



Opinia nr 18/2017

z dnia 21 grudnia 2017 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab), roztwór dożylny 10 mg/ml, fiołki á 4ml, we wskazaniu nowotwór złośliwy umiejscowień innych, niedokładnie określonych – głowa, twarz, szyja (ICD-10: C76.0), 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) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab), roztwór dożylny 10 mg/ml, fiołki á 4ml, we wskazaniu nowotwór złośliwy umiejscowień innych, niedokładnie określonych – głowa, twarz, szyja (ICD-10: C76.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody oraz opinię Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie finansowaniem ze środków publicznych wnioskowanej technologii.

Przedstawione wyniki analizy klinicznej sugerują, że u części pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku istnieje możliwość uzyskania korzyści zdrowotnych ze stosowania niwolumabu.

Wyniki analizy klinicznej oparte na badaniu randomizowanym wskazują na wyższe prawdopodobieństwo uzyskania dłuższego czasu przeżycia w grupie niwolumabu w porównaniu z terapią standardową. Mediana czasu trwania przeżycia całkowitego wynosiła w grupie niwolumabu 7,5 mies. zaś w grupie komparatora 5,1 mies. W zakresie oceny jakości życia uzyskano istotną statystycznie różnicę na korzyść wnioskowanej technologii względem komparatora. Należy mieć jednak na uwadze, że badanie odnosi się jedynie do części pacjentów (pacjenci z płaskonabłonkowym nowotworem głowy i szyi) u których wnioskowana technologia może być zastosowana oraz ze względu na nieokreślone we wniosku wcześniejsze leczenie oraz stopień zaawansowania choroby niemożliwe jest jednoznaczne odniesienie wyników do całej populacji docelowej.



Warto także wskazać, że zgodnie z odnalezionymi wytycznymi w określonym wskazaniu możliwe jest zastosowanie szeregu substancji i schematów leczenia, które w większości są dostępne w Polsce. Niemniej jednak w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych można założyć, że u pacjenta wykorzystano wszystkie dostępne i refundowane metody leczenia. Mając powyższe na uwadze należy wskazać, że w wytycznych jako jedyne terapie zalecane w części określonego we wniosku (płaskonabłonkowy rak głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny) są substancje niwolumab i pembrolizumab.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab), roztwór dożylny 10 mg/ml, fiolki á 4ml, we wskazaniu nowotwór złośliwy umiejscowień innych, niedokładnie określonych – głowa, twarz, szyja (ICD-10: C76.0), 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 2017 r. poz. 1938 z późn. zm.).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Nowotwory niedokładnie określone są to nowotwory, których rozpoznanie nie określa dokładnie pochodzenia tkankowego (tkanki, z której powstał nowotwór). Najczęściej są to rozpoznania nowotworów dotyczących regionów lub umiejscowień, gdzie występują różne tkanki (skóra, tkanki miękkie, nerwy, kości etc.). Dotyczy to zarówno nowotworów złośliwych, jak i łagodnych. Nowotwory wtórne i o nieokreślonym umiejscowieniu oznaczają obecność rozpoznanych mikroskopowo komórek i tkanek przerzutów nowotworu z ogniska pierwotnego, którego umiejscowienie jest niemożliwe do określenia na podstawie dostępnych, standardowych metod diagnostycznych.

Nowotwory regionu głowy i szyi to grupa nowotworów powstających w tkankach górnego odcinka wspólnego dla przewodu pokarmowego i układu oddechowego (warg, języka, jamy ustnej, gardła i krtani), gruczołów ślinowych i nosogardzieli (oraz zatok obocznych nosa i jamy nosowej). Niemal wszystkie raki występujące w tych okolicach to raki płaskonabłonkowe.

Nowotwory niedokładnie określone, wtórne i o nieokreślonym umiejscowieniu występują z podobną częstością u kobiet i mężczyzn. Najczęściej są rozpoznawane około 60-70. roku życia. Liczba zachorowań w roku 2014 na nowotwory niedokładnie określone (C76) wśród mężczyzn wynosi 228 (wsp. standaryzowany: 0,7/100 000); wśród kobiet – 292 (wsp. standaryzowany: 0,6/100 000). Natomiast, liczba zgonów w roku 2014 wśród mężczyzn wynosi 447 (wsp. standaryzowany: 1,41/100 000); wśród kobiet – 414 (wsp. standaryzowany: 0,84/100 000).

Nowotwory regionu głowy i szyi stanowią 4% wszystkich nowotworów złośliwych na całym świecie. Najczęstszą lokalizacją jest jama ustna, krtani i gardło (odpowiednio 41%, 24% i 22% przypadków). W Europie ryzyko zachorowania na raka regionu głowy i szyi jest wyższe u mężczyzn niż u kobiet. W Polsce ich odsetkowy udział wśród wszystkich nowotworów złośliwych (w ciągu ostatnich lat) waha się od 5,5% do 6,2%, co przekłada się na ok. 5 500 – 6 000 nowych zachorowań rocznie.

Aktualnie brak jest technologii medycznych prowadzących do pełnego wyleczenia, dlatego też należy uznać, że dostępne metody mają wyłącznie na celu wydłużenie przeżycia pacjenta oraz poprawę jakości życia.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi w leczeniu nowotworów niedokładnie określonych, możliwe do zastosowania są różne opcje terapeutyczne, w zależności od ciężkości, umiejscowienia nowotworu i linii leczenia.

Zgodnie z ustawą o świadczeniach opieki zdrowotnej, procedura ratunkowego dostępu do technologii lekowych jest wszczynana w przypadku, gdy „jest to niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia świadczeniobiorcy we wskazaniu występującym u jednostkowych pacjentów, a zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych” założyć zatem można, że wskazanie ze zlecenia MZ dotyczy ostatniej linii leczenia choroby.

W opinii ekspertów klinicznych obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu stosuje się najlepsze leczenie wspomagające (BSC – ang. *best supportive care*). Ekspert wskazuje także, że w zaawansowanym stadium nowotworów nieokreślonych oraz po wyczerpaniu wszystkich skutecznych metod leczenia, obecnie nie ma „żadnej rozsądnej technologii medycznej możliwej do zastosowania w Polsce, poza ewentualnym udziałem pacjenta w badaniu klinicznym”.

Warto jednak wskazać, że w amerykańskich wytycznych klinicznych w nowotworach innych niż nosowo-gardłowe jeśli nastąpiła progresja podczas lub po chemioterapii opartej na platynie; zaleca się stosowanie zarówno niwolumabu jak i pembrolizumabu. Można zatem uznać, że dla części pacjentów opisanych we wniosku terapią alternatywną dla niwolumabu będzie pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda).

Zastosowanie pembrolizumabu w rozpatrywanym wskazaniu byłoby zastosowaniem poza wskazaniami rejestracyjnymi (off-label). Aktualnie w Charakterystyce Produktu Leczniczego Keytruda (pembrolizumab) wnioskowane wskazanie nie jest wymienione. Z informacji pozyskanych przez Agencję wynika, że Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) sierpniu 2017r. zatwierdziła¹ stosowanie pembrolizumabu w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Niwolumab (NIVO), substancja czynna produktu leczniczego Opdivo, poprzez oddziaływanie na receptor programowej śmierci komórki 1 (PD-1) wpływa na limfocyty T, które są odpowiedzialne między innymi za odpowiedź przeciwnowotworową.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Opdivo, wnioskowany lek posiada następujące wskazania rejestracyjne:

- w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych;
- w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych (w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem);
- w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych;
- w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych;

¹ <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm515627.htm>

- w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. autologus stem cel transplant, ASCT) i leczeniu brentuksymabem vedotin;
- w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Wnioskowane wskazanie obejmuje pacjentów z nowotworem złośliwym umiejscowień innych, niedokładnie określonych – głowa twarz, szyja (ICD-10: C76.0). Wskazanie to zawiera w sobie jedno z wskazań zarejestrowanych leku Opdivo – leczenie płaskonabłonkowego raka głowy i szyi. Należy jednak zwrócić uwagę, iż w treści zlecenia w uwagach wskazano na diagnozę pacjenta: uogólniony rak płaskonabłonkowy rejonu głowy i szyi. Jest ona zgodna z wskazaniem rejestracyjnym preparatu Opdivo.

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

Do analizy klinicznej włączono 1 randomizowane badanie kliniczne III fazy (Checkmate 141, opisane w publikacji Ferris 2016 oraz w abstrakcie konferencyjnym Gillison 2017) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wnioskowanej technologii medycznej w porównaniu do leczenia standardowego pojedynczym preparatem (cetuksymab, metotrexat, docetaxel) u pacjentów z płaskonabłonkowym nowotworem głowy i szyi. Do badania włączono 361 pacjentów (240 w ramieniu NIVO i 121 w ramieniu komparatora: 15 - cetuksymab, 52 - metotrexat, 54 - docetaxel). Mediana okresu obserwacji wynosiła 5,1 mies.

Skuteczność

W badaniu Checkmate 141 zanotowano różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii medycznej względem leczenia standardowego w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego (OS). Mediana czasu trwania OS wynosiła w grupie NIVO 7,5 mies. zaś w grupie komparatora 5,1 mies, HR (hazard ratio, ilość hazardów)=0,70 (95% CI: 0,51; 0,96).

W zakresie wydłużenia czasu do progresji choroby nie osiągnięto różnic istotnych statystycznie.

Obiektywna odpowiedź na leczenie wśród pacjentów leczonych niwolumabem wystąpiła u 13,3% chorych (95% CI: 9,3; 18,3), w tym 6 odpowiedzi całkowitych oraz 26 odpowiedzi częściowych. Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi wynosiła 2,1 miesiąca.

Odpowiedź na leczenie wśród pacjentów leczonych terapią standardową wystąpiła u 5,8% chorych (95% CI: 2,4; 11,6), w tym 1 odpowiedź całkowita i 6 odpowiedzi częściowych. Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi wynosiła 2 miesiące.

W abstrakcie konferencyjnym Gillison 2017 przedstawiono wyniki dla subpopulacji pacjentów, u których niwolumab lub terapia standardowa były stosowane w ramach I linii terapii (pacjenci z przeciwwskazaniami do zastosowania chemioterapii opartej o związki platyny; niwolumab – 52 chorych, terapia standardowa – 26).

Mediana czasu trwania OS w grupie niwolumabu wynosiła 7,7 mies. (95% CI: 3,1; 13,8), natomiast w grupie terapii standardowej wynosiła 3,3 mies. (95% CI: 2,1; 6,4). Wykazano istotną statystycznie przewagę na korzyść niwolumabu: HR – 0,56 (95% CI: 0,33; 0,95). 12-miesięczny OS uzyskano u 39,2% pacjentów leczonych niwolumabem oraz u 15,4% pacjentów leczonych terapią standardową, natomiast obiektywna odpowiedź na leczenie wystąpiła u odpowiednio 19,2% i 11,5% pacjentów.

W abstrakcie Gillison 2017 przedstawiono również zaktualizowane dane dotyczące populacji ogólnej badania. Wyniki po min. 11,4 mies. okresie follow-up były zgodne z wynikami przedstawionymi w publikacji głównej: mediana czasu trwania OS w grupie niwolumabu wynosiła 7,7 mies. OS po 18

miesiącach uzyskano u 21,5% pacjentów leczonych niwolumabem oraz u 8,3% pacjentów leczonych terapią standardową, natomiast obiektywna odpowiedź na leczenie wystąpiła u odpowiednio 13,3% oraz 5,8% pacjentów.

W badaniu oceniano jakość życia pacjentów za pomocą kwestionariuszy QLQC30 oraz EORTC. W badaniu odnotowano różnice istotne statystycznie a korzyść niwolumabu w zakresie oceny funkcjonowania fizycznego, społecznego, emocjonalnego, bólu, problemów sensorycznych oraz kontaktów społecznych.

Bezpieczeństwo

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w obu grupach była zbliżona, jednak częściej występowały one w ramieniu terapii standardowej, zwłaszcza pod względem zdarzeń w 3-4 stopniu nasilenia: u 13,1 % pacjentów leczonych niwolumabem oraz 35,1% pacjentów leczonych terapią standardową.

Najczęściej występującymi wśród pacjentów leczonych niwolumabem zdarzeniami niepożądanymi były: zmęczenie, nudności, wysypka, obniżenie apetytu oraz świąd.

W badaniu Checkmate 141 wystąpiły 2 zgony związane z terapią wśród pacjentów leczonych niwolumabem oraz 1 zgon związany z leczeniem wśród pacjentów leczonych terapią standardową.

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w abstrakcie konferencyjnym Gillison 2017 częstość występowania zdarzeń niepożądanych o nasileniu 3-4 stopnia wynosiła w populacji ogólnej badania 15,3% u chorych leczonych niwolumabem oraz 36% u chorych leczonych terapią standardową.

W subpopulacji pacjentów leczonych w ramach I linii częstość występowania zdarzeń niepożądanych o nasileniu 3-4 stopnia wynosiła 27,5% u chorych leczonych niwolumabem oraz 32% u chorych leczonych terapią standardową. W abstrakcie nie raportowano nowych zgonów związanych z leczeniem.

Zgodnie z ChPL Opdivo leczenie niwolumabem związane jest z możliwością występowania działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego. Większość z nich, w tym ciężkie reakcje, ustępowało po rozpoczęciu odpowiedniej farmakoterapii lub po odstawieniu niwolumabu. W związku z powyższym pacjentów należy stale monitorować (co najmniej przez 5 miesięcy od podania ostatniej dawki), ponieważ działania niepożądane związane ze stosowaniem leku mogą wystąpić w dowolnym czasie trwania leczenia lub po jego zakończeniu.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Zgodnie z rejestracją EMA produkt Opdivo m.in.: jest wskazany w monoterapii w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych (wskazanie to zawiera się we wnioskowanym). W związku z czym można wnioskować, że relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka jest pozytywna w tym wskazaniu

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników mają wpływ następujące aspekty:

- Oceniane badanie dotyczyło jedynie pacjentów z nawrotowym lub rozsiały uogólnionym płaskonabłonkowym nowotworem głowy i szyi, wnioskowane wskazanie natomiast dotyczy pacjentów nowotwór złośliwy umiejscowien innych, niedokładnie określonych – głowa, twarz, szyja. Zatem wyniki badania odnoszą się jedynie do części populacji wskazanej we wniosku. Dla pozostałej populacji docelowej nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego.
- Określone zleceniem MZ wskazanie obejmuje szeroką grupę pacjentów, u których różny może być stopień zaawansowania choroby, jak również historia leczenia. W związku z czym

utrudnione jest jednoznaczne wskazanie terapii alternatywnych. Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi możliwych do zastosowania schematów leczenia jest wiele, zaleca się także udział w badaniach klinicznych. Włączone do analizy badanie kliniczne zawierało porównanie jedynie do 3 substancji, które mogą być zastosowane w tym wskazaniu. Nie odnaleziono natomiast innych badań, które zawierałyby porównanie niwolumabu z innymi substancjami, co ogranicza wnioskowanie w tym zakresie.

Na niepewność wyników mają wpływ następujące aspekty:

- We włączonym do analizy badaniu nie przeprowadzono analizy porównawczej w odniesieniu do poszczególnych substancji w związku z czym niemożliwe jest wnioskowanie w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w porównaniu z cetuksymabem, docetakselem i metotreksatem.
- Część wyników badania Checkmate 141 dostępnych było w ramach abstraktu konferencyjnego.

Efektywność technologii alternatywnych

Badanie KEYNOTE-012 to wieloośrodkowa, otwarta próba kliniczna, która obejmowała pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny. Pacjenci otrzymywali pembrolizumab w dawce 10mg/kg co 2 tygodnie lub 200 mg co 3 tygodnie. Wyniki z zakresu skuteczności analizowano dla grupy 174 pacjentów, zaś z zakresu bezpieczeństwa dla grupy 192 pacjentów. Pacjenci u których nie nastąpiła progresja otrzymywali leczenie przez 24 miesiące, okres follow-up w badaniu wynosił 30 miesięcy.

Odpowiedź obiektywną ocenianą przez niezależną komisję osiągnęło 16% pacjentów (95% CI: 11, 22), całkowitą odpowiedź osiągnęło 5% pacjentów. Czas odpowiedzi u pacjentów wynosił od 2, miesiąca do 27,7 miesiąca (odpowiedź nadal trwająca przy dacie odcięcia wyników). Spośród 28 pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie u 23 (82%) odpowiedź ta trwała dłużej niż 6 miesięcy. Nie osiągnięto mediany czasu odpowiedzi.

Najczęściej rejestrowanymi działaniami niepożądanymi (występujące u $\geq 20\%$ pacjentów) były: zmęczenie, zmniejszony apetyt i duszność. Ponadto u pacjentów występował obrzęk twarzy (10% pacjentów, zdrażenie o stopniu 3-4 – 2,1% pacjentów) oraz pogarszająca się niedoczynność tarczycy (14,6% pacjentów). Najczęściej odnotowywane ciężkie działania nieporządane ($\geq 2\%$ pacjentów) to zapalenie płuc, duszność, stan splątania, wymioty, wysięk opłucnowy i niewydolność oddechowa. Klinicznie istotne zdarzenia związane z układem immunologicznym obejmowały: zapalenie płuc, zapalenie jelita grubego, zapalenie wątroby, niewydolność nadnerczy, cukrzyca, toksyczność skórna, zapalenie mięśni i zaburzenia tarczycy.

Ocena konkurencyjności cenowej

Koszt stosowania terapii w 3 cyklach leczenia dla 1 pacjenta wynosi ██████████ zł netto. Warto przy tym zaznaczyć, że zgodnie z danymi DGL (za okres styczeń-wrzesień 2017) koszt 1 opakowania produktu Opdivo 10mg/ml, 4 fiołki wynosił 2044,30zł. Zatem uwzględniając cenę DGL, koszt stosowania terapii w 3 cyklach dla 1 pacjenta wynosiłby 36 797,40 zł.

Biorąc pod uwagę, że wniosek nie określa linii leczenia wśród pacjentów, jednoznaczne wskazanie technologii alternatywnych jest utrudnione. Zgodnie z wytycznymi mogą one obejmować zarówno substancje dostępne w ramach katalogu chemioterapii w Polsce, jak również substancje obecnie dostępne w ramach badań klinicznych. Niemniej jednak w jednej z wytycznych wskazuje się na możliwość stosowania pembrolizumabu we wskazaniu zawierającym się we wskazaniu wnioskowanym.

Zgodnie z danymi DGL koszt 1 opakowania produktu leczniczego Keytruda 50 mg wynosi 4 532,75 zł. Zatem koszt 3 miesięcznej terapii 1 pacjenta wynosiłby 72 524,00 zł (przyjęto dawkowania z badania klinicznego 200 mg co 3 tygodnie).

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

Według eksperta klinicznego populacja docelowa może wynosić od 400 do 500 osób.

Przy założeniu maksymalnej liczby pacjentów oraz danych kosztowych (z obwieszczenia MZ), wydatki płatnika publicznego będą wynosić:

- ██████████ zł w okresie 3 miesięcy
- ██████████ zł w okresie rocznym.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W toku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje kliniczne 3 organizacji dotyczące wnioskowanego wskazania:

- National Comprehensive Cancer Network – NCCN 2017;
- European Society for Medical Oncology - ESMO 2015, 2010
- Cancer Care Ontario - CCO 2016

W wytycznych NCCN opisano zalecane opcje terapeutyczne w poszczególnych stanach klinicznych.

W przypadku nowotworów płaskonabłonkowe wargi, jamy ustnej, części ustnej i krtaniowej gardła, krtani, zatok sitowych i szczękowych oraz guzów nieokreślonych pierwotnych zaleca się:

- w podstawowej terapii systemowej z równoległym prowadzeniem radioterapii: wysokie dawki cisplatyny, cetuksymab ; karboplatynę z fluorouracylem, fluorouracyl z hydroksykarbamidem; cisplatyna z paklitakselem; cisplatyna z fluorouracylem; karboplatyna z palitakselem; cisplatyna w cotygodniowym wlewie w dawce 40/mg/m².
- w chemoradioterapii pooperacyjnej: cisplatyna w cotygodniowym wlewie w dawce 40/mg/m²
- w chemioterapii indukcyjnej/sekwencyjnej: docetaksel z cisplatyną i fluorouracylem; paklitaksel z cisplatyną i fluorouracylem; po CHT indukcyjnej karboplatyna lub cetuksymab.

W przypadku nowotworów płaskonabłonkowych części nosowej gardła:

- w chemoradiacji z zastosowaniem chemioterapii adjuwantowej: cisplatyna z radioterapią, następnie cisplatyna z fluorouracylem lub karboplatyna z fluorouracylem;
- cisplatyna z radioterapią bez zastosowania CHT adjuwantowej ;
- w chemioterapii indukcyjnej/sekwencyjnej: docetaksel z cisplatyną i fluorouracylem; docetaksel z cisplatyną; cisplatyna z fluorouracylem; cisplatyna z epirubicyną i paklitakselem; po indukcji, leki stosowane w równoczesnej chemoradioterapii zazwyczaj obejmują cisplatynę lub karboplatynę.

Natomiast w nowotworach nawrotowych, nieresekcyjnych lub przerzutujących rekomenduje się:

- w terapii jednolekowej: cisplatyna; karboplatyna; paklitaksel; docetaksel; fluorouracyl; metotreksat; cetuksymab (nowotwory inne niż nosowo-gardłowe); gemcytabina (nowotwory nosowo-gardłowe); kapecytabina; afatynib (w nowotworach innych niż nosowo-gardłowe jeśli nastąpiła progresja podczas lub po chemioterapii opartej na platynie); pembrolizumab (w nowotworach innych niż nosowo-gardłowe jeśli nastąpiła progresja podczas lub po

chemioterapii opartej na platynie); niwolumab (w nowotworach innych niż nosowo-gardłowe jeśli nastąpiła progresja podczas lub po chemioterapii opartej na platynie);

- w terapii kombinowanej: cisplatyna lub karboplatyna z fluorouracylem i cetuksymabem (nowotwory inne niż nosowo-gardłowe); 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 paklitakselem i cetuksymabem (nowotwory inne niż nosowo-gardłowe); karboplatyna z cetyksymabem (nowotwory nosowo-gardłowe); cisplatyna z gemcytabiną (nowotwory nosowo-gardłowe); gemcytabina z winorelbiną (nowotwory nosowo-gardłowe).

Pozostałe wytyczne zalecają m.in. radio- i chemioterapię, cetuksymab i docetaksel.

Ponadto w wytycznych wskazuje się, że u pacjentów z pierwotną diagnozą nowotworu rozlanego lub u pacjentów po niepowodzeniu lub nawrocie choroby po leczeniu systemowym należy rozważyć udział pacjenta w badaniach klinicznych.

Aktualnie są prowadzone badania kliniczne nad zastosowaniem we wnioskowanym wskazaniu następujących preparatów biologicznych: pembrolizumab, atezolizumab, avelumab, durvalumab, ipilimumab, tremelimumab, motolimod).

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 24.11.2017 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.5601.2017.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Opdivo (niwolumab), roztwór dożylny 10 mg/ml, fiołki á 4ml we wskazaniu nowotwór złośliwy umiejscowień innych, niedokładnie określonych – głowa, twarz, szyja (ICD-10: C76.0), 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 2017 r. poz. 1938, z późn. zm.), na podstawie Opinia Rady Przejrzystości nr 409/2017 z dnia 18 grudnia 2017 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (nivolumab) we wskazaniu: nowotwór złośliwy umiejscowień innych, niedokładnie określonych - głowa, szyja, twarz (ICD-10 C67.0) oraz raportu nr OT.422.16.2017 „Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: nowotwór złośliwy umiejscowień innych, niedokładnie określonych – głowa, twarz, szyja (ICD-10: C76.0)”. Data ukończenia: 14 grudzień 2017.