



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 418/2019 z dnia 23 grudnia 2019 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku
Opdivo (nivolumab) we wskazaniu: przerzuty raka
płaskonabłonkowego do węzłów chłonnych szyi z nieznanego ogniska
pierwotnego (ICD-10: C77.0)

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (nivolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka à 10 mg/ml, we wskazaniu: przerzuty raka płaskonabłonkowego do węzłów chłonnych szyi z nieznanego ogniska pierwotnego (ICD-10: C77.0), pod warunkiem dobrego stanu funkcjonalnego chorego.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Wniosek dotyczy pacjenta po leczeniu operacyjnym, radioterapii oraz chemioterapii cisplatyną z fluorouracylem (PF), który ma przerzuty raka płaskonabłonkowego do węzłów chłonnych szyi, z nieznanego ogniska pierwotnego. Termin „rak o nieznanym ognisku pierwotnym” (ang. carcinoma of unknown primary syndrome, CUP-syndrome) stosowany jest do opisu złośliwego procesu nowotworowego, w którym czynności diagnostyczne wykazują jedynie obecność przerzutów nowotworowych o obrębie szyi, przy braku identyfikacji guza pierwotnego. Węzłowa manifestacja nowotworu obejmuje dużą, heterogeniczną grupę zmian złośliwych, wśród których najczęściej spotykany jest rak gruczołowy (około 50%). Zgodnie z opinią eksperta klinicznego w dziedzinie onkologii klinicznej „przerzuty raka płaskonabłonkowego do węzłów chłonnych szyi bez ustalonego ogniska pierwotnego pochodzą najczęściej z raka regionu głowy i szyi”. Zgodnie z danymi zidentyfikowanymi w publikacji Szantyr 2016 ponad 75% przerzutów do węzłów chłonnych głowy i szyi pochodzi z ogniska pierwotnego w tym rejonie, jednak przerzuty do węzłów chłonnych szyi dają także odległe nowotwory złośliwe. W ok. 15% przypadków przerzuty pochodzą z klatki piersiowej i jamy brzusznej: np. nowotwory złośliwe oskrzela i płuca mogą



dawać przerzuty do węzłów chłonnych grupy IV (węzły szyjne dolne i nadobojczykowe przyśrodkowe) oraz sutka, jelita grubego, trzustki i prostaty, które dają przerzuty do węzłów chłonnych grupy V (węzły chłonne tylnego trójkąta szyi i nadobojczykowe boczne).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Nie zidentyfikowano badań oceniających skuteczność kliniczną stosowania niwolumabu w ocenianym wskazaniu. Nie odnaleziono danych naukowych dotyczących zastosowania niwolumabu stricte we wnioskowanej populacji, ale jest 5 opisów przypadków, które dotyczą przerzutów raka płaskonabłonkowego ze znanych lokalizacji pierwotnych, do węzłów chłonnych szyi (Baetting 2019, Schwab 2019, Pandey 2019, Schwab 2018 oraz Schwab 2016). Wykazano w nich całkowitą remisję raka płaskonabłonkowego szyjki macicy z przerzutami m.in. do węzłów chłonnych nadobojczykowego i okołoprzełykowych. Terapia trzeciej linii, radioterapia i zastosowanie niwolumabu, doprowadziły do całkowitej remisji choroby, utrzymującej się po 22 miesiącach od rozpoczęcia podawania niwolumabu (Baetting 2019). Opisano też częściową remisję w raku płaskonabłonkowym dolnej wargi z przerzutami do węzła podżuchwowego. Po około 7 miesiącach od momentu przerwania leczenia niwolumabem, badania kontrolne w dalszym ciągu wskazywały na chorobę stabilną bez oznak progresji guza (Schwab 2019). W publikacji Pandey 2019, opisującej przypadek 80-letniej kobiety z rakiem płaskonabłonkowym w okolicy pachwiny, z przerzutami do węzłów chłonnych. Po leczeniu niwolumabem, węzły chłonne przestały być wyczuwalne palpacyjnie. Po 5 cyklach leczenia tomografia komputerowa jamy brzusznej wykazała zmniejszenie rozmiarów węzłów chłonnych. W publikacji Schwab 2018 opisano przypadek mężczyzny z rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi, z przerzutami do węzłów chłonnych szyi. Po terapii niwolumabem i ipilimumabem, w tomografii komputerowej przeprowadzonej 4 miesiące po rozpoczęciu terapii osiągnięto prawie całkowitą remisję guza. Po kolejnych dwóch miesiącach zaobserwowano miejscowy nawrót guza. Rozpoczęto radioterapię jonową oraz kontynuowano monoterapię niwolumabem, uzyskując stabilizację choroby. W publikacji Schwab 2016 opisano przypadek mężczyzny z przewlekłą białaczką limfatyczną i rakiem prostaty w wywiadzie oraz ze zdiagnozowanym, rakiem płaskonabłonkowym skóry głowy z przerzutami. Po dwóch liniach nieskutecznej chemioterapii i radioterapii (progresja choroby), pacjent rozpoczął terapię niwolumabem. Po 4 cyklach leczenia wykonano tomografię komputerową, która ujawniła znaczącą odpowiedź na leczenie – regresję głównego guza w szyjnym węźle chłonnym oraz regresję zmian w płucach. Pozytywna odpowiedź na leczenie niwolumabem trwała co najmniej 5 miesięcy.

Wg. opinii eksperta (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej): „Biorąc pod uwagę udowodnioną skuteczność immunoterapii w leczeniu raka płaskonabłonkowego: raka regionu głowy i szyi oraz raka płuca, oraz brak alternatywy w leczeniu tej populacji chorych, wnioskowana technologia jest uzasadniona z medycznego punktu widzenia”.

Bezpieczeństwo stosowania

W 4 z 5 opisów przypadku odniesiono się do bezpieczeństwa/tolerancji stosowania niwolumabu. W publikacji *Beating* 2019 opisano, że przez pierwsze 8 miesięcy terapia niwolumabem była dobrze tolerowana, a później wystąpiło zapalenie sromu i okolicy odbytu, z owrzodzeniem i epidermolizą, zaklasyfikowane jako zdarzenie niepożądane. W publikacji *Schwab* 2019, po 7 cyklu leczenia u pacjenta zaobserwowano postępujące objawy takie jak: duszność, osłabienie oraz dezorientacja. Rozwinęło się ostre uszkodzenie nerek III stopnia z hiperkaliemią oraz kardiomiopatia takotsubo, prawdopodobnie spowodowane stosowaną immunoterapią. W publikacji *Schwab* 2018 opisano, że 10 dni po rozpoczęciu terapii niwolumabem i ipilimumabem zaobserwowano wzrost czynnika reumatoidalnego oraz enzymów wątrobowych. W publikacji *Schwab* 2016 nie zaobserwowano zdarzeń niepożądanych, poza uogólnionym osłabieniem mięśniowym oraz zmęczeniem z powodu przejściowej hemolizy. Do zdarzeń niepożądanych wymienionych w ChPL *Opdivo* występujących bardzo często w monoterapii niwolumabem należą m.in.: neutropenia, biegunka, nudności, wysypka, świąd, uczucie zmęczenia, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT, i inne.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Istnieje duże prawdopodobieństwo, że korzyści zdrowotne przeważają nad ryzykiem stosowania leku.

Konkurencyjność cenowa

Brak jest komparatora dla niwolumabu w ocenianej sytuacji klinicznej. Produkt leczniczy *Opdivo* jest refundowany w 5 programach lekowych: B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34), B.10. Leczenie raka nerki (ICD-10 C64), B.52. Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi, B.59. Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43), B.100. Leczenie odpornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C81). Cena hurtowa brutto (CHB) leku *Opdivo* wynosi odpowiednio: *Opdivo* (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiołka po 10 ml – 6708,30 zł, *Opdivo* (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiołka po 4 ml – 2683,32 zł.

Koszt 3-miesięcznej terapii wnioskowanym lekiem jest wysoki.

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

Zdaniem eksperta, przewidywana liczebność populacji docelowej będzie wynosiła „ok. 400-500 osób rocznie”. Przy takim założeniu wydatki płatnika publicznego na terapię lekiem Opdivo będą bardzo wysokie.

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Brak jest komparatora dla niwolumabu w ocenianej sytuacji klinicznej, ale 2 wytyczne amerykańskich towarzystw (NCCN z 2019 r. i SITC z 2019 r.) poza niwolumabem wymieniają także pembrolizumab, który nie był oceniany przez Agencję w omawianym wskazaniu.

Uwagi Rady:

Rada nie posiada szczegółowych informacji dot. stanu funkcjonalnego chorego, jednak w kryteriach kwalifikacji do programu lekowego, w którym stosowany jest niwolumab, wymagana jest sprawność funkcjonalna w stopniu 0-1 wg klasyfikacji WHO lub ECOG.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr: OT.422.104.2019 „Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: przerzuty raka płaskonabłonkowego do węzłów chłonnych szyi z nieznanego ogniska pierwotnego (ICD-10: C77.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych”. Data ukończenia: 19 grudnia 2019 r.