



**Opinia nr 55/2019**  
**z dnia 19 lipca 2019 r.**  
**Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku**  
**Opdivo (niwolumab), we wskazaniu: rak jamy ustnej (ICD-10:**  
**C04.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej**

**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844, z późn. zm) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak jamy ustnej (ICD-10: C04.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

**Uzasadnienie opinii**

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej we wskazaniu: rak jamy ustnej (ICD-10: C04.0), u pacjentów z rakiem przedniej części dna jamy ustnej, po leczeniu chirurgicznym i cisplatiną, 5-FU oraz po radioterapii.

W ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii odnaleziono jedno, randomizowane badanie Checkmate 141, przeprowadzone w populacji pacjentów z nawrotowymi lub przerzutowymi nowotworami głowy i szyi, po niepowodzeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny. W badaniu 45,0% pacjentów z grupy niwolumabu oraz 55,4% z grupy kontrolnej miało zdiagnozowany nowotwór jamy ustnej.

Wyniki badania Checkmate 141 wskazują, że terapia niwolumabem skutkowała statystycznie istotną redukcją ryzyka zgonu w porównaniu ze standardową chemioterapią w subpopulacji pacjentów z rakiem jamy ustnej. Ponadto wyniki badania wskazują na możliwą poprawę jakości życia pacjentów stosujących niwolumab.

Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują na możliwość zastosowania niwolumabu we wnioskowanym wskazaniu.

**Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (nivolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 40 mg (fiolka 4 ml, 10 mg/ml) we wskazaniu: rak jamy ustnej (ICD-10: C04.0)



w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.).

### **Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego**

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

Rak jamy ustnej jest to nieprawidłowy i nieprzerwany wzrost chorych komórek nabłonka umiejscowiony w jamie ustnej. Najczęstszymi lokalizacjami raka jamy ustnej są ruchoma część języka i dno jamy ustnej. Ponad 95% przypadków stanowią raki płaskonabłonkowe (zwykle średnio lub wysoko zróżnicowane). Raki jamy ustnej cechuje wysokie ryzyko wystąpienia przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych, co jest spowodowane bogatym unaczynieniem chłonnym.

Kod ICD-10: C04.0 ze zlecenia MZ wskazuje na nowotwór przedniej części dna jamy ustnej (część przednia jamy ustnej do linii wyznaczonej przez granicę siekaczy i przedtrzonowców).

Podstawowymi czynnikami rozwoju płaskonabłonkowych raków jamy ustnej i gardła są kancerogeny zawarte w dymie papierosowym, nadużywanie wysokoprocentowego alkoholu, niedostateczna higiena jamy ustnej oraz mechaniczne drażnienie błon śluzowych, np. przez źle dopasowane protezy stomatologiczne, a także infekcje wirusami (wirus Epsteina-Batrr (EBV), human papilloma virus (HPV)). Prawdopodobieństwo zachorowania wzrasta u osób zarażonych wirusem EBV lub dotkniętych stanami upośledzonej odporności wrodzonej lub nabytej (np. po przebytej wcześniej chemioterapii, leczeniu immunosupresyjnym, po przeszczepach narządów). Czynniki środowiskowe, takie jak narażenie na oddziaływanie benzenu, azbestu, czy promieniowania jonizującego również zwiększają ryzyko zachorowania.

Rak jamy ustnej należy do często występujących nowotworów narządów głowy i szyi. Dwukrotnie częściej chorują mężczyźni. Narastająca zachorowalność dotyczy osób po 50. roku życia, aczkolwiek nierzadkie są przypadki zachorowań w młodszych grupach wiekowych (KRN).

### **Alternatywne technologie medyczne**

W Polsce refundowane we wskazaniu ICD-10 C04.0 (rak jamy ustnej) są następujące substancje czynne: bleomycyna, cisplatyna, cyklofosamid, dakarbazyna, docetaksel, doksorubicyna, etopozyd, fluorouracyl, ifosfamid, karboplatyna, metotreksat, paklitaksel, winkrystyna, winorelbina. Ponadto w ramach programu lekowego B.52 w I linii leczenia płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie refundowany jest cetuksymab.

Jak wskazali eksperci kliniczni w przypadku płaskonabłonkowych nowotworów jamy ustnej (o różnym umiejscowieniu oraz stopniu zaawansowania) w przypadku wyczerpania wszystkich możliwych do zastosowania w tym wskazaniu dostępnych technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych nie ma możliwości zastosowania w Polsce aktywnego leczenia. Eksperci wskazali, że u takich pacjentów możliwa jest tylko obserwacja i najlepsze leczenie wspomagające/leczenie objawowe.

Wytyczne NCCN oraz NICE w leczeniu płaskonabłonkowych nowotworów narządów głowy i szyi u dorosłych, u których choroba postępuje po leczeniu chemioterapią pochodnymi platyny, zalecają stosowanie niwolumabu. Ponadto wytyczne NCCN wskazują również na możliwość zastosowania innego zarejestrowanego w leczeniu płaskonabłonkowych nowotworów głowy i szyi leku – pembrolizumabu.

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej należy założyć, iż u pacjentów z populacji docelowej wykorzystano wszystkie możliwe do zastosowania refundowane technologie medyczne. Tym samym jako technologię alternatywną wobec ocenianej przyjęto terapię paliatywną, zwaną również najlepszą terapią wspomagającą (BSC) oraz pembrolizumab, z zastrzeżeniem, że jest on wskazany tylko u pacjentów z NPGS z ekspresją PD-L1  $\geq$  50%.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

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:

- 1) monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych;
- 2) leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych;
- 3) monoterapii w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych;
- 4) 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;
- 5) monoterapii w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych;
- 6) monoterapii w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny;
- 7) monoterapii do leczenia uzupełniającego czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji.

Wskazanie wnioskowane zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym ocenianego leku – leczenie płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych.

### **Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania**

Do analizy klinicznej włączono 1 randomizowane badanie Checkmate 141 porównujące efektywność kliniczną niwolumabu z klasyczną chemioterapią paliatywną obejmującą metotreksat, cetuksymab i docetaksel w populacji pacjentów z zaawansowanymi nowotworami głowy i szyi, po niepowodzeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Chemioterapia nie stanowi komparatora dla ocenianej technologii medycznej w ocenianym wskazaniu, jednakże przedstawiono wyniki uzyskane przez pacjentów w ramieniu komparatora w celach porównawczych względem ramienia interwencji (niwolumabu). Do badania włączono 361 pacjentów, w tym 240 pacjentów w grupie NIWO oraz 121 pacjentów w grupie terapii standardowej. Pacjenci włączeni do badania umiejscowienie guza miało w jamie ustnej (grupa NIWO: 108 pacjentów (45%); grupa terapii standardowej: 67 (55,4%)), gardle (grupa NIWO: 92 pacjentów (38,3%); grupa terapii standardowej: 36 (29,8%)), krtani (grupa NIWO: 34 pacjentów (14,2%); grupa terapii standardowej: 15 (12,4%)), umiejscowieniu innym (grupa NIWO: 6 pacjentów (2,5%); grupa terapii standardowej: 3 (2,5%)). Okres obserwacji wynosił 51 miesięcy. Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane Handbook zostało ocenione na wysokie dla domen: zaślepienie badaczy i pacjentów, zaślepienie oceny efektów, oraz niskie dla domen: metoda

randomizacji, ukrycie kodu randomizacji, niekompletne dane nt. efektów, selektywne raportowanie, inne.

Wyniki dla przeżycia całkowitego zostały przedstawione dla populacji całkowitej oraz dla subpopulacji z rakiem jamy ustnej. W przypadku pozostałych punktów końcowych przedstawiono wyniki dla całej populacji badania, ze względu na brak danych dla subpopulacji z rakiem jamy ustnej.

W ocenie jakości życia wykorzystano skale:

- EORTC QLQ C30 (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group; Quality of Live Questionnaire - C30*) – kwestionariusz umożliwiający ocenę upośledzenia poszczególnych funkcji (fizycznych, czynnościowych, emocjonalnych, poznawczych, społecznych) oraz objawów i innych aspektów związanych z chorobą nowotworową (zmęczenie, mdłości i wymioty, ból, duszności, bezsenność, utrata apetytu, zaparcia, biegunki, problemy finansowe), a także ogólną ocenę stanu zdrowia pacjenta i jakości życia. Ogólną ocenę stanu zdrowia i jakości życia dokonuje się za pomocą 7-stopniowej skali;
- EORTC-H&N35 (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group; Quality of Live Questionnaire - H&N35*) – kwestionariusz stanowiący moduł kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i składającym się z 7 domen dotyczących złożonych objawów (ból, zaburzenia sensoryczne, trudności z kontaktami towarzyskimi, trudności z połykaniem, trudności z jedzeniem w towarzystwie, zaburzenia mowy, zmniejszona seksualność) oraz 11 domen dotyczących pojedynczych objawów (stosowanie suplementów odżywczych, trudności z otwieraniem ust, problemy z zębami, kaszel, stosowanie leków przeciwbólowych, utrata masy ciała, przyrost masy ciała, gęsta ślina, stosowanie cewnika do karmienia, suchość w jamie ustnej, poczucie bycia chorym);
- EQ-5D-3L (ang. *Euro-Quality Of Life Questionnaire*) - kwestionariuszem generycznym oceny jakości życia. Składa się z dwóch części: opisowej oraz wizualnej skali analogowej EQ VAS. Część opisowa kwestionariusza zawiera 5 domen, takich jak: mobilność; samoobsługa; zwykłe, codzienne czynności; ból/dyskomfort oraz lęk/depresja, ocenianych w przypadku EQ 5D-3L za pomocą 3-stopniowej skali. W ten sposób stan zdrowia opisywany jest przy pomocy 5-cyfrowej liczby. Na podstawie uzyskanych danych możliwe jest wyliczenie pojedynczej wartości liczbowej opisującej stan zdrowia pacjenta (tzw. *EQ-utility index*), który przyjmuje wartości od 0 do 1, gdzie 0 oznacza śmierć, a 1 oznacza pełne zdrowie.

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa posłużono się następującymi parametrami:

- MD – ang. *mean differences*, różnica średnich;
- OR - ang. *odds ratio*, iloraz szans;
- RR - ang. *risk ratio*, ryzyko względne
- HR - ang. *hazard ratio*, iloraz ryzyka.

### Skuteczność

#### Przeżycie całkowite

W badaniu CheckMate 141 w okresie obserwacji wynoszącym co najmniej 24,2 miesiąca odnotowano 28% statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka zgonu w subpopulacji pacjentów z nowotworem jamy ustnej w ramieniu niwolumabu względem standardowej terapii - HR=0,72 (95%CI: 0,52; 0,99).

Spośród 108 pacjentów leczonych niwolumabem z pierwotnym umiejscowieniem nowotworu w jamie ustnej okres 2 lat przeżyło 13 pacjentów (w całkowitej populacji badania w ramieniu niwolumabu – z 240 pacjentów okres 2 lat przeżyło 37 pacjentów).

Mediana przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) pacjentów leczonych niwolumabem (całkowita populacja badania) wyniosła 7,7 miesiąca (95% CI: 5,7; 8,8), natomiast stosujących terapię

standardową – 5,1 miesiąca. Po 24 miesiącach obserwacji współczynnik przeżycia całkowitego wyniósł 16,9% w grupie niwolumabu i 6,0% w grupie kontrolnej.

Ponadto badanie wykazało statystycznie istotną 33% redukcję ryzyka zgonu w całej populacji pacjentów z rakiem narządów głowy i szyi w porównaniu z chemioterapią stosowaną z wyboru lekarza – HR=0,67 (95%CI: 0,54; 0,85).

### Jakość życia

Wyniki badania CheckMate 141 w zakresie oceny jakości życia po 21. Tygodniach obserwacji wykazały:

- wg EORTC QLQ C30 (jako istotną klinicznie zmianę uznano zmianę o 10 punktów): w grupie NIWO nie zaobserwowano istotnych klinicznie zmian względem wartości początkowych dla żadnej z ocenianych domen. W grupie stosującej standardową terapię stwierdzono istotne klinicznie pogorszenie: funkcjonowania fizycznego, funkcjonowania emocjonalnego, funkcjonowania społecznego i duszności, natomiast dla pozostałych domen zmiany były nieistotne klinicznie;
- wg EORTC-H&N35 (jako istotną klinicznie zmianę uznano zmianę o 10 punktów): w grupie NIWO zaobserwowano istotne klinicznie pogorszenie w porównaniu do stanu wyjściowego w zakresie suchości jamy ustnej oraz istotną klinicznie poprawę w domenach obejmujących stosowanie leków przeciwbólowych i w spadku masy ciała w związku z leczeniem. Natomiast w grupie stosującej standardową terapię istotne klinicznie pogorszenie jakości życia w porównaniu do stanu wyjściowego stwierdzono w zakresie: bólu, zaburzeń sensorycznych, trudności w kontaktach towarzyskich, zmniejszonej seksualności, problemów z użębieniem i stosowania suplementów diety, stwierdzono też istotną klinicznie poprawę w zakresie: otwierania ust, suchości w jamie ustnej, stosowania leków przeciwbólowych, zgębnika do karmienia oraz utraty masy ciała;
- wg EQ-5D-3L (jako istotną klinicznie zmianę uznano zmianę o 7 punktów): w grupie NIWO nie stwierdzono istotnych klinicznie zmian jakości życia w porównaniu z wartościami początkowymi w wizualnej skali analogowej VAS. Natomiast w grupie stosującej standardową terapię poprawa jakości życia w skali VAS była istotna klinicznie. W obu porównywanych grupach pacjenci najczęściej zgłaszali występowanie bólu/dyskomfortu (NIWO: 56%, standardowa terapia: 86%).

Ponadto w publikacji Harrington 2017, prezentującej analizę wyników oceny jakości życia z badania CheckMate 141 po 9. i 15. tygodniach obserwacji wykazano:

- wg EORTC QLQ C30:
  - istotne statystycznie i klinicznie różnice na korzyść niwolumabu w ocenie w 9. i 15. tygodniu uzyskano w przypadku domen: funkcjonowanie w rolach życiowych, funkcjonowanie społeczne, zmęczenie, duszność, utrata apetytu dla obu ocenianych okresów;
  - istotną statystycznie i klinicznie przewagę niwolumabu nad standardową terapią uzyskano w ocenie biegunki po 9 tyg. obserwacji oraz funkcjonowania fizycznego, funkcjonowania poznawczego i bezsensowności;
  - w grupie NIWO zaobserwowano istotne statystycznie wydłużenie czasu do klinicznie istotnego pogorszenia jakości życia w porównaniu z standardowym leczeniem w zakresie:
    - ogólnego stanu zdrowia (mediana 5,4 mies. (95%CI: 4,7; 7,8) vs. 3,1 mies. (95%CI: 2,5; 3,7)),
    - funkcjonowania fizycznego (6,7 mies. (95%CI: 4,3 9,2) vs. 3,3 mies. (95%CI: 2,6; 3,8)),

- funkcjonowania w rolach życiowych (5,4 mies. (95%CI: 4,2; 9,3) vs. 3,2 mies. (95%CI: 2,6; 4,7)),
- funkcjonowania społecznego (6,3 mies. (95%CI: 4,7; nie osiągnięto) vs. 3,1 mies. (95%CI: 2,3; 4,7)),
- funkcjonowania poznawczego (5,7 mies. (95%CI: 4,2; nie osiągnięto) vs. 3,3 mies. (95%CI: 2,6; 4,7))

oraz w zakresie objawów:

- zmęczenie (4,9 mies. (95%CI: 3,2; 6,2) vs. 2,8 (95%CI: 2,2; 3,3)),
- bezsenność (7,8 mies. (95%CI: 5,4; nie osiągnięto) vs. 3,3 (95%CI: 3,1; nie osiągnięto)),
- duszność (7,5 mies. (95%CI: 2,5; 9,3) vs. 3,3 (95%CI: 3,0; 5,9)),
- utrata apetytu (5,7 mies. (95%CI: 4,4; 7,8) vs. 3,3 mies. (95%CI: 2,6; nie osiągnięto)).

- wg EORTC-H&N35:

- istotne statystycznie i klinicznie różnice na korzyść niwolumabu w ocenie w 9. i 15. tygodniu uzyskano w przypadku domen: ból i zaburzenia sensoryczne;
- istotne statystycznie i klinicznie różnice wskazujące na wyższość niwolumabu nad standardową terapią zaobserwowano w zakresie stosowania suplementów odżywczych w 9. tygodniu oraz trudności z kontaktami towarzyskimi, trudności z otwieraniem ust, gęstej śliny, poczucie bycia chorym, stosowania leków przeciwbólowych i utraty masy ciała w 15. tygodniu;
- stwierdzono istotne statystycznie wydłużenie okresu do istotnego klinicznie pogorszenia jakości życia w grupie niwolumabu w porównaniu z standardowym leczeniem w zakresie:
  - bólu (mediana 10,7 mies. (95%CI: 6,5; nie osiągnięto) vs. 3,3 mies. (95%CI: 2,6; 9,2)),
  - zaburzeń sensorycznych (11,4 mies. (95%CI: 6,0; nie osiągnięto) vs. 3,2 mies. (95%CI: 2,6; 6,8)),
  - trudności z kontaktami towarzyskimi (mediana nieosiągnięta (95%CI: 5,3; nie osiągnięto) vs. 3,3 mies. (95%CI: 2,6; nie osiągnięto)),
  - trudności z otwieraniem ust (7,7 mies. (95%CI: 6,0; nie osiągnięto) vs. 5,8 mies. (95%CI: 3,2; 7,6)).

- wg EQ-5D-3L - nie zaobserwowano istotnych różnic między niwolumabem i standardową terapią zarówno w przypadku zmiany względem początku badania w 9. i 15. tyg. obserwacji, jak i w czasie do istotnego klinicznie pogorszenia oceny jakości życia.

Przeżycie bez progresji choroby (PFS, ang. *progression-free survival*)

W populacji całkowitej badania CheckMate 141 współczynnik przeżycia bez progresji choroby (PFS) po 6 miesiącach terapii wyniósł 19,7% w grupie niwolumabu i 9,9% w grupie standardowej terapii. W badaniu nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami pod względem przeżycia wolnego od progresji choroby po ok. 18 i ok. 24 miesiącach terapii.

Odpowiedź na leczenie według kryteriów RECIST 1.1.

Analiza danych z badania CheckMate 141, dla okresu obserwacji wynoszącego co najmniej 24,2 miesiąca, wykazała statystycznie istotne różnice w zakresie:

- ponad 2,5-krotnie większą szansę uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie w grupie niwolumabu w porównaniu z grupą standardowej terapii - OR=2,51 (95%CI: 1,07; 5,86);
- o 46% mniejszą szansę uzyskania stabilnej choroby w grupie niwolumabu w porównaniu z grupą standardowej terapii - OR=0,54 (95%CI: 0,33; 0,87).

### Bezpieczeństwo

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

Wyniki w zakresie bezpieczeństwa ocenianej technologii w badaniu CheckMate 141 wykazały statystycznie istotne różnice (24 tyg. obserwacji):

- na korzyść NIWO w porównaniu z grupą kontrolną w zakresie:
  - mniejszego o 22% ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*, TRAEs) w grupie NIWO – RR=0,78 (95%CI: 0,68; 0,90);
  - mniejszego o 53% ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w grupie NIWO – RR=0,47 (95%CI: 0,25; 0,89);
  - mniejszego o 59% ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia 3. lub 4. ogółem w grupie NIWO – RR=0,41 (95%CI: 0,28; 0,61);
  - mniejszego o 55% ryzyka wystąpienia nudności w grupie NIWO – RR=0,45 (95%CI: 0,26; 0,77);
  - mniejszego o 70% ryzyka wystąpienia anemii w grupie NIWO – RR=0,30 (95%CI: 0,15; 0,59);
  - mniejszego o 76% ryzyka wystąpienia anemii stopnia 3. lub 4 w grupie NIWO – RR=0,24 (95%CI: 0,06; 0,92);
  - mniejszego o 72% ryzyka wystąpienia astenii w grupie NIWO – RR=0,28 (95%CI: 0,13; 0,58);
- na niekorzyść NIWO w porównaniu z grupą kontrolną w zakresie:
  - ponad 10-krotnie wyższego ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych endokrynologicznych w grupie NIWO – RR=10,35 (95%CI: 1,41; 75,80).

W badaniu CheckMate 141 w grupie niwolumabu zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) stopnia 3-4 raportowano u 19,5% pacjentów w pierwszych 6. miesiącach leczenia, 2,5% pacjentów w okresie od 6. do 12. miesiąca leczenia oraz u 1,7% pacjentów po 12. miesiącach leczenia.

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

Według ChPL Opdivo do bardzo częstych ( $\geq 1/10$ ) działań niepożądanych niwolumabu należą: neutropenia; biegunka, nudności; wysypka, świąd; uczucie zmęczenia; zwiększenie aktywności: AspAT, AlAT, fosfatazy alkalicznej, lipazy, amylazy, hipokalcemia, zwiększenie stężenia kreatyniny,

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

Na stronie Agencji Żywności i Leków (*Food and Drug Administration, FDA*) odnaleziono informacje dotyczące bezpieczeństwa produktu leczniczego Opdivo takie jak: toksyczność oczna, obejmująca utratę widzenia (w tym ciężką utratę widzenia) i odwarstwienie siatkówki, powikłania po allogenicznym, hematopoetycznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych.

Na stronie Europejskiej Agencji Leków (*European Medicines Agency, EMA*) odnaleziono także informacje, że po zastosowaniu niwolumabu notowano przypadki: twardziny, hipoparatyroidyzmu rogowiaka kolczystokomórkowego, pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych, choroby przeszczep przeciw gospodarzowi po allogenicznym hematopoetycznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych.

#### *Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania*

Wskazanie, którego dotyczy wnioski zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Opdivo. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji jako pozytywna.

#### *Ograniczenia analizy*

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

- nie odnaleziono badań, w których niwolumab stosowano wyłącznie w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, w tym chemioterapii pochodnymi platyny, w związku z czym do analizy klinicznej włączono badanie kliniczne CheckMate 141 dotyczące szerszej populacji – pacjentów z zaawansowanymi nowotworami głowy i szyi, po niepowodzeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny. W badaniu tym u 45% pacjentów w ramieniu niwolumabu oraz u 55% w grupie kontrolnej pierwotny nowotwór umiejscowiony był w jamie ustnej;
- nie odnaleziono badań, w których bezpośrednio porównano wnioskowaną technologię z komparatorem, tj. brakiem aktywnego leczenia przy równoczesnym stosowaniu najlepszej terapii wspomagającej lub pembrolizumabem. We włączonym do analizy badaniu CheckMate 141 niwolumab porównano z chemioterapią jednym z leków: metotreksat, docetaksal lub cetuksymab, które nie stanowią technologii alternatywnej dla niwolumabu w polskiej praktyce klinicznej. Można jednak przyjąć, iż różnica w efekcie klinicznym między niwolumabem a brakiem aktywnego leczenia przy równoczesnym stosowaniu BSC byłaby nie mniejsza niż uzyskana pomiędzy grupami badania CheckMate 141;
- w badaniu Checkmate 141 związek działań niepożądanych z przyjmowanym leczeniem oceniany był przez badaczy, przy czym nie odnaleziono informacji odnośnie sposobu oceny tego związku;
- w badaniu Checkmate 141 znacznemu zmniejszeniu uległa liczebność grup, w której oceniano jakość życia ze względu na utratę pacjentów z badania (np.: w 9. tygodniu obserwacji dla skali EORTC QLQ C30 w grupie niwolumabu liczba pacjentów wynosiła odpowiednio 105 osób, a w 21. – 34 osoby), w związku z czym analiza jakości życia w najdłuższym okresie obserwacji była przeprowadzona z wykorzystaniem danych uzyskanych z ograniczonej liczebności pacjentów i jej wyniki należy interpretować z ostrożnością.



## *Efektywność technologii alternatywnych*

### Pembrolizumab

Badanie KEYNOTE-040 to otwarte badanie III fazy, do którego włączono 247 pacjentów do grupy otrzymującej pembrolizumab (PEMBR) oraz 248 do grupy kontrolnej (w zależności od decyzji lekarza: docetaksel, metotreksat lub cetuksymab).

Najnowsze wyniki wskazują na medianę przeżycia całkowitego (OS) w grupie PEMBR wynoszącą 8,4 mies. (95% CI: 6,4; 9,4), vs grupa kontrolna 6,9 mies. (95% CI: 5,9; 8,30). Analiza wskazuje na istotnie statystycznie mniejsze o 20% ryzyko zgonu w grupie PEMBR, HR = 0,80 (95% CI: 0,65; 0,98).

W przypadku przeżycia wolnego od progresji (PFS) odnotowano mniejsze o 4% ryzyko progresji w grupie PEMBR (wynik nieistotny statystycznie), HR=0,96 (95% CI: 0,79; 1,16) (p=0,33). Mediana PFS w grupie PEMBR wynosiła 2,1 mies. (95%CI: 2,1; 2,3) vs 2,3 mies. (95%CI: 2,1; 2,8).

W badaniu Keynote 040 odnotowano statystycznie istotne mniejsze ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE) dowolnego stopnia oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia 3. lub 4. w grupie leczonych pembrolizumabem w porównaniu ze standardową terapią, odpowiednio RR=0,75, p<0,01; RR=0,37, p<0,01. Wśród TRAE występujących u co najmniej 15% pacjentów w jednej z grup, w grupie leczonych pembrolizumabem statystycznie istotnie rzadziej występowała wysypka niż w grupie kontrolnej (RR=0,53, p=0,02). Natomiast w grupie leczonych pembrolizumabem statystycznie istotnie częściej występowała niedoczynność tarczycy w porównaniu z grupą kontrolną (RR=3,91, p<0,01).

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.

Do najczęściej występujących działań niepożądanych podczas stosowania pembrolizumabu w tej populacji pacjentów należały: zmęczenie (13%), wysypka (8%), niedoczynność tarczycy (15%).

### **Ocena konkurencyjności cenowej**

Oszacowany w zleceniu Ministra Zdrowia koszt 3 cykli terapii (6 tygodni terapii) niwolumabem jednego pacjenta wynosi [REDACTED]

Koszty 3 cykli terapii produktem leczniczym Opdivo oszacowane na podstawie aktualnej listy refundacyjnej wynoszą 42 592,33 zł netto (48 299,70 zł brutto). Te same koszty oszacowane na podstawie danych DGL za okres I-III 2019 r. wynoszą 25 555,36 zł netto (28 979,77 zł brutto).

Koszty 3 cykli terapii pembrolizumabem przy uwzględnieniu danych DGL wynoszą 41 605 zł w przypadku dawkowania 200 mg co 3 tyg. (9 tygodni terapii) i 83 210 zł dla dawkowania 400 mg co 6 tyg. (18 tygodni terapii). Natomiast biorąc pod uwagę ceny produktów Keytruda na podstawie obwieszczenia MZ koszty te wynoszą odpowiednio 101 397 zł i 202 794 zł.

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

W toku prac nie otrzymano opinii od ekspertów klinicznych, w których wskazano by potencjalną liczebność populacji pacjentów. Zgodnie z danymi NFZ za lata 2014 – 2018, liczba pacjentów z rozpoznaniem C04.0, wynosiła odpowiednio 452, 458, 493, 492, 533. W przypadku zawężenia powyższej populacji względem dodatkowych informacji ze zlecenia MZ, tzn. do osób, u których zastosowano terapię cisplatyną i 5-fluorouracylem, radioterapię oraz leczenie chirurgiczne, dane NFZ wskazują, że łącznie w okresie 5 lat było 4 pacjentów o takiej charakterystyce. W związku z powyższym należy przyjąć, że pacjenci z historią leczenia zgodną ze zleceniem MZ będą stanowić pojedyncze przypadki.

Roczne koszty stosowania preparatu Opdivo wynoszą 260 818 zł zgodnie z oszacowaniami na podstawie danych DGL oraz ██████████ wg informacji ze zlecenia MZ. Roczne koszty terapii pembrolizumabem oszacowane na podstawie danych DGL (249 629 zł, niezależnie od schematu dawkowania) są ██████████ względem kosztów leczenia niwolumabem. Terapia pembrolizumabem jest ██████████ od leczenia niwolumabem przy uwzględnieniu cen produktów Keytruda pochodzących z obwieszczenia MZ (608 383 zł).

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

Odnaleziono rekomendacje kliniczne w ocenianym problemie zdrowotnym:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2014 (Polska);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2019 v.2 (USA);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2017a, 2017b, 2008, (Wielka Brytania);
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2017 (USA);
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2010.

Niwolumab w leczeniu płaskonabłonkowych nowotworów narządów głowy i szyi u dorosłych, u których choroba postępuje po leczeniu chemioterapią pochodnymi platyny jest rekomendowany w wytycznych NCCN 2019 oraz NICE 2017. Wytyczne NICE zalecają ograniczenie stosowania leku do sytuacji, gdy progresja choroby wystąpiła w ciągu 6 miesięcy od podania ostatniej dawki chemioterapii oraz rekomendują przerwanie terapii po 2 latach ciągłego leczenia lub wcześniej w przypadku wystąpienia progresji choroby.

W polskich wytycznych PTOK 2014 podano, iż niewielu chorych z nawrotami miejscowo-regionalnymi kwalifikuje się do ratującej chirurgii lub powtórnej radioterapii radykalnej. Ponadto przetrzuty w narządach odległych jedynie w nielicznych przypadkach można leczyć chirurgicznie lub napromienianiem. U większości chorych jedyną metodę leczenia stanowi chemioterapia. Wśród rekomendowanych leków znalazły się: cisplatyna, taksany, metotreksat, ifosfamid, bleomycyna i fluorouracyl w monoterapii lub skojarzeniu. Wskazano również na możliwość zastosowania schematu PF (skojarzenie cisplatyny i fluorouracylu we wlewie ciągłym) z cetuksymabem. Jednakże w wytycznych zaznaczono, że schematy chemioterapii 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.

Wytyczne NCCN 2019 w I lub kolejnej linii leczenia nieoperacyjnych, nawrotowych lub przerzutowych NPGS innych niż rak nosogardła w pierwszej kolejności rekomendują immunoterapię niwolumabem i pembrolizumabem. Oba leki są zalecane w przypadku progresji choroby podczas lub po chemioterapii opartej na związkach platyny i mają tę samą siłę zaleceń (kategoria 1). Innymi rekomendowanymi schematami II linii są terapie skojarzone oraz monoterapie lekami cytotoksycznymi stosowanymi w I linii leczenia: cisplatyną, karboplatyną, paklitakselem, docetakselem, 5-fluorouracylem, metotreksatem, cetuksymabem, kapecytabiną (kategoria 2A). Ponadto zalecana jest terapia afatynibem (kategoria 2B) w przypadku progresji choroby podczas lub po chemioterapii opartej na związkach platyny.

Pembrolizumab we wrześniu 2018 r. został zarejestrowany przez EMA w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi nawrotowego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS  $\geq$  50% w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu. Pembrolizumab mógłby stanowić komparator niwolumabu w podgrupie pacjentów z populacji docelowej, u których stwierdzono ekspresję PD-L1 z TPS  $\geq$  50% w tkance nowotworowej.

Afatynib jest również zalecany przez wytyczne NCCN w nowotworach innych niż nosogardła, w przypadku progresji choroby podczas lub po chemioterapii opartej na związkach platyny. Jednakże afatynib nie jest zarejestrowany w Europie w tym wskazaniu.

#### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 12.06.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.3005.2019.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Opdivo (nivolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 40 mg (fiolka 4 ml, 10 mg/ml) we wskazaniu: rak jamy ustnej (ICD-10: C04.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 213/2019 z dnia 15 lipca 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (nivolumab) we wskazaniu: rak jamy ustnej (ICD-10: C04.0) oraz raportu nr OT.422.48.2019 „Opdivo (nivolumab) we wskazaniu: rak jamy ustnej (ICD-10: C04.0)”. Data ukończenia: 10 lipca 2019 r.