



## **Rekomendacja nr 56/2018**

**z dnia 11 czerwca 2018r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Opdivo  
(niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10  
mg/ml, 1 fiolka 10 ml; Opdivo (niwolumab), koncentrat do  
sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 4 ml, w ramach  
programu lekowego: „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.”**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 10 ml; Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 4 ml, w ramach programu lekowego: „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" **pod warunkiem** pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka, celem zapewnienia efektywności kosztowej terapii.

### **Uzasadnienie rekomendacji**

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo we wnioskowanym wskazaniu.

W ramach analizy skuteczności klinicznej niwolumabu przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego względem klasycznej chemioterapii. Wykazano wyższe prawdopodobieństwo wydłużenia przeżycia całkowitego w grupie niwolumabu o 30% względem klasycznej chemioterapii dla 18 miesięcy obserwacji oraz mniejsze o 21% ryzyko zgonu w grupie niwolumabu. Jednocześnie niwolumab charakteryzuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa w zakresie działań niepożądanych związanych z leczeniem oraz ciężkich działań niepożądanych.

Należy przy tym mieć na uwadze, że badanie uwzględnione w ramach analizy klinicznej może nie odzwierciedlać w pełni polskiej praktyki klinicznej. W badaniu w ramach chemioterapii



stosowano docetaksel, metotreksat lub cetuksymab. Obecnie we wnioskowanym wskazaniu (II i dalsze linie leczenia) odpowiednim komparatorem dla niwolumabu może być docetaksel lub metotreksat. Wyniki badania przedstawiono natomiast łącznie, bez analizy w podgrupach w zależności od podawanej substancji. Ponadto w Polsce obecnie możliwe jest zastosowanie paklitakselu, co nie zostało uwzględnione w analizach przez wnioskodawcę.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że wnioskowana technologia jest droższa i skuteczniejsza niż chemioterapia. Niemniej jednak należy mieć na uwadze, że modelowanie dotyczące użyteczności stanów zdrowia oparte było o wyniki analizy klinicznej, która charakteryzowała się pewnymi ograniczeniami. Ponadto podkreślić należy, iż niezależnie od uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka technologia nie była efektywna kosztowo.

Zgodnie z analizą wpływu na budżet, objęcie refundacją wnioskowanej technologii wiązać się będzie z dodatkowym obciążeniem budżetu płatnika publicznego.

Biorąc pod uwagę wysokie koszty stosowania niwolumabu oraz niepewność co do wyników analizy klinicznej w opinii Prezesa Agencji zasadne jest pogłębienie instrumentu dzielenia ryzyka, celem zapewnienia efektywności kosztowej terapii.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 10 ml, kod EAN 5909991220518, cena zbytu netto: ████████ PLN;
- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 4 ml, kod EAN 5909991220501, cena zbytu netto: ████████ PLN.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, w ramach programu lekowego „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” w ramach istniejącej grupy limitowej: niwolumab 1144.0. Wniosek zawiera propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

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

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

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.

Stopień zróżnicowania nowotworu wywiera wpływ na przebieg naturalny choroby oraz podatność na leczenie. Nowotwory wysoko- i średnioróżnicowane 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 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, krtani) lub górnym odcinku przewodu pokarmowego (jama ustna, gardło, przełyk).

### **Alternatywna technologia medyczna**

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi we wnioskowanym wskazaniu zaleca się stosowanie chemioterapii opartej na platynach lub metotreksatu. W wytycznych SEOM 2017 wskazuje się także na możliwość m.in. skojarzenia paklitakselu z cetuksymabem lub zastosowanie immunoterapii (niwolumab lub pembrolizumab).

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. Zdrow. 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 (cyklofosamid, 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.

Wnioskodawca jako główną technologię alternatywną dla produktu leczniczego Opdivo stosowanego we wnioskowanym wskazaniu wskazał klasyczną chemioterapię paliatywną (KCP: monoterapia metotreksatem, docetakselem lub cetuksymabem). Wybór jako komparatora metotreksatu i docetakselu należy uznać za zasadny. Nieuzasadnione jest natomiast uwzględnienie jako komparatora cetuksymabu w monoterapii, ponieważ jego stosowanie ograniczone jest w leczeniu NPGS tylko do I linii leczenia. Terapia cetuksymabem dotyczy innej populacji pacjentów, ponieważ we wnioskowanym programie lekowym niwolumab można stosować jedynie po wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny, a w programie lekowym dotyczącym zastosowania cetuksymabu w NPGS kryterium wykluczenia stanowi potwierdzenie u chorego obecności medycznych przeciwwskazań do jednoczesnej chemioradioterapii z udziałem cisplatyny.

Ponadto zgodnie z wytycznymi jako komparator powinien zostać także uwzględniony paklitaksel.

## Opis wnioskowanego świadczenia

Niwolumab (NIWO) 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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Opdivo jest wskazany w:

- monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych;
- leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych;
- monoterapii w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych;
- monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ASCT – ang. autologous stem cell transplant, ASCT) i leczeniu brentuksymabem vedotin;
- w monoterapii w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych;
- w monoterapii w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Opdivo we wskazaniu zgodnym z zarejestrowanym wymienionym w pozycji piątej.

## Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

Do analizy klinicznej włączono 1 randomizowane badanie kliniczne Checkmate 141 (Ferris 2016) porównujące NIWO z klasyczną chemioterapią paliatywną (KCP). W badaniu uczestniczyło 361 pacjentów (240 w ramieniu NIWO i 121 w ramieniu KCP). W publikacji pełnotekstowej opublikowano dane dla 18 miesięcy obserwacji. Dane dla 27 miesięcy dostępne są natomiast w formie abstraktu konferencyjnego (Gillson 2017) i danych EPAR. Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego zgodnie z kryteriami Cochrane oceniono na niskie.

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- HR – ang. Hazard ratio, iloraz hazardów;
- NNH – ang. number needed to harm, liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego;

- NNT – ang. number needed to treat, liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego;
- RR – ang. relative risk, ryzyko względne.

#### Skuteczność

W badaniu Checkmate 141 odnotowano różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii medycznej w zakresie:

- wyższego prawdopodobieństwa wydłużenia przeżycia całkowitego (OS):
  - o 30% dla 18 miesiąca obserwacji, HR=0,70 (95% CI: 0,51; 0,96), różnica median wynosiła 2,4 mies.;
  - o 29% dla 27 miesiąca obserwacji, HR=0,71 (95% CI: 0,55; 0,90), różnica median wynosiła 2,6 mies.;
- mniejszego ryzyka zgonu:
  - o 21% dla 18 miesiąca obserwacji, RR=0,79 (95% CI: 0,67; 0,93), NNT=7 (95% CI: 4; 23);
  - o 12% dla 27 miesiąca obserwacji, RR=0,88 (95% CI: 0,80; 0,97), NNT=10 (95% CI: 6; 49).

Brak różnic istotnych statystycznie odnotowano dla punktów końcowych:

- Przeżycie bez progresji choroby (PFS);
- Ryzyko progresji lub zgonu;
- Odpowiedź (całkowitej i częściowej) na leczenie według kryteriów RECIST.

W badaniu Checkmate 141 oceniano także jakość życia pacjentów z wykorzystaniem kwestionariuszy:

- European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality Of Life Questionnaire - Core Questionnaire - EORTC QLQ C30,
- European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality Of Life Questionnaire Head & Neck cancer - EORTC-H&N35,
- European Quality of Life-5 Dimensions, 3 Levels health profile - 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.

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 zaparc (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.

#### Bezpieczeństwo

W badaniu Checkmate 141 w grupie NIWO odnotowano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia:

- zgonu (o 10%), RR=0,90 (95% CI: 0,81; 0,99), NNH=12 (95% CI: 6; 154);
- działań niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE) ogółem (o 58%), RR=0,42 (95% CI: 0,29; 0,63), NNH=5 (95% CI: 4; 10)
- zdarzeń niepożądanych ogółem (o 23%) RR=0,77 (95% CI 0,63; 0,94) NNH=7 (95% CI 4; 31)
- Szczegółowych TRAE występujących u  $\geq 1$  pacjenta:
  - Zaburzeń ogólnych i w miejscu podania (o 69%), RR=0,31 (95% CI: 0,11; 0,86), NNH=18 (95% CI: 10; 952);
  - Zaburzeń skóry i tkanek podskórnych (o 99,6%), RR=0,04 (95% CI: 0,002; 0,77), NNH=23 (95% CI: 12; 218);
  - Zaburzeń układu krwionośnego i limfatycznego (o 78%), RR=0,22 (95% CI: 0,09; 0,52), NNH=10 (95% CI: 6; 27);
  - Neutropenii (o 99,7%), RR=0,03 (95% CI: 0,002; 0,48), NNH=14 (95% CI: 9; 45);
- Szczegółowych ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem: zakażenia i zarażenia RR=0,09 (o 99,1 %) (95% CI: 0,01; 0,80), NNH=25 (95% CI: 13; 744)
- Zdarzenia niepożądane 3.-4. stopnia ogółem. Spośród najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia (występujących u  $\geq 20\%$  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%).

Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic w zakresie:

- ryzyka zgonu z powodu toksyczności leku (w obydwu grupach odsetek wynosił 1%);
- występowania TRAE 5. stopnia oraz TRAE 3.-4. stopnia prowadzącego do zakończenia leczenia;
- ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem;
- ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych skutkujących przerwaniem terapii.

#### *Dodatkowa analiza bezpieczeństwa*

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Opdivo do działań 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.

Przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess odnaleziono zestawienie liczby działań niepożądanych występujących dla leku Opdivo (niwolumab). Do najczęściej rejestrowanych należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania; choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia; zaburzenia żołądkowo-jelitowe; nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy).

Food and Drug Administration (FDA) w komunikacie z 2016 r. wskazuje 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, rhabdomyolizy, 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).

Odnaleziono raport MHRA (Medicines & Healthcare products Regulatory Agency) aktualny na dzień 31.08.2017 r. podsumowujący zdarzenia niepożądane z raportu dotyczącego NIWO na podstawie żółtych kart. W raporcie przedstawiono 220 działań, z czego najczęściej raportowano: nowotwory łagodne, złośliwe i o nieznanej etiologii (w tym cysty i polipy), zaburzenia ogólne i w miejscu podania, zaburzenia żołądka i jelit.

#### *Skuteczność praktyczna*

Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność praktyczną wnioskowanej technologii medycznej.

#### *Ograniczenia analizy*

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Badanie CheckMate 141 stanowiło próbę bez zaślepienia. Jak wskazuje wnioskodawca, brak zaślepienia był nieunikniony ze względu na różnice dotyczące sposobu dawkowania ocenianych technologii oraz ich podawania, do czego Agencja nie ma zastrzeżeń, aczkolwiek obniża to wiarygodność wnioskowania w oparciu o uzyskane wyniki. Należy także zaznaczyć,

że badanie charakteryzowało się dużym odsetkiem pacjentów utraconych z badania, co również wpływa na jego wiarygodność.

Na niepewność wyników analizy klinicznej ma wpływ aspekt wymieniony poniżej:

- Interwencje stosowane w ramach klasycznej chemioterapii paliatywnej w badaniu CheckMate 141 mogą nie w pełni odzwierciedlać praktykę kliniczną w Polsce w populacji docelowej. 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.
- 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.
- 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.
- W badaniach 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, co ogranicza wnioskowanie w tym zakresie.
- 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.
- W badaniu związek działań niepożądanych z przyjmowanym leczeniem oceniany był przez badaczy, przy czym nie odnaleziono informacji odnośnie sposobu oceny tego związku.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

W ramach instrumentu dzielenia ryzyka (RSS, ang. risk sharing scheme)

### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*



Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany próg opłacalności wynosi 134 514 PLN (3 x 44 838 PLN). Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ocenę efektywności kosztowej niwolumabu przeprowadzono względem monochemioterapii paliatywnej (KCP) zdefiniowanej jako docetaxel lub metotreksat z wykorzystaniem techniki kosztów-użyteczności w dożywotnym (25 lat) horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz pacjenta. W analizie uwzględniono: koszty leków, koszty podania leków, koszty kwalifikacji do programu lekowego, koszty monitorowania terapii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych; koszt kolejnej linii leczenia; koszty opieki paliatywnej.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie niwolumabu w miejsce KPC jest droższe i skuteczniejsze zarówno w scenariuszu z RSS, jak i bez RSS. W scenariuszu z RSS z perspektywy NFZ oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów – użyteczności (ICUR) wyniósł 306 532 zł/QALY. W przypadku scenariusza bez RSS oszacowany ICUR z perspektywy NFZ wyniósł 378 867 zł/QALY. Obie wartości znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wartość progowa ceny zbytu netto produktu Opdivo, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted]. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

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

Zgodnie z wynikami jednokierunkowej analizy wrażliwości spośród wszystkich testowanych parametrów największą zmianą ICUR nastąpiła przy:

- Uwzględnieniu krzywych przeżycia całkowitego (OS) NIWO i KCP na podstawie rozkładu Weibulla (wzrost ICUR o 60% zarówno w wariantcie z RSS i bez RSS);
- Uwzględnieniu krzywych przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) NIWO i KCP na podstawie rozkładu sklejonego 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).

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 znajdują się poniżej krzywej opłacalności kosztowej) wynosi ok. 0,2%. Przeprowadzona analiza wykazała również, że stosowanie technologii wnioskowanej w miejsce komparatora wiąże się z 0,1% ryzykiem osiągnięcia gorszych efektów klinicznych.

#### *Ograniczenia analizy*

Na wiarygodność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ:

- W analizie ekonomicznej (AE) 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. Zarówno w wariancie z RSS jak i bez RSS ICUR bez uwzględnienia danych dla cetuksymabu był o 7% wyższy od wyniku analizy podstawowej.
- Jako komparatora nie uwzględniono paklitakselu, który jest refundowany i zalecany przez wytyczne kliniczne w leczeniu ocenianego wskazania, jednak zarówno eksperci kliniczni ankietowani przez wnioskodawcę jak i przez NICE wskazywali, że paklitaxel jest rzadko stosowany w praktyce klinicznej w ocenianym wskazaniu. Z danych NFZ wynika jednak, że paklitaxel jest stosowany częściej niż uwzględniony w analizach metotreksat, jednak dane te należy interpretować z ostrożnością.
- Dane NFZ wskazują również, że docetaxel 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.
- W analizie przyjęto horyzont dożywności, co w modelu oznacza 25 lat. W analizach 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 wynosiła 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.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm)**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

W analizie klinicznej wykazano istotną statystycznie wyższość NIWO nad KCP w zakresie przeżycia całkowitego, w związku z czym nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

**Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Ocenę wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono uwzględniając horyzont czasowy wynoszący 3 lata, z perspektywy NFZ i wspólnej (NFZ+pacjent), zbliżonej do perspektywy NFZ. Oszacowana liczebność populacji, która stosować będzie niwolumab po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej wynosi [redacted], [redacted] i [redacted] osób w kolejnych latach finansowania. W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty: niwolumabu oraz koszt KCP (metotreksatu i docetakselu), koszt podania leków, koszt badań diagnostycznych i monitorowania leczenia oraz koszty działań niepożądanych.

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla niwolumabu (Opdivo) wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ przy uwzględnieniu zaproponowanego RSS wyniosą [redacted]. 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.

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

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że w scenariuszu minimalnym uwzględniającym RSS wydatki płatnika publicznego wzrosną o [redacted] zł w I roku analizy, [redacted] zł w II roku i [redacted] zł w III roku, natomiast w wariantcie 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 [redacted] zł w I roku, [redacted] zł w II roku i [redacted] zł 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.

Spośród dodatkowo testowanych parametrów największy wpływ na wyniki analizy wpływu na budżet miała:

- zmiana średniej masy ciała pacjentów. W zależności od przyjętej minimalnej ([redacted]) wartości tego parametru, wydatki NFZ są większe o 20% lub mniejsze o 20% od wydatków w wariantcie 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).

Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ:

- W analizie 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 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 KCP, założono koszty docetakselu i metotreksatu. Pominęto 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.

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Należy zauważyć, że mimo propozycji RSS technologia nie jest efektywna kosztowo. Ponadto mając na uwadze niepewność co do oszacowań wielkości populacji docelowej istotne jest odpowiednie zabezpieczenie budżetu płatnika publicznego, przed nadmiernym obciążeniem.

Dlatego też zasadnym wydaje się, aby wnioskodawca pogłębił RSS, celem obniżenia wartości ICUR co najmniej do progu opłacalności.

[Redacted text block]

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

[Redacted text block]

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

Proponowane przez wnioskodawcę źródło oszczędności z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) wynikać ma z obniżenia limitu finansowania w grupach limitowych adalimumabu, cetuksymabu, trastuzumabu, rytuksymabu, paliwizumabu oraz fulwestrantu.

Wyniki analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy wskazują, że zaproponowane rozwiązanie wygeneruje oszczędności (ok. 95 mln zł) wystarczające na pokrycie wydatków wynikających z objęcia refundacją niwolumabu we wnioskowanym wskazaniu we wszystkich wariantach analizy.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 5 rekomendacji kliniczne odnoszących się do leczenia wnioskowanego wskazania:

- National Comprehensive Cancer Network - NCCN 2017;
- European Society of Medical Oncology - ESMO 2010;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej – PTOK 2013.
- Sociedad Española de Oncología Médica - SEOM 2017
- United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines - UKNMG 2016

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 chemioterapii 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.

W wytycznych UKNMG 2016 oraz ESMO 2010 nie odnaleziono informacji na temat zastosowania niwolumabu w ocenianym wskazaniu.

Odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne:

- 2 pozytywne:
  - Scottish Medicine Consortium - SMC 2017
  - Gemeinsame Bundesausschuss - G-BA 2017
- 2 pozytywne warunkowo:
  - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH 2017
  - National Institute for Health and Care Excellence - NICE 2017

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.

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 (Grecja, Węgry) 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.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 13.02.2018r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLA.4600.1355.2017.PB, PLR.4600.1354.2017.PK), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: 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 na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 57/2018 z dnia 11 czerwca 2018 roku w sprawie oceny leków Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego: „Niwolumab w leczeniu płaskonabłonkowego raka jamy ustanej, gardła lub krtani postępującego podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny (ICD-10: C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32)”

## **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 57/2018 z dnia 11 czerwca 2018 roku w sprawie oceny leków Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego: „Niwolumab w leczeniu płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła lub krtani postępującego podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny (ICD-10: C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32)”
2. Raport nr OT.4331.6.2018 „Wniosek o objęcie refundacją leków Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: we wskazaniu: leczenie płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła lub krtani postępującego podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny Analiza weryfikacyjna”. Data ukończenia: 23 kwietnia 2018