

# **Aneks do analiz HTA**

**Niwolumab (Opdivo®)**

**w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub  
przerzutowego  
niedrobnokomórkowego raka płuca  
o typie płaskonabłonkowym**

**Uzupełnienie analiz HTA względem  
wymagań minimalnych**



Warszawa  
czerwiec 2016



## **Spis treści**

<b>1 Uwaga nr 1 .....</b>	<b>4</b>
<b>2 Uwaga nr 2 .....</b>	<b>8</b>
<b>3 Uwaga nr 3 .....</b>	<b>11</b>
<b>4 Komentarz 1 .....</b>	<b>12</b>
<b>5 Komentarz 2 .....</b>	<b>13</b>
<b>6 Komentarz 3 .....</b>	<b>14</b>
<b>7 Komentarz 4 .....</b>	<b>16</b>
<b>Spis tabel.....</b>	<b>25</b>
<b>Spis rycin .....</b>	<b>26</b>
<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>27</b>

## 1 Uwaga nr 1

„Analiza podstawowa w analizie ekonomicznej (AE) nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia (§ 5. ust.2 pkt 6 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W AE nie przedstawiono szczegółowych założeń przyjętych danych kosztowych. W analizie przedstawiono wyjaśnienie, iż Szczegółowy opis danych kosztowych wraz ze źródłami, kosztami jednostkowym i obliczeniami znajduje się w pliku Excel, który dołączono do raportu. Jednakowoż w dołączonym pliku odnaleziono jedynie dane kosztowe bez uzasadnienia dla przyjętych wartości bez szczegółowych wyjaśnień przyjętych założeń.

W szczególności nie jest jasne, dlaczego pominięty został koszt hospitalizacji pacjenta związany z wykonaniem programu określony w Zarządzeniu Prezesa NFZ.”

Dane kosztowe przyjęto na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród 5 ekspertów klinicznych doświadczonych w leczeniu raka płuca w Polsce – treść ankiet wraz z odpowiedziami poszczególnych ekspertów dołączono do niniejszego dokumentu (patrz Uwaga nr 3). W pliku Excel („Dane kosztowe\_Opdivo (pł-NDRP)”) dołączonym do raportu HTA znajdują się odpowiedzi poszczególnych ekspertów dotyczące odpowiednich kategorii kosztowych, które następnie uśredniono i na podstawie których przyjęto koszty do modelu. W przypadku wątpliwości/niejasności odpowiednie komórki zostały opatrzone komentarzem.

Żaden z ekspertów nie wskazał na konieczność hospitalizacji pacjenta podczas przyjmowania niwolumabu, w związku z czym koszt hospitalizacji pacjenta związany z wykonaniem programu nie został uwzględniony w analizie – według ekspertów lek podawany będzie w trybie ambulatoryjnym związanym z wykonaniem programu, a monitorowanie choroby i leczenia nie wymaga hospitalizacji.

Nie mniej, nie można całkowicie wykluczyć sytuacji, w której konkretny chory będzie miał podawany lek w trybie hospitalizacji. Stąd, w ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz, w którym skrajnie konserwatywnie założono, że każde podanie niwolumabu odbędzie się w ramach hospitalizacji związanej z wykonaniem programu (9 pkt).[1]

**Tab. 1. Koszt podania niwolumabu (PLN/podanie) – uwaga nr 1.**

Scenariusz	Lek	Podanie	NFZ	NFZ+pacjent
BC	niwolumab	porada ambulatoryjna (2 pkt)	104	104
SA	niwolumab	hospitalizacja (9 pkt)	468	468

BC – analiza podstawowa; SA – analiza wrażliwości.

**Wpływ na wyniki analizy ekonomicznej:**

Założenie o podawaniu niwolumabu w ramach hospitalizacji związanej z wykonaniem programu (SA) spowodowało wzrost współczynników ICUR i ICER o 3% w porównaniu do analizy podstawowej (BC: podawanie niwolumabu w trybie ambulatoryjnym związanym z wykonaniem programu) we wszystkich wariantach analizy.

**Tab. 2. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – uwaga nr 1.**

Wariant	Δ koszty, PLN	Analiza kosztów-użyteczności			Analiza kosztów-efektywności		
		Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	Zmiana	Δ LYG	ICER, PLN/LYG	Zmiana
NFZ	BC						

BC – analiza podstawowa, SA – analiza wrażliwości – patrz Tab. 1.

W analizie wrażliwości progowa cena zbytu netto niwolumabu, przy której współczynnik kosztów-użyteczności jest równy progowi opłacalności dla dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu na poziomie 3xPKB, tj. 125 955 PLN/QALY wynosi odpowiednio:

[Redacted content]

**Tab. 3. Wyniki analizy progowej – uwaga nr 1.**

Wariant		Cena zbytu netto, PLN/opak.		Cena progowa zbytu netto, PLN/opak.	
		40 mg	100 mg	40 mg	100 mg
NFZ	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■

BC – analiza podstawowa, SA – analiza wrażliwości – patrz Tab. 1.

**Wpływ na wyniki analizy wpływu na budżet:**

Założenie o podawaniu niwolumabu w ramach hospitalizacji spowodowało wzrost dodatkowych wydatków o ■ w porównaniu do analizy podstawowej (BC: podawanie niwolumabu w trybie ambulatoryjnym związanym z wykonaniem programu) odpowiednio w I, II i III roku analizy przy uwzględnieniu proponowanej umowy podziału ryzyka (■). W wariantcie analizy bez uwzględnienia RSS wzrost wydatków w kolejnych latach wynosi ■.

**Tab. 4. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy – uwaga nr 1.**

Wariant		I rok, PLN	Zmiana vs BC	II rok, PLN	Zmiana vs BC	III rok, PLN	Zmiana vs BC
NFZ	BC	■		■		■	
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■		■		■	
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■		■		■	
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■		■		■	
■	■	■	■	■	■	■	■

BC – analiza podstawowa, SA – analiza wrażliwości – patrz Tab. 1.

**Wnioski:**

**Założenie o podawaniu niwolumabu w ramach hospitalizacji związanej z wykonaniem programu (SA) spowodowało niewielki wzrost współczynników ICUR i ICER oraz dodatkowych wydatków płatnika w porównaniu do analizy podstawowej (BC: podawanie niwolumabu w trybie ambulatoryjnym związanym z wykonaniem programu) we wszystkich wariantach analizy.**

---

## 2 Uwaga nr 2

*„Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia (§ 5. ust.9 pkt 1 Rozporządzenia). Wyjaśnienie: W analizie pominięto częstości wykonywania badań określone w projekcie programu lekowego (PL), które to stanowią istotny parametr przedłożonej analizy. W analizie przyjęto parametry określone przez ekspertów, jednak należy zauważyć, iż w projekcie PL zaznaczono, iż w trakcie terapii pacjent powinien mieć wykonywane badania obrazowe co 6 tygodni przez pierwsze 6 miesięcy oraz co 3 miesiące po 6 miesiącach trwania terapii, co jest niezgodne z przyjętymi założeniami w modelu. Ponadto w analizie nie uwzględniono wszystkich kosztów monitorowania ujętych w PL tj. morfologia krwi z rozmazem, oznaczenie stężenia kreatyniny, mocznika bilirubiny, fosfatazy zasadowej, dehydrogenazy kwasu mlekowego, sodu, potasu, magnezu wapnia, aminotransferazy, TSH. Koszt monitorowania pacjenta w programie lekowym powinien być rozliczany ryczałtem za diagnostykę i monitorowanie (który uwzględnia koszt wszystkich badań składowych programu) określonym w Zarządzeniu Prezesa NFZ, nie zaś kosztem pojedynczych badań diagnostycznych.”*

Obecnie obowiązujące programy leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca dotyczą typu niepłaskonabłonkowego, podczas gdy przedmiotem niniejszej analizy jest płaskonabłonkowy niedrobnokomórkowy rak płuca. Dodatkowo, ryczałt za diagnostykę w aktualnych programach różni się w zależności od leku:

- pemetreksed - 46,04 pkt (B.6),
- erlotynib/gefitynib – 59,77 pkt (B.6),
- afatynib – 49,77 pkt (B.63).[1]

Nie jest zatem możliwe jednoznaczne określenie, jak zostanie wyceniony przez NFZ ryczałt za diagnostykę w programie leczenia płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca niwolumabem zwłaszcza, że zakres badań różni się w przypadku każdego leku.

W związku z powyższym, analizę podstawową oparto o wyniki badania ankietowego, przeprowadzonego wśród 5 ekspertów klinicznych doświadczonych w leczeniu raka płuca w Polsce, natomiast w niniejszej analizie wrażliwości rozpatrywano zalecany powyżej wariant z uwzględnieniem ryczałtu za diagnostykę, przyjmując średnią z wymienionych powyżej programów lekowych, tj. 51,86 pkt.



Tab. 5. Koszt monitorowania leczenia niwolumabem (PLN/4 tyg.) – uwaga nr 2.

Scenariusz	Lek	Podanie	NFZ	NFZ+pacjent
BC	niwolumab	badanie ankietowe	174,78	174,78
SA	niwolumab	ryczałt za diagnostykę (51,86 pkt)	206,73*	206,73*

BC – analiza podstawowa; SA – analiza wrażliwości; \* (51,86 pkt x 52 PLN/365,25 dni) x 28 dni.

### **Wpływ na wyniki analizy ekonomicznej:**

Założenie o monitorowaniu leczenia niwolumabem w ramach ryczałtu za diagnostykę (SA) spowodowało marginalny wzrost współczynnika ICUR i ICER o [REDACTED] w porównaniu do analizy podstawowej (BC: monitorowanie leczenia na podstawie badania ankietowego) we wszystkich wariantach analizy.

Tab. 6. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – uwaga nr 2.

Wariant	Δ koszty, PLN	Analiza kosztów-użyteczności			Analiza kosztów-efektywności		
		Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	Zmiana	Δ LYG	ICER, PLN/LYG	Zmiana
NFZ BC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

BC – analiza podstawowa, SA – analiza wrażliwości – patrz Tab. 5.

W analizie wrażliwości progowa cena zbytu netto niwolumabu, przy której współczynnik kosztów-użyteczności jest równy progowi opłacalności dla dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu na poziomie 3xPKB, tj. 125 955 PLN/QALY wynosi odpowiednio:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Tab. 7. Wyniki analizy progowej – uwaga nr 2.**

Wariant	Cena zbytu netto, PLN/opak.	Cena progowa zbytu netto, PLN/opak.	
		40 mg	100 mg
NFZ	BC	████	████
████	█	████	████
████████	█	████	████
████	█	████	████
████	█	████	████
████	█	████	████
████████	█	████	████
████	█	████	████

BC – analiza podstawowa, SA – analiza wrażliwości – patrz Tab. 5.

**Wpływ na wyniki analizy wpływu na budżet:**

Założenie o monitorowaniu leczenia niwolumabem w ramach ryczału za diagnostykę (SA) spowodowało wzrost dodatkowych wydatków o █████ w porównaniu do analizy podstawowej (monitorowanie leczenia na podstawie badania ankietowego) w I, II i III roku we wszystkich wariantach analizy.

**Tab. 8. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy – uwaga nr 2.**

Wariant	I rok, PLN	Zmiana vs BC	II rok, PLN	Zmiana vs BC	III rok, PLN	Zmiana vs BC
NFZ	████		████		████	
████	█	████	████	████	████	████
████████	█	████	████	████	████	████
████	█	████	████	████	████	████
████	█	████	████	████	████	████
████████	█	████	████	████	████	████
████	█	████	████	████	████	████

BC – analiza podstawowa, SA – analiza wrażliwości – patrz Tab. 5.

Założenie o monitorowaniu leczenia niwolumabem w ramach ryczału za diagnostykę (SA) spowodowało marginalny wzrost współczynników ICUR i ICER oraz dodatkowych wydatków w porównaniu do analizy podstawowej (BC: monitorowanie leczenia na podstawie badania ankietowego) we wszystkich wariantach analizy.

### 3 Uwaga nr 3

*„Przedłożone analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii. (§ 8. pkt 2 Rozporządzenia). Wyjaśnienie: W załączonej dokumentacji brak jest oryginalnych dokumentów: ”konsensus 7 ekspertów z 26.08.16r. i badanie ankietowe 5 ekspertów”.”*

Podsumowanie konsensusu ekspertów [2] oraz treść 5 ankiet wraz z odpowiedziami poszczególnych ekspertów [3-7] dołączono do niniejszego dokumentu, przy czym należy zauważyć, że dane na temat liczebności populacji w analizie wpływu na budżet ostatecznie przyjęto na podstawie konsensusu ekspertów (liczebności wskazane w ankietach posłużyły jedynie, jako punkt wyjścia do ostatecznych ustaleń).

Populację docelową dla wnioskowanego wskazania oszacowano na ok. [REDACTED] rocznie. Jest to ściśle zdefiniowana populacja chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (stanowiącym 85% wszystkich nowotworów płuca) o szczególnym typie histologicznym (rak płaskonabłonkowy stanowiący 40% niedrobnokomórkowych raków płuca). Pacjenci z populacji docelowej byli uprzednio nieskutecznie leczeni chemioterapią w 1L, zatem wnioskowane wskazanie ogranicza ocenianą terapię wyłącznie do 2L leczenia chorych z zaawansowanym, przerzutowym nowotworem. Dodatkowo, populacja docelowa została zawężona do chorych w dobrym stanie ogólnym – stopień sprawności 0-1 (wg klasyfikacji WHO lub ECOG). Celem zawężenia populacji względem zarejestrowanego wskazania (m.in. o stopień sprawności 0-1 wg ECOG) jest umożliwienie dostępu do terapii chorym, którzy odniosą największą korzyść z zastosowanego leczenia.

Należy zatem podkreślić, iż **wnioskowane wskazanie dotyczy leczenia ściśle wyselekcjonowanej populacji chorych, którzy obecnie nie mają dostępu do innej, co najmniej równie skutecznej i bezpiecznej opcji terapeutycznej**, podczas gdy leczenie raków gruczołowych, wielkokomórkowych i bez ustalonego podtypu jest refundowane od dawna w ramach programów lekowych za pomocą erlotynibu, gefitynibu i pemetreksedu (od 1 lipca 2012 r.) oraz afatynibu (od 1 listopada 2014 r.), a wcześniej leki te (z wyjątkiem afatynibu) dostępne były w ramach chemioterapii niestandardowej.

---

## 4 Komentarz 1

*„Zwracam się z uprzejmą prośbą o zaimplementowanie ww. uwag do dedykowanych modeli dla analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet tak, aby zaktualizowane wersje analiz przekazane w wersji papierowej były zgodne z założeniami i wynikami przedstawianymi w modelach farmakoekonomicznych.”*

Ww. uwagi Agencji zostały zaimplementowane do dedykowanych modeli dla analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet oraz zaprezentowane w ramach analizy wrażliwości opisanej w niniejszym dokumencie (Aneks do analiz HTA) – patrz Uwaga nr 1 oraz Uwaga nr 2.

## 5 Komentarz 2

*„Ponadto, zwracam się z uprzejmą prośbą o wyjaśnienie rozbieżności między PL i badaniem RCT, na którym oparte zostały analizy, w zakresie wykluczenia pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi poza cukrzycą typu I, niedoczynnością tarczycy, łuszczycą, bielactwem.”*

**Kryteria wnioskowanego programu lekowego są zgodne z badaniem RCT w kwestii kryteriów kwalifikacji.**

W publikacji badania rejestracyjnego CA209-017: *Brahmer J i wsp. New Engl J Med. 2015;373:123-135* [8] znajduje się ogólny zapis, iż kryterium wykluczającym z badania było współistnienie choroby autoimmunologicznej:

*“Key exclusion criteria were autoimmune disease, symptomatic interstitial lung disease, systemic immunosuppression, prior therapy with T-cell costimulation or checkpoint-targeted agents, or prior docetaxel therapy. Patients who had received more than one prior systemic therapy for metastatic disease were excluded. Prior maintenance therapy, including an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, was allowed.”*

W tym samym zapisie znajduje się również doprecyzowanie, iż opis pełnych kryteriów kwalifikacji do przedmiotowego badania znajduje się w protokole badania [9]:

*„The complete eligibility criteria are provided in the study protocol, available with the full text of this article at NEJM.org.”*

W opisie badania dostępnym na stronie internetowej: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01642004?term=ca209-017&rank=1> znajduje się doprecyzowanie kryteriów wykluczających pacjentów z udziału w badaniu w zakresie wykluczenia pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi poza cukrzycą typu I, niedoczynnością tarczycy, łuszczycą, bielactwem:

*„Subjects with active, known or suspected autoimmune disease. Subjects with type I diabetes mellitus, hypothyroidism only requiring hormone replacement, skin disorders (such as vitiligo, psoriasis, or alopecia) not requiring systemic treatment, or conditions not expected to recur in the absence of an external trigger are permitted to enroll“.* [9, 10]

**Mając powyższe na uwadze, pragniemy zaznaczyć, iż kryteria wnioskowanego programu lekowego dla niwolumabu w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym są zgodne z badaniem rejestracyjnym CA209-017 w pełnym zakresie kryteriów kwalifikacji.**

---

## 6 Komentarz 3

„Proszę również o wyjaśnienie zasadności uwzględnienia w PL w ramach monitorowania bezpieczeństwa badań takich jak: oznaczenie stężenia dehydrogenazy kwasu mlekowego, sodu, potasu, magnezu, wapnia, TSH, a także wskazanie uzasadnienia dla oznaczania dehydrogenazy kwasu mlekowego wyłącznie w ramach monitorowania pacjenta w PL (badania tego brakuje w kryteriach kwalifikacji do PL).”

### **Oznaczanie stężenia dehydrogenazy kwasu mlekowego, magnezu i wapnia:**

Oznaczenia stężeń: dehydrogenazy kwasu mlekowego, sodu, potasu, magnezu, wapnia, TSH opisane były w protokole badania klinicznego CA209-017 jako badania wymagane zarówno podczas kwalifikacji, jak i w czasie monitorowania leczenia.

Z uwagi na brak wpływu na postępowanie lecznicze we wnioskowanym programie lekowym uzależnione od oznaczeń: stężenia dehydrogenazy kwasu mlekowego, poziomu magnezu i poziomu wapnia, **zasadne wydaje się usunięcie tych badań jako wymaganych do monitorowania bezpieczeństwa leczenia.**

W ramach uzupełnienia, w odpowiedzi na uwagi do minimalnych wymagań, dokonano modyfikacji propozycji programu lekowego poprzez usunięcie oznaczenia stężenia dehydrogenazy kwasu mlekowego, magnezu i wapnia z zakresu badań diagnostycznych wykonywanych w ramach programu (w pkt. 2 Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia). [11].

### **Oznaczanie TSH, poziomu potasu i sodu:**

Parametry: TSH, poziom potasu, poziom sodu są **nieodzownym elementem monitorowania bezpieczeństwa leczenia niwolumabem.**

TSH: Monitorowanie czynności funkcji tarczycy wyrażające się poziomem TSH jest uzasadnione ze względu na obserwowane podczas leczenia niwolumabem przypadki zarówno niedoczynności jak i nadczynności tarczycy oraz zalecenie, aby monitorować pacjentów pod tym kątem. Wystąpienie niedoczynności lub nadczynności tarczycy może stanowić zagrożenie zdrowia lub życia stąd też konieczne jest jej wykrycie i odpowiednie postępowanie opisane szczegółowo w charakterystyce produktu leczniczego Opdivo.

Zgodnie z zapisami ChPL w czasie leczenia niwolumabem mogą wystąpić:

„Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego

*Podczas monoterapii niwolumabem lub leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano ciężkie endokrynopatie, w tym niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, niewydolność kory nadnerczy, niedoczynność przysadki, cukrzycę i cukrzycową kwasicę ketonową (patrz punkt 4.8).*

*Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych endokrynopatii, a także zmian czynności tarczycy (na początku leczenia, okresowo w trakcie leczenia, i kiedy wskazane na podstawie oceny klinicznej). U pacjentów mogą występować:*

zmęczenie, bóle głowy, zmiany stanu psychicznego, ból brzucha, zaburzenie pracy jelit oraz obniżone ciśnienie lub objawy niespecyficzne mogące przypominać inne przyczyny, jak na przykład przerzuty do mózgu lub objawy choroby podstawowej. Objawy przedmiotowe i podmiotowe endokrynopatii należy uznać za związane z układem immunologicznym, chyba że określona zostanie inna przyczyna.

W przypadku objawowej niedoczynności tarczycy należy wstrzymać podawanie niwolumabu i w razie potrzeby rozpocząć terapię zastępczą hormonami tarczycy. W przypadku objawowej nadczynności tarczycy należy wstrzymać podawanie niwolumabu i w razie potrzeby rozpocząć leczenie podawanie leków hamujących czynność tarczycy. W przypadku podejrzenia ostrego stanu zapalnego tarczycy należy również rozważyć zastosowanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć stosowanie niwolumabu po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów, jeżeli jest to wskazane. Należy nadal monitorować czynność tarczycy w celu zapewnienia odpowiedniego stosowania hormonalnej terapii zastępczej. Należy trwale odstawić niwolumab w przypadku zagrażającej życiu nadczynności lub niedoczynności tarczycy.” [12].

### **Potas, sód:**

**Monitorowanie poziomu elektrolitów jest istotne z powodu możliwości wystąpienia biegunki (w tym ciężkiej) podczas leczenia niwolumabem. Biegunki mogą doprowadzić do zaburzeń gospodarki elektrolitowej, co może stanowić zagrożenie dla zdrowia a nawet życia chorego.**

Zgodnie z zapisem ChPL:

*„Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego*

*Podczas leczenia niwolumabem obserwowano ciężką biegunkę lub zapalenie jelita grubego. Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia biegunki oraz dodatkowych objawów zapalenia jelita grubego, takich jak: ból brzucha i obecność śluzu lub krwi w stolcu. Należy wykluczyć pochodzenie zakaźne i zaburzenia wynikające z choroby podstawowej.”*

*Hiponatremia. U chorych na nowotwory zaburzenie to najczęściej spowodowane jest utratą sodu i wody (biegunki, wymioty, krwawienia, poty, masywne obrzęki, mięszkowa nefropatia. Hiponatremia może też mieć pochodzenie polekowe (z powodu przyjmowania leków przeciwnowotworowych, takich jak winblastyna i cyklofosfamid, oraz leków nieonkologicznych, np. diuretyków lub tuberkulostatyków).” [12].*

**W związku z powyższym zasadne jest uwzględnienie w ramach monitorowania bezpieczeństwa terapii niwolumabem oznaczeń stężenia TSH, sodu i potasu.**

---

## 7 Komentarz 4

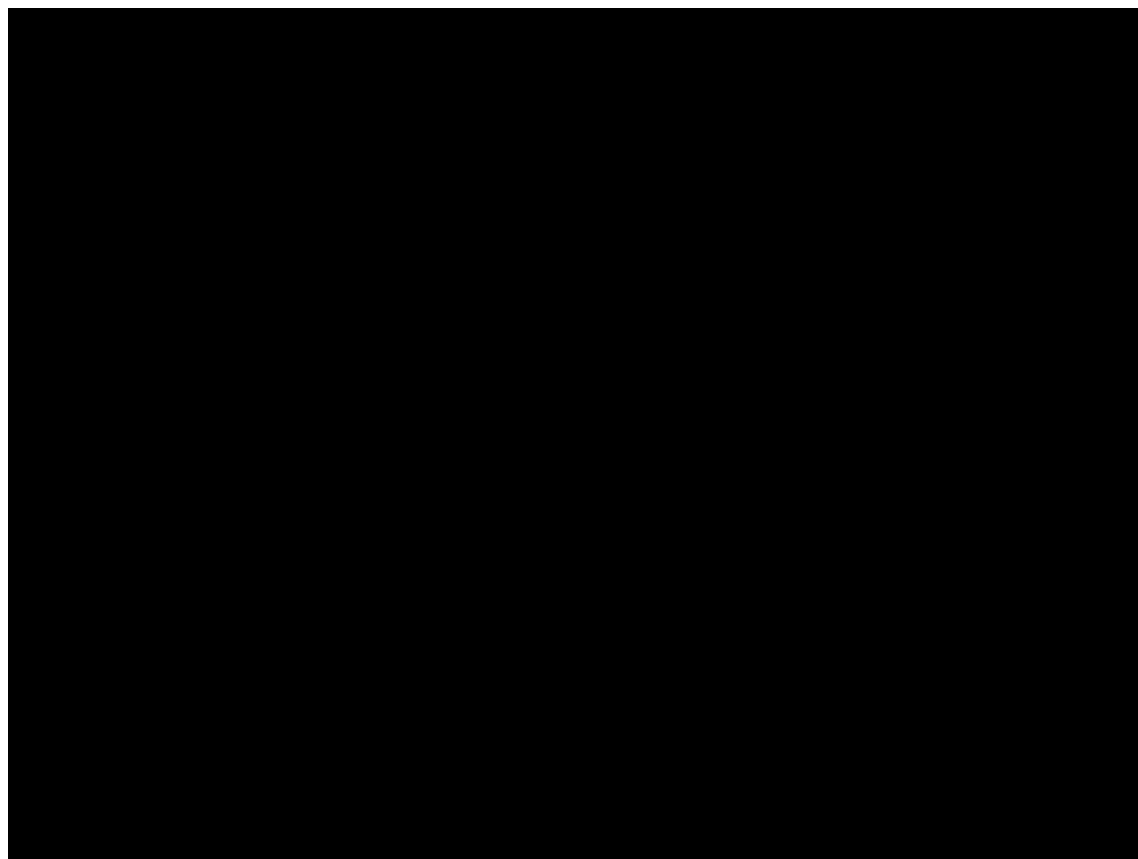
„Dodatkowo zwracam się z uprzejmą prośbą o uzupełnienie danych dotyczących skuteczności klinicznej niwolumabu w NDRP, zgodnie z informacją z CHPL: Badanie skuteczności po wydaniu pozwolenia - Porejestacyjne badanie skuteczności (PAES):

Podmiot odpowiedzialny powinien złożyć zaktualizowane dane dotyczące przeżycia całkowitego (OS) w badaniu CA209017: randomizowanym badaniu fazy 3. porównującym stosowanie niwolumabu z docetakselem u pacjentów z zaawansowanym lub z przerzutami płaskonabłonkowym NDRP, u których doszło do progresji choroby w trakcie lub po zakończeniu dwulekowego schematu chemioterapii na bazie platyny. - Zaktualizowane dane z badania powinny zostać przedłożone do 31 grudnia 2015 r.”


Tab. 9. Wyniki porównania NIVO vs DOC - przeżycie całkowite (OS).

Okres obserwacji	NIVO, mediana [95% CI], mies.	DOC, mediana [95% CI], mies.	HR [95% CI]	p	Źródło
≥ 11 mies.	9,2 [7,3; 13,3]	6,0 [5,1; 7,3]	0,59 [0,44; 0,79]	<0,001	[8]





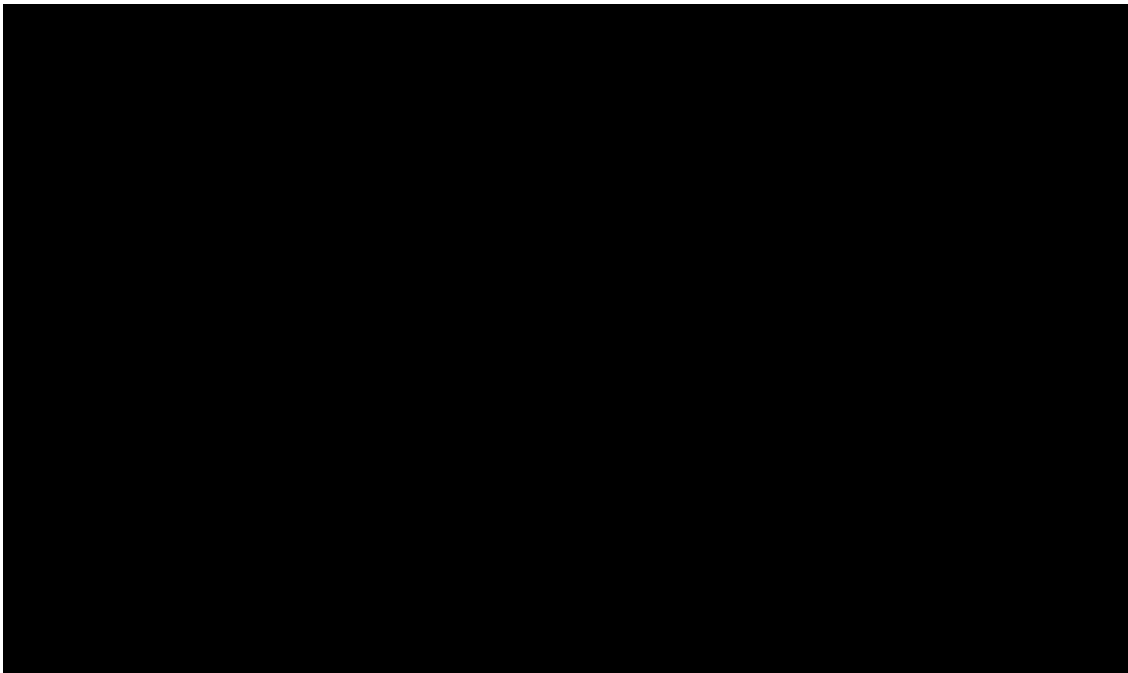
Odsetek chorych, którzy przeżyli 12, 18 i 24 mies. jest istotnie statystycznie większy w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu – patrz Tab. 10 oraz Ryc. 2 i Ryc. 3 poniżej.

**Tab. 10. Wyniki porównania NIVO vs DOC – odsetek chorych, którzy przeżyli 12, 18 i 24 mies.**

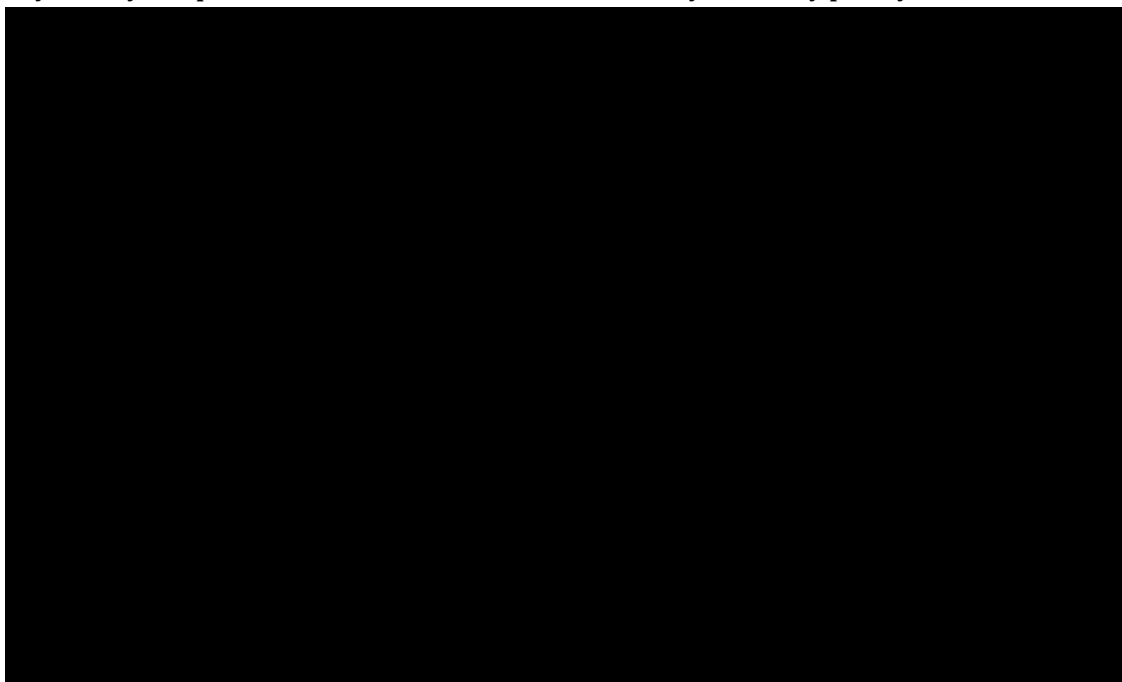
Okres obserwacji	NIVO, n/N (%)	DOC, n/N (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]	Źródło
12 mies.	57/135 (42)	33/137 (24)	1,75 [1,23; 2,50]	0,002	0,18 [0,07; 0,29]	0,001	6 [4; 14]	[8]

---

Ryc. 2. Wyniki porównania NIVO vs DOC – odsetek chorych, którzy przeżyli 12, 18 i 24 mies. (RR).



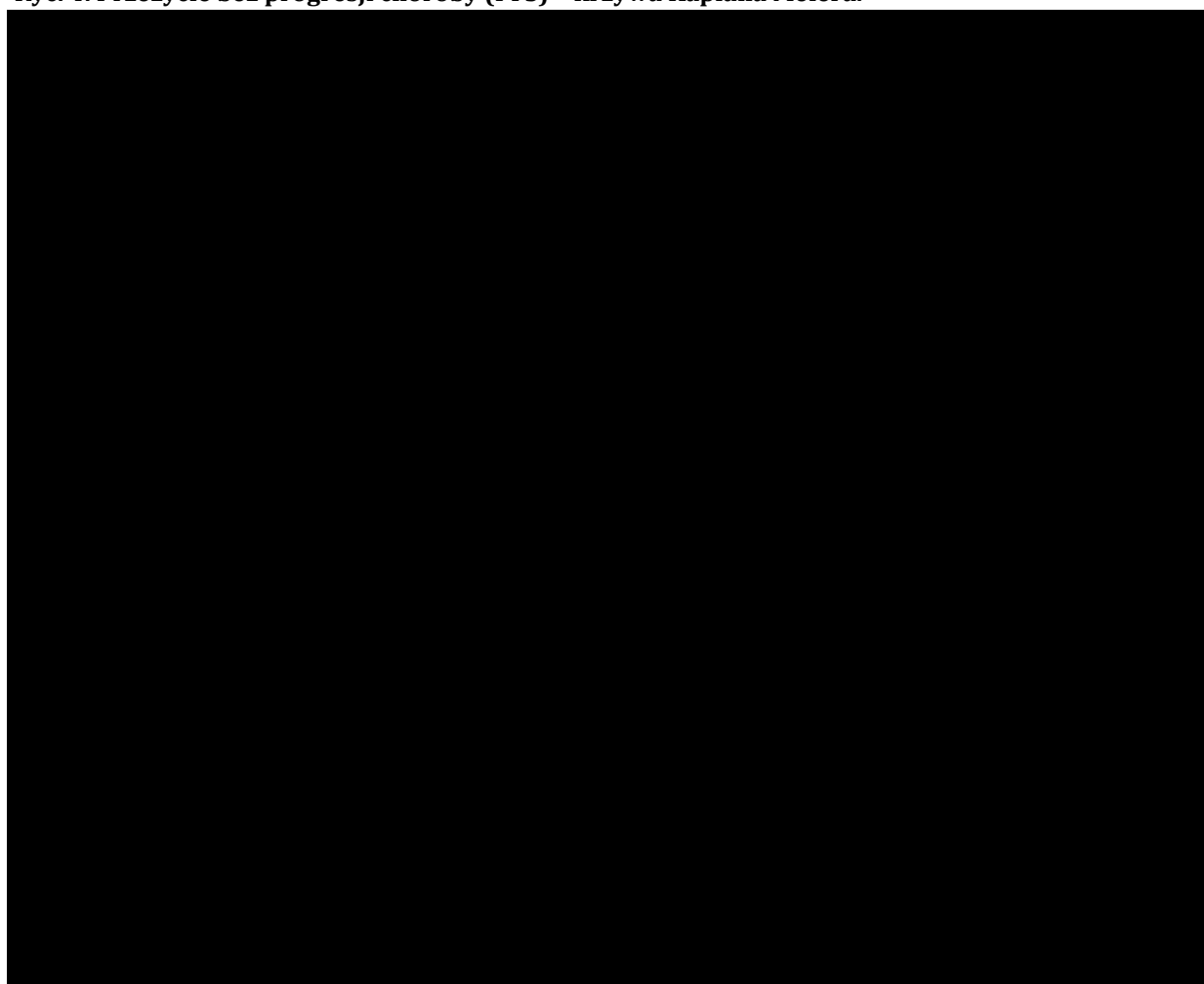
Ryc. 3. Wyniki porównania NIVO vs DOC – odsetek chorych, którzy przeżyli 12, 18 i 24 mies. (RD).




**Tab. 11. Wyniki porównania NIVO vs DOC – przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).**

Okres obserwacji	NIVO, mediana [95% CI], mies.	DOC, mediana [95% CI], mies.	HR [95% CI]	p	Źródło
≥ 11 mies.	3,5 [2,1; 4,9]	2,8 [2,1; 3,5]	0,62 [0,47; 0,81]	<0,001	[8]
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

**Ryc. 4. Przeżycie bez progresji choroby (PFS) – krzywa Kaplana Meiera.**



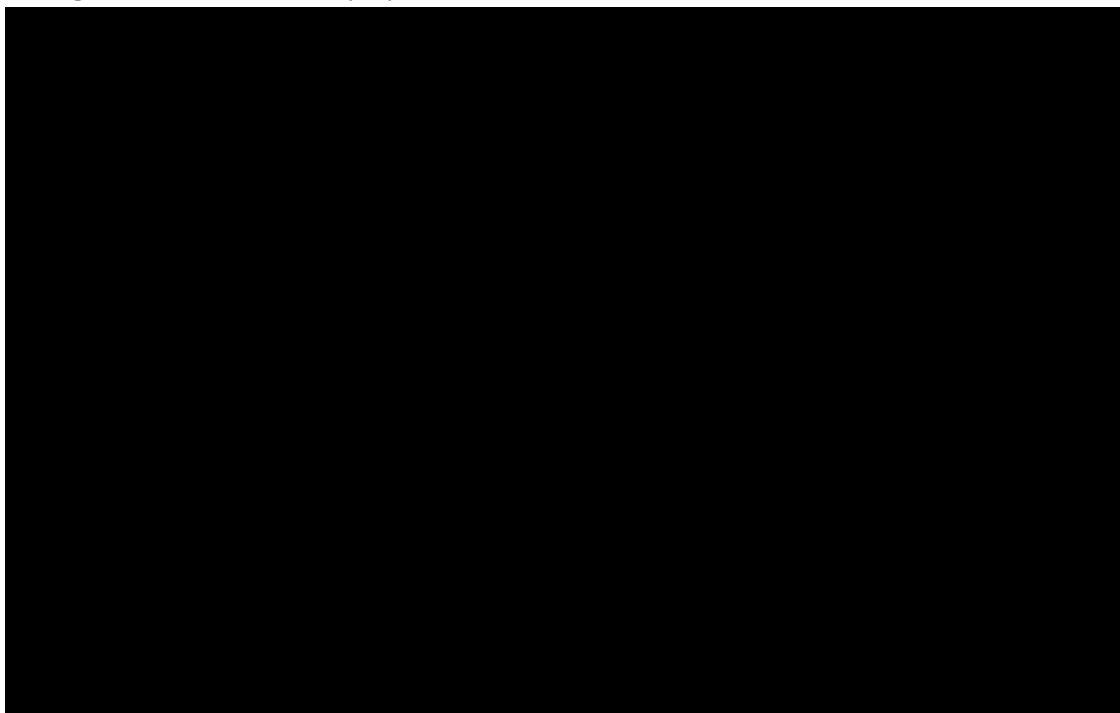
Odsetek chorych, którzy przeżyli bez progresji lub zgonu 12, 18 i 24 mies. jest istotnie statystycznie większy w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu – patrz Tab. 12 oraz Ryc. 5 i Ryc. 6 poniżej.

**Tab. 12. Wyniki porównania NIVO vs DOC – odsetek chorych, którzy przeżyli bez progresji lub zgonu 12, 18 i 24 mies.**

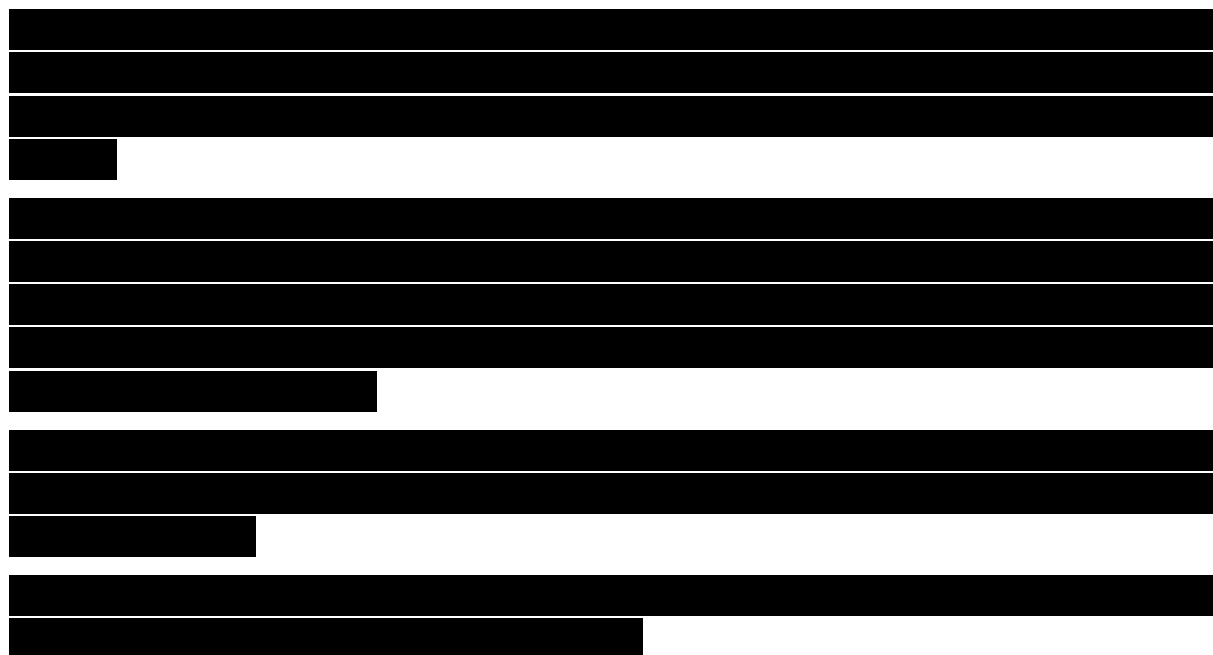
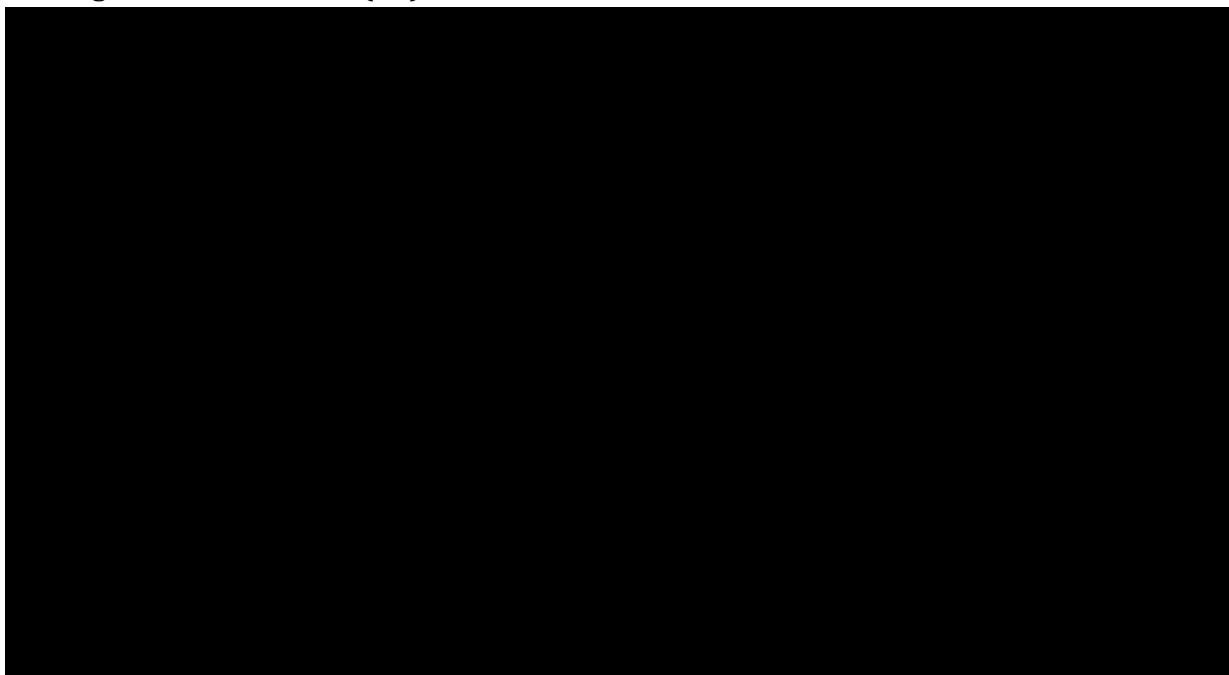
Okres obserwacji	NIVO, n/N (%)	DOC, n/N (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]	Źródło
12 mies.	29/135 (21)	8/137 (6)	3,68 [1,75; 7,75]	0,0006	0,16 [0,08; 0,24]	0,0001	7 [5; 14]	[8]

\* obliczono na podstawie podanego odsetka i liczby chorych.

**Ryc. 5. Wyniki porównania NIVO vs DOC – odsetek chorych, którzy przeżyli bez progresji choroby lub zgonu 12, 18 i 24 mies. (RR).**



**Ryc. 6. Wyniki porównania NIVO vs DOC – odsetek chorych, którzy przeżyli bez progresji choroby lub zgonu 12, 18 i 24 mies. (RD).**



**Tab. 13. Wyniki porównania NIVO vs DOC - zdarzenia niepożądane (≥ 2 lata obserwacji).**

Punkt końcowy	NIVO, n*/N (%)	DOC, n*/N (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]	Źródło
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

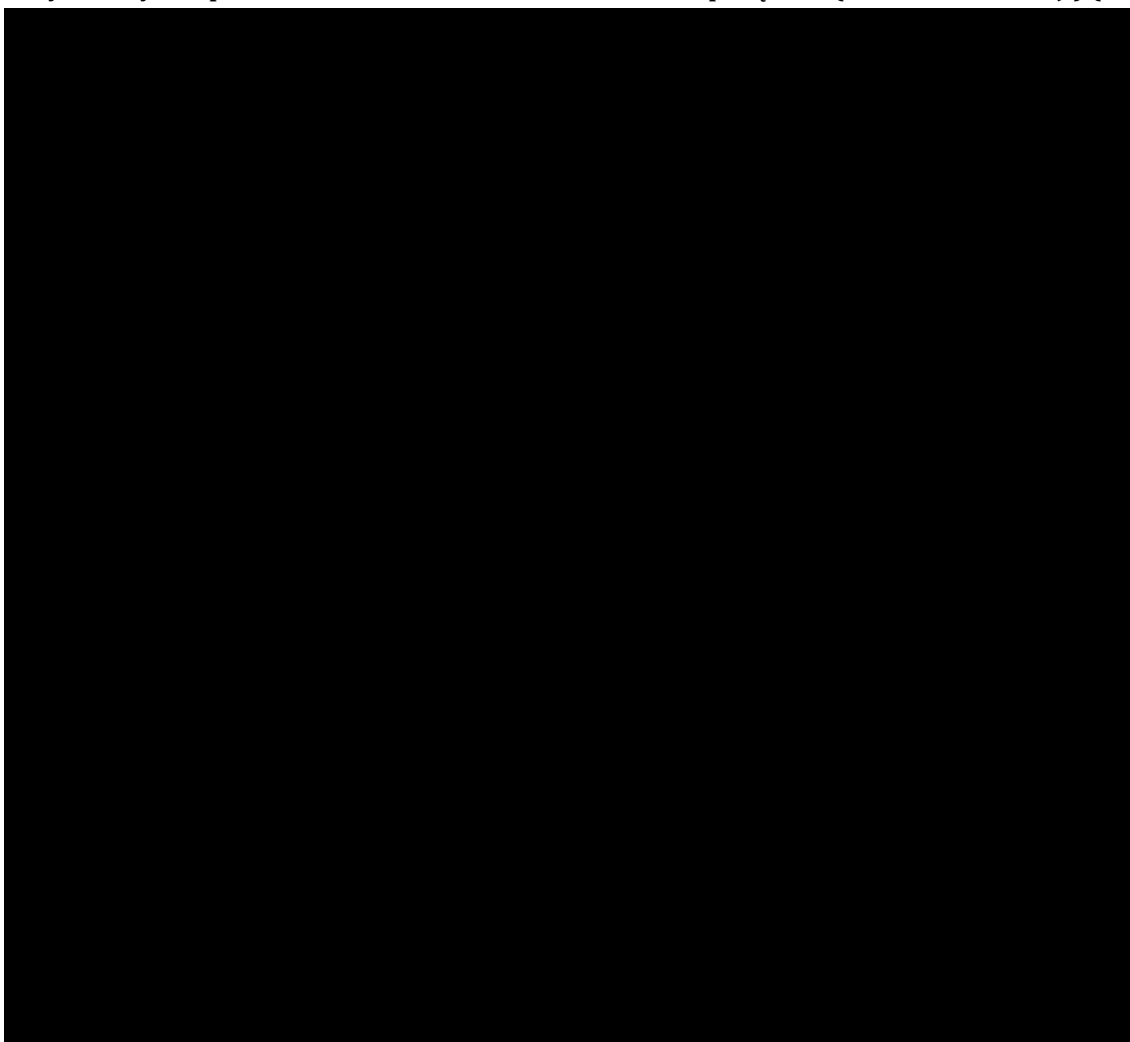
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

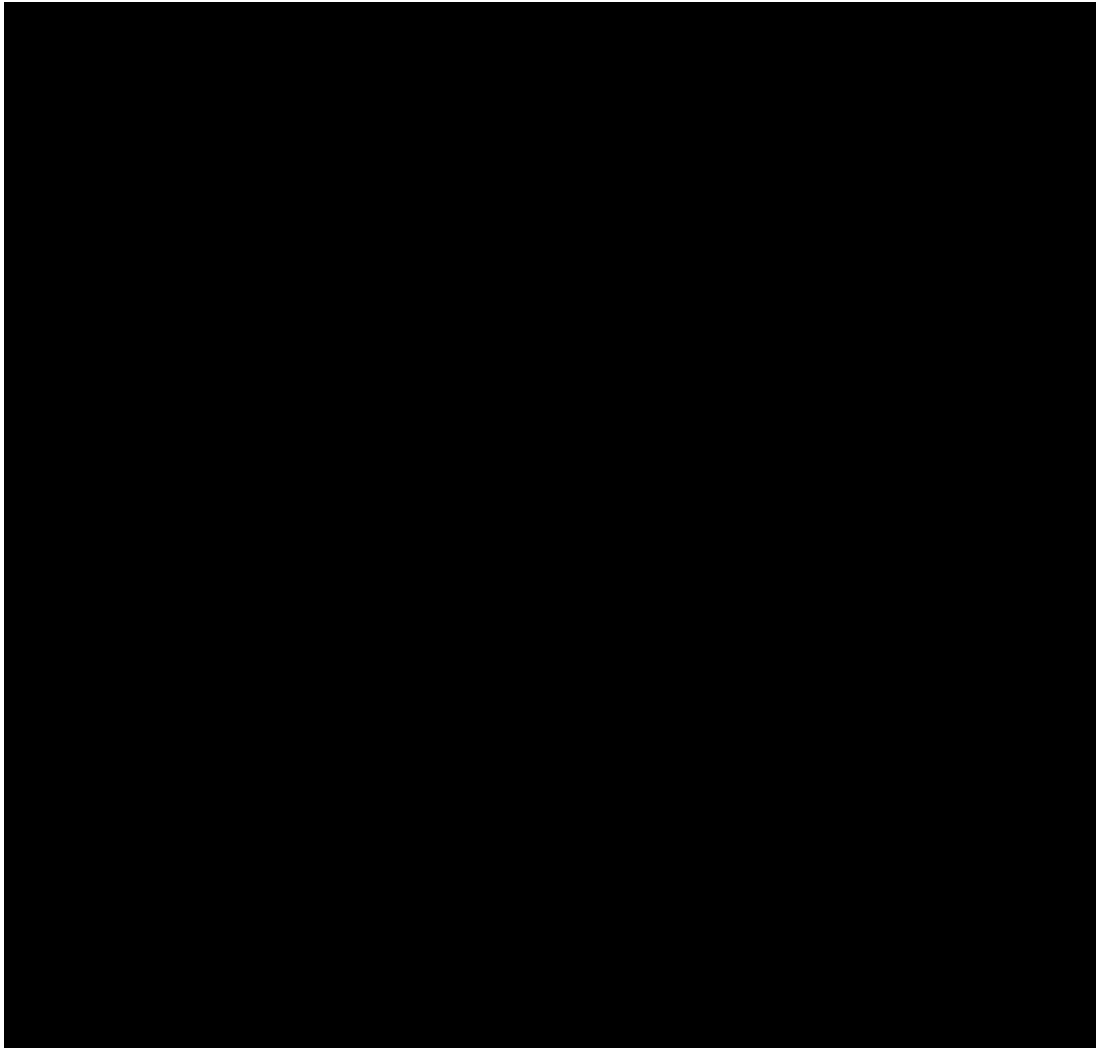
[REDACTED]

**Ryc. 7. Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane ( $\geq 2$  lata obserwacji) (RR).**



---

**Ryc. 8. Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane ( $\geq 2$  lata obserwacji) (RD).**





## Spis tabel

Tab. 1. Koszt podania niwolumabu (PLN/podanie) – uwaga nr 1.....	4
Tab. 2. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – uwaga nr 1.....	5
Tab. 3. Wyniki analizy progowej – uwaga nr 1.....	6
Tab. 4. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy – uwaga nr 1.....	6
Tab. 5. Koszt monitorowania leczenia niwolumabem (PLN/4 tyg.) – uwaga nr 2.....	9
Tab. 6. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – uwaga nr 2.....	9
Tab. 7. Wyniki analizy progowej – uwaga nr 2.....	10
Tab. 8. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy – uwaga nr 2.....	10
Tab. 9. Wyniki porównania NIVO vs DOC - przeżycie całkowite (OS).....	16
Tab. 10. Wyniki porównania NIVO vs DOC – odsetek chorych, którzy przeżyli 12, 18 i 24 mies.....	17
Tab. 11. Wyniki porównania NIVO vs DOC – przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).....	19
Tab. 12. Wyniki porównania NIVO vs DOC – odsetek chorych, którzy przeżyli bez progresji lub zgonu 12, 18 i 24 mies. ....	20
Tab. 13. Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane ( $\geq 2$ lata obserwacji).....	22

---

## Spis rycin

Ryc. 1. Przeżycie całkowite (OS) – krzywa Kaplana-Meiera.....	17
Ryc. 2. Wyniki porównania NIVO vs DOC – odsetek chorych, którzy przeżyli 12, 18 i 24 mies. (RR).....	18
Ryc. 3. Wyniki porównania NIVO vs DOC – odsetek chorych, którzy przeżyli 12, 18 i 24 mies. (RD).....	18
Ryc. 4. Przeżycie bez progresji choroby (PFS) – krzywa Kaplana Meiera.....	19
Ryc. 5. Wyniki porównania NIVO vs DOC – odsetek chorych, którzy przeżyli bez progresji choroby lub zgonu 12, 18 i 24 mies. (RR).....	20
Ryc. 6. Wyniki porównania NIVO vs DOC – odsetek chorych, którzy przeżyli bez progresji choroby lub zgonu 12, 18 i 24 mies. (RD).....	21
Ryc. 7. Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane ( $\geq 2$ lata obserwacji) (RR). ....	23
Ryc. 8. Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane ( $\geq 2$ lata obserwacji) (RD).....	24

## Piśmiennictwo

1. Zarządzenie Nr 42/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 1 czerwca 2016 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
2. Konsensus ekspertów, 26 sierpnia 2015 r. Raport dotyczący klinicznej wartości Niwolumabu w leczeniu raka płuca w Polsce. VM Media Sp. z o.o. VM Group Sp. k.

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
8. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, Antonia S, Pluzanski A, Vokes EE, Holgado E, Waterhouse D, Ready N, Gainor J, Arén Frontera O, Havel L, Steins M, Garassino MC, Aerts JG, Domine M, Paz-Ares L, Reck M, Baudalet C, Harbison CT, Lestini B, Spigel DR. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Jul 9; 373(2):123-35.
  9. Clinical Protocol CA209017. An Open-label Randomized Phase III Trial of BMS-936558 versus Docetaxel in Previously Treated Advanced or Metastatic Squamous Cell Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC).
  10. Study of BMS-936558 (Nivolumab) Compared to Docetaxel in Previously Treated Advanced or Metastatic Squamous Cell Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (CheckMate 017). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01642004?term=ca209-017&rank=1>.
  11. Zmodyfikowana propozycja programu lekowego *“Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 34)”*.
  12. Aktualna Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo.
  13. Bristol-Myers Squibb Company. Nivolumab. Addendum 02 to Final Clinical Study Report for Study CA209017. An open-label randomized phase III trial of BMS-936558 (nivolumab) versus docetaxel in previously treated advanced or metastatic squamous cell non-small cell lung cancer (NSCLC). [dane nieopublikowane].
  14. Reckamp et al. Phase 3, Global, Randomized Trial (CheckMate 017) of Nivolumab vs Docetaxel in Advanced Squamous (SQ) Cell Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). Oral presentation. IASLC World Conference on Lung Cancer, Denver, September 6-9, 2015.
  15. Borghaei et al. Nivolumab vs Docetaxel in Patients With Advanced NSCLC: CheckMate 017/057 2-Year Update and Exploratory Cytokine Profile Analyses. Presented at the American Society of Clinical Oncology 2016 Annual Meeting; June 3–7, 2016; Chicago, IL, USA.
  16. Bristol-Myers Squibb. Two-Year Overall Survival Data from Two Pivotal Opdivo® (nivolumab) Trials Demonstrate Sustained Benefit In Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. <http://news.bms.com/press-release/bmy/two-year-overall-survival-data-two-pivotal-opdivo-nivolumab-trials-demonstrate-sus> [dostęp 07.06.2016 r.].