całkowite (OS)

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

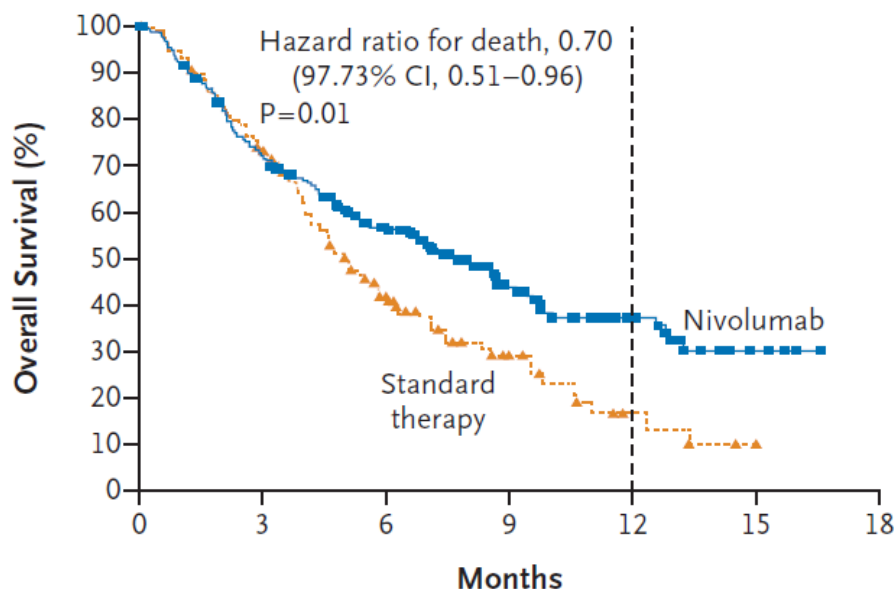
Punkt końcowy	Czas obserwacji [mies.]	NIWO		KCP		Różnica median [mies.]	HR* (95% CI) p
		Mediana [mies.] (95% CI)	N	Mediana [mies.] (95% CI)	N		
	ok. 27	7,7 (5,7; 8,8)		5,1 (4,0; 6,2)		2,6	<b>0,71 (0,55; 0,90)</b> <b>p=0,005**</b>

\*wyniki pochodzą z publikacji bez możliwości weryfikacji

\*\*dane opublikowane jedynie w postaci abstraktu

Skróty: NIWO – niwolumab, KCP – klasyczna chemioterapia paliatywna

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



#### No. at Risk

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

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

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności - ryzyko zgonu

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

\*wartość p stanowi obliczenie własne Agencji

Skróty: NIWO – niwolumab, KCP – klasyczna chemioterapia paliatywna

#### Jakość życia

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

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



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

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

#### EORTC QLQ C30

Jako istotną klinicznie zmianę uznano zmianę o 10 punktów. W przypadku domen dotyczących funkcjonowania i stanu ogólnego dodatnie wartości oznaczają poprawę, w przypadku pozostałych parametrów wartości dodatnie oznaczają pogorszenie/nasilenie objawów. Wyjściowe oceny jakości życia we wszystkich domenach kwestionariusza EORTC QLQ C30 były porównywalne dla grup.

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

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

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

**Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności - ocena jakości życia EORTC QLQ C30**

Parametr	Czas obserwacji [tyg.]	NIWO N=48 Średnia zmiana (SD)	KCP N=7 Średnia zmiana (SD)	WMD (95% CI) p*
<b>Funkcjonowanie fizyczne**</b>	21	3,4 (11,5)	<b>-11,4 (15,7)</b>	<b>14,80 (2,72; 26,88)</b> p=0,002
<b>Funkcjonowanie w rolach życiowych**</b>		5,6 (21,4)	2,4 (24,4)	3,20 (-15,86; 22,26) p=0,743
<b>Funkcjonowanie emocjonalne**</b>		1,1 (15,1)	<b>-14,3 (20,8)</b>	15,40 (-0,59; 31,39) p=0,065
<b>Funkcjonowanie poznawcze**</b>		0,4 (18,1)	-7,1 (21,2)	7,50 (-9,02; 24,02) p=0,378
<b>Funkcjonowanie społeczne**</b>		9,8 (20,8)	<b>-28,6 (23,0)</b>	<b>38,40 (20,37; 56,43)</b> p=0,000
<b>Stan ogólny**</b>		0,6 (26,9)	-1,2 (24,3)	1,80 (-17,74; 21,34) p=0,857

Parametr	Czas obserwacji [tyg.]	NIWO N=48 Średnia zmiana (SD)	KCP N=7 Średnia zmiana (SD)	WMD (95% CI) p*
Trudności finansowe <sup>^</sup>		0,9 (24,8)	-9,5 (16,3)	10,40 (-3,57; 24,37) p=0,150
Zmęczenie <sup>^</sup>		-4,0 (19,0)	6,3 (21,1)	-10,30 (-26,83; 6,23) p=0,227
Nudności i wymioty <sup>^</sup>		1,7 (13,7)	-2,4 (6,3)	4,10 (-1,97; 10,17) p=0,191
Ból <sup>^</sup>		-9,0 (25,6)	-2,4 (24,4)	-6,6 (-26,79; 13,59) p=0,522
Duszność <sup>^</sup>		0,0 (21,6)	<b>14,3 (26,2)</b>	-14,30 (-34,65; 6,05) p=0,174
Bezsennaść <sup>^</sup>		-2,6 (26,9)	9,5 (25,2)	-12,10 (-32,26; 8,06) p=0,245
Spadek apetytu <sup>^</sup>		-3,4 (32,3)	9,5 (41,8)	-12,90 (-45,19; 19,39) p=0,437
Zaparcia <sup>^</sup>		-8,5 (29,3)	4,8 (12,6)	<b>-13,30 (-25,78; -0,82)</b> <b>p=0,042</b>
Biegunka <sup>^</sup>		1,7 (15,2)	0,0 (0,0)	1,70 (-2,60; 6,00) p=0,442

\*wartość p stanowi obliczenie własne Agencji

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

<sup>^</sup>ujemne wartości zmian oznaczają poprawę wyników, a dodatnie pogorszenie

Skróty: NIWO – niwolumab, KCP – klasyczna chemioterapia paliatywna

### EORTC QLQ-H&N35

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

W 21 tygodniu w grupie NIWO zaobserwowano istotne klinicznie pogorszenie w porównaniu do stanu wyjściowego w zakresie suchości jamy ustnej, z kolei poprawę odnotowano w domenach obejmujących stosowanie leków przeciwbólowych i spadku masy ciała w związku z leczeniem. Zarówno w 9., jak i 15. tygodniu w grupie NIWO obserwowano istotną klinicznie poprawę jakości życia w związku z koniecznością stosowania leków przeciwbólowych, a w 15. tygodniu także związaną z utratą masy ciała. Z kolei również w 9., jak i 15. tygodniu obserwowano zmniejszenie jakości życia związane ze wzrostem wagi.

W 21 tygodniu obserwacji NIWO wykazywał istotną statystycznie przewagę nad KCP w domenach oceniających ból, zaburzenia sensoryczne i problemy w kontaktach towarzyskich. Z kolei w domenach oceniających trudności z otwarciem ust oraz suchością w jamie ustnej w grupie NIWO wyniki były istotnie statystycznie gorsze niż w KCP. W 9 tygodniu NIWO istotnie statystycznie dominował nad KCP w zakresie 4 domen (ból, zaburzenia sensoryczne, poczucie bycia chorym i konieczności stosowania suplementów odżywczych), a w 15. tygodniu w 8 domenach (ból, zaburzenia sensoryczne, trudności z kontaktami towarzyskimi, gęsta ślina, poczucie bycia chorym, stosowanie leków przeciwbólowych, utrata wagi).

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności - ocena jakości życia EORTC QLQ-H&N35

Parametr	Czas obserwacji [tyg]	NIWO N=47 Średnia zmiana (SD)	KCP N=7 Średnia zmiana (SD)	WMD (95% CI) p*
Ból	21	-7,1 (14,7)	<b>12,3 (21,9)</b>	<b>-19,40 (-36,16; -2,64)</b> <b>p=0,027</b>

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

\*wartość p stanowi obliczenie własne Agencji

Skróty: NIWO – niwolumab, KCP – klasyczna chemioterapia paliatywna

#### EQ-5D-3L

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

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

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

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

**Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności - ocena jakości życia EQ-5D-3L-VAS**

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

\*wartość p stanowi obliczenie własne Agencji

Skróty: NIWO – niwolumab, KCP – klasyczna chemioterapia paliatywna

**Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności - ocena jakości życia EQ-5D-3L**

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

\*wartość p stanowi obliczenie własne Agencji

Skróty: NIWO – niwolumab, KCP – klasyczna chemioterapia paliatywna

### Pozostałe punkty końcowe

#### Przeżycie bez progresji choroby

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

**Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności - przeżycie bez progresji choroby (PFS)**

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

\*wyniki pochodzą z publikacji bez możliwości weryfikacji

\*\*dane opublikowane jedynie w postaci abstraktu

Skróty: NIWO – niwolumab, KCP – klasyczna chemioterapia paliatywna

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

**Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności - ryzyko progresji lub zgonu**

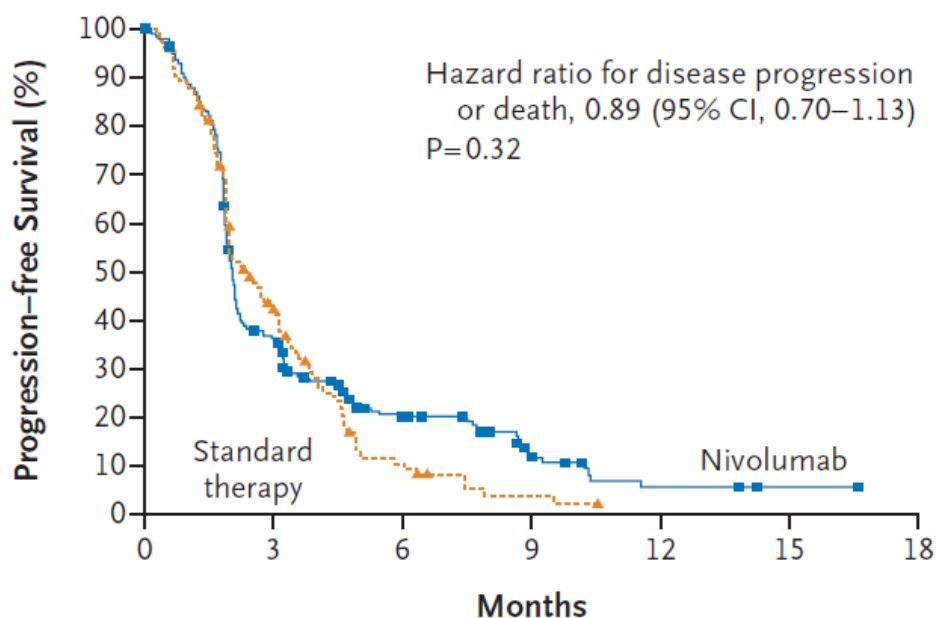
Punkt końcowy	Czas obserwacji [mies.]	NIWO n/N (%)	KCP n/N (%)	RR (95% CI), p*
Ryzyko progresji lub zgonu	ok. 18	190/240 (79)	103/121 (85)	0,93 (0,84;1,03) p=0,150
	ok. 27	204/240 (85)	104/121 (86)	0,99 (0,90; 1,08) p=0,808**

\*wartość p stanowi obliczenie własne Agencji

\*\*dane opublikowane jedynie w postaci abstraktu

Skróty: NIWO – niwolumab, KCP – klasyczna chemioterapia paliatywna

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



**No. at Risk**

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

**Odpowiedź na leczenie według kryteriów RECIST**

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

**Tabela 23. Kategorie odpowiedzi zgodnie z kryteriami RECIST**

Kategoria odpowiedzi	Ocena sumy wymiarów zmian mierzalnych
<b>Ocena na podstawie zmian mierzalnych</b>	
<b>Całkowita odpowiedź (CR)</b>	Ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych i wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10 mm

Kategoria odpowiedzi	Ocena sumy wymiarów zmian mierzalnych
<b>Częściowa odpowiedź (PR)</b>	Zmniejszenie sumy wymiarów o przynajmniej 30% w porównaniu z badaniem wyjściowym
<b>Stabilizacja choroby (SD)</b>	Zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów częściowej odpowiedzi lub progresji choroby
<b>Progresja choroby (PD)</b>	Zwiększenie sumy wymiarów o przynajmniej 20% i minimum 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub wystąpienie nowej zmiany
Ocena na podstawie zmian niemierzalnych	
<b>Całkowita odpowiedź (CR)</b>	Ustąpienie wszystkich zmian niemierzalnych. Wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10 mm. Normalizacja markerów nowotworowych, gdy w ocenie odpowiedzi uwzględnia się stężenia markerów nowotworowych
<b>Progresja choroby (PD)</b>	Wystąpienie nowej zmiany lub jednoznaczne zwiększenie zmian niemierzalnych
<b>Nie całkowita odpowiedź i nie progresja (n-CR n-PD)</b>	Obecność zmian niemierzalnych i/lub utrzymywanie się podwyższonych stężeń markerów przeciwnowotworowych, gdy w ocenie odpowiedzi uwzględnia się stężenia markerów przeciwnowotworowych

Tabela 24. Ocena ogólna odpowiedzi na leczenie w skali RECIST

Ogólna odpowiedź	Zmiany mierzalne	Zmiany niemierzalne	Nowa zmiana
<b>Całkowita odpowiedź (CR)</b>	CR	CR	Nie
<b>Częściowa odpowiedź (PR)</b>	CR lub PR	n-CR n-PD	Nie
	PR	n-PD	Nie
<b>Stabilizacja choroby (SD)</b>	SD	n-PD	Nie
<b>Progresja choroby (PD)</b>	PD	Każda odpowiedź	Tak lub nie
	Każda odpowiedź	PD	Tak lub nie
	Każda odpowiedź	Każda odpowiedź	tak

Skróty: całkowita odpowiedź (CR), częściowa odpowiedź (PR), stabilizacja choroby (SD), progresja choroby (PD)

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

Tabela 25. Wyniki analizy skuteczności – najlepsza odpowiedź na leczenie

Punkt końcowy	Czas obserwacji [mies.]	NIWO	KCP	OR/RR* (95% CI)	NNT (95%CI)
		n/N (%)	n/N (%)		
<b>Odpowiedź obiektywna**</b>	Ok. 27	32/240 (13)	7/121 (6)	<b>2,51 (1,07; 5,86)</b> p=0,034	<b>14 (8; 64)</b>
<b>Odpowiedź całkowita</b>		6/240 (3)	1/121 (1)	3,08 (0,37; 25,85) p=0,301	-
<b>Odpowiedź częściowa</b>		26/240 (11)	6/121 (5)	2,33 (0,93; 5,82) p=0,071	-
<b>Stabilna choroba</b>		55/240 (23)	43/121 (36)	<b>0,54 (0,33; 0,87)</b> p=0,011	<b>8 (5; 39)</b>
<b>Progresja choroby</b>		100/240 (42)	42/121 (35)	1,2 (0,90; 1,60) p=0,212	-

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

\*\*odpowiedź obiektywna stanowiła sumę odpowiedzi całkowitych i częściowych

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie czasu potrzebnego do uzyskania odpowiedzi na leczenie. Mediana (95% CI) dla NIWO wyniosła 2,1 miesiąca (1,8-7,4), a dla KCP – 2,0 miesiąca

(1,9-4,6). Z kolei mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie NIWO wyniosła 9,7 miesiąca (5,6-nie osiągnięto górnej granicy CI), a dla KCP – 4,0 miesiąca (2,9-nie osiągnięto górnej granicy CI) i nie przedstawiono informacji o istotności statystycznej zaobserwowanej między grupami różnicy.

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wnioskodawca przedstawił w AKL wyniki analizy bezpieczeństwa w oparciu o najbardziej aktualne dane na podstawie raportu EMA (aktualne na dzień 20.09.2016 r., tj. obserwacja ok. 27 miesięczna) oraz na podstawie publikacji Ferris 2016 (okres obserwacji 18 miesięcy). W niniejszym raporcie przedstawiono jedynie wyniki w dłuższym okresie obserwacji.

Działania niepożądane raportowano w podziałach zależnych od stopnia nasilenia od 1-5 zgodnie z kryteriami CTC (ang. Common Toxicity Criteria):

- stopień 1 – łagodne
- stopień 2 – umiarkowane
- stopień 3 – silne
- stopień 4 – zagrażające życiu lub grożące niepełnosprawnością
- stopień 5 – zgon

W AWA przedstawiono jedynie dane na temat częstości występowania zdarzeń stopni 3-4 ( ) oraz 5.

#### Zgony

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

Tabela 26. Wyniki analizy bezpieczeństwa - zgony

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

\*wartość p stanowi obliczenie własne Agencji

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

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

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

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

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

Tabela 27. Wyniki analizy bezpieczeństwa - działania niepożądane uznane za związane z leczeniem

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

\*wartość p stanowi obliczenie własne Agencji

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

#### Zdarzenia i ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem

Zdarzenia niepożądane 3.-4. stopnia ogółem istotnie statystycznie rzadziej występowały w grupie NIWO niż w grupie KCP. Spośród najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia (występujących u ≥20% pacjentów) w NIWO vs KCP rzadziej występowały:

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

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

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

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

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



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

**Tabela 28. Wyniki analizy bezpieczeństwa - działania niepożądane ogółem**

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

\*wartość p stanowi obliczenie własne Agencji

Skróty: NIWO – niwolumab, KCP – klasyczna chemioterapia paliatywna

## 1.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.1.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dodatkowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa, które spełniałyby kryteria włączenia do analizy weryfikacyjnej.

### 4.2.1.4. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Informacje na podstawie ChPL Opdivo:

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

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

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL Opdivo:

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

W przypadku działań niepożądanych podejrzewanych o związek z układem immunologicznym należy przeprowadzić właściwą ocenę celem potwierdzenia etiologii lub wykluczenia innych przyczyn. Biorąc pod uwagę stopień nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie niwolumabu oraz zastosować kortykosteroidy. Jeśli zastosowano immunosupresję kortykosteroidami w celu leczenia działania niepożądanego, po wystąpieniu poprawy, należy rozpocząć stopniowe, trwające co najmniej 1 miesiąc,

zmniejszanie dawek tych leków. Szybkie zmniejszanie dawek może doprowadzić do nasilenia lub nawrotu działania niepożądanego. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo stosowania kortykosteroidów należy dołączyć leczenie immunosupresyjne inne niż kortykosteroidy.

Nie należy ponownie rozpoczynać leczenia niwolumabem, jeśli pacjent otrzymuje immunosupresyjne dawki kortykosteroidów lub inne leczenie immunosupresyjne. U pacjentów otrzymujących leczenie immunosupresyjne należy stosować profilaktykę antybiotykową w celu zapobiegania zakażeniom oportunistycznym.

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

Należy trwale przerwać stosowanie niwolumabu, w przypadku:

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

Należy wstrzymać podawanie dawek leków do czasu ustąpienia objawów i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów, w przypadku:

- zapalenia płuc stopnia 2.,
- biegunki lub zapalenia jelita grubego stopnia 2.,
- zapalenia wątroby pochodzenia immunologicznego (zwiększenia aktywności AspAT, AIAT lub bilirubiny całkowitej stopnia 2.),
- zapalenia nerek lub zaburzenia czynności nerek pochodzenia immunologicznego (zwiększenia stężenia kreatyniny stopnia 2. lub 3.),
- niedoczynności lub nadczynności tarczycy, niedoczynności przysadki stopnia 2. lub 3., niewydolności kory nadnerczy stopnia 2., cukrzycy stopnia 3
- wysypki stopnia 3.,
- innych działań niepożądanych stopnia 3. w przypadku ich pierwszego wystąpienia.

WHO:

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

**Tabela 29. Zestawienie liczby działań niepożądanych po zastosowaniu produktu leczniczego Opdivo wg WHO**

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	5243
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	3375
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	2790
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	2571
Urazy, zatrucia i pow. klania proceduralne	2000
Badania	1666
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1623
Zaburzenia układu nerwowego	1493

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zakażenia i zarażenia	1492
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	1339
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1220
Zaburzenia endokrynologiczne	1226
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	983
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	804
Zaburzenia serca	697
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	675
Zaburzenia naczyń	494
Chirurgiczne i medyczne zabiegi	383
Zaburzenia psychiczne	396
Choroby oczu	365
Zaburzenia układu immunologicznego	221
Zaburzenia ucha i błędnika	80
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	44
Kwestie związane z produktem	18
Funkcjonowanie społeczne	13
Choroby wrodzone, rodzinne i genetyczne	13
Zaburzenia w czasie ciąży, porodu i okresu okołoporodowego	10

Źródło: baza Vigibase (<http://www.vigiaccess.org/>), dostęp 09.03.2018

### URPL

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa na temat niwolumabu na stronach URPL.

### EMA

W dniu 26 stycznia 2018 r. na stronie EMA podano komunikat, iż firma Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG oficjalnie powiadomiła Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) o wycofaniu wniosku rozszerzającego stosowanie Opdivo o leczenie raka jelita grubego.

### FDA

W komunikacie bezpieczeństwa z 2016 r. odnaleziono ostrzeżenia związane ze stosowaniem Opdivo (w monoterapii lub w skojarzeniu z niwolumabem) obejmujące możliwość wystąpienia:

- zapalenia płuc o podłożu immunologicznym (definiowanym jako zapalenie wymagające użycia kortykosteroidów oraz brak alternatywnej etiologii), w tym przypadki śmiertelne,
- zapalenia jelita grubego o podłożu immunologicznym (definiowanym jako zapalenie wymagające użycia kortykosteroidów oraz brak alternatywnej etiologii), w tym ciężkie i zagrażające życiu epizody,
- zapalenia wątroby o podłożu immunologicznym (jako zapalenie wymagające użycia kortykosteroidów oraz brak alternatywnej etiologii),
- endokrynopatii o podłożu immunologicznym, w tym zapalenia przysadki mózgowej, niewydolności nadnerczy, niedoczynności i nadczynności tarczycy oraz cukrzycy typu 1,
- zapalenia nerek o podłożu immunologicznym (definiowane jako zaburzenie czynności nerek lub wzrost poziomu kreatyniny o nasileniu  $\geq 2$ . stopnia, wymagające stosowania kortykosteroidów i o braku alternatywnej etiologii),
- wysypki o podłożu immunologicznym, w tym zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna nekroliza naskórka,
- zapalenia mózgu o podłożu immunologicznym bez alternatywnej etiologii,
- innych zdarzeń o podłożu immunologicznym, w tym zapalenia błony naczyniowej oka, zapalenia tęczówki, zapalenia trzustki, niedowładu nerwów twarzowych i odwodzących, demielinizacji, polimialgii reumatycznej, neuropatii autoimmunologicznej, zespołu Guillaina-Barrégo, niedoczynności przysadki, zespołu ogólnoustrojowej reakcji zapalnej, nieżytu żołądka, zapalenia dwunastnicy, sarkoidozy,

histiocytarnego martwiczego zapalenia węzłów chłonnych (choroba Kikuchi-Fujimoto), zapalenia mięśni, zapalenia mięśnia sercowego, rabdomiolizy, zaburzeń motorycznych, zapalenia naczyń oraz zespołu mastocytarnego,

- ciężkich reakcji związanych z infuzją leku,
- powikłań, w tym przypadków śmiertelnych, u chorych po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych,
- uszkodzenia płodu, gdy niwolumab podawany jest kobietom ciężarnym (na podstawie badań na zwierzętach).

#### MHRA

Odnaleziono raport MHRA aktualny na dzień 31.08.2017 r. Podsumowujący zdarzenia niepożądane z raportu dotyczącego NIWO na podstawie żółtych kart. Informacje zawarte w raporcie przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 30. Informacje na temat działań niepożądanych z raportu MHRA**

Działanie niepożądane	Zdarzenia niepożądane	
	Wszystkie	Śmiertelne
Zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego	4	0
Zaburzenia serca	11	2
Zaburzenia endokrynologiczne	22	0
Zaburzenia oka	7	0
Zaburzenia żołądka i jelit	67	0
Zaburzenia ogólne i w miejscu podania	69	7
Zaburzenia wątrobowokomórkowe	17	0
Zaburzenia układu immunologicznego	6	0
Zakażenia i zarażenia	35	3
Urazy, zatrucia i komplikacje proceduralne	16	0
Badania diagnostyczne	26	0
Zaburzenia metaboliczne i odżywiania	19	0
Zaburzenia mięśniowe i tkanki łącznej	14	0
Nowotwory łagodne, złośliwe i o nieznannej etiologii (w tym cysty i polipy)	68	17
Zaburzenia układu nerwowego	40	1
Kwestie dotyczące produktu	1	0
Zaburzenia psychiczne	6	0
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	10	0
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	49	2
Zaburzenia skóry i tkanek podskórnych	26	0
Operacje i procedury medyczne	9	0
Zaburzenia układu naczyniowego	5	0
<b><u>Całkowita liczba reakcji</u></b>	527	32
<b><u>Całkowita liczba zgłoszeń śmiertelnych AE</u></b>	-	32
<b><u>Całkowita zgłoszeń AE</u></b>	220	-

### 4.3. Komentarz Agencji

Wnioskodawca w analizie klinicznej przedstawił wyniki porównania terapii niwolumabem z klasyczną chemioterapią paliatywną (KCP) obejmującą łącznie metotreksat, cetuksymab oraz docetaksel.

Wnioskowane wskazanie dotyczy pacjentów z nawrotem lub przerzutami do 6 miesięcy po zakończeniu chemioterapii opartej na platynie – wskazanie to jest zgodne z ocenianym w Niemczech w 2017 r., gdzie wskazano, że niwolumab jest wskazany jako monoterapia w leczeniu NPGS z progresją choroby podczas, lub do 6 miesięcy od zakończenia terapii opartej na platynie, jednak zaznaczono, że w przypadku pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby po ponad 6 miesiącach od zakończenia chemioterapii opartej na platynie nie udowodniono dodatkowej korzyści.

Analitycy nie zgłaszają zastrzeżeń do faktu, że w skład KCP wchodziły metoteksat i docetaksel, które są wskazywane przez wytyczne jako substancje stosowane w terapii paliatywnej pacjentów z NPGS. Zostały one wskazane jako zasadne komparatory w rekomendacji NICE z 2017 r. dla zastosowania NIWO w ocenianym wskazaniu. Zastrzeżenia Agencji budzi uwzględnienie jako komparatora cetuksymabu. W badaniu Checkmate 141 13 pacjentów w grupie KCP otrzymywało cetuksymab, który jest refundowany w ramach programu lekowego „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie”, jednak jego refundacja jest ograniczona do 1 linii. Wnioskodawca nie uwzględnił jako komparatora paklitakselu,

Mimo braku badań bezpośrednio porównujących NIWO z paklitakselem w opinii analityków zasadne byłoby przedstawienie porównania pośrednich wspomnianych technologii. W rekomendacji NICE również podniesiono temat zasadności uwzględnienia paklitakselu jako komparatora dla NIWO. Zwrócono uwagę na brak wystarczających dowodów na wykonanie porównania NIWO vs paklitaksel, jednak podkreślono, że brak ujęcia paklitakselu a uwzględnienie cetuksymabu skutkuje niepewnością w odniesieniu wyników badania Checkmate 141 do brytyjskiej praktyki klinicznej. Uwaga ta znajduje odniesienie także do populacji polskiej.

Analiza kliniczna została wykonana na podstawie jednego badania randomizowanego III fazy Checkmate 141, a wyniki badania pochodzą ze stosunkowo długiego okresu obserwacji (ok. 27 miesięcy). W obydwu grupach większość pacjentów stanowili chorzy z nowotworem jamy ustnej (ok. 45% w NIWO i 55,4% w KCP), nieco mniej z nowotworem gardła (38,3% w NIWO i 29,8 w KCP) oraz krtani (14,2% NIWO i 12,4% KCP). U pozostałych pacjentów lokalizacja guza pierwotnego była inna niż wymienione. Pod względem lokalizacji zmian nowotworowych populacja w badaniu pokrywa się zatem z wnioskowanym wskazaniem. Należy jednak podkreślić, że odsetki pacjentów z poszczególnymi rozpoznaniem nie są do końca zgodne z epidemiologią w Polsce na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów, ponieważ najczęstszy jest tu nowotwór krtani, który stanowił najmniejszy odsetek w badaniu Checkmate 141.

Wyniki analizy wskazują, że NIWO istotnie statystycznie dominował nad KCP w zakresie przeżycia całkowitego, a dodatkowo w grupie NIWO ryzyko zgonu choroby było istotnie statystycznie mniejsze niż w KCP. Dane przedstawione w niniejszej AKL (na których oparto również analizę złożoną do oceny NICE) wskazują, że w dłuższym okresie obserwacji (tzn. 27 miesięcy w porównaniu z 18 miesiącami) istotna statystycznie przewaga NIWO nad KCP w zakresie OS była nadal obserwowana – odnotowano niewielkie wydłużenie mediany OS w stosunku do wyników uzyskanych w krótszym okresie (o ok.0,2 miesiąca), podczas gdy w grupie KCP nie obserwowano zmian w zakresie przeżycia całkowitego. Pomiędzy krótszym i dłuższym okresem obserwacji zarówno w grupie NIWO, jak i KCP, nie zaobserwowano jednak zmian w zakresie PFS. Czas wolny od progresji definiowano jako czas do zgonu lub wystąpienia progresji wg kryteriów RECIST, wobec czego przy interpretacji wyniku PFS należy mieć na uwadze specyfikę mechanizmu działania niwolumabu jako leku immunologicznego – czas do pojawienia mierzalnej odpowiedzi może być przy jego stosowaniu wydłużony, a dodatkowo w początkowym okresie leczenia może występować zwiększona odpowiedź immunologiczna objawiająca się zwiększeniem rozmiarów guza, wynikającym z nacieku komórek immunologicznych, co może być interpretowane jako progresja. Jednak w stosunkowo długim, 27 miesięcznym, okresie obserwacji nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie czasu potrzebnego do uzyskania odpowiedzi na leczenie.

W rekomendacji NICE zaznaczono, że oprócz przedłużenia życia, celem terapii NPGS jest poprawa jakości życia pacjentów przed i po leczeniu. Analiza jakości życia wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami jedynie w kilku domenach. Należy zwrócić uwagę, że wprawdzie w grupie NIWO w ciągu 21 tygodniowej obserwacji istotną klinicznie poprawę odnotowano jedynie w zakresie stosowania leków przeciwbólowych i spadku masy ciała w związku z leczeniem, to jednak w tej grupie pacjentów zaobserwowano mniej istotnych klinicznie pogorszeń niż w grupie KCP. W 21 tygodniu odnotowano istotną statystycznie przewagę NIWO nad KCP w zakresie funkcjonowania fizycznego i społecznego oraz zapań (EORTC QLQ C30), a także w domenach oceniających ból, zaburzenia sensoryczne i problemy w kontaktach towarzyskich (EORTC QLQ-H&N35). Z kolei w domenach oceniających trudności z otwarciem ust oraz suchością w jamie ustnej w grupie NIWO wyniki były istotnie statystycznie gorsze niż w KCP. Co ciekawe w kwestionariuszu specyficznym dla nowotworów głowy i szyi zaobserwowano istotną klinicznie przewagę NIWO nad KCP w ocenie wpływu bólu na jakość życia, a przy zastosowaniu kwestionariusza ogólnego nie odnotowano różnic

w tym zakresie pomiędzy grupami. W interpretacji wyników analizy jakości życia należy mieć jednak na uwadze, że populacje pacjentów w najdłuższym czasie obserwacji, tj. 21 tygodni były bardzo niewielkie.

Wnioskodawca nie przedstawił oddzielnie wyników w zależności od stopnia ekspresji PD-L1. Jak wspomniano w rekomendacji NICE, w związku z mechanizmem działania NIWO, u pacjentów z większą ekspresją PD-L1 można by spodziewać się lepszej odpowiedzi na terapię niwolumabem (NIWO wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci-1 i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PD-L2). Wyniki badania Ferris 2016 wskazują wprawdzie, że skuteczność w zakresie przeżycia całkowitego pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq$ 1 może być większa niż przy ekspresji PD-L1 $<$ 1, jednak należy mieć na uwadze, że populacje pacjentów w subpopulacjach w zależności od ekspresji PD-L1 były niewielkie (odpowiednio dla NIWO i KCP PD-L1 $>$ 1% 81 i 61 osób, a dla  $<$ 1% 73 i 38 osób). Mimo stosunkowo niewielkiej liczby badanych w poszczególnych subpopulacjach, należy zwrócić uwagę, że w 18 miesięcznym okresie obserwacji w populacji  $\geq$ 1% PD-L1 zaobserwowano istotnie statystycznie większą poprawę w zakresie przeżycia całkowitego w grupie NIWO niż w KCP (mediany przeżycia odpowiednio NIWO i KCP - 8,7 i 4,6 miesiąca, HR=0,55 [95% CI: 0,36; 0,83]), podczas gdy w populacji  $<$ 1% PD-L1 różnica między grupami nie była istotna statystycznie (mediany przeżycia odpowiednio NIWO i KCP - 5,7 i 5,8 miesiąca, HR=0,89 [95%CI 0,54; 1,45]). Dodatkowo należy zwrócić uwagę, że w opinii ekspertów wnioskodawcy [redacted].

W AKL nie przedstawiono danych na temat skuteczności leczenia w zależności od tego, którą linię leczenia stanowiła terapia NIWO. W publikacji Ferris 2016 przedstawiono informację, że w grupie NIWO ok. 44% pacjentów stosowało wcześniej 1 linię leczenia, ok. 33% dwie linie, a ok. 22% - trzy lub więcej. We wnioskowanym programie NIWO może być stosowane po wcześniejszej terapii pochodnymi platyny jako druga i kolejne linie, w związku z czym skuteczność leczenia w zależności od liczby wcześniej stosowanych opcji terapeutycznych mogłaby stanowić istotną dla decydenta informację. Niemniej jednak, odnalezione przez analityków w publikacji Ferris 2016 wyniki wskazują na brak istotnych klinicznie różnic pomiędzy NIWO a KCP niezależnie od liczby wcześniejszych linii leczenia. W badaniu podano informację, że HR (95% CI) w populacji pacjentów otrzymujących wcześniej 1 linię leczenia wyniósł 0,72 (0,48; 1,07), 2 linie – 0,64 (0,40; 1,00),  $\geq$ 3 linie – 0,77 (0,38; 1,57).

W rekomendacji NICE z 2017 r. wskazano, że NIWO przedłuża przeżycie całkowite o 2,6 miesiąca w porównaniu z KCP, jednak skuteczność w czasie obserwacji dłuższym niż 2 lata jest niepewna (tj. w czasie dłuższym również niż dane w niniejszej AKL w najdłuższym dostępnym czasie obserwacji wynoszącym ok. 27 miesięcy). Zaznaczono także, że NIWO spełnia kryteria NICE w kwestii uznania go za terapię końca życia, jednak ze względu na wysokość ICUR nie może być on zarekomendowany do stosowania w rutynowej praktyce klinicznej. W związku z niepewnością związaną ze skutecznością działania w dłuższym okresie obserwacji zalecono finansowanie terapii NIWO w ramach Cancer Drugs Fund (tzn. z wydzielonych środków budżetowych finansowane są innowacyjne technologie lekowe, które są zbyt kosztowne by uzyskać finansowanie ze środków publicznych w ramach koszyka świadczeń gwarantowanych) do czasu zgromadzenia danych z dłuższego okresu obserwacji oraz na temat skuteczności przy ekspresji PD-L1 $<$ 1%.

W obydwu grupach obserwowano wysokie odsetki zgonów, jednak w grupie NIWO było ich istotnie statystycznie mniej. W analizie bezpieczeństwa nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka występowania ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem. W grupie NIWO istotnie statystycznie rzadziej niż w KCP występowały związane z leczeniem działania niepożądane ogółem. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do przerwania leczenia, jednak liczbowo odsetek ten był mniejszy w grupie NIWO. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych skutkujących przerwaniem terapii, jednak częstość ich występowania była liczbowo większa w grupie NIWO niż KCP. Należy zauważyć, że w grupie NIWO zaobserwowano więcej zgonów wywołanych zdarzeniami niepożądanymi niż w grupie KCP, jednak różnica nie była istotna statystycznie.

Na stronie clinicaltrials.gov nie odnaleziono informacji o trwających obecnie badaniach klinicznych porównujących NIWO z chemioterapeutykami w analizowanym wskazaniu. Obecnie prowadzone są badania porównujące NIWO z NIWO w skojarzeniu z ipilimumabem u dorosłych pacjentów z NPGS w postaci rozsiaanej lub nawrotowej (zbieranie danych ma zostać zakończone w maju bieżącego roku). Trwa również badanie II fazy analizujące skuteczność skojarzenia NIWO z radioterapią stereotaktyczną (badanie ma być zakończone w lutym 2019 r.). W 2024 r. będą dostępne wyniki niemieckiego badania obserwacyjnego prowadzonego na 385 pacjentach, którzy otrzymywali NIWO po progresji NPGS, która wystąpiła po lub trakcie chemioterapii platyną.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Ocena opłacalności niwolumabu (Opdivo) stosowanego w monoterapii w ramach proponowanego programu lekowego w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej, gardła lub krtani, który uległ progresji po lub w trakcie leczenia opartego na pochodnych platyny.

##### Technika analityczna

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA).

##### Porównywane interwencje

Wnioskowaną technologię medyczną tj. produkt leczniczy Opdivo (NIWO) porównywano z monochemioterapią paliatywną (KCP) zdefiniowaną jako docetaksel lub metotreksat.

##### Perspektywa

Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (NFZ) i pacjenta. Biorąc pod uwagę, że wnioskowana technologia medyczna ma być finansowana w ramach programu lekowego (a zatem bezpłatnie dla pacjenta) w AWA przedstawiono wyłącznie perspektywę płatnika publicznego.

##### Horyzont czasowy

Przyjęto dożywotni horyzont czasowy (25 lat). Pacjenci wchodzi do modelu w wieku 59 lat.

##### Dyskontowanie

Koszty 5%, efekty zdrowotne 3,5%.

##### Model

W AE wykorzystano model wykonany w programie Microsoft Excel, zaadoptowany do warunków polskich. Składa się on z 4-tygodniowych cykli, dodatkowo zastosowano korektę połowy cyklu.

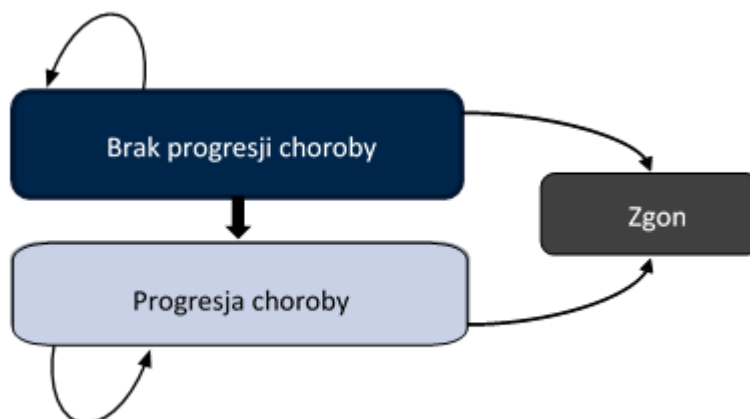
W modelu uwzględniono trzy stany zdrowia:

- Brak progresji choroby,
- Progresja choroby,
- Zgon.

Czas przebywania pacjentów w poszczególnych stanach zdrowia określony jest przez krzywe OS i PFS.

Poniżej przedstawiono schemat odzwierciedlający strukturę modelu.

Rysunek 3. Struktura modelu (źródło: AE wnioskodawcy)



### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Skuteczność kliniczna

Charakterystykę pacjentów, tj. średni wiek (59 lat), odsetek kobiet (16,9%), średnią masę (■ kg) i powierzchnię ciała (■ m<sup>2</sup>) określono na podstawie uwzględnionego w AKL badania Checkmate 141.

Prawdopodobieństwa zgonu oraz progresji zostały obliczone w oparciu o krzywe przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia bez progresji (PFS). Dane z badania Checkmate 141 obejmujące okres poniżej dwóch lat modelowano niezależnie dla NIWO i dla KCP. W analizie podstawowej przyjęto rozkład log-normalny dla OS i uogólniony gamma dla PFS zarówno w ramieniu interwencji jak i komparatora. Ponieważ w ramieniu komparatora w badaniu Checkmate 141 u pacjentów oprócz docetakselu i metotreksatu stosowano również cetuksymab, który nie stanowi komparatora dla ocenianej technologii medycznej, w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca przeprowadził dodatkowy wariant analizy wrażliwości bez uwzględniania danych dla cetuksymabu.

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane 3.-4. stopnia związane z przyjmowanym leczeniem, występujące u ≥5% pacjentów w badaniu Checkmate 141, tj. anemię i neutropenię. Koszty wystąpienia działań niepożądanych są naliczane jednorazowo w pierwszym cyklu modelu. W związku z faktem, że zarówno anemia jak i neutropenia występują częściej u pacjentów stosujących KCP założenie to należy uznać za konserwatywne.

#### Uwzględnione koszty

Uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne.

##### Koszt leków

Informacje o RSS przyjęto na podstawie wniosku refundacyjnego.

W ramach chemioterapii paliatywnej uwzględniono metotreksat w postaci roztworu do iniekcji dożylnych (MTX) i docetaksel (DOC). Koszt tych substancji w wariantcie bez RSS przyjęto w oparciu o Obwieszczenie MZ z 28 sierpnia 2017 r. ważony udziałami w okresie od lipca 2016 do czerwca 2017. W wariantcie z uwzględnieniem RSS koszty metotreksatu i docetakselu przyjęto na podstawie danych refundacyjnych NFZ, ważne udziałami za ten sam okres.

Dawkowanie substancji uwzględniono na podstawie ChPL odpowiednich leków. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości testowano dawkowanie docetakselu na podstawie Checkmate 141 (30 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała raz na tydzień), które było odmienne niż dawkowanie z ChPL (75 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała co trzy tygodnie).

Udział docetakselu (49,06%) i metotreksatu (50,94%) w ramieniu komparatora przyjęto na podstawie Checkmate 141.

##### Koszt podania leków

Koszty podania leków przyjęto na podstawie taryfikatorów NFZ oraz liczby podań w ciągu jednego cyklu (zgodnie z ChPL). Założono że podanie NIWO odbywa się w ramach hospitalizacji w trybie jednodniowym



związanej z wykonaniem programu (2 podania na cykl wycenione na 486,72 zł za jedno podanie), a chemioterapii – w ramach hospitalizacji jednego dnia związanej z podaniem leku z katalogu 1n część A (1,3 podania docetakselu i 4 metotreksatu na cykl wycenione na 378,56 zł za jedno podanie).

#### Koszt kwalifikacji do programu lekowego

Oszacowano na podstawie opisu wnioskowanego PL oraz wyceny NFZ. Założono, że badania wykonywane podczas kwalifikacji do programu lekowego są wykonywane w ramach wizyty ambulatoryjnej 2-go typu. Dodatkowo uwzględniono koszt [REDACTED].

#### Koszt monitorowania leczenia

Założono, że badania diagnostyczne związane z monitorowaniem terapii niwolumabem wykonywane są w ramach hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu (co [REDACTED]). Dodatkowo uwzględniono koszt [REDACTED] wykonywanej co [REDACTED].

Monitorowanie chemioterapii paliatywnej odbywa się w ramach świadczenia okresowa ocena skuteczności chemioterapii udzielanego średnio co 2 miesiące.

#### Koszt leczenia działań niepożądanych

Uwzględniono jako średnią wartość wycen hospitalizacji dla 3 jednorodnych grup pacjentów (JGP) obejmujących leczenie zaburzeń krzepliwości, innych chorób krwi i śledziony (<2 dni, >1 dnia i >10 dni) ważoną liczbą hospitalizacji poszczególnych grup w 2016 roku.

#### Koszt kolejnej linii leczenia

Uwzględnione wyłącznie w ramieniu niwolumabu. Na podstawie Checkmate 141 przyjęto, że u 29% pacjentów, u których nastąpiła progresja, w kolejnej linii zostanie zastosowane KCP (docetaksel lub metotreksat). Mediana czasu trwania terapii KCP wynosi 2,33 miesiące (na podstawie Checkmate 141), a udział DOC i MTX jest taki sam jak w ramieniu komparatora. Koszt kolejnej linii leczenia uwzględnia koszt leków, podania i monitorowania.

#### Koszt po progresji choroby

Obejmują monitorowanie pacjenta w ramach świadczenia okresowa ocena skuteczności chemioterapii (średnio co 2 miesiące).

#### Koszt opieki paliatywnej

Naliczany u każdego pacjenta, u którego nastąpił zgon. Przyjęto, że opieka paliatywna trwa 7 dni. Koszt wyznaczono jako średnią wycenę osobodnia w oddziale medycyny paliatywnej lub w hospicjum stacjonarnym na podstawie kontraktów ze świadczeniodawcami na rok 2016 ważony wielkością poszczególnych kontraktów.

#### **Użyteczności stanów zdrowia**

Wartości użyteczności w stanie przed progresją i po progresji wyznaczono w oparciu o wyniki kwestionariusza EQ-5D-3L z badania Checkmate 141 przeliczone z wykorzystaniem polskich norm użyteczności EQ-5D. W analizie podstawowej przyjęto, że użyteczność poszczególnych stanów zdrowia jest taka sama niezależnie od zastosowanego leczenia i wynosi [REDACTED] przed progresją i [REDACTED] po progresji.

Pominięto spadki użyteczności związane z wystąpieniem anemii oraz neutropenii, ponieważ występują u niewielkiego odsetka pacjentów (odpowiednio u 1% i 0% w ramieniu NIWO oraz 5% i 7% w ramieniu KCP) i zgodnie z założeniami modelu naliczane są tylko w jednym cyklu (4 tygodnie). Ponadto odnalezione wartości spadku użyteczności uznano za niewielkie (-[REDACTED] w przypadku wystąpienia anemii i -[REDACTED] w przypadku wystąpienia neutropenii), a co za tym idzie – nie mające istotnego wpływu na wynik analizy.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 31. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Wariant z RSS		Wariant bez RSS	
	NIWO	KCP	NIWO	KCP
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]			378 867	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie niwolumabu w miejsce chemioterapii paliatywnej jest droższe i skuteczniejsze zarówno w scenariuszu z RSS, jak i bez RSS. W scenariuszu z RSS oszacowany ICUR dla porównania NIWO vs KCP wyniósł [redacted] zł/QALY. W przypadku scenariusza bez RSS oszacowany ICUR wyniósł 378 867 zł/QALY. Obie wartości znajdują się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto produktu Opdivo, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu<sup>1</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, w wariantcie z RSS wynosi [redacted]. W wariantcie bez RSS progowa cena zbytu netto wynosi 812,85 zł dla dawki 40 mg i 2 032,12 zł dla dawki 100 mg. Oszacowane ceny progowe są niższe od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W wariantcie analizy bez uwzględnienia danych dotyczących skuteczności cetuksymabu progowa cena zbytu netto w wariantcie z RSS wynosi [redacted].

Wnioskodawca w analizie klinicznej wykazał istotną statystycznie wyższość NIWO nad KCP w zakresie przeżycia całkowitego, w związku z czym w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

#### Analiza jednokierunkowa

Spośród wszystkich testowanych parametrów największy zmiana ICUR nastąpiła przy:

- Uwzględnieniu krzywych OS NIWO i KCP na podstawie rozkładu Weibulla (wzrost ICUR o 60% zarówno w wariantcie z RSS i bez RSS);
- Uwzględnieniu krzywych PFS NIWO i KCP na podstawie rozkładu sklejanego szans z 2 węzłami wewnętrznymi (wzrost ICUR o 37% zarówno w wariantcie z RSS i bez RSS);
- Uwzględnienie wyższej (+20% w stosunku do średniej z badania Checkmate 141 – [redacted] kg) masy ciała pacjentów (wzrost ICUR o 19% w wariantcie z RSS i o 20% w wariantcie bez RSS);
- Uwzględnienie niższej (-20% w stosunku do średniej z badania Checkmate 141 – [redacted] kg) masy ciała pacjentów (spadek ICUR o 19% w wariantcie z RSS i o 20% w wariantcie bez RSS).

<sup>1</sup> 134 514 zł

Uwzględnienie w analizie danych dotyczących skuteczności wyłącznie dla docetakselu i metotreksatu, tj. z wyłączeniem danych dla cetuksymabu powoduje niewielki wzrost ICUR (o 7%) zarówno w wariancie z jak i bez uwzględnienia RSS.

W żadnym z testowanych wariantów nie zmieniło się wnioskowanie w stosunku do analizy podstawowej, co oznacza, że we wszystkich wariantach analizy wrażliwości wnioskowana technologia medyczna była nieefektywna kosztowo.

### Analiza probabilistyczna

Na podstawie wyników analizy probabilistycznej (1 000 symulacji) można stwierdzić, że stosowanie technologii wnioskowanej w miejsce komparatora nie wiąże się z ryzykiem osiągnięcia gorszych efektów klinicznych.

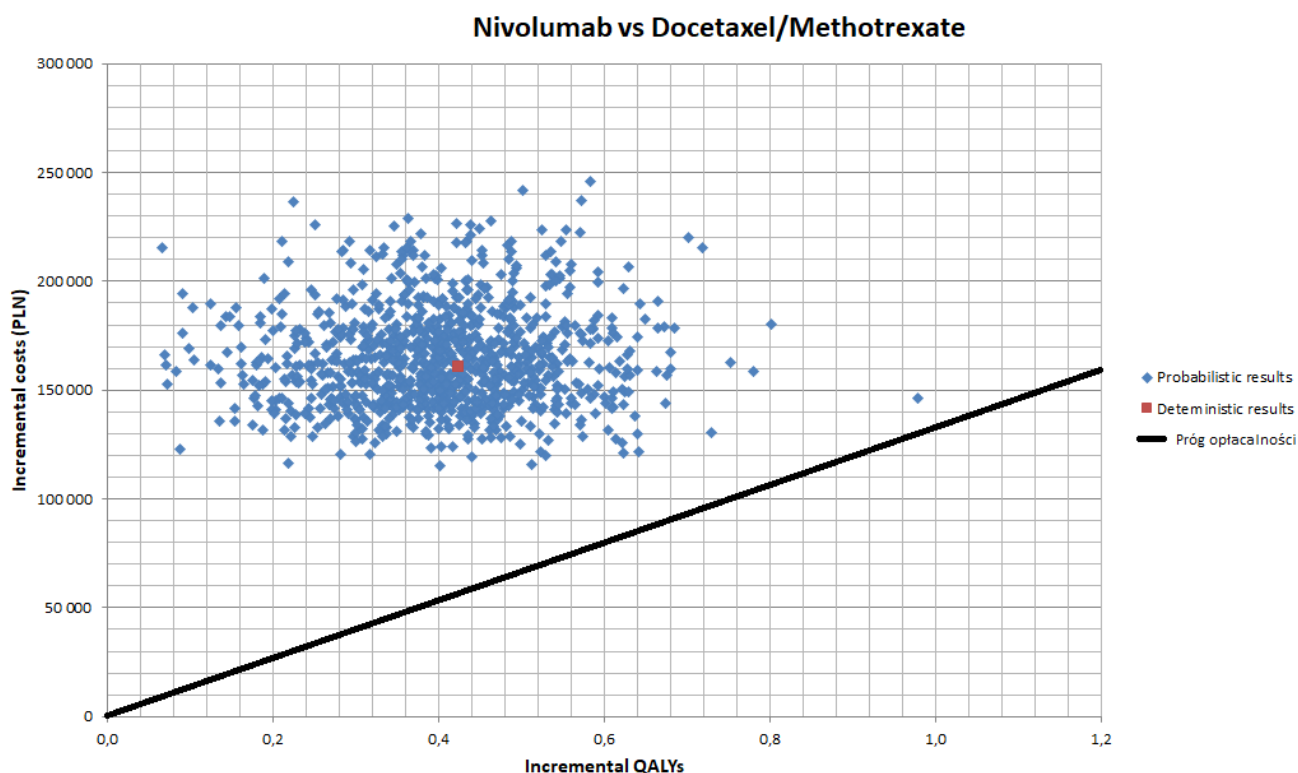
Prawdopodobieństwo, że stosowanie technologii wnioskowanej wiązać się będzie w kosztami wyższymi od komparatora wynosi 100%.

Oszacowane na podstawie probabilistycznej analizy wrażliwości prawdopodobieństwo, że przy aktualnym progu opłacalności technologia wnioskowana będzie użyteczna kosztowo (tj. wyniki znajdą się poniżej krzywej opłacalności kosztowej) wynosi ok. 0,2%.

Przeprowadzona analiza wykazała również, że oceniana technologia jest mniej skuteczna i droższa (zdominowana) w ok. 0,1% wyników (II ćwiartka).

Poniżej przedstawiono wykres punktowy.

Rysunek 4. Wykres scatter plot. Analiza z RSS.



## 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 32. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	NIWO porównywano z KCP (w badaniu Checkmate 141 zdefiniowaną jako wybraną przez lekarza spośród docetakselu, metotreksatu i cetuksymabu). W analizie podstawowej uwzględniono dane dotyczące skuteczności wszystkich trzech ww. substancji, mimo że cetuksymab nie stanowi komparatora dla NIWO. Przeprowadzono jednak dodatkowy wariant analizy wrażliwości bez uwzględnienia danych dla cetuksymabu. Jako komparatora nie uwzględniono paklitakselu, który jest refundowany i zalecany przez wytyczne kliniczne w leczeniu ocenianego wskazania, jednak zarówno jak i przez NICE wskazywali, że paklitaksel jest rzadko stosowany w praktyce klinicznej w ocenianym wskazaniu. Z danych NFZ przedstawionych w rozdziale 3.3 wynika jednak, że paklitaksel jest stosowany częściej niż uwzględniony w analizach metotreksat, jednak dane te należy interpretować z ostrożnością.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywności (25 lat).
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie  
Skróty: NIWO – niwolumab, KCP – chemioterapia paliatywna

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Wnioskowaną technologię medyczną tj. produkt leczniczy Opdivo (NIWO) porównywano z monochemioterapią paliatywną (KCP). Większość danych wejściowych dotyczących charakterystyki populacji i skuteczności ocenianych interwencji przyjęto na podstawie badania Checkmate 141. Warto zwrócić uwagę, że w badaniu tym, w ramieniu komparatora u pacjentów stosowano docetaksel, metotreksat lub cetuksymab. Biorąc pod uwagę, że w Polsce cetuksymab refundowany jest wyłącznie w pierwszej linii leczenia raka narządów głowy i szyi, wnioskodawca w ramach analizy podstawowej uwzględnił wyłącznie koszty DOC i MTX. Jednocześnie dane dotyczące skuteczności KCP uwzględniają pacjentów, którzy w badaniu Checkmate 141 stosowali cetuksymab. Podejście takie kwestionował również NICE w rekomendacji dla NIWO z 2017 roku, ponieważ w Wielkiej Brytanii substancja ta również nie stanowił komparatora dla niwolumabu. Z przeprowadzonej przez wnioskodawcę dodatkowej analizy wrażliwości bez uwzględnienia cetuksymabu wynika jednak, że nie wpływa on w znaczący sposób na wyniki analizy. Zarówno w wariancie z RSS jak i bez RSS ICUR bez uwzględnienia danych dla cetuksymabu był o 7% wyższy od wyniku analizy podstawowej.

W analizie nie uwzględniono jako komparatora paklitakselu, który jest refundowany i zalecany przez wytyczne kliniczne (NCCN 2017, SEOM 2017, PTOK 2013) w leczeniu ocenianego wskazania. Na paklitaksel jako alternatywny w stosunku do docetakselu taksan stosowany w leczeniu NPJGK wskazywano również w rekomendacji NICE 2017 dotyczącej tego samego co aktualnie oceniane wskazanie. Jednocześnie w rekomendacji NICE 2017 zaznaczono, że chociaż nie ma dowodów na inną skuteczność docetakselu i paklitakselu to wg. ekspertów klinicznych lekiem z wyboru w nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym raku jamy ustnej, gardła lub krtani, który uległ progresji po lub w trakcie leczenia pochodnymi platyny jest docetaksel, który stanowi w opinii NICE podstawowy komparator. Metotreksat jest natomiast stosowany u pacjentów z gorszym stanem sprawności lub u pacjentów, którzy otrzymywali uprzednio taksan. Dane otrzymane od NFZ i przedstawione w rozdziale 3.3 wskazują jednak, że paklitaksel jest stosowany częściej niż metotreksat u pacjentów z rozpoznaniem wg. kodów ICD-10 objętych wnioskowanym programem lekowym, jednak dane te należy interpretować z ostrożnością.

Dane NFZ wskazują również, że docetaksel jest stosowany około 2 razy częściej u pacjentów z ocenianymi rozpoznaniem niż metotreksat, natomiast wnioskodawca przyjął na podstawie badania Checkmate 141, że substancje te stosowane są prawie tak samo często (udział docetakselu to 49,06%, a metotreksatu 50,94%). Koszt docetakselu dla płatnika jest wyższy niż koszt metotreksatu, zatem zasadne było przetestowanie scenariusza analizy wrażliwości, który zakładał 100% udziału docetakselu w ramieniu komparatora. Ze względu na niewielki koszt obu ww. substancji w stosunku do pozostałych kosztów uwzględnionych w analizie parametr ten w bardzo niewielkim stopniu (1%) wpływa na wyniki analizy.

W modelu polskim nie uwzględniono spadków użyteczności zdrowia w przypadku wystąpienia anemii i neutropenii, chociaż dekrementy te uwzględniono w oryginalnym modelu. Przyjęto, że wystąpienie działań niepożądanych uwzględnione jest w użyteczności danego stanu zdrowia. Ze względu na niewielki wpływ dekrementów na wyniki analizy podejście takie wydaje się uzasadnione. Dodatkowo należy zwrócić uwagę, że nieuwzględnienie dekrementów jest podejściem konserwatywnym, ponieważ działania niepożądane uwzględnione w modelu występują częściej w ramieniu komparatora.

Przyjęto horyzont dożywności, co w modelu oznacza 25 lat. Jest to najdłuższy horyzont uwzględniony w modelu biorąc pod uwagę model brytyjski i kanadyjski (ten sam co aktualnie oceniany model dostosowany do warunków lokalnych). W NICE przyjęto horyzont 20 lat, a w CADTH 10 lat. W polskim modelu wnioskodawca testował krótszy horyzont – 15 lat. Wydaje się jednak, że biorąc pod uwagę rokowania pacjentów (mediana OS 7,7 [95%CI: 5,7; 8,8] miesiąca w ramieniu NIWO oraz 5,1 [95%CI: 4,0; 6,2] miesiąca w ramieniu KCP) za dożywności wystarczyłoby uznać horyzont 10-letni. W przypadku przyjęcia horyzontu 10-letniego ICUR wzrasta o 8% w stosunku do wyniku analizy, co oznacza, że parametr ten w niewielkim stopniu wpływa na wynik analizy.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

W modelu przyjęto dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanych produktów leczniczych i komparatora na podstawie AKL. Ograniczenia analizy klinicznej mają zatem zastosowanie również do analizy ekonomicznej.

Ponieważ dane dotyczące skuteczności ocenianej technologii i komparatora pochodziły z badania, w którym okres obserwacji wynosił niecałe 2 lata (18 miesięcy) konieczne było modelowanie krzywych OS i PFS. W modelu nie przyjęto rozkładu szans sklejonego z 2 węzłami, który cechował się najlepszym dopasowaniem wg. współczynników AIC oraz BIC. Dla OS przyjęto rozkład log-normalny zarówno w ramieniu NIWO jak i komparatora powołując się na zalecenia NICE do oryginalnego modelu. W ramach analizy wrażliwości nie testowano przyjęcia krzywej OS na podstawie najlepiej dopasowanego rozkładu, tj. rozkładu szans sklejonego z 2 węzłami wewnętrznymi. Przyjęcie rozkładu OS na podstawie rozkładu szans sklejonego z 2 węzłami wewnętrznymi (przy niezmiennych pozostałych parametrach i założeniach analizy) spowodowałoby wzrost ICUR o 34% w stosunku do wariantu podstawowego zarówno w wariancie z RSS i bez RSS. Wzrost ten byłby zatem mniejszy niż w przypadku przyjęcia krzywych OS na podstawie słabiej dopasowanego rozkładu Weibulla, co testowano w ramach analizy wrażliwości.

Najlepsze dopasowanie krzywych PFS, umożliwiające jednocześnie uniknięcie przecięcia się krzywych PFS i OS, gwarantowała ekstrapolacja z wykorzystaniem rozkładu sklejonego proporcjonalnych szans z jednym węzłem wewnętrznym, jednak był on mniej wiarygodny klinicznie niż przyjęta uogólniona krzywa gamma. Większa wiarygodność kliniczna uogólnionego modelu gamma polega na tym, że w przypadku przyjętej w modelu krzywej 15% kohorty u której nie nastąpiła progresja w trakcie trwania badania klinicznego generuje dodatkowy w stosunku do danych z Checkmate 141 miesiąc PFS (co stanowi 18% PFS uzyskanego w czasie trwania badania) podczas gdy w przypadku rozkładu sklejonego szans 15% badanej kohorty generowałoby

dotkliwe 1,6 miesiąca PFS (a więc 25% PFS uzyskanego w czasie trwania badania). Takie samo podejście zastosowano w NICE 2017.

W kontekście parametrów skuteczności analitycy zwracają uwagę na przyjęcie w modelu różnych krzywych przeżycia bez progresji dla NIWO oraz dla KCP, mimo wykazania braku istotnych statystycznie różnic w zakresie tego punktu końcowego w AKL.

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, które wystąpiły u  $\geq 5\%$  pacjentów w badaniu Checkmate 141. Z analizy klinicznej wynika, że oprócz uwzględnionych w analizie anemii i neutropenii u  $\geq 5\%$  pacjentów wystąpiły również zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego, zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz zaburzenia ogólne i w miejscu podania. Ze względu na ogólny charakter ww. zdarzeń zasadne wydaje się pominięcie ich w modelu. Dodatkowo zdarzenia te występowały częściej w ramieniu KCP niż NIWO, zatem jest to podejście konserwatywne.

Chociaż wyniki Checkmate 141 wskazują, że użyteczności uwzględnionych w modelu stanów zdrowia były wyższe w ramieniu NIWO niż w ramieniu komparatora, w analizie podstawowej zdecydowano się uwzględnić takie same wartości w ramieniu NIWO i KCP. Podejście takie wydaje się zasadne, ponieważ jak zwraca uwagę sam wnioskodawca, wyższy wynik w ramieniu NIWO może wynikać z większej liczby pacjentów zbadanych pod kątem jakości życia w ramieniu NIWO niż w ramieniu KCP – bazując na próbie 258 osób, w ramach badania Checkmate 141 dokonano 695 obserwacji jakości życia pacjentów – 517 dla NIWO oraz 178 dla KCP. Wyższy wynik w grupie NIWO może być jednak również skutkiem lepszych wyników leczenia w tej grupie, zatem przyjęcie takich samych użyteczności w ramieniu NIWO i KCP może być założeniem konserwatywnym. Również NICE zwracał uwagę, że bardziej zasadne jest przyjęcie w modelu takich samych użyteczności stanu zdrowia zarówno w ramieniu interwencji jak i komparatora. W opinii Agencji zasadne byłoby również przetestowanie w analizie wrażliwości uwzględnienia odnalezionych wartości spadku użyteczności dla anemii i neutropenii (odpowiednio - i -), chociaż brak przyjęcia takiego założenia jest konserwatywny ze względu na fakt, że zdarzenia te występują częściej w ramieniu komparatora niż w ramieniu interwencji.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną poprzez testowanie wpływu na wynik skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzaniu do modelu tych samych danych. Wykonano również walidację konwergencji. Przeprowadzenie walidacji zewnętrznej nie było możliwe ponieważ nie odnaleziono badań obserwacyjnych umożliwiających przeprowadzenie porównania wyników wyjściowych modelu z danymi z rzeczywistej praktyki klinicznej.

Analiza konwergencji została przeprowadzona na podstawie przeglądu systematycznego i dodatkowo przeglądu niesystematycznego analiz ekonomicznych dotyczących stosowania NIWO w ocenianym wskazaniu. Odnaleziono dwie analizy, które zostały wykonane z wykorzystaniem tego samego modelu co oceniany. Po uwzględnieniu w modelu takich samych założeń jak w modelu brytyjskim i kanadyjskim okazało się, że wyniki modelu polskiego i brytyjskiego są właściwie tożsame, natomiast występują nieznaczące różnice w porównaniu modelu polskiego i kanadyjskiego (różnica QALY 0,456 w CADTH i w niniejszej analizie). Ze względu na brak możliwości wglądu w szczegółowe założenia modelu kanadyjskiego nie było możliwe wyjaśnienie istniejących rozbieżności.

Do analizy nie załączono raportu z przeprowadzonej walidacji, w związku z czym analitycy Agencji nie mogą zweryfikować przedstawionych przez wnioskodawcę informacji. Zgodnie z informacją przedstawioną przez wnioskodawcę błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała konieczności przeprowadzenia dodatkowych obliczeń własnych.

## 5.4. Komentarz Agencji

Dane dotyczące skuteczności klinicznej ocenianego leku w porównaniu do chemioterapii paliatywnej uwzględniono na podstawie randomizowanego badania Checkmate 141 opisanego w AKL. W badaniu

tym wykazano wyższą skuteczność niwolumabu nad KCP w zakresie przeżycia całkowitego, zatem w opinii Agencji zasadne było wykonanie analizy ekonomicznej techniką kosztów-użyteczności.

Wyniki analizy wskazują, że niwolumab stosowany w nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym raku jamy ustnej, gardła lub krtani, który uległ progresji po lub w trakcie leczenia pochodnymi platyny jest nieefektywny kosztowo zarówno w wariancie bez uwzględnienia jak i z uwzględnieniem zaproponowanego RSS w porównaniu do chemioterapii paliatywnej. ICUR dla tego porównania wynosi odpowiednio 378 867 i ██████████ zł/QALY, a zatem przekracza próg opłacalności (aktualnie 134 514 zł/QALY) ponad dwukrotnie.

Również w rekomendacji NICE 2017 zwracano uwagę, że niwolumab nie jest kosztowo efektywny i wymaga dłuższych badań dotyczących skuteczności (powyżej 2 lat), jednak w związku z wynikami badania Checkmate 141 wskazującymi na przedłużenie przeżycia całkowitego po zastosowaniu NIWO w porównaniu do KCP może być on finansowany jako terapia końca życia w ramach Cancer Drugs Fund.

Zgodnie z polską praktyką kliniczną w ramach chemioterapii paliatywnej stosuje się docetaksel lub metotreksat. W badaniu Checkmate 141 oprócz docetakselu i metotreksatu w ramieniu komparatora stosowano również cetuksymab. Główne ograniczenie analizy polega na uwzględnieniu danych dotyczących skuteczności cetuksymabu, który nie stanowi komparatora dla niwolumabu. Analiza wrażliwości wykazała jednak, że nieuwzględnienie cetuksymabu jedynie w niewielkim stopniu (<10%) wpływa na wynik analizy.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem przedłożonej AWB było oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych niwolumabu (Opdivo) stosowanego w monoterapii w ramach proponowanego programu lekowego w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej, gardła lub krtani, który uległ progresji po lub w trakcie leczenia opartego na pochodnych platyny.

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ i perspektywy wspólnej pacjenta i NFZ. Ze względu na małe różnice w wynikach w AWA przedstawiono jedynie perspektywę płatnika publicznego.

##### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto trzyletni horyzont czasowy (obejmujący lata 2018 - 2020).

##### Kluczowe założenia

Rozważono dwa scenariusze:

- istniejący – który zakłada, że w horyzoncie czasowym analizy nie zostanie wprowadzona jakakolwiek zmiana w aktualnej praktyce klinicznej w leczeniu raka jamy ustnej, gardła i krtani (w tym również nie zostanie wprowadzony wnioskowany program lekowy),
- nowy – który zakłada, że wprowadzone zostanie finansowanie niwolumabu (Opdivo) w ramach wnioskowanego programu lekowego.

W AWB wnioskodawca przyjął założenie, że w pierwszym roku obowiązywania decyzji refundacyjnej udział niwolumabu będzie odpowiadał udziałowi jaki osiągnęły niwolumab oraz pembrolizumab w pierwszym roku obowiązywania programu lekowego dedykowanego leczeniu zaawansowanego czerniaka (78,9%). W drugim i trzecim roku założono, że niwolumab przejmie 100% rynku.

Założenia dotyczące czasu trwania terapii i przeżycia pacjentów stosujących niwolumab przyjęto analogicznie jak w analizie ekonomicznej. Wnioskodawca przyjął również założenie, że prognozowana populacja docelowa dla danego roku analizy będzie rozłożona równomiernie na poszczególne cykle, tak aby w każdym roku osiągnąć założoną liczbę.

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca testował różne wartości parametrów populacyjnych, kosztowych oraz czasu trwania leczenia NIWO i KCP. Jako wariant minimalny i maksymalny przedstawił scenariusz zależny od średniej masy ciała pacjentów ( $\pm 20\%$  w stosunku do wartości podstawowej przyjętej na podstawie badania Checkmate 141).

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja

Wnioskowany program lekowy dotyczy leczenia płaskonabłonkowego, raka jamy ustnej, gardła lub krtani u dorosłych pacjentów, postępującego podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny.



Populację docelową w analizie wnioskodawcy oszacowano na podstawie danych epidemiologicznych oraz opinii ekspertów. Wzrost liczby zachorowań w kolejnych latach oszacowano z wykorzystaniem danych dotyczących liczby zachorowań na raka głowy i szyi w Polsce w oparciu o Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN). Przyjęto założenie, że wskaźnik zapadalności tej choroby dla osób od 15 roku życia będzie odpowiadał liczbie nowych przypadków raka głowy i szyi wśród osób dorosłych. Spośród tej populacji wyodrębniono pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi korzystając z danych przedstawionych w publikacjach: Golusiński 2013, Lewandowski 2007, Więckiewicz 2005 oraz Klimala 1994. Średni, ważony liczebnością populacji w tych publikacjach, odsetek pacjentów z NPGS wyniósł 92,13%.

Następnie, korzystając z opinii grupy 6 ekspertów klinicznych, oszacowano docelową populację pacjentów kwalifikujących się do wnioskowanego PL, a więc do dalszego leczenia po terapii pochodnymi platyny. W pierwszym roku analizy uwzględniono również pacjentów, którzy spełnili kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego po raz pierwszy w poprzednich latach (2012-2017) i będą żyli w momencie objęcia refundacją. Liczbę tych pacjentów wyznaczono na podstawie krzywej przeżycia całkowitego z badania Checkmate 141. Następnie oszacowano odsetek pacjentów, których [redacted] zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego.

Ostatecznie, uwzględniając stopień przejęcia rynku przez niwolumab, wnioskodawca oszacował, że populacja pacjentów spełniających kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego w scenariuszu podstawowym wyniesie [redacted] osób w roku 2018, [redacted] osób w 2019 roku oraz [redacted] osób w roku 2020.

### Koszty

W modelu uwzględniono koszty: niwolumabu oraz koszt KCP (metotreksatu i docetakselu), koszt podania leków, koszt badań diagnostycznych i monitorowania leczenia oraz koszty działań niepożądanych. W scenariuszu podstawowym koszty poszczególnych terapii oszacowano bez uwzględnienia strat wynikających ze zużycia niepełnych opakowań leków (wastage), natomiast wariant z uwzględnieniem wastage testowano w ramach analizy wrażliwości.

W wariantcie bez uwzględnienia RSS koszty substancji leczniczych przyjęto [redacted]. W wariantcie uwzględniającym RSS koszty substancji leczniczych przyjęto na podstawie informacji uzyskanych od wnioskodawcy oraz danych wielkości sprzedaży i refundacji zawartych na portalu IKAR pro. Pozostałe koszty przyjęto analogicznie do analizy ekonomicznej.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok	III rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pacjenci z populacji docelowej, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana*	0	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[redacted]	[redacted]	[redacted]

\* podane wartości dotyczą wnioskowanego wskazania, natomiast niwolumab jest obecnie refundowany w leczeniu zaawansowanego czerniaka

Wyniki analizy wpływu na budżet przy założeniu podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla programu lekowego niwolumab (Opdivo) wykazują, że w scenariuszu podstawowym, uwzględniającym RSS, wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ wyniosą ok. [redacted] w roku trzecim. Z kolei w scenariuszu bez RSS wydatki z perspektywy NFZ wzrosną o ok. 18,87 mln zł w pierwszym roku, 27,79 mln w 2 roku i o ok. 30,65 mln zł w trzecim roku.

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (analiza podstawowa)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [mln zł]					
	Bez RSS			Z RSS		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [mln zł]					
	Bez RSS			Z RSS		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
<b>Scenariusz istniejący</b>						
Koszty wnioskowanej technologii (NIWO)	0,00	0,00	0,00	■	■	■
Koszty pozostałe*	1,30	1,84	1,94	■	■	■
<b>Koszty sumaryczne</b>	<b>1,30</b>	<b>1,84</b>	<b>1,94</b>	■	■	■
<b>Scenariusz nowy</b>						
Koszty wnioskowanej technologii (NIWO)	18,65	27,53	30,33	■	■	■
Koszty pozostałe*	1,53	2,09	2,26	■	■	■
<b>Koszty sumaryczne</b>	<b>20,18</b>	<b>29,63</b>	<b>32,59</b>	■	■	■
<b>Koszty inkrementalne</b>						
Koszty wnioskowanej technologii (NIWO)	18,65	27,53	30,33	■	■	■
Koszty pozostałe*	0,22	0,25	0,32	■	■	■
<b>Koszty sumaryczne</b>	<b>18,87</b>	<b>27,79</b>	<b>30,65</b>	■	■	■

\*koszty pozostałe obejmują koszty: KCP, podania leków, kwalifikacji do PL, monitorowania terapii, leczenia działań niepożądanych, leczenia po progresji choroby, opieki końca życia oraz kolejne linie leczenia.

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 35. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Brak uwag.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Brak uwag.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Brak uwag.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca oszacował przejęcie rynku w I roku analizy przez terapię niwolumabem na podstawie wyników sprzedaży niwolumabu i pembrolizumabu w I roku obowiązywania innego programu lekowego "Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych". W kolejnych latach założono przejęcie 100% rynku.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK/?	Uwzględniono dane kosztowe wyłącznie dla DOC i MTX, natomiast dane dotyczące skuteczności przyjęto na podstawie uwzględnionego w AKL badania Checkmate 141, w którym w ramieniu komparatora, oprócz DOC i MTX pacjenci stosowali również CET, który nie stanowi komparatora dla NIWO. Takie samo podejście zastosowano w ramach AE, przy czym w AE w ramach dodatkowego wariantu analizy wrażliwości uwzględniono dane dotyczące skuteczności z pominięciem danych dla cetuksymabu, czego nie wykonano w AWB.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Dane dotyczące liczby chorych na nowotwory głowy i szyi uzyskane od NFZ przedstawiono w rozdziale 3.3. Według tych danych liczba pacjentów w 2017 roku z rozpoznaniem wg kodów ICD-10 wymienionych w zleceniu MZ wyniosła blisko 44 tys. Należy jednak wziąć pod uwagę, że są to zsumowane wartości poszczególnych rozpoznań ICD-10 (pacjenci mogą się powtarzać) oraz, że dane te wliczają pacjentów zarówno z rozpoznaniem głównymi jak i współistniejącymi, co może przynajmniej częściowo tłumaczyć rozbieżność między danymi NFZ, a danymi z KRN, które wykorzystał wnioskodawca.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Wielkość dostaw zadeklarowana we wniosku nie jest wystarczająca na pokrycie zapotrzebowania w żadnym ze scenariuszy uwzględnionych w AWB wnioskodawcy.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ parametrów takich jak: odsetek pacjentów z NGPS, masa i powierzchnia ciała pacjentów, udziały leków wchodzących w skład KCP, dawkowanie DOC, uwzględnienie <i>wastage</i> , koszty kwalifikacji, monitorowania w PL, czasu trwania terapii NIWO i KCP oraz kosztu terapii NIWO u pacjentów, którzy po raz pierwszy spełnili kryteria włączenia przed 2018 rokiem.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W AWB przedstawiono oszacowanie wielkości populacji na podstawie polskich danych epidemiologicznych dotyczących nowych przypadków raka głowy i szyi (Krajowy Rejestr Nowotworów) w latach 1999-2014 i na ich podstawie dokonano prognozy na lata 2015-2020. Ponieważ dane KRN prezentowane są przy uwzględnieniu 5-letnich grup wiekowych, wnioskodawca przyjął konserwatywne założenie, iż populacja dorosłych pacjentów z nowotworami głowy i szyi, będzie prognozowana na podstawie grup wiekowych 15-85+, czyli obejmowała również pacjentów poniżej 18 roku życia. Założona w ten sposób populacja docelowa chorych na nowotwory głowy i szyi jest znacznie mniejsza od danych otrzymanych przez analityków z Narodowego Funduszu Zdrowia na temat pacjentów z rozpoznaniem wg kodów ICD C01-C06, C09-C10, C12-C14, C32. Różnica między populacją oszacowaną przez wnioskodawcę, a danymi NFZ może wynikać z faktu, iż te drugie dotyczą pacjentów zarówno z rozpoznaniem głównym jak i współistniejącym oraz z faktu, że ci sami pacjenci mogą być uwzględnieni w więcej niż 1 rozpoznaniu wg kodu ICD-10. Jednakże dane z NFZ wskazują, że populacja może być wyższa niż założona przez wnioskodawcę.

W analizie, w ramach klasycznej terapii paliatywnej, założono koszty docetakselu i metotreksatu. Pominięto koszty cetuksymabu, który jest uwzględniony przy wyznaczaniu krzywej przeżycia całkowitego dla pacjentów, którzy spełnili kryteria włączenia do programu lekowego po raz pierwszy w poprzednich latach i będą żyli w momencie objęcia refundacją.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje, że parametrem który w największym stopniu wpływa na wyniki AWB jest średnia masa ciała pacjentów. Warto zauważyć, że w ubiegłym roku amerykańska agencja FDA zmieniła sposób dawkowania niwolumabu, m.in. we wnioskowanym wskazaniu, na sztywną dawkę dla każdego pacjenta 240 mg (na terenie UE cały czas obowiązuje dawka 3 mg/kg m.c.). Dawkowanie na terenie USA przekłada się na masę ciała pacjenta na poziomie 80 kg, co jest

była testowana w ramach analizy wrażliwości i powoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o 20% w każdym roku analizy.

Wariant podstawowy AWB zakłada brak dodatkowych kosztów po stronie płatnika związanych z niewykorzystaniem części opakowania leków (*wastage*). Ze względu na to, że stabilność chemiczna i fizyczna niwolumabu jest krótsza niż docetakselu czy metotreksatu, może to generować większe zużycie przy stosowaniu leku Opdivo w porównaniu do leków KCP. Scenariusz z uwzględnieniem *wastage*, testowany w ramach analizy wrażliwości, zwiększa wydatki płatnika publicznego o ok. 9% w każdym roku analizy.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Scenariusze skrajne uwzględniają różnice w średniej masie ciała pacjentów. W scenariuszu minimalnym przyjęto o 20% mniejszą masę ciała (■ kg), natomiast w scenariuszu maksymalnym o 20% większą (■ kg) niż w scenariuszu podstawowym.

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że w scenariuszu minimalnym uwzględniającym RSS wydatki płatnika publicznego wzrosną o ■ w I roku analizy, ■ zł w II roku i ■ w III roku, natomiast w wariancie bez RSS wydatki NFZ wzrosną odpowiednio o 15,1 mln zł, 22,3 mln zł i 24,6 mln zł w I, II i III roku analizy.

W scenariuszu maksymalnym uwzględniającym RSS wydatki płatnika publicznego wzrosną o ■ w I roku, ■ w II roku i ■ w III roku analizy. W scenariuszu nieuwzględniającym RSS wydatki te wzrosną o 22,6 mln zł w I roku, 33,3 mln zł w II roku i 36,7 mln zł w III roku analizy.

Wyniki scenariuszy skrajnych analizy wrażliwości przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 36. Wyniki analizy wrażliwości – wydatki inkrementalne w scenariuszach skrajnych z perspektywy NFZ**

Wariant	Z RSS [mln zł]			Bez RSS [mln zł]		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Scenariusz podstawowy	■	■	■	18,87	27,79	30,65
Scenariusz minimalny	■	■	■	15,14	22,28	24,58
Scenariusz maksymalny	■	■	■	22,60	33,29	36,71

W ramach analizy wrażliwości testowano dodatkowo wpływ takich parametrów jak: prognoza liczby nowych rozpoznań nowotworów głowy i szyi w Polsce, odsetka pacjentów z płaskonabłonkowym rodzajem nowotworu głowy i szyi (89,2% lub 97%), dawkowania docetakselu (30 mg/m<sup>2</sup> co tydzień lub 75 mg/m<sup>2</sup> co trzy tygodnie), uwzględnienia wstaje, kosztów kwalifikacji i monitorowania w programie lekowym (na podstawie diagnostyki programu lekowego B.52 "leczenie NPGS w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie"), nieuwzględnienia kosztów terapii niwolumabem pacjentów, którzy spełnili kryteria włączenia do leczenia przed 2018 rokiem, udziałów poszczególnych leków uwzględnianych w ramach KCP (100% udziału DOC lub 100% udziału MTX), udziałów poszczególnych terapii w scenariuszu nowym (100% przejęcie rynku przez NIWO w I roku analizy) oraz czasu trwania leczenia niwolumabem i KCP (jeden lub dwa niezależne modele z rozkładem uogólnionym gamma lub jeden model z dwoma węzłami wewnętrznymi).

Spośród ww. parametrów największy wpływ na wyniki analizy wpływu na budżet miała:

- zmiana średniej masy ciała pacjentów. W zależności od przyjętej minimalnej ■ wartości tego parametru, wydatki NFZ są większe o 20% lub mniejsze o 20% od wydatków w wariancie podstawowym w każdym roku analizy;
- uwzględnienie 100% przejęcia rynku przez NIWO od początku refundacji (wzrost wydatków NFZ o 27% w I roku analizy, w kolejnych latach wydatki pozostają bez zmian).

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała konieczności przeprowadzenia dodatkowych obliczeń własnych.

## 6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wykazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji terapii lekiem Opdivo (niwolumab) nastąpi wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego ■ w trzecim roku w scenariuszu z RSS. Z kolei w scenariuszu bez RSS wydatki z perspektywy NFZ wzrosną o ok. 18,9 mln zł w pierwszym roku, o ok 27,8 mln zł w drugim roku i ok. 30,7 mln zł w trzecim roku analizy.

Wątpliwości w założeniach do AWB budzi przyjęta ogólna populacja pacjentów, u której diagnozowany jest nowotwór głowy i szyi w Polsce. Różni się ona znacznie od danych NFZ dotyczących liczby pacjentów z rozpoznaniem nowotworów głowy i szyi (wg kodów ICD-10 wyszczególnionych w zleceniu MZ), co jednak

może być spowodowane uwzględnieniem przez NFZ pacjentów z rozpoznaniem zarówno głównymi jak i współistniejącymi, oraz powtarzaniem się tych samych pacjentów w ramach różnych rozpoznań wyszczególnionych we wniosku. Mając na uwadze nieprecyzyjność danych NFZ należy wziąć pod uwagę, iż populacja docelowa mogła zostać niedoszacowana przez wnioskodawcę.

W AWB wnioskodawca nie uwzględnił paklitakselu jako komparatora uzasadniając to opinią ankietowanych ekspertów, którzy stwierdzili, [REDACTED]

[REDACTED]. Z danych otrzymanych od NFZ, dotyczących pacjentów z nowotworami głowy i szyi wynika, że paklitaxel jest drugim najczęściej stosowanym lekiem po docetakselu, a leczeniem nim zajmowało się co najmniej 33 ośrodki w Polsce (w porównaniu do min. 23 ośrodków leczących metotreksatem i min. 39 ośrodków leczących docetakselem). Należy jednak zwrócić uwagę, że dane NFZ dotyczą wszystkich linii leczenia oraz wszystkich nowotworów głowy i szyi, nie ograniczając się do płaskonabłonkowego.

Z danych otrzymanych od NFZ wynika również, że dotychczas w analizowanym wskazaniu pacjenci byli częściej leczeni docetakselem niż metotreksatem, więc założenie wnioskodawcy o zbliżonym udziale obu leków w przyjętej klasycznej terapii paliatywnej budzi wątpliwości. Również brytyjska agencja NICE w swojej rekomendacji z 2017 roku stwierdza, że docetaksel jest lekiem pierwszego wyboru w ww. wskazaniu. Natomiast wariant analizy wrażliwości zwiększający udział docetakselu do 100% w KCP był testowany w ramach analizy wrażliwości i powoduje wzrost wydatków NFZ jedynie o ok. 1% w każdym roku analizy w porównaniu do scenariusza podstawowego.

Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości wskazują, że parametrem, który najbardziej wpływa na wyniki AWB jest średnia masa ciała pacjentów. Warto zauważyć, że w 2016 roku amerykańska agencja FDA zmodyfikowała dawkowanie niwolumabu w analizowanym wskazaniu z 3 mg/kg m.c. na 240 mg dla 1 pacjenta niezależnie od masy ciała. Przekłada się to na średnią masę ciała [REDACTED]

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Zgodnie z przedstawioną przez wnioskodawcę analizą racjonalizacyjną (AR), proponowane źródło oszczędności z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) wynikać ma z obniżenia limitu finansowania w grupach limitowych adalimumabu, cetuksymabu, trastuzumabu, rytuksymabu, paliwizumabu oraz fulwestrantu. Oszczędności te będą wynikały z wprowadzenia do refundacji odpowiedników generycznych/biopodobnych po wygaśnięciu ochrony patentowej leków oryginalnych. W związku z zapisami ustawy refundacyjnej urzędowa cena zbytu limitowej dawki dobowej odpowiednika nie może być wyższa niż 75% tej ceny za LDD jedyne leku refundowanego w danym wskazaniu.

Wyniki przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy racjonalizacyjnej wskazują, że przedstawione rozwiązanie wygeneruje oszczędności wystarczające na pokrycie wydatków wynikających z objęcia refundacją niwolumabu we wnioskowanym wskazaniu we wszystkich wariantach analizy.

**Tabela 37. Wyniki analizy racjonalizacyjnej**

Kategoria kosztów	Wielkość wydatków [mln zł]
Koszty inkrementalne – wariant maksymalny bez RSS	81,38
Redukcja kosztów refundacji po wystąpieniu zaproponowanego rozwiązania	-95,92
Różnica	-14,54

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Poniżej przedstawiono uwagi do wnioskowanego programu lekowego w podziale na poszczególne części tego programu.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania niwolumabu (Opdivo) w leczeniu płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła lub krtani przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 13.04.2018 r. przy zastosowaniu słów kluczowych *Opdivo*, *nivolumab*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje. Rekomendacje pozytywne (SMC 2017 i G-BA 2017) uzasadniano wynikami badania Checkmate 141, które wskazują na dodatkową korzyść niwolumabu w zakresie przeżycia całkowitego w porównaniu do docetakselu, metotreksatu czy cetuksymabu. Kanadyjska rekomendacja CADTH zaleca stosowanie leku pod warunkiem poprawy jego efektywności kosztowej, natomiast brytyjska agencja NICE rekomenduje stosowanie niwolumabu, ale ze względu na nieefektywność kosztową zaleca włączenie leku do programu Cancer Drugs Fund.

We wszystkich rekomendacjach wskazano, że lepsze wyniki NIWO odnoszą się do pacjentów, u których progresja choroby wystąpiła podczas chemioterapii opartej na platynie lub do 6 miesięcy od zakończenia takiego leczenia. W rekomendacji NICE 2017 nadmieniono, że nie przedstawiono wyników porównania z paklitakselem oraz iż w czasie wydawania rekomendacji nieznane były jeszcze wyniki przeżycia całkowitego w dłuższym okresie (2-letnim) i wyniki dla subpopulacji z ekspresją PD-L1 mniejszą niż 1%. NICE zauważa również, że niwolumab powoduje mniej poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem niż konwencjonalna chemioterapia.

W przypadku rekomendacji NICE i SMC przy ocenie opłacalności kosztowej leku były brane pod uwagę, zaproponowane przez wnioskodawcę umowy PAS (Patient Access Scheme), w których uwzględniono rabaty cenowe leku Opdivo.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 38. Rekomendacje refundacyjne dla terapii niwolumabem (Opdivo) w leczeniu NPGS**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
------------------	-----------	----------------------



Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<b>NICE 2017</b> <b>(Wielka Brytania)</b>	Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi po chemioterapii opartej na pochodnych platyny	<p><b>Rekomendacja pozytywna w ramach CDF (Cancer Drugs Fund)</b> – niwolumab jest zalecany jako opcja w leczeniu raka płaskonabłonkowego głowy i szyi u osób dorosłych, u których wystąpiła progresja po chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Rekomendacja wydana jest w przypadku, gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>choroba uległa progresji nie później niż w ciągu 6 miesięcy od chemioterapii,</li> <li>leczenie nie będzie trwało dłużej niż 2 lata o ile wcześniej nie nastąpi progresja choroby,</li> <li>przestrzegane będą warunki zawarte w PAS (Patient Access Scheme).</li> </ul> <p><u>Uzasadnienie:</u> Ze względu na to, że oszacowany ICER NIWO wskazuje na nieefektywność kosztową lek nie jest zalecany do rutynowego stosowania, ale w ramach Cancer Drug Fund. Dane z badań klinicznych wskazują, że niwolumab poprawia całkowite przeżycie w porównaniu z docetakselem, metotreksatem lub cetuksymabem w populacji pacjentów z PD-L1 <math>\geq 1\%</math>, aczkolwiek nieznanne są wyniki 2-letniego przeżycia całkowitego. Istnieje również niepewność co do skuteczności niwolumabu wśród pacjentów z nowotworami z ekspresją białka PD-L1 <math>\leq 1</math>. Korzyść ze stosowania niwolumabu w tej subpopulacji jest znacznie mniej przekonująca i oparta na małej liczbie pacjentów.</p>
<b>SMC 2017</b> <b>(Szkocja)</b>	Dorośli pacjenci z progresją NPGS w trakcie lub po chemioterapii opartej na pochodnych platyny	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b> – niwolumab jest rekomendowany do użytku, z zachowaniem zasady przerwania leczenia po maksymalnie 2 latach lub wcześniej w przypadku progresji choroby.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Niwolumab spełnił kryterium istotnej poprawy jakości życia. Rekomendacja przy ocenie ekonomicznej leku bierze pod uwagę PAS (Patient Access Scheme), która poprawia kosztową efektywność niwolumabu.</p>
<b>CADTH 2017</b> <b>(Kanada)</b>	Dorośli pacjenci z progresją NPGS w trakcie lub po chemioterapii opartej na pochodnych platyny	<p><b>Rekomendacja pozytywna warunkowa</b> – rada ekspercka rekomenduje terapię niwolumabem pod warunkiem poprawy kosztowej efektywności leku. Rekomendacja dotyczy pacjentów z NPGS, u których wystąpiła progresja choroby w ciągu 6 miesięcy od terapii pochodnymi platyny.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wyniki niwolumabu wykazały korzyść kliniczną we wnioskowanym wskazaniu oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa. Leczenie powinno być kontynuowane do momentu progresji choroby lub wystąpienia nietolerancji na lek. Rada ekspercka zauważa, że niwolumab nie może być uważany za kosztowo efektywny w porównaniu do standardowych terapii we wnioskowanym wskazaniu, a potencjalny wpływ leku na budżet może być niedoszacowany. Dlatego zalecane są alternatywne ustalenia cenowe.</p>
<b>G-BA/IQWiG 2017</b> <b>(Niemcy)</b>	Pacjenci z progresją NPGS w trakcie lub po chemioterapii opartej na pochodnych platyny	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b> – niwolumab jest wskazany jako monoterapia w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi u dorosłych pacjentów z progresją choroby podczas, lub do 6 miesięcy od zakończenia terapii opartej na platynie.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wyniki w zakresie przeżycia całkowitego wskazują na korzystny wpływ niwolumabu w porównaniu do metotreksatu. Porównanie zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia wskazuje na mniejszą szkodliwość NIWO niż MTX. W przypadku pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby po ponad 6 miesiącach od zakończenia chemioterapii opartej na platynie nie udowodniono dodatkowej korzyści.</p>

Skróty: PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci, NPGS - płaskonabłonkowy rak głowy i szyi, NIWO- niwolumab, MTX - metotreksat, CDF - program dostępności dla pacjentów leków onkologicznych nieefektywnych kosztowo (Cancer Drug Fund), PAS - Patient Access Scheme, ICER - inkrementalny współczynnik kosztów efektywności.

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 39. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo*	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	brak ograniczeń	nie
Belgia	100%	brak ograniczeń	tak
Bułgaria	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Chorwacja</b>	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Cypr	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	100%	tymczasowa refundacja do zakończenia procesu refundacyjnego	nie
Dania	100%	pacjenci z NPGS po wcześniejszej terapii pochodnymi platyny lub kapecytabiną lub taksanami (wskazanie refundacyjne częściowo off-label, oparte na standardach postępowania terapeutycznego w Danii)	nie
<b>Estonia</b>	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	100%	tymczasowa refundacja do zakończenia procesu refundacyjnego	nie
Francja	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Grecja</b>	100%	brak ograniczeń	nie
Hiszpania	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Holandia	100%	brak ograniczeń	tak
Irlandia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Islandia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Litwa</b>	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	brak refundacji	produkt dostępny wyłącznie w ramach leczenia szpitalnego	nie dotyczy
<b>Łotwa</b>	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	100%	tymczasowa refundacja do zakończenia procesu refundacyjnego	nie
Norwegia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Portugalia</b>	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Rumunia</b>	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Słowacja</b>	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowenia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	100%	tymczasowa refundacja do zakończenia procesu refundacyjnego	nie
Szwecja	100%	brak ograniczeń	nie
<b>Węgry</b>	100%	tymczasowa refundacja do zakończenia procesu refundacyjnego, wymagana indywidualna zgoda na leczenie	nie
Wielka Brytania	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Włochy	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy

\*Pogrubieniem czcionki zaznaczono kraje o zbliżonym PKB na podstawie danych EUROSTAT za 2016 rok (<http://ec.europa.eu/eurostat/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>, dostęp: 12.04.2018). Za kraje

o poziomie PKB zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/-15% PKB per capita Polski.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę terapia lekiem Opdivo (niwolumab) finansowana jest w 11 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), w tym w 2 krajach (w Grecji i na Węgrzech) o PKB zbliżonym do Polski. Poziom refundacji ze środków publicznych w tych krajach wynosi 100%. Tylko w dwóch krajach (Belgii i Holandii) stosowane są instrumenty podziału ryzyka dla niwolumabu. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

Pismem z dnia 13.02.2018 r., znak PLA.4600.1355.2017.PB, PLR.4600.1354.2017.PK (data wpływu do AOTMiT 13.02.2018 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2017 poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 10 ml, kod EAN 5909991220518,
- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 4 ml, kod EAN 5909991220501,

we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej, gardła lub krtani, który uległ progresji po lub w trakcie leczenia opartego na pochodnych platyny.

Preparat Opdivo w 2017 r. otrzymał pozytywne rekomendacje zarówno Agencji, jak i Rady Przejrzystości dla zastosowania w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) w zbliżonym do wnioskowanego wskazaniu: nowotwór złośliwy umiejscowień innych, niedokładnie określonych - głowa, szyja, twarz (ICD-10 C67.0). Wskazanie to nie jest tożsame z obecnie wnioskowanym – obecne wskazanie nie obejmuje nowotworów zlokalizowanych w okolicy twarzy, a obejmuje nowotwory o dokładnie określonych lokalizacjach opisanych kodami ICD-10. W rekomendacji wskazano, że wyniki AKL sugerują, iż u części pacjentów istnieje możliwość uzyskania korzyści zdrowotnych.

### Problem zdrowotny

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

Dane światowe wskazują, że rocznie z powodu NPGS umiera ok. 380 tys. osób. NPGS stanowią nieco ponad 5% wszystkich zarejestrowanych w Polsce nowotworów złośliwych (ok. 7% wśród mężczyzn i ponad 1% wśród kobiet). Są najczęstsze u osób po 45. roku życia.

Rutynowymi postępowaniem we wczesnych stopniach zaawansowania klinicznego (I–II) są leczenie chirurgiczne lub radioterapia. Chemioradioterapii z zastosowaniem cisplatyny poddaje się chorych z nowotworem w III i IV stopniu zaawansowania, którzy nie kwalifikują się do resekcji oraz w ramach postępowania oszczędzającego. Metodę tę stosuje się także w uzupełnieniu zabiegu operacyjnego w przypadku stwierdzenia niekorzystnych czynników rokowniczych w badaniu patomorfologicznym.

### Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla terapii NIWO we wnioskowanym wskazaniu wskazał klasyczną chemioterapię paliatywną, w której skład wchodzi docetaksel, metotreksat i cetuksymab.

W opinii Agencji nieuzasadnione jest uwzględnienie jako komparatora cetuksymabu, gdyż jego stosowanie ograniczone jest w leczeniu NPGS tylko do 1 linii leczenia, a dodatkowo terapia cetuksymabem dotyczy innej populacji pacjentów (tj. z przeciwwskazaniem do jednoczesnej chemioradioterapii z udziałem cisplatyny).

W opinii analityków jako komparator powinien zostać także uwzględniony paklitaksel, wg danych NFZ stosowany w ocenianym wskazaniu częściej niż metotreksat.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Głównym badaniem włączonym do przeglądu wnioskodawcy było randomizowane badanie Checkmate 141, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo terapii NIWO z klasyczną chemioterapią paliatywną obejmującą docetaksel, metotreksat i cetuksymab. Wyniki analizy klinicznej przedstawiono w okresie obserwacji ok. 18 miesięcy i także w okresie ok. 28 miesięcy, jeśli były dostępne dane.

Wyniki AKL wskazują, że NIWO istotnie statystycznie dominował nad KCP w zakresie przeżycia całkowitego, a dodatkowo w grupie NIWO ryzyko zgonu było istotnie statystycznie mniejsze niż w KCP, nie zaobserwowano jednak istotnych różnic w zakresie PFS.

Analiza jakości życia wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami jedynie w kilku domenach. W grupie NIWO w ciągu 21 tygodniowej obserwacji istotną klinicznie poprawę odnotowano jedynie w zakresie stosowania leków przeciwbólowych i spadku masy ciała w związku z leczeniem. W grupie NIWO obserwowano mniej istotnych klinicznie pogorszeń niż w grupie KCP. W 21 tygodniu odnotowano istotną statystycznie przewagę NIWO nad KCP w zakresie funkcjonowania fizycznego i społecznego oraz zaparć (EORTC QLQ C30), a także w domenach oceniających ból, zaburzenia sensoryczne i problemy w kontaktach towarzyskich (EORTC QLQ-H&N35). Z kolei w domenach oceniających trudności z otwarciem ust oraz suchością w jamie ustnej w grupie NIWO wyniki były istotnie statystycznie gorsze niż w KCP.

Głównym ograniczeniem AKL jest uwzględnienie w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa danych dla cetuksymabu, który nie jest komparatorem w ocenianym wskazaniu.

### Analiza bezpieczeństwa

W obydwu grupach obserwowano wysokie odsetki zgonów, jednak w grupie NIWO było ich istotnie statystycznie mniej. W analizie bezpieczeństwa nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka występowania ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem. W grupie NIWO istotnie statystycznie rzadziej niż w KCP występowały związane z leczeniem działania niepożądane ogółem. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do przerwania leczenia, jednak liczbowo odsetek ten był mniejszy w grupie NIWO. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych skutkujących przerwaniem terapii, jednak częstość ich występowania była liczbowo większa w grupie NIWO niż KCP. W grupie NIWO zaobserwowano więcej zgonów wywołanych zdarzeniami niepożądanymi niż w grupie KCP, jednak różnica nie była istotna statystycznie.

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wyniki analizy wskazują, że niwolumab stosowany w nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym raku jamy ustnej, gardła lub krtani, który uległ progresji po lub w trakcie leczenia pochodnymi platyny jest nieefektywny kosztowo zarówno w wariancie bez uwzględnienia jak i z uwzględnieniem zaproponowanego RSS w porównaniu do chemioterapii paliatywnej. ICUR dla tego porównania wynosi odpowiednio 378 867 i [redacted] zł/QALY, a zatem przekracza próg opłacalności (aktualnie 134 514 zł/QALY) ponad dwukrotnie.

Zgodnie z polską praktyką kliniczną w ramach chemioterapii paliatywnej stosuje się docetaksel lub metotreksat. W badaniu Checkmate 141 oprócz docetakselu i metotreksatu w ramieniu komparatora stosowano również cetuksymab. Główne ograniczenie analizy polega na uwzględnieniu danych dotyczących skuteczności cetuksymabu, który nie stanowi komparatora dla niwolumabu. Analiza wrażliwości wykazała jednak, że nieuwzględnienie cetuksymabu w niewielkim stopniu (<10%) wpływa na wynik analizy.

Progowa cena zbytu netto w wariancie z RSS wynosi [redacted]. W wariancie bez RSS progowa cena zbytu netto wynosi 812,85 zł dla dawki 40 mg i 2 032,12 zł dla dawki 100 mg. W wariancie analizy bez uwzględnienia danych dotyczących skuteczności cetuksymabu progowa cena zbytu netto w wariancie z RSS wynosi [redacted]. Oszacowane ceny progowe są niższe od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Wnioskodawca w analizie klinicznej wykazał istotną statystycznie wyższość NIWO nad KCP w zakresie przeżycia całkowitego, w związku z czym w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wpływu na budżet wykazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji terapii lekiem Opdivo (niwolumab) w pierwszym roku wydatki z perspektywy NFZ wzrosną o ok. [redacted] w pierwszym roku, [redacted] w drugim roku i o ok. [redacted] w trzecim roku w scenariuszu z RSS. W scenariuszu nieuwzględniającym RSS wydatki z perspektywy NFZ wzrosną o ok. 18,9 mln zł w pierwszym roku, 27,8 mln zł w drugim roku i o ok. 30,7 mln zł w trzecim roku.

Największy wpływ na wyniki AWB ma średnia masa ciała pacjentów. Zmiana tego parametru o  $\pm 20\%$  powoduje zmianę wydatków płatnika publicznego o  $\pm 20\%$ . Skrajne scenariusze analizy przy uwzględnieniu RSS wskazują, że wydatki NFZ w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej wzrosną o minimum [redacted] mln zł w pierwszym roku, [redacted] mln zł w drugim roku i [redacted] mln zł w trzecim roku refundacji. Maksymalny wzrost wydatków w wariancie z RSS wyniesie odpowiednio [redacted] mln zł, [redacted] mln zł i [redacted] mln zł w pierwszym, drugim i trzecim roku refundacji.

Głównymi ograniczeniami analizy jest nieuwzględnienie paklitakselu jako komparatora [redacted]



## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Przegląd systematyczny nie zawiera porównania z refundowaną technologią opcjonalną (§ 4. ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W AKL jako komparatora nie uwzględniono paklitakselu. Mimo braku badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu z paklitakselem, Agencja uważa za zasadne przedstawienie podsumowania wyników badań dla paklitakselu, co zostało wykonane przez wnioskodawcę podczas oceny wnioskowanej technologii przez NICE w 2017 roku.</p>	NIE	<p>Wnioskodawca nie uwzględnił paklitakselu jako komparatora powołując się na opinie ekspertów klinicznych, którzy twierdzą, [REDACTED].</p> <p>Szczegółowe uwagi Agencji przedstawiono w poszczególnych rozdziałach AWA.</p>
<p>Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy wrażliwości (§ 5. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W analizie wrażliwości nie uwzględniono wariantu uwzględniającego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania komparatora na podstawie danych wyłącznie dla docetakselu i metotreksatu, tj. bez uwzględnienia cetuksymabu, który nie stanowi komparatora dla ocenianej technologii;</p>	TAK	Uwzględniono.
<p>Analiza podstawowa nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii (§ 5. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W AE jako komparatora nie uwzględniono paklitakselu, który jest preparatem refundowanym w ocenianym wskazaniu i wskazywanym jako technologia rekomendowana przez wytyczne kliniczne. W opinii Agencji, w związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących niwolumab z paklitakselem, wnioskodawca powinien przedstawić analizę kosztów konsekwencji dla porównania wnioskowanej technologii ze wspomnianym komparatorem.</p>	NIE	<p>Wnioskodawca nie uwzględnił paklitakselu jako komparatora powołując się na opinie ekspertów klinicznych, którzy twierdzą, [REDACTED].</p> <p>Szczegółowe uwagi Agencji przedstawiono w poszczególnych rozdziałach AWA.</p>
<p>Analiza wpływu na budżet nie zawiera (§ 6. ust. 1 pkt 3-6 Rozporządzenia):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku;</li> <li>– ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją oraz przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją;</li> <li>– oszacowania dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.</li> </ul> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W AWB jako komparatora nie uwzględniono paklitakselu, a dodatkowo nie przedstawiono oszacowania udziałów w rynku dokonanego przez ekspertów, które uzasadniałoby brak uwzględnienia wspomnianego komparatora.</p>	NIE	<p>Wnioskodawca nie uwzględnił paklitakselu jako komparatora powołując się na opinie ekspertów klinicznych, którzy twierdzą, że [REDACTED].</p> <p>Szczegółowe uwagi Agencji przedstawiono w poszczególnych rozdziałach AWA.</p>

### **13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA**

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne:

- Brak.

Analiza problemu decyzyjnego:

- Nie uwzględniono jako komparatora paklitakselu, a uwzględniono cetuksymab nie objęty refundacją w Polsce w analizowanym wskazaniu.

Analiza kliniczna:

- Nie uwzględniono jako komparatora paklitakselu, a uwzględniono cetuksymab nie objęty refundacją w Polsce w analizowanym wskazaniu.

Analiza ekonomiczna:

- Brak.

Analiza wpływu na budżet:

- Nie przedstawiono wyników analizy dla różnych cen wnioskowanego leku
- Do analizy nie załączono konfliktów interesów ekspertów, na opinii których oparto niektóre oszacowania



## 14. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

**Ferris 2016** Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, Harrington K, Kasper S, Vokes EE, Even C, Worden F, Saba NF, Iglesias Docampo LC, Haddad R, Rordorf T, i in. (2016) Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N. Engl. J. Med.* 375(19):1856–1867

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

**ESMO 2010** Grégoire V, Lefebvre JL, Licitra L, Felip E; EHNS-ESMO-ESTRO Guidelines Working Group. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010 May;21 Suppl 5:v184-6

**NCCN 2017** National Institutes of Health. Laryngeal Cancer Treatment. pdqCancerInfoSummary, Dostęp: <https://www.cancer.gov/types/head-and-neck/hp/laryngeal-treatment-pdq>

**PTOK 2013** Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Nowotwory nabłonkowe narządów głowy i szyi. Dostęp: [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK\\_2013\\_01\\_Nowotwory%20nablonkowe%20glowy%20i%20szyi.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_01_Nowotwory%20nablonkowe%20glowy%20i%20szyi.pdf). *Clin Transl Oncol.* 2018 Jan;20(1):75-83

**SEOM 2017** Iglesias Docampo LC, Arrazubi Arrula V, Baste Rotllan N, Carral Maseda A, Cirauqui Cirauqui B, Escobar Y, Lambea Sorrosal JJ, Pastor Borgoñón M, Rueda A, Cruz Hernández JJ. SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (2017).

**UKNMG 2016** Paleri V, Roland N (red.). (2016) Head and Neck Cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. Dostęp: <http://bahno.org.uk/wp-content/uploads/2014/03/UK-Head-and-Cancer-Guidelines-2016.pdf>

**NICE 2017** Nivolumab for treating squamous cell carcinoma of the head and neck after platinum-based chemotherapy. Technology appraisal guidance. Published: 22 November 2017

**SMC 2017** The Scottish Medicines Consortium drug review. Nivolumab (Opdivo) as monotherapy, for the treatment of squamous cell cancer of the head and neck (SCCHN) in adults progressing on or after platinum-based therapy. Published 11 September 2017

**CADTH 2017** Final recommendation for Nivolumab (Opdivo) for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. pERC meeting: June 15, 2017, pERC reconsideration Meeting August 17, 2017. Pan Canadian Oncology Drug Review. 2017

**G-BA 2017** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Plattenepithel-karzinom im Kopf-Hals-Bereich). Beschluss vom: 17. November 2017

### Pozostałe publikacje

**ChPL Opdivo** Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo

**ChPL Docetaxel Accord** Charakterystyka Produktu Leczniczego Docetaxel Accord

**ChPL Methotrexat-Ebewe** Charakterystyka Produktu Leczniczego Methotrexat-Ebewe

**EMA 2017** Assessment report nivolumab (Opdivo). Procedure No. EMEA/H/C/003985/0017. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/003985/WC500229517.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003985/WC500229517.pdf).

**FDA** OPDIVO (nivolumab) injection, for intravenous use - HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. Dostęp: [http://packageinserts.bms.com/pi/pi\\_opdivo.pdf](http://packageinserts.bms.com/pi/pi_opdivo.pdf).

**Golusiński 2013** Wojciech Golusiński, Marcin Sówka, Renata Uczułka, Ewelina Golusińska, Hubert Kardach, Anna Wegner, Jakub Pazdrowski. Rola zespołu interdyscyplinarnego w diagnostyce i leczeniu chorych z nowotworami krtani i gardła dolnego. *Otolaryngologia Polska* 67 (2013) 198–203

**Klimala 1994** Kazimierz Jacek Klimala. Ocena częstości występowania nowotworów złośliwych w zakresie ORL w latach 1977-1991. *Otol*

- 
- KRN** Raporty Krajowego Rejestru Nowotworów. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/raporty/> (dostęp: 18.04.2018)
- Lewandowski i 2007** Leszek Lewandowski, Krzysztof Osmola, Marian Nowaczyk. Nowotwory złośliwe jamy ustnej i szyi w materiale Kliniki Chirurgii Szczękowo-Twarzowej w Poznaniu w okresie 2002-2004. Otolaryngologia Polska 2007; LXI (3): 286–289
- MHRA** Interactive Drug Analysis Profile - Nivolumab. Dostęp: [https://info.mhra.gov.uk/drug-analysis-profiles/dap.html?drug=UK\\_EXTERNAL/NONCOMBINED/UK\\_NON\\_000927301396.zip&agency=MHRA](https://info.mhra.gov.uk/drug-analysis-profiles/dap.html?drug=UK_EXTERNAL/NONCOMBINED/UK_NON_000927301396.zip&agency=MHRA) (dostęp 23.04.2018)
- Więckiewicz 2005** Włodzimierz Więckiewicz. Epidemiologiczna analiza zachorowalności na nowotwory twarzy i szyi w regionie Dolnego Śląska. Dental Forum/2/2005/XXXIII

## 15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku niwolumab (Opdivo) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej, gardła lub krtani, który uległ progresji po lub w trakcie leczenia opartego na pochodnych platyny, wersja 2.0. [REDACTED] Kraków 2017
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku niwolumab (Opdivo) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej, gardła lub krtani, który uległ progresji po lub w trakcie leczenia opartego na pochodnych platyny, wersja 2.0. [REDACTED] Kraków 2017
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku dla leku niwolumab (Opdivo) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej, gardła lub krtani, który uległ progresji po lub w trakcie leczenia opartego na pochodnych platyny, wersja 2.0. [REDACTED] Kraków 2017
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla leku dla leku niwolumab (Opdivo) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej, gardła lub krtani, który uległ progresji po lub w trakcie leczenia opartego na pochodnych platyny. [REDACTED], wersja 1.0. Kraków 2017
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku dla leku niwolumab (Opdivo) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej, gardła lub krtani, który uległ progresji po lub w trakcie leczenia opartego na pochodnych platyny, wersja 1.0. [REDACTED] Kraków 2017.