



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

**Opdivo (niwolumab)**

**we wskazaniu:**

nieoperacyjny nawrót raka układu chłonnego szyi  
(ICD-10: C32.8)

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

Nr: OT.422.35.2018

Data ukończenia: 29 sierpnia 2018 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem czarnym** 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 2018, poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

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

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>EMA</b>	ang. <i>European Medicines Agency</i>
<b>FDA</b>	ang. <i>Food and Drug Administration</i>
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
<b>KCP</b>	Klasyczna chemioterapia paliatywna
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>KW</b>	Konsultant Wojewódzki
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142 z późn. zm.)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

## Spis treści

Wykaz wybranych skrótów .....	3
Spis treści .....	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu .....	5
2. Podsumowanie .....	6
3. Przedmiot i historia zlecenia .....	9
4. Problem decyzyjny .....	10
4.1. Problem zdrowotny.....	10
4.2. Technologia wnioskowana .....	11
4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	11
4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	11
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją .....	12
6. Skuteczność kliniczna i praktyczna .....	12
6.1. Opis metodyki.....	12
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu .....	13
6.3. Analiza skuteczności klinicznej i praktycznej .....	13
7. Bezpieczeństwo stosowania .....	18
8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania .....	18
9. Konkurencyjność cenowa .....	20
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	22
11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania .....	23
12. Piśmiennictwo .....	28
13. Załączniki.....	29
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	29
13.2. Diagramy selekcji badań .....	30

---

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

---

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

08.08.2018 r., PLD.46434.2571.2018.1.AK

---

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
  - Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 100 mg

- Wnioskowane wskazanie:

nieoperacyjny nawrót raka układu chłonnego szyi (ICD10: C32.8)

---

Typ zlecenia:

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

Wartość netto wnioskowanej terapii:

- koszt jednej fiolki: ██████████
  - koszt wnioskowanej terapii: ██████████ (3 cykle leczenia)
-

## 2. Podsumowanie

### Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 100 mg

we wskazaniu nieoperacyjny nawrót raka układu chłonnego szyi (ICD-10: C32.8), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

W dniu 24 sierpnia 2018 r. uzyskano z MZ dodatkowe informacje:

- we wniosku nie sprecyzowano z jakich komórek wywodzi się nowotwór;
- w 2010 roku pacjent przeszedł radiochemioterapię z powodu raka gardła dolnego;
- u pacjenta stosowano leczenie:
  - cisplatyna + 5-FU – oporność na cisplatynę;
  - docetaksel – progresja;
  - dodatkowo w 2016 i 2017 r. kilkakrotnie stosowane było leczenie operacyjne (limfadenektomia).

Szczeklik 2017 podaje, że najczęstszym nowotworem złośliwym krtani (>95%) jest rak płaskonabłonkowy. Należy zaznaczyć, że produkt leczniczy Opdivo jest wskazany (ChPL Opdivo) w monoterapii w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych. Na tej podstawie przyjęto, że oceniane wskazanie to nieoperacyjny nawrót raka płaskonabłonkowego krtani z zajęciem węzłów chłonnych szyi.

Należy zaznaczyć, że zastosowanie niwolumabu w leczeniu raka jamy ustnej było przedmiotem oceny Agencji w 2018 roku. Ocena została przeprowadzona w związku z postępowaniem administracyjnym MZ w sprawie wniosku o objęcie refundacją dla produktów leczniczych Opdivo (niwolumab) w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji 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)”. Wydano:

- pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 57/2018 z dnia 11 czerwca 2018 r. dot. oceny leków w ramach programu lekowego, pod warunkiem pogłębienia mechanizmu podziału ryzyka zaproponowanego przez wnioskodawcę, w celu zapewnienia efektywności kosztowej,
- pozytywną Rekomendację nr 56/2018 z dnia 11 czerwca 2018 r. Prezesa AOTMiT w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego w ramach programu lekowego, pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka, celem zapewnienia efektywności kosztowej terapii.

### 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 nieco ponad 5% wszystkich zarejestrowanych w Polsce nowotworów złośliwych. W Polsce w 2013 r. zarejestrowano 2234 zachorowania na raka krtani, a 1536 osób zmarło z tym rozpoznaniem. Najczęstszym nowotworem złośliwym krtani (>95%) jest rak płaskonabłonkowy.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Głównym badaniem włączonym do analizy klinicznej było randomizowane badanie Checkmate 141, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo terapii niwolumabem z klasyczną chemioterapią paliatywną (KCP, obejmująca docetaksel, metotreksat i cetuksymab), w populacji pacjentów z zaawansowanymi NPGS, po niepowodzeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Wyniki analizy klinicznej przedstawiono w okresie obserwacji ok. 18 miesięcy oraz 24 miesięcy.

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 grupie KCP; nie zaobserwowano istotnych różnic w zakresie PFS. Analiza jakości życia wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami jedynie w kilku domenach.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego leku na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Opdivo: Wyniki zebrane dla niwolumabu w dawce 3 mg/kg stosowanego w monoterapii w leczeniu różnych typów nowotworów (n=2578), z minimalnym okresem obserwacji od 2,3 do 28 miesięcy, wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 10\%$ ) były: uczucie zmęczenia (30%), wysypka (17%), świąd (13%), biegunka (13%) i nudności (12%). Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1 lub 2). 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.

### **Konkurencyjność cenowa i wpływ na wydatki NFZ**

W złożonym wniosku koszt netto cyklu leczenia określono na ██████████ zł, a wnioskowanej terapii (3 cykli) na ██████████ zł. Koszt jednego cyklu brutto (oszacowanego jako koszt netto + 8% VAT) wynosi ██████████ zł, a wnioskowanej terapii ██████████ zł.

### **Zakres wniosku – uwaga analityków AOTMiT**

Należy zaznaczyć, że powyższe koszty wydają się odnosić wyłącznie do kosztu 6 opakowań (2 na cykl) prezentacji Opdivo 100 mg (1 fiol. po 10 ml, 10 mg/ml), czyli łącznie 600 mg (3 x 200 mg). Wniosek dotyczy natomiast trzech cykli po 240 mg na cykl. Oznacza to, że wniosek nie uwzględnia konieczności zużycia 3 opakowań (jednego na cykl) prezentacji Opdivo 40 mg (1 fiol. po 4 ml, 10 mg/ml), co pozwala uzyskać wnioskowaną dawkę 240 mg na cykl. Można przypuszczać, że lekarz prowadzący złożył równoległy wniosek na Opdivo 40 mg w ramach RDTL.

### **Koszty ocenianej technologii medycznej**

Koszty na cykl leczenia produktem leczniczym Opdivo oszacowane na podstawie aktualnej listy refundacyjnej wynoszą 16 099,92 zł. Te same koszty oszacowane na podstawie realnej ceny w maju 2018 roku wynoszą 11 217,91 zł.

Koszt sześciu tygodni terapii produktem leczniczym Opdivo oszacowane aktualnej listy refundacyjnej wynoszą 48 299,76 zł. Te same koszty oszacowane na podstawie realnej ceny w maju 2018 roku wynoszą 33 653,73 zł.

### **Koszty komparatorów**

Koszt sześciu tygodni leczenia produktem leczniczym Erbitux oszacowane na podstawie aktualnej listy refundacyjnej wynoszą 28 667,52 zł. Te same koszty oszacowane na podstawie realnej ceny w maju 2018 roku wynoszą 17 920,14 zł.

Koszt sześciu tygodni leczenia produktem leczniczym Keytruda oszacowane na podstawie aktualnej listy refundacyjnej wynoszą 50 698,56 zł i 67 598,08 zł, w zależności od dawki. Te same koszty oszacowane na podstawie realnej ceny w maju 2018 roku wynoszą 28 564,80 zł i 38 086,40 zł.

### **Istnienie alternatywnej technologii medycznej**

Najnowsze wytyczne NCCN 2018 w odniesieniu do niwolumabu zalecają jego zastosowanie w nawrocie lub przerzutach raka płaskonabłonkowego zlokalizowanego w obrębie głowy i szyi u pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej o związek platyny (zalecenia w oparciu o dowody kategorii 1 – wysokiej jakości). Ponadto, wytyczne te wymieniają także pembrolizumab oraz afatynib, które są zalecane w oparciu o dowodu niższej jakości, niż niwolumab. Amerykańskie wytyczne ASCO 2017 wskazują, że wstępne wyniki badań klinicznych dotyczące zastosowania afatynibu nie przyniosły poprawy w zakresie przeżycia całkowitego i nie będą one rekomendowane jako terapie u pacjentów z NPGS. Wytyczne te zalecają natomiast radioterapię w połączeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny lub cetuksymabie, a także ewentualne dodanie immunoterapii (wskazano na niwolumab i pembrolizumab). Dodatkowo, należy zauważyć, że leki zawierające pembrolizumab (Keytruda) oraz afatynib (Giotrif) zarejestrowane są odmiennych, niż wnioskowane wskazaniach. są refundowane w Polsce we wskazaniach innych niż przedmiotowe wskazanie.

W związku z powyższym, z niniejszego opracowania wykluczono afatynib, jako mniej prawdopodobną technologię alternatywną. Pembrolizumab, mimo braku rejestracji we wnioskowanym wskazaniu, jednak zalecany w pierwszej kolejności po niwolumabie, mógłby stanowić potencjalny komparator w omawianym przypadku.

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.

Cetuksymab (produkt leczniczy Erbitux), zalecany przez NCCN 2018, ASCO 2017 oraz SEOM 2017, jest zarejestrowany w leczeniu pacjentów z rakiem NPGS w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie oraz w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami. Należy zauważyć, że lek ten jest refundowany we wskazaniu obejmującym kod ICD-10: C32.8, w ramach programu lekowego B.52. Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie, a jego stosowanie w tym przypadku ograniczone jest w do 1 linii leczenia, u pacjentów z przeciwwskazaniem do jednoczesnej chemioradioterapii z udziałem cisplatyny.

W przypadku drugiego zarejestrowanego wskazania, tj. w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w nawracającej i (lub) z przerzutami, lek ten obecnie nie jest refundowany i mógłby stanowić komparator dla niwolumabu.

Wymieniany w rekomendacjach paklitaksel jest obecnie finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. Przy uwzględnieniu, że jest to sytuacja, w której wyczerpano u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych nie może stanowić on technologii alternatywnej.

Podsumowując, w niniejszym raporcie jako potencjalne technologie alternatywne uznano cetuksymab oraz pembrolizumab.



### 3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 02 sierpnia 2018 r., znak PLD.46434.2571.2018.1.AK (data wpływu do AOTMiT 06.08.2018 r., data wpływu OT 09.08.2018 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 100 mg

w wskazaniu nieoperacyjny nawrót raka układu chłonnego szyi (ICD-10: C32.8), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekových.

W dniu 24 sierpnia 2018 r. uzyskano z MZ dodatkowe informacje:

- we wniosku nie sprecyzowano z jakich komórek wywodzi się nowotwór;
- w 2010 roku pacjent przeszedł radiochemioterapię z powodu raka gardła dolnego;
- u pacjenta stosowano leczenie:
  - cisplatyna + 5-FU – oporność na cisplatynę;
  - docetaksel – progresja;
  - dodatkowo w 2016 i 2017 r. kilkakrotnie stosowane było leczenie operacyjne (limfadenektomia).

Szczeklik 2017 podaje, że najczęstszym nowotworem złośliwym krtani (>95%) jest rak płaskonabłonkowy. Należy zaznaczyć, że produkt leczniczy Opdivo jest wskazany (ChPL Opdivo) w monoterapii w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych. Na tej podstawie przyjęto, że oceniane wskazanie to nieoperacyjny nawrót raka płaskonabłonkowego krtani z zajęciem węzłów chłonnych szyi.

Należy zaznaczyć, że zastosowanie niwolumabu w leczeniu raka jamy ustnej było przedmiotem oceny Agencji w 2018 roku. Ocena została przeprowadzona w związku z postępowaniem administracyjnym MZ w sprawie wniosku o objęcie refundacją dla produktów leczniczych Opdivo (niwolumab) w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji 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)”. Wydano:

- pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 57/2018 z dnia 11 czerwca 2018 r. dot. oceny leków w ramach programu lekowego, pod warunkiem pogłębienia mechanizmu podziału ryzyka zaproponowanego przez wnioskodawcę, w celu zapewnienia efektywności kosztowej,
- pozytywną Rekomendację nr 56/2018 z dnia 11 czerwca 2018 r. Prezesa AOTMiT w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego w ramach programu lekowego, pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka, celem zapewnienia efektywności kosztowej terapii.

## 4. Problem decyzyjny

### 4.1. Problem zdrowotny

#### Definiowanie problemu zdrowotnego

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.

Identyfikacja poprzez kody ICD-10:

- ICD-10: C32 - Nowotwór złośliwy krtani:
  - C32.0 - Głośnia
  - C32.1 - Nagłośnia
  - C32.2 - Jama podgłośniowa
  - C32.3 - Chrząstki krtani
  - **C32.8 - Zmiana przekraczająca granice krtani**
  - C32.9 - Krtąń, nie określona

#### Epidemiologia

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.

Źródło: opracowanie Agencji OT.4331.6.2018

W Polsce w 2013 r. zarejestrowano 2234 zachorowania na raka krtani, a 1536 osób zmarło z tym rozpoznaniem. Najczęstszym nowotworem złośliwym krtani (>95%) jest rak płaskonabłonkowy. Rak krtani stanowi ~2% wszystkich nowotworów złośliwych w Polsce i występuje 7-krotnie częściej u mężczyzn.

Źródło: Szczeklik 2017

#### 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

#### Rokowanie

Rokowanie zależy od zaawansowania, a odsetek 5-letnich przeżyć wynosi 50-90%.

Źródło: Szczeklik 2017

## 4.2. Technologia wnioskowana

### 4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 100 mg – 1 fiolel. po 10 ml (10 mg/ml) – EAN 5909991220518
<b>Kod ATC</b>	L01XC17
<b>Substancja czynna</b>	niwolumab
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	nieoperacyjny nawrót raka układu chłonnego szyi (ICD-10: C32.8)
<b>Dawkowanie</b>	240 mg we wlewie 30 min. co 14 dni
<b>Droga podania</b>	infuzja dożylna
<b>Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia</b>	3 cykle (6 tygodni); 6 fiolek
<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 odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zablokowanie przyłączenia się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1. W modelach myszy syngenicznych zablokowanie aktywności receptora PD-1 powodowało zmniejszenie wzrostu guza. Skojarzone działanie hamujące niwolumabu (anty-PD-1) i ipilimumabu (anty-CTLA-4) powoduje lepszą odpowiedź przeciwnowotworową w czerniaku z przerzutami. W mysich syngenicznych modelach nowotworów podwójna blokada PD-1 i CTLA-4 skutkowała synergistycznym działaniem przeciwnowotworowym.

Źródło: ChPL Opdivo, zlecenie MZ

### 4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	EMA, data pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 czerwca 2015 r., Numery pozwoleń dopuszczenia do obrotu: EU/1/15/1014/001, EU/1/15/1014/002, EU/1/15/1014/003 Dopuszczenie do obrotu we wskazaniu dot. płaskonabłonkowego raka głowy i szyi (NPGS): 28.04.2017, EMA
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Czerniak</b> – 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) i przeżycia całkowitego (OS) dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem został stwierdzony tylko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza</li> <li>▪ <b>Niedrobnokomórkowy rak płuca</b> – w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych</li> <li>▪ <b>Rak nerkowokomórkowy</b> – wskazany do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych.</li> <li>▪ <b>Klasyczny chłoniak Hodgkina</b> - w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem z wedotyną</li> <li>▪ <b>Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi</b> - w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych</li> <li>▪ <b>Rak urotelialny</b> - wskazany w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.</li> </ul>
<b>Status leku sierocego</b>	Nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania. Wymagane przedłożenie okresowego raportu o bezpieczeństwie stosowania. Wymagane działanie z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii zgodnie z Planem Zarządzania Ryzykiem.

Źródło: ChPL Opdivo

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

Ze względu na ograniczenia czasowe oraz wcześniejsze oceny Opdivo we wnioskowanym wskazaniu nie występowało z prośbą o opinie ekspertów klinicznych.

## 6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

### 6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych dotyczących stosowania niwolumabu u pacjentów z nowotworem wykraczającym poza granice krtani (ICD-10: C32.8) dokonano przeszukiwania w bazach medycznych: Medline via PubMed, Embase via Ovid oraz The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 27.08.2018 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 13. Załączniki.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania:

**Populacja:** pacjenci z nowotworem wykraczającym poza granice krtani (ICD-10: C32.8)

**Interwencja:** niwolumab

**Komparator:** pembrolizumab, cetuksymab, brak komparatora

**Punkty końcowe:** dowolne klinicznie istotne

**Typ badań:** randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, przeglądy systematyczne, metaanalizy, badania nierandomizowane, jednoramienne, badania obserwacyjne o najwyższej wiarygodności.

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

#### **Wnioskowane wskazanie – uwaga analityków AOTMiT:**

W dniu 24 sierpnia 2018 r. uzyskano z MZ dodatkowe informacje:

- we wniosku nie sprecyzowano z jakich komórek wywodzi się nowotwór;
- w 2010 roku pacjent przeszedł radiochemioterapię z powodu raka gardła dolnego;
- u pacjenta stosowano leczenie:
  - cisplatyna + 5-FU – oporność na cisplatynę;
  - docetaksel – progresja;
  - dodatkowo w 2016 i 2017 r. kilkakrotnie stosowane było leczenie operacyjne (limfadenektomia).

Szczeklik 2017 podaje, że najczęstszym nowotworem złośliwym krtani (>95%) jest rak płaskonabłonkowy. Należy zaznaczyć, że produkt leczniczy Opdivo jest wskazany (ChPL Opdivo) w monoterapii w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych. Na tej podstawie przyjęto, że oceniane wskazanie to nieoperacyjny nawrót raka płaskonabłonkowego krtani z zajęciem węzłów chłonnych szyi.

W związku z nieodnalezieniem publikacji właściwych dla przyjętych kryteriów selekcji, w niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki uwzględnione w ramach AWA (opracowanie OT.4331.6.2018), mającej na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu u pacjentów z NPGS. Populację docelową we wspomnianej AWA stanowili 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.

## 6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W opracowaniu Agencji OT.4331.6.2018 do przeglądu systematycznego włączono<sup>1</sup> 1 pierwotne badanie z randomizacją Checkmate 141 (NCT02105636, CA209-141; publikacja Ferris 2016) porównujące efektywność kliniczną niwolumabu w porównaniu z klasyczną chemioterapią paliatywną obejmującą metotreksat, cetuksymab i docetaksel. Dodatkowo, w niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki z nowszej publikacji Ferris 2018<sup>2</sup>, obejmującą wyniki z badania Checkmate 141 dla dłuższego okresu obserwacji.

Badanie Checkmate 141 było randomizowanym badaniem porównującym efektywność kliniczną niwolumabu z klasyczną chemioterapią paliatywną w populacji pacjentów z zaawansowanymi NPGS, po niepowodzeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Populację stanowili dorośli pacjenci w wieku  $\geq 18$  lat z histologicznie potwierdzonym nawrotowym lub rozsiały nowotworem płaskonabłonkowym głowy i szyi w obrębie jamy ustnej, gardła lub krtani, w stopniu zaawansowania 3/4; wymagana stwierdzona progresja lub wznowa guza w ciągu 6 od chemioterapii opartej na pochodnych platyny podawanej jako terapia adjuwantowa lub stosowana w pierwszej linii leczenia.

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. 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.

Pod względem lokalizacji zmian nowotworowych populacja w badaniu pokrywa się 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.

[Źródła: AOTMiT OT.4331.6.2018, Ferris 2016, Ferris 2018]

Tabela 3. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej\*

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Checkmate 141</b> (Ferris 2016, 2018)</p> <p>Źródło finansowania: Bristol-Myers Squibb</p>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, badanie III fazy prowadzone w schemacie otwartym, hipoteza: <i>superiority</i></p> <p><u>Interwencja:</u> NIWO 3 mg/kg m.c. infuzja co 2 tygodnie.</p> <p><u>Interwencja:</u> Grupa NIWO: NIWO 3 mg/kg m.c. infuzja co 2 tygodnie. 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>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 18</math> 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>	<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>

<sup>1</sup> W opracowaniu OT.4331.6.2018 przedstawiono wyniki z pełnotekstowej publikacji Ferris 2016 oraz z abstraktu konferencyjnego Gillison 2017, prezentującego wyniki w dłuższym horyzoncie czasowym, a który z niniejszego opracowania wykluczono ze względu na dostępne w formie pełnotekstowej wyniki dla tego okresu

<sup>2</sup> Uwzględnione w opracowaniu Agencji nr OT.422.21.2018

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> <li>18 miesięcy (dane opublikowane w Ferris 2016)</li> <li>min. 24,2 miesiące (Ferris 2018)</li> </ul>	<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> Grupa NIWO: 240 Grupa KCP: 121</p>	

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,

\*na podstawie opracowania Agencji nr OT.422.21.2018

## 6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i ograniczenia analizy

Poniżej przedstawiono następujące ograniczenia analizy oraz włączonych badań, wskazywane już we wcześniejszych opracowaniach Agencji (OT.422.21.2018, OT.4331.6.2018):

- w badaniu Checkmate 141 związek działań niepożądanych z przyjmowanym leczeniem oceniany był przez badaczy, przy czym nie odnaleziono informacji odnośnie sposobu oceny tego związku;
- w badaniu Checkmate 141 analizę przeżycia wolnego od progresji przeprowadzono w oparciu o kryteria progresji guza (RECIST), które nie były w pełni adekwatne do oceny technologii immuno-onkologicznych, na co zwracano uwagę w AWA Opdivo (OT.4331.6.2018).
- Dodatkowo, należy mieć na uwadze, że dane z badania Checkmate 141 dotyczące KPC (klasyczna paliatywna chemioterapia) obejmują wyniki podane bez wyszczególnienia na metotreksat, docetaksel i cetuksymab (tj. właściwy dla niniejszego raportu komparator).
- W badaniu pacjenci z nowotworem krtani stanowili 14,2% w grupie NIWO i 12,4% KCP.



### 6.3. Analiza skuteczności klinicznej i praktycznej

Poniżej przedstawiono wyniki randomizowanego badania Checkmate 141 za raportem OT.4331.6.2018 (dane na podstawie publikacji Ferris 2016 – okres obserwacji ok 18 mies.), oraz dane w oparciu o najnowszą, pełnotekstową publikację Ferris 2018, uwzględniającą okres obserwacji wynoszący min. 24,2 mies.

#### 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 istotny statystycznie). Dla dłuższego okresu obserwacji istotna statystycznie przewaga NIWO nad KCP była nadal obserwowana; redukcja ryzyka zgonu w grupie NIWO vs KCP wyn. 32%. 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 4. Wyniki analizy skuteczności - przeżycie całkowite (OS)

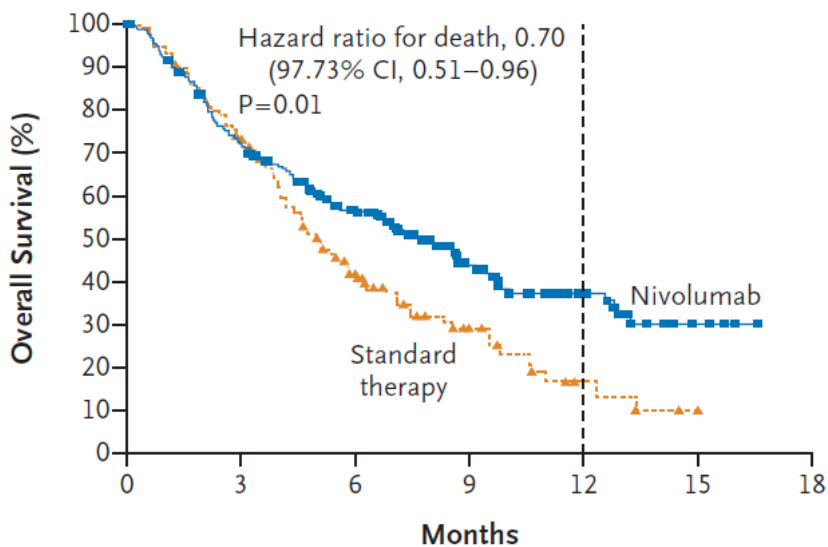
Punkt końcowy	Czas obserwacji [mies.]	NIWO		KCP <sup>^</sup>		Różnica median [mies.]	HR* (95% CI) p
		Mediana [mies.] (95% CI)	N	Mediana [mies.] (95% CI)	N		
OS	ok. 18	7,5 (5,5; 9,1)	240	5,1 (4,0; 6,0)	121	2,4	<b>0,70 (0,51; 0,96)</b> p=0,0101
	min. 24,2	7,7 [5,7 - 8,8]		5,1 (4,0–6,2)		<b>0,71 (0,55; 0,90)</b> p=0,005	

\*wyniki pochodzą z publikacji bez możliwości weryfikacji

\*\*dane opublikowane jedynie w postaci abstraktu

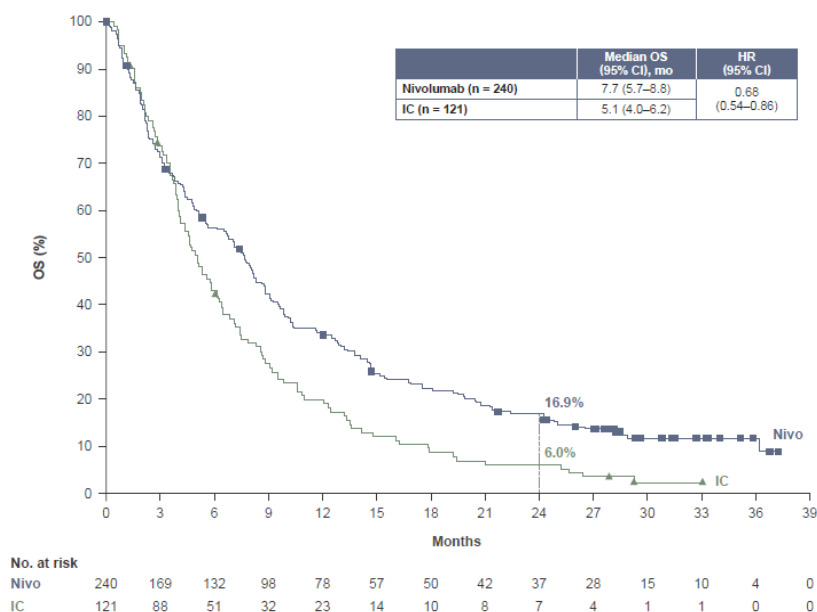
<sup>^</sup>w publikacji Ferris 2018 komparator oznaczono jako IC – wybór lekarza badacza (metotreksat, cetuksymab lub docetaksel)

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	

Rysunek 2. Wyniki porównania terapii NIWO z KCP – przeżycie całkowite (OS) (Ferris 2018)



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

Tabela 5. Wyniki analizy skuteczności - ryzyko zgonu

Punkt końcowy	Czas obserwacji [mies.]	NIWO n/N (%)	KCP n/N (%)	RR/HR (95% CI) p*	NNT (95% CI)
Ryzyko zgonu	ok. 18	133/240 (55)	85/121 (70)	0,79 (0,67; 0,93) p=0,004	7 (4; 23)
	min. 24,2	b.d.	b.d.	HR=0.68 (95% CI 0.54–0.86)	b.d.

\*wartość p stanowi obliczenie własne Agencji - OT.422.21.2018

### Jakość życia

Analiza jakości życia wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami jedynie w kilku domenach. W grupie niwolumab 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 niwolumabu obserwowano mniej istotnych klinicznie pogorszeń niż w grupie KCP. W 21 tygodniu odnotowano istotną statystycznie przewagę niwolumabu nad KCP w zakresie funkcjonowania fizycznego i społecznego oraz zaparcie, a także 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 niwolumabu wyniki były istotnie statystycznie gorsze niż w KCP.

[Źródło: AOTMiT OT.4331.6.2018, Ferris 2016]

### Pozostałe punkty końcowe

#### Przeżycie bez progresji choroby

Zarówno dla okresu obserwacji 18 miesięcy (Ferris 2016), jak i 24 miesięcy (Ferris 2018), 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 6. 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



Punkt końcowy	Czas obserwacji [mies.]	NIWO		KCP		Różnica median (mies.)	HR* (95% CI) p
		Mediana [mies.] (95% CI)	N	Mediana [mies.] (95% CI)	N		
	min. 24,2	b.d.		b.d.		-0,3	0,87 (0,69; 1,11) p=0,26

\*wyniki pochodzą z publikacji bez możliwości weryfikacji

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 7. 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

\*wartość p stanowi obliczenie własne Agencji

#### Odpowiedź na leczenie według kryteriów RECIST

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.

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

[Źródło: AOTMiT OT.4331.6.2018, Ferris 2016]

## 7. Bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo stosowania przedstawiono na podstawie badania klinicznego III fazy uwzględnionego w raporcie AOTMiT OT.4331.6.2018, dot. oceny wniosku o objęcie refundacją dla produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego w leczeniu płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła lub krtani.

W obydwu grupach obserwowano wysokie odsetki zgonów, jednak w grupie niwolumabu 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 niwolumabu 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 niwolumabu. 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 niwolumabu niż KCP. W grupie niwolumabu zaobserwowano więcej zgonów wywołanych zdarzeniami niepożądanymi niż w grupie KCP, jednak różnica nie była istotna statystycznie.

[Źródło: AOTMiT OT.4331.6.2018]

W publikacji Ferris 2018, obejmującej dłuższy okres obserwacji

### Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

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

Wyniki zebrane dla niwolumabu w dawce 3 mg/kg stosowanego w monoterapii w leczeniu różnych typów nowotworów (n=2578), z minimalnym okresem obserwacji od 2,3 do 28 miesięcy, wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 10\%$ ) były: uczucie zmęczenia (30%), wysypka (17%), świąd (13%), biegunka (13%) i nudności (12%). Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.).

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.

## 8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt leczniczy Opdivo (niwolumab) posiada rejestrację EMA w leczeniu:

- czerniaka – w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych;
- niedrobnokomórkowego raka płuca – w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych;
- raka nerkowokomórkowego – wskazany do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych;
- klasycznego chłoniaka Hodgkina - w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem z wedotyną;

- płaskonabłonkowego raka głowy i szyi  - w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych;
- raka urotelialnego - wskazany w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

[Źródło: ChPL Opdivo]

Wskazanie rejestracyjne dla Opdivo obejmuje raka płaskonabłonkowego głowy i szyi, zatem jest szersze niż oceniane wskazanie. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji jako pozytywna.

## 9. Konkurencyjność cenowa

Nie zidentyfikowano leków generycznych.

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

**Tabela 8. Koszty technologii wnioskowanej zgodnie ze zleceniem MZ**

Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	Koszt netto wnioskowanej terapii albo cykli leczenia [zł]	Koszt brutto (netto + 8% VAT) wnioskowanej terapii albo cykli leczenia [zł]
3 cykle (6 tygodni)	jednego cyklu: ██████████ wnioskowanej terapii: ██████████	jednego cyklu: ██████████ wnioskowanej terapii: ██████████

W złożonym wniosku koszt netto cyklu leczenia określono na ██████████ zł, a wnioskowanej terapii (3 cykli) na ██████████ zł. Koszt jednego cyklu brutto (oszacowanego jako koszt netto + 8% VAT) wynosi ██████████ zł, a wnioskowanej terapii ██████████ zł.

### Zakres wniosku – uwaga analityków AOTMiT

Należy zaznaczyć, że powyższe koszty wydają się odnosić wyłącznie do kosztu 6 opakowań (2 na cykl) prezentacji Opdivo 100 mg (1 fiol. po 10 ml, 10 mg/ml), czyli łącznie 600 mg (3 x 200 mg). Wniosek dotyczy natomiast trzech cykli po 240 mg na cykl. Oznacza to, że wniosek nie uwzględnia konieczności zużycia 3 opakowań (jednego na cykl) prezentacji Opdivo 40 mg (1 fiol. po 4 ml, 10 mg/ml), co pozwala uzyskać wnioskowaną dawkę 240 mg na cykl. Można przypuszczać, że lekarz prowadzący złożył równoległy wniosek na Opdivo 40 mg w ramach RDTL.

**Tabela 9. Ceny technologii wnioskowanej i komparatorów wg aktualnej listy refundacyjnej<sup>3</sup> oraz ceny realne za IkarPRO [zł]**

Nazwa postać i dawka leku	Opakowanie	EAN	Urzędow a cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Cena realna maj 2018
<b>Katalog B. Leki dostępne w ramach programów lekowych</b> Poziom odpłatności: bezpłatne dla pacjenta						
<b>Cetuximabum</b> Grupa limitowa: 1057.0, Cetuximab						
Erbix, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990035946	4266,00	4479,30	4479,30	2 800,04
Erbix, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	5909990035922	853,20	895,86	895,86	559,95
<b>Nivolumabum</b> Grupa limitowa: 1144.0, Niwolumab						
Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909991220518	6388,86	6708,30	6708,30	4 729,08
Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	5909991220501	2555,54	2683,32	2683,32	1 759,75
<b>Pembrolizumabum</b> Grupa limitowa: 1143.0, Pembrolizumab						
Keytruda, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 4 ml	5901549325126	16094,79	16899,53	16899,53	zero zrefundowanych op. od września 2017 roku
Keytruda, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.	5901549325003	8047,39	8449,76	8449,76	4 760,80

<sup>3</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2018 r.

Na potrzeby poniższych oszacowań przyjęto, że powierzchnia ciała wynosi 1,7 m<sup>2</sup> a wzrost 170 cm. Następnie oszacowano masę ciała pacjenta w oparciu o wzór Mostellera uzyskując wynik 61,2 kg. Odstąpiono od oszacowań na podstawie op. 25 mg/ml leku Keytruda z uwagi na zerową liczbę zrefundowanych opakowań w okresie wrzesień 2017 – maj 2018.

**Tabela 10. Dawkowanie, długość cyklu oraz zużycie opakowań porównywanych produktów leczniczych**

	Dawkowanie wg ChPL	Długość cyklu [tyg.]	Dawka na cykl [mg]	Zużycie op.	Liczba cykli
<b>Erbitux</b>	400 mg na m <sup>2</sup> w pierwszym tygodniu, w kolejnych 250 mg na m <sup>2</sup>	1	680	1 x 500 mg + 2 x 100 mg	1
		1	425	1 x 500 mg	5
<b>Opdivo</b>	240 mg co dwa tygodnie	2	240	2 x 100 mg + 1 x 40 mg	3
<b>Keytruda</b>	200 mg co 3 tygodnie	3	200	4 x 50 mg	2
<b>Keytruda</b> redukcja dawki	2 mg na kg co trzy tygodnie	3	122,4	3 x 50 mg	2

**Tabela 11. Koszty na cykl oraz koszty terapii porównywanymi produktami leczniczymi**

Cena wg aktualnej listy refundacyjnej		
	Koszt na cykl [zł]	Koszt 6 tyg. terapii [zł]
<b>Erbitux</b>	6 271,02	28 667,52
	4479,30	-
<b>Opdivo</b>	16 099,92	48 299,76
<b>Keytruda</b>	33 799,04	67 598,08
<b>Keytruda</b> redukcja dawki	25 349,28	50 698,56
Cena realna maj 2018		
	Koszt na cykl [zł]	Koszt 6 tyg. terapii [zł]
<b>Erbitux</b>	3 919,94	17 920,14
	2 800,04	-
<b>Opdivo</b>	11 217,91	33 653,73
<b>Keytruda</b>	19 043,20	38 086,40
<b>Keytruda</b> redukcja dawki	14 282,40	28 564,80

Należy mieć na uwadze, że powyższe oszacowania nie uwzględniają ewentualnych RSS.

#### **Koszty ocenianej technologii medycznej**

Koszty na cykl leczenia produktem leczniczym Opdivo oszacowane na podstawie aktualnej listy refundacyjnej wynoszą 16 099,92 zł. Te same koszty oszacowane na podstawie realnej ceny w maju 2018 roku wynoszą 11 217,91 zł.

Koszt sześciu tygodni terapii produktem leczniczym Opdivo oszacowane aktualnej listy refundacyjnej wynoszą 48 299,76 zł. Te same koszty oszacowane na podstawie realnej ceny w maju 2018 roku wynoszą 33 653,73 zł.

#### **Koszty komparatorów**

Koszt sześciu tygodni leczenia produktem leczniczym Erbitux oszacowane na podstawie aktualnej listy refundacyjnej wynoszą 28 667,52 zł. Te same koszty oszacowane na podstawie realnej ceny w maju 2018 roku wynoszą 17 920,14 zł.

Koszt sześciu tygodni leczenia produktem leczniczym Keytruda oszacowane na podstawie aktualnej listy refundacyjnej wynoszą 50 698,56 zł i 67 598,08 zł, w zależności od dawki. Te same koszty oszacowane na podstawie realnej ceny w maju 2018 roku wynoszą 28 564,80 zł i 38 086,40 zł.

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

W ramach analizy weryfikacyjnej OT.4331.6.2018, dotyczącej wniosku o objęcie refundacją leki Opdivo (niwolumab) we wskazaniu leczenie płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła lub krtani postępującego podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny, liczbę pacjentów ze wskazaniem wnioskowanym oszacowano na ████████ osób w zależności od roku analizy. Uwzględniając stopień przejęcia rynku przez niwolumab liczbę pacjentów oszacowano na ████████ osób.

Analiza kliniczna ww. opracowaniu została wykonana na podstawie jednego badania randomizowanego III fazy Checkmate 141, gdzie pacjenci z rakiem krtani stanowili 14,2% (ramię niwolumabu) lub 12,4% (ramię klasycznej chemioterapii paliatywnej).

Przyjmując, że odsetek pacjentów z rakiem krtani jest zgodny z odsetkiem ujawnionym w badaniu klinicznym można oszacować, że liczba pacjentów z wnioskowanym wskazaniem wynosi ████████ osób, a po uwzględnieniu przejęcia rynku ████████ osób.

W tabeli poniżej zaprezentowano oszacowanie wydatków NFZ dla liczby pacjentów równej 26 oraz 38, przy uwzględnieniu ceny 6 tyg. terapii wg aktualnej listy refundacyjnej oraz wg ceny realnej w maju 2018 roku.

**Tabela 12. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych [mln zł]**

Koszt 6 tyg. terapii na podstawie:	Wariant minimalny – 26 pacjentów	Wariant maksymalny – 38 pacjentów
aktualnej listy refundacyjnej	1,28	1,86
realnej ceny w maju 2018	0,89	1,30

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oszacowano na 1,28 – 1,86 mln zł na podstawie aktualnej listy refundacyjnej oraz na 0,89 – 1,30 mln zł na podstawie realnej ceny produktu leczniczego Opdivo w maju 2018 roku.

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

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej, przeszukano następujące źródła:

- National Comprehensive Cancer Network <https://www.nccn.org/>
- European Society for Medical Oncology <https://www.esmo.org/>
- National Institute for Health and Care Excellence <https://www.nice.org.uk/>
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej <http://www.ptok.pl>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 27.08.2018 r., odnaleziono najnowsze rekomendacje NCCN z 2018 r. dotyczące leczenia nowotworów zlokalizowanych w okolicach głowy i szyi. Dodatkowo uwzględniono wytyczne SEOM 2017 i ASCO 2017, opisywane we wcześniejszych opracowaniach Agencji dotyczących zastosowania produktu leczniczego Opdivo w leczeniu zaawansowanych, nawrotowych lub z przerzutami nowotworów głowy i szyi. Ponadto, w opracowaniu przedstawiono polskie wytyczne PTOK 2013, przy czym należy zaznaczyć, że nie uwzględniają one obecnie dostępnych terapii, w tym niwolumabu (lek Opdivo zarejestrowano po dacie wydania rekomendacji). Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych rekomendacjach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Przegląd zaleceń dotyczących postępowania w ocenianym wskazaniu

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>National Comprehensive Cancer Network NCCN 2018 (USA)</b></p>	<p><b>Nowotwór nawrotowy, nieresekcyjny lub z przerzutami (brak możliwości leczenia chirurgicznego lub radioterapii):</b></p> <p>Wybór terapii systemowej powinien być indywidualizowany w oparciu o charakterystykę pacjenta. Terapia systemowa:</p> <p>lekami stosowanymi w monoterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• terapia z wykorzystaniem lekami I-linii leczenia: cisplatyna; karboplatyna; paklitaksel; docetaksel; fluorouracyl; metotreksat; cetuksymab (nowotwory inne niż nosowo-gardłowe)^; gemcytabina (nowotwory nosowo-gardłowe); kapecytabina;</li> <li>• afatynib (w nowotworach innych niż nosowo-gardłowe jeśli nastąpiła progresja podczas lub po chemioterapii opartej na platynie; kategoria 2B);</li> <li>• pembrolizumab (w nowotworach innych niż nosowo-gardłowe jeśli nastąpiła progresja podczas lub po chemioterapii opartej na platynie; w przypadku uprzednio leczonych nowotworów nosowo-gardłowych, z ekspresją PD-L1 w chorobie nawrotowej lub z przerzutami; kategoria 2B);</li> <li>• <b>niwolumab (w nowotworach innych niż nosowo-gardłowe jeśli nastąpiła progresja podczas lub po chemioterapii opartej na platynie; kategoria 1).</b></li> </ul> <p>lekami stosowanymi w terapii skojarzonej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ cisplatyna lub karboplatyna z fluorouracylem i cetuksymabem (nowotwory inne niż nosowo-gardłowe; kategoria 1); cisplatyna, karboplatyna z docetakselem lub paklitaksel; cisplatyna z cetuksymabem (nowotwory inne niż nosowo-gardłowe); cisplatyna z fluorouracylem; cisplatyna lub karboplatyna z docetakselem i cetuksymabem lub karboplatyna z paklitaksel i cetuksymabem (nowotwory inne niż nosowo-gardłowe); karboplatyna z cetuksymabem (nowotwory nosowo-gardłowe); cisplatyna z gemcytabiną (nowotwory nosowo-gardłowe); gemcytabina z winorebiną (nowotwory nosowo-gardłowe);</li> </ul> <p>Dodatkowo, wytyczne wskazują na udział w udział w badaniach klinicznych lub BSC</p> <p><u>Skala siły dowodów i rekomendacji:</u> Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, chyba że wskazano inaczej. 1 – jednogłośny konsensus zalecający interwencję (w oparciu o wysokiej jakości dowody) 2 A – jednogłośny konsensus zalecający interwencję (w oparciu dowody niższej jakości niż 1) 2 B – konsensus zalecający interwencję oparty o dowody słabszej jakości <u>Źródła finansowania:</u> brak informacji <u>Konflikt interesów:</u> niektórzy członkowie panelu deklarują potencjalny konflikt interesów *</p>
<p><b>ASCO 2017 (USA)**</b></p>	<p>Rekomendacje dotyczą płaskonabłonkowych nowotworów głowy i szyi (NPGS).</p> <p>Standardem leczenia płaskonabłonkowego raka głowy i szyi (NPGS) jest resekcja guza połączona z chemioterapią opartą na pochodnych platyny. W przypadku raka nieoperacyjnego zalecana jest radioterapia w połączeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny lub cetuksymabie. Dodanie immunoterapii (niedawna rejestracja w leczeniu raka głowy i szyi <b>niwolumabu</b> i pembrolizumabu) może poprawić koncepcje leczenia multimodalnego w miejscowo zaawansowanym NPGS.</p>



	<p>Wstępne wyniki badań klinicznych wskazują, że zastosowanie afatynibu czy bevacizumabu nie przyniosły poprawy w zakresie przeżycia całkowitego i nie będą one rekomendowane jako terapie u pacjentów z NPGS.</p> <p>Pierwsze interesujące efekty zaobserwowano w przypadku terapii łączonej pembrolizumabu z epakadostatem, ale potrzebne są dłuższe badania randomizowane w celu końcowej oceny.</p> <p><i>Brak informacji o sile zaleceń i poziomie dowodów.</i> <i>Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.</i></p>
<p><b>Spanish Society of Medical Oncology SEOM 2017 (Hiszpania)</b></p>	<p>Rekomendacje w terapii pacjentów z nawrotem lub przerzutami płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, którzy stosowali wcześniej chemioterapię.</p> <p>Pacjenci, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nawrót lub przerzuty ponad 6 miesięcy po zakończeniu chemioterapii – leczenie jak u pacjentów nie stosujących wcześniej chemioterapii (tj. przy ECOG 0-1 zaleca się cisplatynę + 5FU lub cetuksymab, a przy przeciwwskazaniach dla cisplatyny można zastosować skojarzenie paklitakselu z cetuksymabem).</li> <li>pacjenci z nawrotem lub przerzutami, którzy stosowali chemioterapię w leczeniu nowotworu lokoregionalnego, u których nastąpiła progresja w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu chemioterapii nie powinni otrzymywać cisplatyny ani karboplatyny. Należy u nich rozważyć skojarzenie paklitakselu z cetuksymabem lub leczenie drugiej linii:</li> </ul> <p>Leczenie drugiej linii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zaleca się immunoterapię <b>niwolumabem [I, A]</b> 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><i>Siła rekomendacji:</i> A – dobrej jakości dowody na poparcie zalecenia stosowania B – umiarkowanej jakości dowody na poparcie zalecenia stosowania <i>Jakość dowodów:</i> I – dowody z ≥1 prawidłowym badaniem RCT II – dowody z ≥1 prawidłowo zaprojektowanego badania bez randomizacji, z badań kohortowych lub kliniczno- kontrolnych (najlepiej przeprowadzone w &gt;1 ośrodku), opisy serii przypadków lub wyniki niekontrolowanych badań <i>Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</i></p>
<p><b>PTOK 2013 (Polska)#</b></p>	<p>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 (płaskonabłonkowe nowotwory głowy i szyi) cechują się średnią wrażliwością na CH. Celem CH jest przede wszystkim uzyskanie poprawy jakości życia.</p> <p>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.</p> <p>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 metotreksatem. Chorzy ze znacznym upośledzeniem stopnia sprawności (&gt; 2 w skali WHO) nie powinni być kwalifikowani do CH, a terapię z wyboru jest leczenie objawowe.</p> <p><i>Brak informacji o sile zaleceń i poziomie dowodów.</i> <i>Konflikt interesów: brak danych</i></p>

^ Nowotwory płaskonabłonkowe wargi, jamy ustnej, części ustnej i kraniowej gardła, krani, zatok sitowych i szczękowych oraz guzów nieokreślonych pierwotnych

\*Konflikt interesów: 11 z 27 osób zaangażowanych w tworzenie wytycznych zgłosiło konflikty interesów.; Tworzenie wytycznych było wspierane przez granty edukacyjne od firm Astellas, AstraZeneca, Celldex Therapeutics, Clovis Oncology, Genomic Health, Inc., Kyowa Hakkō Kirin, Jazz Pharmaceuticals, Novartis Pharmaceuticals Corporation, NOVOCURE i Merck Co., Inc

\*\*na postawie opracowania AOTMiT OT.422.21.2018; # na postawie opracowania AOTMiT OT.4331.6.2018

Najnowsze wytyczne NCCN 2018 w odniesieniu do niwolumabu zalecają jego zastosowanie w nawrocie lub przerzutach raka płaskonabłonkowego zlokalizowanego w obrębie głowy i szyi u pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej o związek platyny (zalecenia w oparciu o dowody kategorii 1 – wysokiej jakości). Ponadto, wytyczne te wymieniają także pembrolizumab oraz afatynib, które są zalecane w oparciu o dowodu niższej jakości, niż niwolumab. Amerykańskie wytyczne ASCO 2017 wskazują, że wstępne



wyniki badań klinicznych dotyczące zastosowania afatynibu nie przyniosły poprawy w zakresie przeżycia całkowitego i nie będą one rekomendowane jako terapie u pacjentów z NPGS. Wytyczne te zalecają natomiast radioterapię w połączeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny lub cetuksymabie, a także ewentualne dodanie immunoterapii (wskazano na niwolumab i pembrolizumab). Dodatkowo, należy zauważyć, że leki zawierające pembrolizumab (Keytruda) oraz afatynib (Giotrif) zarejestrowane są odmiennych, niż wnioskowane wskazaniach. są refundowane w Polsce we wskazaniach innych niż przedmiotowe wskazanie.

W związku z powyższym, z niniejszego opracowania wykluczono afatynib, jako mniej prawdopodobną technologię alternatywną. Pembrolizumab, mimo braku rejestracji<sup>4</sup> we wnioskowanym wskazaniu, jednak zalecany w pierwszej kolejności po niwolumabie, mógłby stanowić potencjalny komparator w omawianym przypadku.

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.

[Źródło: AOTMIT OT.4331.6.2018]

Cetuksymab (produkt leczniczy Erbitux), zalecany przez NCCN 2018, ASCO 2017 oraz SEOM 2017, jest zarejestrowany w leczeniu pacjentów z rakiem NPGS w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie oraz w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami. Należy zauważyć, że lek ten jest refundowany we wskazaniu obejmującym kod ICD-10: C32.8, w ramach programu lekowego B.52. Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie, a jego stosowanie w tym przypadku ograniczone jest w do 1 linii leczenia, u pacjentów z przeciwwskazaniem do jednoczesnej chemioradioterapii z udziałem cisplatyny.

W przypadku drugiego zarejestrowanego wskazania, tj. w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w nawracającej i (lub) z przerzutami, lek ten obecnie nie jest refundowany i mógłby stanowić komparator dla niwolumabu.

Wymieniany w rekomendacjach paklitaksel jest obecnie finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. Przy uwzględnieniu, że jest to sytuacja, w której wyczerpano u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych nie może stanowić on technologii alternatywnej.

Podsumowując, w niniejszym raporcie jako potencjalne technologie alternatywne uznano cetuksymab oraz pembrolizumab.

### **Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo technologii alternatywnych**

Poniżej przedstawiono informacje dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa technologii alternatywnych na podstawie ChPL:

- cetuksymab (produkt leczniczy Erbitux)

#### **Skuteczność kliniczna**

##### **Cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami**

(uwaga: wyniki dotyczące skuteczności oparto na danych dla pacjentów u których nie stosowano wcześniej chemioterapii w nowotworach NPGS – przypis analityków Agencji)

EMR 62 202-002: W tym badaniu randomizowanym z udziałem pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi, nawracającym i (lub) z przerzutami, u których nie stosowano wcześniej chemioterapii w tej chorobie, porównano skojarzenie cetuksymabu z cisplatyną lub karboplatyną oraz podawanym we wlewie 5-fluorouracylem (222 pacjentów) z samą chemioterapią (220 pacjentów). Leczenie w grupie otrzymującej cetuksymab składało się z maksymalnie 6 cykli chemioterapii opartej na platynie w skojarzeniu z cetuksymabem, a następnie cetuksymabu jako leczenia podtrzymującego aż do progresji choroby. W przypadku pacjentów o dobrych rokowaniach, ze względu na stadium nowotworu, stan sprawności w skali Karnofsky (KPS) i wiek,

<sup>4</sup> brak rejestracji wnioskowanego wskazania w EMA, rejestracja w leczeniu płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi przez FDA w 2016 r. (<https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm515627.htm>) (data dostępu 29.08.2018)

korzyści z dodania cetuksymabu do chemioterapii opartej na platynie były wyraźniejsze. W przeciwieństwie do czasu przeżycia bez progresji choroby nie wykazano żadnych korzyści odnośnie całkowitego czasu przeżycia w przypadku pacjentów o KPS  $\leq$  80 w wieku 65 lat i starszych.

### Bezpieczeństwo

Głównymi działaniami niepożądanymi cetuksymabu są reakcje skórne, które występują u ponad 80% pacjentów, hipomagnezemia, która występuje u ponad 10% pacjentów i reakcje związane z podaniem wlewu dożylnego, które występują z łagodnymi lub umiarkowanymi objawami u ponad 10% pacjentów i z ciężkimi objawami u ponad 1% pacjentów.

### Dodatkowe informacje:

Reakcje skórne mogą występować u ponad 80% pacjentów. Zwykle są to wysypki podobne do trądziku i (lub) rzadziej świąd, suchość skóry, złuszczenie się skóry, nadmierne owłosienie lub zaburzenia paznokci (np. zanokcica). W przybliżeniu 15% reakcji skórnych ma charakter ciężki, włączając pojedyncze przypadki martwicy skóry. Większość reakcji skórnych występuje w czasie pierwszych trzech tygodni leczenia. Zwykle ustępują bez następstw po zaprzestaniu leczenia, jeżeli przestrzegane są zalecenia dotyczące dostosowania dawkowania. Zmiany skórne wywoływane przez cetuksymab mogą predysponować pacjentów do nadkażeń (np. *S. aureus*), które mogą prowadzić do dalszych powikłań, np. zapalenia tkanki łącznej, róży lub - potencjalnie - kończących się zgonem, gronkowcowego zespołu oparzonej skóry (ang. staphylococcal scalded skin syndrome), martwiczego zapalenia powięzi lub posocznicy.

W przypadku stosowania cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapeutykami należy zapoznać się również z informacją dotyczącą danego leku.

W skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie częstość występowania ciężkiej leukopenii lub ciężkiej neutropenii może być większa, co może prowadzić do większego współczynnika powikłań wywołanych zakażeniami, takich jak neutropenia z gorączką, zapalenie płuc i posocznica, w porównaniu z chemioterapią opartą na platynie jako monoterapią. Po zastosowaniu produktu leczniczego w skojarzeniu z fluoropirymidynami częstość występowania niedokrwienia mięśnia sercowego, w tym zawału mięśnia sercowego i zastoinowej niewydolności serca, jak również częstość występowania zespołu ręka-stopa (erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej) były większe niż w przypadku zastosowania fluoropirymidyn.

- pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda)

### Skuteczność kliniczna

W 2016 r. FDA wydała przyspieszoną zgodę na stosowanie pembrolizumabu w zaawansowanych nowotworach głowy i szyi, którą oparto na wynikach fazy Ib badania KEYNOTE-012. Do badania włączono 192 pacjentów z nowotworem głowy i szyi, którym podawano pembrolizumab po wcześniejszej (nieudanej) chemioterapii.

Wśród 192 pacjentów z HNSCC włączonych do badania KEYNOTE-012 mediana czasu leczenia wynosiła 3,3 miesiąca (zakres: od 1 dnia do 27,9 miesiąca). Mediana wieku pacjentów wynosiła 60 lat (zakres: 20 - 84); 35% pacjentów było w wieku  $\geq$ 65 lat, 83% stanowili mężczyźni; 77% pacjentów stanowili pacjenci rasy białej. 61% pacjentów miało dwie lub więcej linii terapii, a u 95% przeprowadzono wcześniej radioterapię. Badanie przerwano u 17% pacjentów, z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Poważne działania niepożądane wystąpiły u 45% pacjentów otrzymujących lek. Najczęstsze poważne działania niepożądane zgłaszane u co najmniej 2% pacjentów to zapalenie płuc, duszność, wymioty, wysięk opłucnowy i niewydolność oddechowa.

Dodatkowo, jako warunek przyspieszonej rejestracji podmiot odpowiedzialny był zobowiązany do przeprowadzenia wielośrodowego, randomizowanego badania, określającego wyższość pembrolizumabu nad standardową (chemio)terapią w celu zweryfikowania i opisanie korzyści klinicznych pembrolizumabu. Podmiot odpowiedzialny prowadzi KEYNOTE 040 (na stronie [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) badanie oznaczone jako trwające, zakończono etap rekrutacji; wyniki dostępne w formie abstraktów konferencyjnych) u pacjentów z nawrotem lub przerzutami NPGS, u których nastąpiła progresja podczas lub po chemioterapii opartej na platynie, w którym pierwszorzędnym punktem końcowym było całkowite przeżycie.

Badanie KEYNOTE-040 to otwarte badanie III fazy, do którego włączono 247 pacjentów do grupy otrzymującej pembrolizumab oraz 248 do grupy kontrolnej (w zależności od decyzji lekarza: docetaksel, metotreksat lub cetuksymab). Najnowsze wyniki<sup>5</sup> wskazują na medianę OS w grupie PEMBR wynoszącą 8,4 mies. (95% CI: 6,4; 9,4), vs grupa kontrolna 6,9 mies. (95% CI: 5,9; 8,3); HR= 0,80 (95% CI: 0,65; 0,98). W przypadku PFS=0,96

<sup>5</sup> Soulieres D. Updated survival results of the KEYNOTE-040 study of pembrolizumab vs standard-of-care chemotherapy for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. July 2018 ([http://cancerres.aacrjournals.org/content/78/13\\_Supplement/CT115](http://cancerres.aacrjournals.org/content/78/13_Supplement/CT115))

(95% CI: 0,79; 1,16) (p=0,33); mediana PFS w grupie PEMBR= 2,1 mies. (95%CI: 2,1; 2,3) vs 2,3 mies. (95%CI: 2,1; 2,8).

### Bezpieczeństwo

Stosowanie pembrolizumabu wiąże się najczęściej z występowaniem działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego. Większość z nich, w tym reakcje o nasileniu ciężkim, ustępowały po zastosowaniu odpowiedniej terapii lub odstawieniu pembrolizumabu (...).

Profil bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu oceniano w ramach badań klinicznych w grupie 3830 pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, NDRP, cHL lub rakiem urotelialnym przyjmujących cztery różne dawki (2 mg/kg mc. co 3 tygodnie, 200 mg co 3 tygodnie lub 10 mg/kg mc. co 2 lub 3 tygodnie).

Do najczęściej występujących działań niepożądanych (> 10%) podczas stosowania pembrolizumabu w tej populacji pacjentów należały: zmęczenie (21%), świąd (16%), wysypka (13%), biegunka (12%) oraz nudności (10%). Większość zgłaszanych działań niepożądanych miała nasilenie stopnia 1. lub 2. Do najcięższych działań niepożądanych należały działania niepożądane pochodzenia immunologicznego i ciężkie reakcje związane z infuzją dożylną.

## 12. Piśmiennictwo

### Rekomendacje kliniczne

- NCCN 2018** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Head and Neck Cancers (Version 2.2018), National Comprehensive Cancer Network 2018. URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx) [dostęp: 02.08.2018].
- 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).
- PTOK 2013** Andrzej Kawecki, Sergiusz Nawrocki, Wojciech Golusiński, Urszula Grzesiakowska, Jacek Jassem, Romuald Krajewski, Włodzimierz Olszewski. Nowotwory nabłonkowe głowy i szyi. 2013

### Pozostałe publikacje

- AOTMiT  
OT.4331.6.2018** 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.4331.6.2016
- ChPL Opdivo** Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo, aktualizacja: 26.07.2018 (data dostępu: 02.08.2018 r.)
- ChPL Keytruda** Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo, aktualizacja: 22.06.2018 (data dostępu: 09.08.2018 r.)
- ChPL Giotrif** Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo, aktualizacja: 26.07.2018 (data dostępu: 09.08.2018 r.)
- Ferris 2016** Ferris RL et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med* 2016; 375(19):1856–67.
- Ferris 2018** Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, Harrington K, Kasper S, Vokes EE, Even C, Worden F, Saba NF, Iglesias Docampo LC, Haddad R, Rordorf T. Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 2-year long-term survival update of CheckMate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression
- Obwieszczenie MZ** Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 2018-06-29 (poz. 51)
- Szczeklik 2017** Gajewski, P., A. Szczeklik. " Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2017, Medycyna Praktyczna, 2017

## 13. Załączniki

### 13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 27.08.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search (Nivolumab OR MDX-1106 OR "MDX 1106" OR MDX1106 OR ONO-4538 OR "ONO 4538" OR ONO4538 OR BMS-936558 OR "BMS 936558" OR BMS936558 OR Opdivo)	2487
#2	Search (larynx OR laryngeal)	91901
#3	Search (tumor OR cancer OR neoplasm OR carcinoma OR malignancy OR metastatic OR recurrent)	4885046
#4	Search (((tumor OR cancer OR neoplasm OR carcinoma OR malignancy OR metastatic OR recurrent))) AND ((larynx OR laryngeal))	46897
#5	Search ((((((tumor OR cancer OR neoplasm OR carcinoma OR malignancy OR metastatic OR recurrent))) AND ((larynx OR laryngeal)))) AND ((Nivolumab OR MDX-1106 OR "MDX 1106" OR MDX1106 OR ONO-4538 OR "ONO 4538" OR ONO4538 OR BMS-936558 OR "BMS 936558" OR BMS936558 OR Opdivo)))	2

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 27.08.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(larynx or laryngeal).ab,kw,ti.	58429
#2	(tumor or cancer or neoplasm or carcinoma or malignancy or metastatic or recurrent).ab,kw,ti.	3250166
#3	#1 AND #2	29097
#4	(Nivolumab or MDX-1106 or "MDX 1106" or MDX1106 or ONO-4538 or "ONO 4538" or ONO4538 or BMS-936558 or "BMS 936558" or BMS936558 or Opdivo).ab,kw,ti.	4860
#5	#4 AND #3	8

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 27.08.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(nivolumab or opdivo):ti,ab,kw	804
#2	(larynx or laryngeal):ti,ab,kw	5216
#3	#1 and #2	2

## 13.2. Diagramy selekcji badań

