

Opinia nr 112/2019

z dnia 23 grudnia 2019 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku

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 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 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku 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 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: przerzuty raka płaskonabłonkowego do węzłów chłonnych szyi z nieznanego ogniska pierwotnego (ICD-10: C77.0).

W ramach wyszukiwania odnaleziono 5 opisów przypadków dotyczących zastosowania niwolumabu we wskazaniu zbliżonym do wnioskowanego (w każdym znane było ognisko pierwotne nowotworu). Wyniki sugerują możliwą korzyść z zastosowania leku w zakresie odpowiedzi na leczenie czy stabilizacji choroby, niezależnie od punktu wyjścia nowotworu. Należy jednak podkreślić, że są to dowody niskiej jakości i możliwość odniesienia ich wyników do rzeczywistej praktyki klinicznej jest ograniczona.

W odnalezionych wytycznych w przypadku nowotworów o nieznannej lokalizacji pierwotnej, wytyczne nie wymieniają niwolumabu jako opcji leczenia. Odnoszą się natomiast do zastosowania niwolumabu w leczeniu nowotworów głowy i szyi. Jak wskazują dane literaturowe oraz ekspert kliniczny, przerzuty raka płaskonabłonkowego do węzłów chłonnych szyi bez ustalonego ogniska pierwotnego w większości przypadków (około 75%) pochodzą z raka regionu głowy i szyi. W opinii eksperta klinicznego uzasadnione jest zastosowanie niwolumabu w ocenianym 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 à 10 mg/ml, we wskazaniu: przerzuty raka płaskonabłonkowego do węzłów chłonnych szyi z nieznanego ogniska pierwotnego (ICD-10: C77.0), 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 2019 r., poz. 1373, z późn. zm.).

Zgodnie z dodatkowymi informacjami ujętymi w zleceniu wcześniejsze leczenie obejmowało leczenie operacyjne, radioterapię oraz chemioterapię (cisplatyna + 5-fluorouracyl).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

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 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 czy prostaty, które przerzutują do węzłów chłonnych grupy V (węzły chłonne tylnego trójkąta szyi i nadobojczykowe boczne).

Częstość raka o nieznanym ognisku pierwotnym szacuje się obecnie na około 3-7% wszystkich zmian złośliwych w obrębie głowy i szyi. Statystycznie częściej występuje u płci męskiej.

Rak o nieznanym ognisku pierwotnym charakteryzuje się współczynnikiem śmiertelności równym 7,1 na 100 000 zgonów oraz średnim przeżyciem 3-6 miesięcy od czasu pojawienia się zmiany na szyi.

Alternatywne technologie medyczne

Na podstawie wytycznych klinicznych, jako ewentualny komparator przyjęto produkt leczniczy Keytruda (pembrolizumab). Lek ten jest zarejestrowany m.in. w monoterapii 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.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

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.

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 oraz w monoterapii do leczenia uzupełniającego czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji;
- 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 z wedotyną;
- w monoterapii w leczeniu płaskonabłonkowego nawrotowego lub z przerzutami 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 leczenia przerzutów raka płaskonabłonkowego do węzłów chłonnych szyi z nieznanego ogniska pierwotnego (C77.0), w związku z czym jest wskazaniem pozarejestrycyjnym.

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

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano pięć pojedynczych opisów przypadku: Baetting 2019, Schwab 2019, Pandey 2019, Schwab 2018 oraz Schwab 2016.

Skuteczność

Beating 2019

Publikacja opisuje przypadek 62-letniej kobiety ze zdiagnozowanym rakiem płaskonabłonkowym szyjki macicy z przerzutami m.in. do węzłów chłonnych nadobojczykowego i okołoprzełykowych.

Terapia trzeciej linii, radioterapia i zastosowanie niwolumabu, doprowadziły do całkowitej remisji choroby (ostatnie badanie wykonane po 22 miesiącach od rozpoczęcia podawania niwolumabu w dalszym ciągu wykazywało remisję całkowitą).

Schwab 2019

Publikacja opisująca przypadek 69-letniego mężczyzny ze zdiagnozowanym rakiem płaskonabłonkowym dolnej wargi, u którego dwa lata po leczeniu operacyjnym zaobserwowano nawrót choroby w okolicy policzka oraz naciekanie na prawy, podżuchwowy węzeł chłonny. Wykonano rozszerzone, radykalne wycięcie węzłów chłonnych szyi i radioterapię. Nastąpił nawrót z zajęciem innych węzłów chłonnych szyi. Przez wzgląd na brak możliwości interwencji chirurgicznej rozpoczęto chemioterapię. Zaobserwowano progresję choroby. Rozpoczęto terapię niwolumabem.

Po podaniu 6. dawek leku, choroba była stabilna. Po podaniu 11. dawek niwolumabu odnotowano miejscową progresję guza. Nie zaobserwowano przerzutów. W dalszym ciągu nie widziano możliwości interwencji chirurgicznej. Przez wzgląd na brak opcji dalszego leczenia do niwolumabu dołączono ipilimumab. Po 2. cyklach leczenia zaobserwowano zmniejszenie się rozmiarów guza. Terapia niwolumabem i ipilimumabem / niwolumabem była kontynuowana z przerwami związanymi ze zdarzeniami i niepożądanymi, aż do momentu rezygnacji pacjenta z jej podawania, w momencie, kiedy wyniki badań wskazywały na chorobę stabilną. Po około 7 miesiącach od momentu przerwania leczenia niwolumabem, badania kontrolne w dalszym ciągu wskazywały na chorobę stabilną bez oznak progresji guza.

Pandey 2019

Publikacja opisująca przypadek 80-letniej kobiety z rakiem płaskonabłonkowym w okolicy pachwiny. Po usunięciu węzła chłonnego oraz radioterapii, po 4 latach pacjentka zgłosiła się na szpitalny oddział

ratunkowy z ciężkim bólem pleców i opuchnięciem lewej nogi. Początkowa ocena wskazała na hiperkalcemię, anemię oraz złamanie kompresyjne jednego z kręgów (T11). Doppler kończyny dolnej wykazał zakrzepicę naczyń głębokich. Wykonano rezonans magnetyczny klatki piersiowej oraz odcinka lędźwiowego kręgosłupa. Wynik wskazywał na przerzuty na kości w okolicy 11 i 12 kręgu piersiowego. Tomografia komputerowa klatki piersiowej, jamy brzusznej oraz miednicy wykazała rozległe powiększenie węzłów chłonnych okołoaortalnych oraz miednicy. Przerzuty zlokalizowano również w płucach. Biopsja nadobojczykowego węzła chłonnego również wykazała obecność przerzutowego raka płaskonabłonkowego.

Pacjenta otrzymała radioterapię paliatywną odcinka piersiowego kręgosłupa. W związku z przewlekłą niewydolnością nerek w wywiadzie oraz ze słabym stanem sprawności (ECOG-2) cisplatyna nie była idealnym wyborem dla tej pacjentki. W związku z bardzo ograniczonym wyborem leczenia u pacjentki rozpoczęto ostatecznie leczenie niwolumabem. Węzły chłonne przestały być wyczuwalne palpacyjnie. Po 5 cyklach leczenia tomografia komputerowa jamy brzusznej wykazała zmniejszenie rozmiarów węzłów chłonnych. Niwolumab był kontynuowany. Powtórna tomografia komputerowa po 9 cyklach leczenia wykazała zwiększenie rozmiarów guzów w płucach. Rozmiar masy w miednicy nie uległ zmianie, powodując ucisk żyły miednicy po lewej stronie oraz moczowodu, przyczyniając się do powtarzających się infekcji układu moczowego i sepsy. Po licznych hospitalizacjach i pogorszeniu stanu klinicznego pacjentka została przekierowana do opieki hospicyjnej.

Schwab 2018

W publikacji opisano przypadek 46-letniego mężczyzny z rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi. Zaobserwowano u niego znaczne powiększenie szyjnych węzłów chłonnych. Biopsja potwierdziła przerzuty raka płaskonabłonkowego związanego z poprzednim nowotworem pacjenta. Guz był nieoperacyjny, podjęto intensywną chemioterapię, która nie przyniosła zadowalających efektów (choroba stabilna). Rozpoczęto terapię niwolumabem i ipilimumabem. W tomografii komputerowej przeprowadzonej 8 tygodni po rozpoczęciu immunoterapii zaobserwowano znaczącą regresję rozmiarów guza, a 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. Okresowe badanie kontrolne rezonansem magnetycznym w czerwcu 2017 roku wykazało stabilną chorobę.

Schwab 2016

W publikacji opisano przypadek 82-letniego mężczyzny z przewlekłą białaczką limfatyczną i rakiem prostaty w wywiadzie oraz ze zdiagnozowanym, rakiem płaskonabłonkowym skóry głowy, poddanym całkowitej resekcji, bez oznak przerzutów. Siedem miesięcy po diagnozie raka skóry u pacjenta wystąpiła postępująca, bolesna opuchlizna szyi oraz mrowienie prawej części jego twarzy. Rezonans magnetyczny szyi wykazał progresywny guz szyi, a biopsja węzła chłonnego wskazała, że jest to przerzut raka podstawnokomórkowego skóry.

Po dwóch liniach nieskutecznej chemioterapii i radioterapii (progresja choroby) pacjent rozpoczął terapię niwolumabem. Po 4 cyklach leczenia wykonano tomografię komputerową, która ujawniła znaczącą w ocenie autorów badania odpowiedź na leczenie – regresję głównego guza w szyjnym węzle chłonnym oraz regresję zmian w płucach. Terapia niwolumabem była kontynuowana. Została ona przerwana w lutym 2016 roku, po 8. podaniach leku w związku ze zdarzeniami niepożądanymi jakie wystąpiły. W lutym 2016 roku przeprowadzono ocenę wyników leczenia. Tomografia komputerowa wykazała dobrą odpowiedź na leczenie z dalszą regresją rozmiarów guza w szyi, klatce piersiowej i śródpiersiu. Miesiąc po przerwaniu leczenia pacjent był w dobrej kondycji fizycznej, bez oznak progresji guza, czy też hemolizy, z dobrymi wynikami krwi obwodowej. Pozytywna odpowiedź na leczenie niwolumabem trwała od października 2015 roku, do co najmniej marca 2016 roku.

Bezpieczeństwo

W 4 z 5 opisów przypadku odniesiono się do bezpieczeństwa / tolerancji stosowania niwolumabu.

Beating 2019

Przez pierwsze 8 miesięcy terapia niwolumabem była dobrze tolerowana, a później wystąpiło zapalenie sromu i okolic okołodobytowych z owrzodzeniem i epidermolizą, zaklasyfikowane jako zdarzenie niepożądane o pochodzeniu immunologicznym.

Schwab 2019

Terapia niwolumabem była podawana przez 6 cykli. Przez ten czas była dobrze tolerowana bez żadnych skutków ubocznych. W związku z wynikami badań do terapii niwolumabem został dodany ipilimumab. Początkowo immunoterapia skojarzona była dobrze tolerowana i poza zmęczeniem u pacjenta nie zaobserwowano innych zdarzeń niepożądanych. Po 7 cyklu leczenia u pacjenta zaobserwowano postępujące objawy takie jak: duszność, osłabienie oraz dezorientacja. Badania laboratoryjne wykazały ostrą niewydolność nerek III stopnia z hiperkaliemią, prawdopodobnie związane ze stosowaną immunoterapią. Po terapii sterydami i zmniejszeniu ich dawki, pacjent był rehospitalizowany z powodu ostrego bólu w klatce piersiowej i duszności. Rezonans magnetyczny serca wskazał na kardiomiopatię takotsubo, prawdopodobnie spowodowaną stosowaną immunoterapią (niwolumab+ipilimumab).

Schwab 2018

10 dni po rozpoczęciu terapii niwolumabem i ipilimumabem zaobserwowano wzrost czynnika reumatoidalnego oraz enzymów wątrobowych (pacjent w wywiadzie obciążony historią młodzieńczego zapalenia stawów oraz niesklasyfikowanego autoimmunologicznego zapalenia wątroby).

Schwab 2016

Terapia niwolumabem była dobrze tolerowana i nie zaobserwowano szczególnych zdarzeń niepożądanych poza uogólnionym osłabieniem mięśniowym oraz zmęczeniem. W szczególności, nie zaobserwowano ciężkich infekcji, ani oznak choroby autoimmunologicznej. Początkowo odczuwalne osłabienie uległo poprawie po trzecim podaniu niwolumabu. Po 8 podaniach niwolumabu u pacjenta zaobserwowano szybko postępujący spadek hemoglobiny. Po dwóch tygodniach leczenia hemoliza została zahamowana, a liczba czerwonych krwinek w krwi obwodowej ustabilizowała się. W związku z hemolizą zaobserwowano postępującą splenomegalię.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Według ChPL Opdivo do bardzo częstych ($\geq 1/10$) działań niepożądanych niwolumabu należą: neutropenia, biegunka, nudności, wysypka, świąd, uczucie zmęczenia, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy, hipokalcemia, zwiększenie stężenia kreatyniny, hiperglikemia, limfocytopenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, hiperkalcemia, hiperkaliemia, hipokaliemia, hipomagnezemia, hiponatremia.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Z uwagi na fakt, że produkt leczniczy Opdivo nie posiada rejestracji we wnioskowanym wskazaniu relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania nie jest możliwa do oceny.

Jak wskazuje ekspert kliniczny do korzyści ze stosowania niwolumabu można zaliczyć: prawdopodobną poprawę przeżycia całkowitego, szansę uzyskania odpowiedzi na leczenie (zmniejszenie masy guza) w porównaniu z chemioterapią, co wiąże się z utrzymaniem jakości życia wobec znacznego jej pogorszenia w przypadku stosowania chemioterapii. W zakresie ryzyk wskazuje natomiast: „ok. 13% powikłań 3-4 stopnia – więc niewielkie, pomijalne, szczególnie biorąc pod uwagę krótki czas przeżycia chorych”.

Ograniczenia analizy

Nie odnaleziono danych naukowych dotyczących zastosowania niwolumabu we wnioskowanej populacji (do analizy włączono publikacje, które dotyczą przerzutów raka płaskonabłonkowego do węzłów chłonnych szyi ze znanych lokalizacji pierwotnych, podczas gdy wnioskowane wskazanie obejmuje przerzuty z nieznanego ogniska pierwotnego). Ponadto, analiza została oparta o badania opisowe pojedynczych przypadków, cechujące się niską wiarygodnością w hierarchii doniesień naukowych.

Efektywność technologii alternatywnych

W ChPL Keytruda opisano badanie KEYNOTE-040, tj. badanie z grupą kontrolną prowadzone u pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi stosujących wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny.

Wśród 495 pacjentów uczestniczących w badaniu KEYNOTE-040, u 129 (26%) wykazano ekspresję PD-L1 z TPS \geq 50% w tkance nowotworowej w oznaczeniach wykonywanych przy użyciu zestawu do testów PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM.

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności był całkowity czas przeżycia (OS – ang. *overall survival*) dla populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT – ang. *intention-to-treat*). Mediana całkowitego czasu przeżycia dla pembrolizumabu (PEMBR) wynosiła 8,4 miesiąca w porównaniu do 7,1 miesiąca dla leczenia standardowego.

W przypadku przeżycia wolnego od progresji (PFS – ang. *progression free survival*), mediana PFS w grupie PEMBR wynosiła 3,5 mies. (95%CI: 2,1; 6,3) vs 2,1 mies. (95%CI: 2,0; 2,4) w grupie kontrolnej.

Stosowanie pembrolizumabu wiązało 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

Oszacowania kosztu 3-miesięcznej/ rocznej terapii niwolumabem 1 pacjenta wynosi:

- na podstawie danych z wniosku – ██████████ zł brutto/ ██████████ zł brutto,
- na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia – 112 699,44 zł brutto/ 450 797,76 zł brutto,
- na podstawie danych DGL za 2019r – 67 619,48 zł brutto/ 270 477,90 zł brutto.

Natomiast oszacowany koszt 3-miesięcznej/ rocznej terapii pembrolizumabem 1 pacjenta wynosi:

- na podstawie danych z DGL – 55 445,84zł brutto/ 540 784,96 zł brutto,
- na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia – 135 196,24 brutto/ 221 783,36 zł brutto.

Na podstawie danych zawartych w zleceniu MZ, koszt refundacji 3 miesięcy terapii lekiem Opdivo jest wyższy od kosztu 3 miesięcznej terapii lekiem Keytruda. W przypadku uwzględnienia cen z Obwieszczenia MZ, koszt refundacji 3-miesięcznej terapii lekiem Opdivo wynosi ok. 112,7 tys. zł i jest niższy od kosztu 3-miesięcznej terapii lekiem Keytruda. Uwzględniając ceny z DGL koszt Opdivo jest wyższy.

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

Zdaniem eksperta klinicznego przewidywana liczebność populacji docelowej będzie wynosiła ok. 400-500 osób rocznie.

Koszt jednego opakowania leku Opdivo (niwolumab) wynosi ██████ zł brutto. Wydatki płatnika publicznego związane z refundacją terapii (3 cykle leczenia) produktem Opdivo (niwolumab) w przeliczeniu na jednego pacjenta oszacowano na ██████ zł brutto (dane kosztowe i czas trwania terapii wg wniosku).

Przy założeniu zakresu liczebności populacji docelowej od 400 do 500 osób, wydatki płatnika publicznego na terapię lekiem Opdivo będą wynosić w zależności od źródła ceny od ponad ██████ do ponad ██████ w horyzoncie rocznym.

Natomiast wydatki na terapię lekiem Keytruda od około 89 mln zł do ponad 270 mln zł brutto w horyzoncie rocznym.

Ograniczenia

Należy zauważyć, że wielkość populacji wskazanej przez eksperta może być obciążona ryzykiem niedopasowania do ocenianego problemu decyzyjnego – ekspert wskazuje, że „przerzuty raka płaskonabłonkowego do węzłów chłonnych szyi bez ustalonego ogniska pierwotnego pochodzą najczęściej z raka regionu głowy i szyi”. Niemniej jednak nie można jednoznacznie ocenić, czy wskazana przez eksperta wielkość dotyczy liczby pacjentów z ocenianym wskazaniem (przerzut raka płaskonabłonkowego do węzłów chłonnych szyi z nieznanego ogniska pierwotnego), czy też obejmuje liczbę pacjentów z nowotworami głowy i szyi z przerzutem do węzłów chłonnych szyi. Pacjenci z przerzutowym nowotworem raka płaskonabłonkowego jamy ustnej, gardła i krtani, po progresji po lub w trakcie leczenia pochodnymi platyny, najprawdopodobniej będą leczeni w ramach programu lekowego B. 52. Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono wytyczne kliniczne następujących towarzystw naukowych:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2019,
- Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) 2019.

W wytycznych NCCN niwolumab został uwzględniony jako kolejna opcja leczenia w przypadku nawracającego, niepoddającego się resekcji lub rozlanego (nieoperacyjnego lub bez możliwości zastosowania radioterapii) nowotworu głowy i szyi (ale wykluczając raka jamy nosowo-gardłowej), gdy dochodzi do progresji podczas lub po terapii pochodnymi platyny. Drugą opcję terapeutyczną jest pembrolizumab. Leki te stanowią preferowaną metodę leczenia. W przypadku nowotworów o nieznannej lokalizacji pierwotnej, wytyczne nie wymieniają niwolumabu jako opcji leczenia.

W wytycznych SITC niwolumab lub pembrolizumab jest rekomendowany w 2. linii leczenia u pacjentów z nawracającym lub rozlanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi, opornym na leczeniu związkami platyny, włączając tych pacjentów, u których nastąpiła progresja w ciągu 6 miesięcy leczenia związkami platyny.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 25.11.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.6583.2019.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych: Opdivo (nivolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka à 10 mg/ml, przerzuty raka płaskonabłonkowego do węzłów chłonnych szyi z nieznanego ogniska pierwotnego (ICD-10: C77.0), 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 2019 r., poz. 784, z późn. zm.), na podstawie Opinii 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) oraz 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. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych”. Data ukończenia: 19 grudnia 2019 r.