



## Opinia nr 39/2018

z dnia 5 września 2018 r.

### Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

#### w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku **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 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), 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 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 nieoperacyjny nawrót raka układu chłonnego szyi (ICD-10: C32.8).

Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują na możliwość zastosowania niwolumabu we wnioskowanym wskazaniu. Natomiast badanie Checkmate 141 wskazuje na wydłużenie przeżycia całkowitego u pacjentów stosujących wnioskowaną terapię (mediana przeżycia całkowitego wynosiła 7,7 mies.). Ponadto wyniki badania wskazują na możliwą poprawę jakości życia pacjentów stosujących niwolumab.

Niemniej jednak należy mieć na uwadze ograniczenia w zakresie wnioskowania na podstawie odnalezionych dowodów, gdyż badanie dotyczyło populacji z nowotworami głowy i szyi, czyli populacji szerszej niż wnioskowana.

#### Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku 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 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.

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.

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.

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

### **Alternatywne technologie medyczne**

Wytyczne kliniczne w ocenianym wskazaniu wymieniają m.in.: pembrolizumab, afatynib, cetuksymab i paklitaksel.

W przypadku afatynibu amerykańskie wytyczne ASCO 2017 wskazują, że wstępne wyniki badań klinicznych dotyczące zastosowania afatynibu nie przyniosły poprawy w zakresie przeżycia całkowitego. Wymieniany w rekomendacjach paklitaksel jest obecnie finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu.

Pembrolizumab, mimo braku rejestracji we wnioskowanym wskazaniu, jednak zalecany w pierwszej kolejności po niwolumabie.

Cetuksymab (produkt leczniczy Erbitux), zalecany przez wytyczne, 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 związku z tym, iż zlecenie dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowych, a więc należy uznać, że u pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania technologie finansowane ze środków publicznych, jako technologię alternatywną można uznać pembrolizumab i cetuksymab.

### **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:

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

Wnioskowane wskazanie dotyczy raka układu chłonnego szyi (ICD-10: C32.8), co jest wskazaniem węższym niż wskazanie zarejestrowane wymienione w pozycji piątej.

Należy jednak zaznaczyć, że na podstawie dodatkowych informacji, jakie otrzymano przy realizacji zlecenia (m.in. wcześniejsze zastosowane terapie) przyjęto, że wnioskowane wskazanie to nieoperacyjny nawrót raka płaskonabłonkowego krtani z zajęciem węzłów chłonnych szyi.

### **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, w związku z czym przedstawiono wyniki wyłącznie dla ramienia NIWO. Do badania włączono 240 pacjentów w grupie NIWO. Okres obserwacji wynosił 51 miesięcy.

#### *Skuteczność*

W badaniu Checkmate 141 mediana przeżycia całkowitego (ang. overall survival, OS) pacjentów leczonych niwolumabem wyniosła 7,7 miesiąca (95% CI: 5,7 - 8,8). Mediana przeżycia bez progresji choroby (ang. progression free survival, PFS) wyniosła 2 miesiące (95% CI: 1,9 - 2,1).

Wśród pacjentów z NPGS 13% leczonych niwolumabem uzyskało obiektywną odpowiedź na leczenie w 51-miesięcznej obserwacji.

Analizę jakości życia w badaniu Checkmate 141 przeprowadzono w oparciu o trzy kwestionariusze. Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 umożliwił ocenę upośledzenia funkcji fizycznych, czynnościowych, emocjonalnych, poznawczych, społecznych oraz określenie stopnia pogorszenia ogólnego stanu zdrowia w ocenie pacjenta. Objawy typowe dla nowotworów głowy i szyi oceniano z wykorzystaniem kwestionariusza EORTC QLQ-H&N35, który jest modułem kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Użyteczność stanu zdrowia oceniano z wykorzystaniem wizualnej skali analogowej kwestionariusza EQ-5D-3L.

W ocenie kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 po 21 tygodniach obserwacji zaobserwowano poprawę w stosunku do wartości wyjściowych w domenach oceniających funkcjonowanie oraz większości domen związanych z dolegliwościami zdrowotnymi, jednak nie były to zmiany istotne klinicznie.

Pogorszenie obserwowano w domenach oceniających wpływ na jakość życia nudności i wymiotów, biegunki, trudności finansowych oraz zdrowia ogólnego, ale dla żadnej z ocenianych domen nie odnotowano istotnego klinicznie pogorszenia w stosunku do wartości wyjściowych. Zarówno w 15., jak i 9. tygodniu w grupie NIWO nie zaobserwowano istotnych klinicznie zmian w porównaniu z wartościami wyjściowymi w żadnej z domen kwestionariusza.

W ocenie kwestionariuszem EORTC QLQ-H&N35 w 21. tygodniu w grupie NIWO zaobserwowano istotne klinicznie pogorszenie w porównaniu do stanu wyjściowego w zakresie suchości jamy ustnej, z kolei poprawę odnotowano w domenach obejmujących stosowanie leków przeciwbólowych i spadek masy ciała w związku z leczeniem. Zarówno w 9., jak i 15. tygodniu w grupie NIWO obserwowano istotną klinicznie poprawę jakości życia w związku z koniecznością stosowania leków przeciwbólowych, a w 15. tygodniu także związaną z utratą masy ciała. Z kolei również w 9., jak i 15. tygodniu obserwowano zmniejszenie jakości życia związane ze wzrostem wagi.

W ocenie z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D-3L zarówno w 9., 15., jak i 21. tygodniu w grupie NIWO obserwowano trend w kierunku poprawy oceny jakości życia w wizualnej skali analogowej VAS. W 21. tygodniu obserwacji u ponad połowy pacjentów (56%) występował ból/dyskomfort.

### *Bezpieczeństwo*

W badaniu Checkmate 141 raportowano 78% zgonów związanych z chorobą i 1% zgonów z powodu toksyczności leku.

Zdarzenia niepożądane 3 lub 4 stopnia związane z leczeniem niwolumabem wystąpiły u 48% pacjentów, w tym u 16% zdarzenia te doprowadziły do zakończenia leczenia. Ciężkie zdarzenia niepożądane 3 lub 4 stopnia wystąpiły u 34% pacjentów.

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

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

23 kwietnia 2018 roku EMA zmieniła dawkowanie produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) w ocenianym wskazaniu na 240 mg co 2 tygodnie w postaci 30-minutowego wlewu dożylnego.

6 marca 2018 roku FDA zaaprobowало nowe dawkowanie niwolumabu (Opdivo) w leczeniu zaawansowanego raka głowy i szyi (480 mg co 4 tygodnie). Obecnie niwolumab na terenie USA można stosować zarówno co 2 tygodnie w dawce 240 mg, jak i co 4 tygodnie w dawce 480 mg. Na terenie UE w leczeniu NPGS obowiązuje wariant dawkowania w dawce 240 mg co 2 tygodnie.

### *Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania*

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

### *Ograniczenia analizy*

- nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z komparatorem. Do analizy włączono badanie jednoramienne oraz badanie randomizowane,

z którego w analizie wykorzystano jedynie pojedyncze ramie, tym samym eliminując korzyści wynikające z randomizacji i obniżając rangę badania;

- badanie Checkmate 141 dotyczy pacjentów z zaawansowanymi nowotworami głowy i szyi, po niepowodzeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny, co jest populacją szerszą niż populacja docelowa w omawianym przypadku;
- 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 immunoonkologicznych, na co zwracano uwagę w AWA Opdivo (OT.4331.6.2018);
- znaczne zmniejszenie liczebności grup w ocenie jakości życia w związku z utratą pacjentów z badania (w 9. tygodniu obserwacji dla skali EORTC QLQ-C30 w grupie NIWO liczba pacjentów wynosiła odpowiednio 105 osób, a w 21. – 34 osoby, a dla EORTC QLQ-H&N35 w 9. tygodniu 104 osoby, a w 21. – 47 osób), w związku z czym analiza jakości życia w najdłuższym okresie obserwacji była przeprowadzona na danych uzyskanych od ograniczonej liczby pacjentów i jej wyniki należy interpretować z ostrożnością.

#### *Efektywność technologii alternatywnych*

##### Cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami - Badanie EMR 62 202-002 (wyniki dotyczące skuteczności oparto na danych dla pacjentów u których nie stosowano wcześniej chemioterapii w nowotworach NPGS)

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 karboplatiną 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, 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.

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.

##### Pembrolizumab

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 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 wieloośrodkowego, randomizowanego badania, określającego wyższość pembrolizumabu nad standardową (chemio)terapią w celu zweryfikowania i opisanie korzyści klinicznych pembrolizumabu. z nawrotami lub przerzutami NPGS, u których nastąpiła progresja.

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 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; 8,3); Mniejsze ryzyko zgonu o 20% HR(ang. hazard ratio, ryzyko względne) = 0,80 (95% CI: 0,65; 0,98).

W przypadku przeżycia wolnego od progresji (PFS). Mniejsze ryzyko progresji o 4%, 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).

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.

### **Ocena konkurencyjności cenowej**

Oszacowany w zleceniu Ministra Zdrowia koszt 3 cykli terapii niwolumabem jednego pacjenta wynosi ██████████ zł brutto.

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.

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.

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

Na podstawie opinii ekspertów oraz danych z badania klinicznego przyjęto, że rocznie populacja chorych z wnioskowanym wskazaniem mogłaby wynieść 27 - 38 osób.

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.

Należy mieć na uwadze, że ocena wpływu na wydatki płatnika publicznego, została oparta o opinię eksperów oraz dane z badania klinicznego. Nie odnaleziono danych epidemiologicznych pozwalających na weryfikację dokonanych oszacowań.

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

Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne w ocenianym problemie zdrowotnym:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018;
- Sociedad Espanola de Oncologia Medica (SEOM) 2017
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2017
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013

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 związki 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).

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.

### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 08.08.2018 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.2571.2018.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 100 mg 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 234/2018 z dnia 3 września 2018 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: nieoperacyjny nawrót raka układu chłonnego szyi (ICD-10: C32.8) oraz raportu nr OT.422.35.2018 „Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: nieoperacyjny nawrót raka układu chłonnego szyi (ICD-10: C32.8)”. Data ukończenia: 29 sierpnia 2018 r.