



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją**  
**leku Opdivo (niwolumab)**  
**we wskazaniu:**

Leczenie miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami  
płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca po  
wcześniejszej chemioterapii u dorosłych

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4351.16.2016

Data ukończenia: 1 lipca 2016 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Bristol-Myers Squibb Polska Sp z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Bristol-Myers Squibb Polska Sp z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Bristol-Myers Squibb Polska Sp z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014. poz. 1182 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Bristol-Myers Squibb Polska Sp z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Bristol-Myers Squibb Polska Sp z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Bristol-Myers Squibb Polska Sp z o.o.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ADRs</b>	działania niepożądane (adverse drug reactions)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>ASCO</b>	American Society of Clinical Oncology
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CCO</b>	Cancer Care Ontario
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
<b>CER</b>	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
<b>DOC</b>	docetaksel
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>ESMO</b>	European Society of Medical Oncology
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
<b>LY</b>	lata życia (life years)
<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)

<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NCI</b>	National Cancer Institute
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NIVO</b>	niwolumab
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>pCODR</b>	pan-Canadian Oncology Drug Review
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>RB</b>	korzyść względna (relative benefit)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RR</b>	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (standard error)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

---

<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	12
3.1.1.1. Ocena analityków Agencji .....	15
3.2. Problem zdrowotny .....	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	21
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	22
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	23
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>24</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	24
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	24
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	25
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	25
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	26
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	26
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	27
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	27
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	27
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	27
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	29
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	31
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	31

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	31
4.3.	Komentarz Agencji .....	32
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>33</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	33
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	33
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	34
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	37
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	37
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	38
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	38
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	39
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	40
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	40
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	40
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	41
5.4.	Komentarz Agencji .....	42
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>43</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	43
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	43
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	43
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	45
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	46
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	47
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	48
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	49
6.4.	Komentarz Agencji .....	50
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>51</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>52</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>54</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>55</b>
<b>11.</b>	<b>Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów .....</b>	<b>56</b>
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych .....	56
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów .....	57
<b>12.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>58</b>
<b>13.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>61</b>
<b>14.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>63</b>

## 1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 26.04.2016 r.  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLA.4600.123.2016.PB.A

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
  - Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiolka 10 ml, kod EAN 5909991220518
  - Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiolka 4 ml, kod EAN 5909991220501
- Wnioskowane wskazanie:  
Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 34)

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

- Opdivo 1 fiolka 10 ml – ██████████ zł
- Opdivo 1 fiolka 4 ml – ██████████ zł

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK       NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna

Podmiot odpowiedzialny

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Wielka Brytania

Wnioskodawca

Bristol-Myers Squibb Polska Sp z o.o.  
Al. Armii Ludowej 26,  
00-609 Warszawa



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 26.04.2016 r., znak PLA.4600.123.2016.PB.A (data wpływu do AOTMiT 26.04.2016 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiolka 10 ml, kod EAN 5909991220518

Pismem znak PLA.4600.123.2016.PB z dnia 16.05.2016 r. MZ przesłało korektę zlecenia, wskazując dodatkowy EAN produktu:

- Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1 fiolka 4 ml, kod EAN 5909991220501.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 23.0.2016 r., znak OT.4351.16.2016.MT.3. Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 23.6.2016 r. pismem Ministerstwa Zdrowia znak PLR.4600.77.2015.6.BR z dnia 23.6.2016 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Opdivo stosowanego w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuc o typie płaskonabłonkowym, ██████████, Warszawa 2015
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Opdivo stosowanego w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuc o typie płaskonabłonkowym, ██████████, Warszawa 2015
- Analiza ekonomiczna dla leku dla leku Opdivo stosowanego w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuc o typie płaskonabłonkowym, ██████████, Warszawa 2015
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku dla leku Opdivo stosowanego w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuc o typie płaskonabłonkowym, ██████████, Warszawa 2015
- Analiza racjonalizacyjna dla leku dla leku Opdivo stosowanego w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuc o typie płaskonabłonkowym, ██████████, Warszawa 2015
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Opdivo zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia PLA.4600.77.2016.4.BR

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiolka 10 ml, kod EAN 5909991220518</li> <li>Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiolka 4 ml, kod EAN 5909991220501</li> </ul>
<b>Kod ATC</b>	L01XC17
<b>Substancja czynna</b>	niwolumab
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Leczenie miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka produktu leczniczego Opdivo wynosi 3 mg/kg mc. podawane dożylnie w ciągu 60 minut co 2 tygodnie. Leczenie należy kontynuować tak długo, dopóki obserwuje się korzyści kliniczne lub dopóki leczenie jest tolerowane przez pacjenta.
<b>Droga podania</b>	Podanie dożylnie
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	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. Receptor PD-1 jest ujemnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że uczestniczy w kontroli odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T. Przyłączenie się do receptora PD-1 ligandów PD-L1 i PD-L2, które są obecne na komórkach prezentujących przeciwciała i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworów lub w innych komórkach występujących w mikrośrodkowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin. Niwolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie przyłączenia się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1. W modelach myszy syngenicznego zablokowanie aktywności receptora PD-1 powodowało zmniejszenie wzrostu guza.

Źródło: *ChPL Opdivo* (data aktualizacji 03.05.16 r.)

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	EU/1/15/1014/001-002, 19.06.15 r., EMA
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<p><u>Czerniak</u> Opdivo w monoterapii jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych.</p> <p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)</u> Opdivo jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych.</p> <p><u>Rak nerkowokomórkowy (RCC)</u> Opdivo w monoterapii jest wskazany do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych.</p>
<b>Status leku sierocego</b>	n.d.

<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot został zobowiązany do dostarczenia po wprowadzeniu do obrotu Porejestracyjnego badania skuteczności (PAES): CA209017.
---------------------------------------	--

Źródło: *ChPL Opdivo* (data aktualizacji 03.05.16 r.)

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Z dniem 1 lipca 2016 na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dn. 29 czerwca 2016 produkt leczniczy Opdivo (niwolumab) uwzględniony został na liście leków refundowanych we wskazaniu leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV u dorosłych.

**Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii**

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 2/2016 z dnia 7 stycznia 2016 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania do infuzji, 10 mg/ml, a'10 ml, kod EAN: 5909991220518, we wskazaniu: leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV u dorosłych, w ramach wnioskowanego programu lekowego.</p> <p>Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania do infuzji, 10 mg/ml, a'10 ml, kod EAN: 5909991220518, we wskazaniu: leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV u dorosłych, w ramach jednego programu lekowego, obejmującego wszystkie obecnie finansowane terapie zaawansowanego czerniaka, w ramach wspólnej grupy limitowej dla leków biologicznych i wydawanie go pacjentom bezpłatnie. Cena leku powinna być obniżona do poziomu zapewniającego efektywność kosztową, a instrument dzielenia ryzyka powinien być oparty o efekty leczenia.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Niwolumab jest nowym preparatem z grupy leków immunologicznych stosowanych w terapii czerniaka działającym na receptor PD-1. Wyniki badań umiarkowanej jakości wskazują na korzyści ze stosowania niwolumabu w leczeniu nieoperacyjnego czerniaka w III i IV stadium zaawansowania. Większość analiz dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa opartych jest jednak o porównania pośrednie cechujące się ograniczoną wiarygodnością.</p> <p>Stosowanie niwolumabu w I i II linii leczenia zaawansowanego stadium czerniaka jest zgodne z wytycznymi praktyki klinicznej, zarówno krajowymi (Rutkowski 2015), jak i międzynarodowymi (ESMO 2015, NCI 2015, NCCN 2015), oraz opiniami ekspertów klinicznych.</p> <p>Zdaniem Rady, należy dążyć do obniżenia ceny leku oraz zaproponowania RSS opartego na efektach leczenia.</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 1/2016 z dnia 8 stycznia 2016 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV u dorosłych”.</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) w ramach jednego programu lekowego, który obejmował będzie wszystkie obecnie finansowane terapie zaawansowanego czerniaka, w ramach nowej grupy limitowej dla inhibitorów PD-1 z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Mając na uwadze korzyści kliniczne jakie mogą zostać osiągnięte stosując niwolumab we wnioskowanym wskazaniu Prezes Agencji rekomenduje jej finansowanie. Jednakże biorąc pod uwagę wyniki analizy ekonomicznej, wpływu na budżet oraz niepewnością oszacowań w analizie klinicznej (wynikającą m.in. z porównania pośredniego), uważa za zasadne aby cena wnioskowanego leku została obniżona do poziomu zapewniającego efektywność kosztową dla każdego z porównań. Dodatkowo, w związku z licznymi ograniczeniami analizy klinicznej, w celu zabezpieczenia budżetu płatnika publicznego, należałoby zapewnić instrument dzielenia ryzyka oparty o uzyskane efekty zdrowotne.</p>



	<ol style="list-style-type: none"> <li>10. nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu I, niedoczynności tarczycy (leczonej wyłącznie suplementacją hormonalną), łuszczycy, bielactwa jeżeli chorzy nie są narażeni na czynniki powodujące zaostrzenie choroby</li> <li>11. nie występowanie samoistnego włóknienia płuc o nieznanym podłożu</li> <li>12. prawidłowa czynność układu krwiotwórczego: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. liczba granulocytów większa lub równa 1500/mm<sup>3</sup></li> <li>b. liczba trombocytów większa lub równa 100 000/mm<sup>3</sup></li> </ol> </li> <li>13. prawidłowa czynność nerek: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy</li> <li>b. klirens kreatyniny większy lub równy 40 ml/min.</li> </ol> </li> <li>14. prawidłowa czynność wątroby: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. stężenie bilirubiny nieprzekraczającej 1,5-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta, u których stężenie bilirubiny całkowitej musi być niższe niż 3 mg/dl)</li> <li>b. aktywność transaminaz i fosfatazy zasadowej nieprzekraczająca 3-krotnie górnej granicy normy lub nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy w przypadku obecności przerzutów w wątrobie;</li> </ol> </li> <li>15. brak przeciwskażeń do stosowania leku jak: ciąża, karmienie piersią, znana nadwrażliwość na lek.</li> </ol>
<p><b>Kryteria dyskwalifikacji do udziału w programie</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne raka płuca o typie innym niż rak płaskonabłonkowy</li> <li>2. rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne raka płuca o typie mieszanym lub złożonym</li> <li>3. przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego nieleczone miejscowo lub po leczeniu miejscowym z odpowiedzią na leczenie spełniającą kryteria progresji choroby lub z objawami wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego lub wymagające stosowania leków steroidowych powyżej 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego leku steroidowego</li> <li>4. rozpoznana śródmiąższowa choroba płuc</li> <li>5. choroby autoimmunologiczne inne niż wymienione w punkcie 10 punktu 1.1.1.</li> <li>6. przebyte leczenie (także w ramach badań klinicznych) z udziałem leków immunokompetentnych z grupy inhibitorów PD-1, PDL-1, PDL-2, PD-2, CTLA-4</li> <li>7. obecna nadwrażliwość na produkty białkowe</li> <li>8. rozpoznana aktywna infekcja HIV</li> <li>9. rozpoznana aktywna infekcja HBV lub HCV</li> <li>10. stan sprawności &gt; 1 wg WHO lub ECOG</li> <li>11. przewlekłe systemowe aktywne leczenie kortykosteroidami (leczenie kortykosteroidami wziewnymi jest dopuszczalne).</li> <li>12. wszystkie kryteria kwalifikacji muszą być spełnione. Żadne z kryteriów dyskwalifikacji nie może zostać potwierdzone.</li> </ol>
<p><b>Kryteria czasowego zawieszenia leczenia niwolumabem</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. zapalenie płuc w stopniu 2</li> <li>2. biegunka lub zapalenie jelita grubego w stopniu 2 lub 3</li> <li>3. wzrost stężenia AST lub ALT więcej niż 3 x i mniej niż 5 x w stosunku do górnej granicy normy lub wzrost stężenia całkowitej bilirubiny więcej niż 1,5 x i mniej niż 3 x w stosunku do górnej granicy normy</li> <li>4. wzrost stężenia kreatyniny więcej niż 1,5 x i mniej niż 6 x w stosunku do górnej granicy normy lub wzrost więcej niż 1,5 x w stosunku do wartości początkowych</li> <li>5. inne ciężkie lub w stopniu 3 działania niepożądane</li> </ol> <p>Można wznowić podawanie niwolumabu w przypadku całkowitego ustąpienia działania niepożądanego lub zmniejszenia stopnia nasilenia do stopnia 1.</p>
<p><b>Kryteria wyłączenia z programu</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. progresja choroby oceniona według kryteriów skali RECIST 1.1: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. powiększenie się istniejących zmian o przynajmniej 20%</li> <li>b. pojawienie się przynajmniej jednej nowej zmiany w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;</li> </ol> </li> <li>2. pogorszenie stanu chorego w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym</li> <li>3. wystąpienie klinicznie istotnej toksyczności leczenia stopnia 4 lub wystąpienie przynajmniej jednego niepożądanego działania będącego bezpośrednim zagrożeniem życia według kryteriów CTC (ang. <i>Common Toxicity Criteria</i>)</li> <li>4. wystąpienie zapalenia narządowego o tle autoimmunologicznym: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. zapalenie płuc w stopniu 3 lub 4</li> <li>b. biegunka lub zapalenie jelita grubego w stopniu 4</li> <li>c. zapalenie wątroby w stopniu 3 lub 4 (wzrost stężenia AST lub ALT więcej niż 5 x w stosunku do górnej granicy normy lub wzrostu stężenia całkowitej bilirubiny więcej niż 3 x w stosunku do górnej granicy normy)</li> <li>d. zapalenie nerek lub zaburzenia czynności nerek w stopniu 4 (wzrost stężenia kreatyniny więcej niż 6 x w stosunku do górnej granicy normy)</li> <li>e. wysypka w stopniu 4</li> <li>f. utrzymujące się działania niepożądane o podłożu immunologicznym w stopniu 2 lub 3, które nie uległy zmniejszeniu pomimo modyfikacji leczenia</li> </ol> </li> </ol>

	<p>5. nadwrażliwość na lek lub na substancję pomocniczą</p> <p>6. obniżenie sprawności do stopnia 3-4 (KPS 60-1-) wg. WHO lub ECOG</p> <p>7. przerwa w przyjmowaniu niwolumabu dłuższa niż sześć tygodni, która została spowodowana niepożądanym działaniem leczenia lub brakiem współpracy z chorym</p> <p>8. pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza</p> <p>rezygnacja pacjenta – wycofanie zgody na leczenie.</p>
<b>Dawkowanie</b>	<p>1. zalecana dawka wynosi 3 mg/kg masy ciała</p> <p>2. podanie leku obejmuje 60-min wlew dożylny w pierwszym dniu każdego cyklu leczenia</p> <p>3. nie zaleca się stosowania premedykacji</p> <p>4. modyfikacja leczenia powinna być zgodna z zapisami CHPL</p>
<b>Badania przy kwalifikacji</b>	<p>1. histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie płaskonabłonkowego typu niedrobnokomórkowego raka płuca</p> <p>2. badania laboratoryjne:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>morfologia krwi z rozmazem</li> <li>oznaczenie stężenia kreatyniny</li> <li>oznaczenie stężenia bilirubiny</li> <li>oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej</li> <li>oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej</li> <li>oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej</li> <li>oznaczenie poziomu TSH</li> <li>test ciążowy u kobiet w wieku prokreacyjnym</li> </ol> <p>3. diagnostyka obrazowa:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub konwencjonalny radiogram klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej przez prawidłowo upowietrzony miąższ płucny</li> <li>badanie tomografii komputerowej o innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (rezonans magnetyczny, badanie pozytonową tomografią emisyjną, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej.</li> </ol>
<b>Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</b>	<p>1. morfologia krwi z rozmazem</p> <p>2. oznaczenie stężenia kreatyniny, mocznika, bilirubiny, fosfatazy zasadowej, dehydrogenazy kwasu mlekowego, sodu, potasu, magnezu, wapnia, aminotransferaz, TSH.</p> <p>Badania wykonywane są przed każdym podaniem leku. Ważność badania – 3 dni do daty podania.</p>
<b>Monitorowanie skuteczności leczenia</b>	<p>1. badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub konwencjonalny radiogram klatki piersiowej w przypadku zmian dobrze mierzalnych</p> <p>2. badanie tomografii komputerowej w innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (rezonans magnetyczny, badanie pozytonowej tomografii emisyjnej, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej.</p>
<b>Badania obrazowe w trakcie realizacji programu lekowego</b>	<p>1. w czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>przed rozpoczęciem leczenia – nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku</li> <li>w czasie leczenia – co 3 cykle leczenia (co 6 tygodni) przez pierwsze 6 miesięcy – ważność badania (+/-) 14 dni</li> <li>w czasie leczenia – co 6 cykli leczenia (co 3 miesiące) po 6 miesiącach leczenia – ważność badania – (+/-) 14 dni</li> </ol> <p>2. badania obrazowe obejmują ocenę:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>zmiany pierwotnej: <ol style="list-style-type: none"> <li>badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub</li> <li>konwencjonalny radiogram klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej przez prawidłowo upowietrzony miąższ płucny</li> </ol> </li> <li>obecnych zmian przerzutowych – w zależności od sytuacji klinicznej i lokalizacji badanie tomografii komputerowej lub inne badania obrazowe (rezonans magnetyczny, pozytonowa tomografia emisyjna, scyntygrafia i inne) pozwalające na obiektywny pomiar zmian mierzalnych.</li> </ol> <p>Badania obrazowe w trakcie leczenia powinny obejmować ocenę zmian mierzalnych, które zostały opisane przed rozpoczęciem leczenia.</p> <p>3. ocenę wyników leczenia (odpowiedzi na leczenie) należy wykonywać według kryteriów skali RECIST 1.1 (ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>).</p>



### 3.1.1.1. Ocena analityków Agencji

Analitycy Agencji nie mają uwag do struktury zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka, jednocześnie zwracają uwagę, iż ze względu na niepewność oszacowań wielkości populacji docelowej zasadnym wydaje się rozważenie rozszerzenia zaproponowanego RSS o mechanizm *typu cap*.

W świetle wnioskowanego wskazania, treść uzgodnionego projektu programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym z zastosowaniem niwolumabu (ICD-1 C34)” jest zgodna z przedłożonym wnioskiem, lecz wątpliwość budzi zasadność zapisów dotyczących wykonywania oznaczenia kwasu mlekowego. Powyższe jest zgodne z protokołem badania ChceckMate017, jednak zgodnie z wynikami badania oraz nadesłanymi opiniami ekspertów klinicznych nie ma podstaw do wykonywania tegoż badania w ramach przedmiotowego PL.

Wnioskowana technologia ma być stosowana w ramach programu lekowego. Jest to zasadna kategoria dostępności refundacyjnej, ze względu na dodatkowe efekty zdrowotne w porównaniu do dotychczas refundowanego w przedmiotowym wskazaniu docetakselu.

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

**Niedrobnokomórkowy rak płuca** (ang. *non-small lung cancer*, NDRP) to termin obejmujący grupę nowotworów złośliwych płuca, rozpoznawany w ok. 80% przypadków pierwotnych raków płuc (pozostałe to raki drobnokomórkowe oraz znacznie rzadsze inne nabłonkowe i nienabłonkowe nowotwory płuc).

Podział NDRP powstał ze względu na odmienne cechy kliniczne i histologiczne drobnokomórkowego raka płuca (DRP), który nie wykazuje podobieństwa do pozostałych typów histologicznych raka płuca. Cechy te to między innymi:

- wysoka częstość proliferacji;
- krótki czas podwojenia masy guza;
- wysoka skłonność do tworzenia wczesnego rozsiewu krwiopochodnego;
- chemiowrażliwość oraz promieniowrażliwość

### Klasyfikacja

Ze względu m.in. na postacie morfologiczne, cechy biologiczne, przebieg kliniczny wyróżnia się następujące podtypy NDRP:

- **płaskonabłonkowy** (ang. *squamous cell carcinoma*, ok. 40%) – (brodawkowaty, jasnokomórkowy, z drobnych komórek, podstawnokomórkowy); główną przyczyną jest czynne lub bierne narażenie na dym tytoniowy, występuje częściej u mężczyzn, zazwyczaj w dużych oskrzelach (przywnękowo); często dochodzi do zwężenia światła oskrzela z niedodmą i zmianami zapalnymi w miększu płucnym; komórki raka złuszcza się do światła dróg oddechowych, co umożliwia ich wykrycie w badaniu cytologicznym płwociny;
- **gruczolowy** (ang. *adenocarcinoma*, ok. 30%) – (zrazikowy, brodawkowaty, oskrzelikowo-pęcherzykowy – najczęściej zlokalizowany jest w drobnych drogach oddechowych, czyli w obwodowych częściach płuca. Nowa klasyfikacja histologiczna wyróżnia kilka podtypów gruczolakoraka o różnym przebiegu klinicznym (w tym z dominującym komponentem lepidycznym, pęcherzykowym, brodawkowym, mikrobrodawkowym i litym). Gruczolakorak w mniejszym stopniu niż rak płaskonabłonkowy związany z narażeniem na dym tytoniowy, stosunkowo często występuje u kobiet.
- **wielkokomórkowy** (ang. *large cell carcinoma*, ok. 10%) – (z cechami neuroendokrynności, mieszany z morfologicznymi cechami neuroendokrynności, podstawnokomórkowy, lymphoepithelioma, jasnokomórkowy, z fenotypem prążkowanokomórkowym); zbudowany jest z dużych komórek, czasem z cechami różnicowania neuroendogennego. Lokalizuje się w dużych lub średnich oskrzelach, ale nierzadko występuje także w obwodowych częściach płuc.

W celu określenia rokowań oraz wyboru odpowiedniej metody leczenia stosuje się klasyfikację według zaawansowania raka płuca.

### Epidemiologia

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. W Polsce stanowi przyczynę 31% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 15,9% u kobiet. Poniżej w tabelach przedstawiono dane Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) odnoszące się do liczby zachorowań i zgonów na raka płuca w Polsce (sklasyfikowanego do kodu ICD10: C34) w latach 2003-2013.

**Tabela 6. Zachorowalność na raka płuca w Polsce do 2013 roku, dane KRN (ICD10: C34)**

Płeć (M/K)	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
<b>Mężczyźni</b>	15 762	15 705	15 248	15 157	14 659	14 130	14 703	14 794	14 522	15 177	14 609
<b>Kobiety</b>	4 781	4 610	4 797	5 075	5 250	5 319	5 900	6 038	6 283	6 660	6 915
<b>Ogółem</b>	20 543	20 315	20 045	20 232	19 909	19 449	20 603	20 832	20 805	21 837	21 524

**Tabela 7. Umieralność na raka płuca w Polsce do 2013 roku, dane KRN (ICD10: C34)**

Płeć (M/K)	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
<b>Mężczyźni</b>	16 301	16 523	16 522	16 623	16 556	16 855	16 354	16 187	15 961	16 182	15 981
<b>Kobiety</b>	4 688	4 627	4 933	5 108	5 552	5 623	5 945	6 161	6 255	6 434	6 647
<b>Ogółem</b>	20 989	21 150	21 455	21 731	22 108	22 478	22 299	22 348	22 216	22 216	22 628

Standaryzowane współczynniki umieralności z powodu raka płuca w Polsce w 2013 roku wynosiły u mężczyzn 51,71/100 000, u kobiet 16,67 na 100 000.

### Rokowanie

Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów. Ocenia się, że odsetek 5-letnich przeżyć ogółu chorych wynosi ok. 10%. Najważniejszymi czynnikami rokowniczymi są: wyjściowe zaawansowanie nowotworu, a w zaawansowanym stadium – stan sprawności i ubytek masy ciała. Odsetek 5-letnich przeżyć po doszczętnej resekcji mięszu płucnego w stopniach I, II i IIIA wynosi kolejno 60-80%, 40-50% i 15-25%. U chorych w stopniu IIIB odsetek ten wynosi ok. 10%. Wśród chorych z rozsiewem niedrobnokomórkowego raka płuca (stopień IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, a przeżycie ponad 2-letnie należą do rzadkości.

Źródło: KRN 2013, Szczeklik 2015.

## 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W poniższej tabeli zestawiono dane uzyskane od ekspertów klinicznych dot. liczebności populacji chorych ze wskazaniem określonymi we wniosku.

**Tabela 8. Liczebność populacji wnioskowanej - oszacowania ekspertów klinicznych**

Ekspert	Oszacowania populacji wnioskowanej
Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	300 chorych, oszacowanie własne Konsultanta.
Dr n. med. Robert Kieszko, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuca Klinika Pneumonologii, Onkologii I Alergologii	Powyżej 1 000 pacjentów rocznie, oszacowanie na podstawie odsetka pacjentów spełniających kryteria włączenia do PL z pośród pacjentów z płaskonabłonkowym NDRK.
Dr n. med. Janusz Rolski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	1,5- 2 tyś. pacjentów

Na poniższym wykresie przedstawiono natomiast liczbę pacjentów powyżej 18 r.ż. (niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem zgodnym z kodem ICD-10: C34 - *Nowotwór złośliwy oskrzeli i płuca* w okresie od 2010 do 2015 r., zgodną z danymi przekazanymi przez NFZ pismem z dnia 17 czerwca 2016 r. (znak:



DGL.036.52.2016.W.16025.PD). Należy jednak zwrócić uwagę, iż poniższe dane dotyczą wszystkich pacjentów z przedmiotowym problemem zdrowotnym, tj. zarówno leczonych w ramach I lub II linii, jaki i pacjentów stosujących opiekę paliatywną oraz nie leczonych.

**Wykres 1. Liczebność populacji z rozpoznaniem C34 na podstawie danych NFZ**



Szczegółowe dane dotyczące oszacowania populacji wnioskowanej znajdują się w rozdz. 6.3.3 niniejszej AWA.

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- <https://www.nice.org.uk/guidance>
- <http://www.cancer.gov>
- <https://www.cancercare.on.ca>
- <https://www.asco.org>
- <https://www.nccn.org>
- <https://ptok.pl>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 13-15.06.2016 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p style="text-align: center;"><b>NCCN 2016</b> <b>(Świat)</b></p>	<p><b>Druga linia leczenia dla pacjentów po progresji choroby lub po pierwszej linii leczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niwolumab – wydłuża przeżycia w stosunku do docetaxelu</li> <li>• Pembrolizumab – poprawia ogólny wskaźnik odpowiedzi</li> <li>• Docetaksel – wykazano wyższość w porównaniu do terapii winorelbina lub ifosfamidem</li> <li>• Pemetrexed – skuteczność porównywalna do docetakselu przy mniejszej toksyczności u pacjentów z gruczolakorakiem i rakiem wielkomórkowym</li> <li>• Ramucirumab + docetaksel – wydłuża przeżycie w stosunku do monoterapii docetaksem</li> <li>• Erlotinib – wykazano wyższość w stosunku do terapii BSC</li> </ul> <p><b>Rak płaskonabłonkowy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• paklitaksel związany z a buminą</li> <li>• karboplatyna/ paklitaksel związany z a buminą</li> <li>• karboplatyna/docetaksel</li> <li>• karboplatyna/etopozyd</li> <li>• karboplatyna/gemcytabina</li> <li>• karboplatyna/ paklitaksel</li> <li>• karboplatyna/winorelbina</li> <li>• docetaksel</li> <li>• etopozyd</li> <li>• gemcytabina/winorelbina</li> <li>• irynotekan</li> <li>• paklitaksel</li> <li>• winorelbina</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p align="center"><b>NCI 2015</b> (Stany Zjednoczone)</p>	<p>Leczenie stadium IIIA niedrobnokomórkowego raka płuc , w przypadku kiedy dopuszczalna jest operacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• resekcja chirurgiczna, następnie chemioterapia,</li> <li>• chemioterapia, następnie resekcja chirurgiczna</li> <li>• operacja następnie chemioterapia w połączeniu z radioterapią</li> <li>• resekcja chirurgiczna, następnie radioterapia.</li> <li>• nowe połączenia różnych opcji terapeutycznych w ramach badań klinicznych.</li> </ul> <p>Leczenie stadium IIIA niedrobnokomórkowego raka płuc, w przypadku braku możliwości zastosowania resekcji chirurgicznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chemioterapia i radioterapia podane w oddzielnych zabiegach w tym samym okresie czasu.</li> <li>• radioterapia zewnętrzna (dla pacjentów, którzy nie mogą być leczeni za pomocą terapii skojarzonej, jako leczenie paliatywne w celu łagodzenia objawów i poprawy jakości życia).</li> <li>• radioterapia wewnętrzna lub chirurgia laserowa, jako terapia paliatywna w celu złagodzenia objawów i poprawy jakości życia</li> <li>• nowe połączenia różnych opcji terapeutycznych w ramach badań klinicznych.</li> </ul> <p>Leczenie nowotworu Pancoasta (Guz Pancoasta):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• radioterapia</li> <li>• radioterapia następnie resekcja chirurgiczna</li> <li>• chemioterapia i radioterapia podane w oddzielnych zabiegach w tym samym okresie czasu, a następnie resekcja chirurgiczna</li> <li>• resekcja chirurgiczna</li> <li>• nowe połączenia różnych opcji terapeutycznych w ramach badań klinicznych.</li> </ul> <p>Stadium IIIA niedrobnokomórkowego raka płuca z guzem w ścianie klatki piersiowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• resekcja chirurgiczna</li> <li>• resekcja chirurgiczna i radioterapia</li> <li>• radioterapia</li> <li>• chemioterapia w połączeniu z radioterapią i/lub resekcja chirurgiczna</li> <li>• nowe połączenia różnych opcji terapeutycznych w ramach badań klinicznych.</li> </ul> <p>Stadium IIIB niedrobnokomórkowego raka płuca:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chemioterapia, a następnie zewnętrzna radioterapia</li> <li>• chemioterapia i radioterapia podane w oddzielnych zabiegach w tym samym okresie czasu.</li> <li>• chemioterapia po resekcji chirurgicznej</li> <li>• zewnętrzna radioterapia dla pacjentów, którzy nie mogą być leczeni chemioterapią</li> <li>• zewnętrzna lub wewnętrzna radioterapia, jako terapia paliatywna w celu łagodzenia bólu i innych objawów i poprawy jakości życia</li> <li>• nowe połączenia różnych opcji terapeutycznych w ramach badań klinicznych.</li> </ul> <p>Leczenie stadium IV niedrobnokomórkowego raka płuca:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chemioterapia skojarzona</li> <li>• lčenje podtrzymujące, po chemioterapii</li> <li>• połączenie chemioterapii i terapii celowanej z przeciwciałem monoklonalnym, takim jak bewacyzumab lub cetuksymab</li> <li>• terapia celowana z małocząsteczkowym inh bitorem kinazy tyrozynowej, takim jak erlotynib lub cirizotynib</li> <li>• zewnętrzna radioterapia jako leczenie paliatywne, w celu łagodzenia bólu i innych objawów i poprawy jakości życia</li> <li>• terapia laserowa i/lub wewnętrzna radioterapia</li> <li>• nowe połączenia różnych opcji terapeutycznych w ramach badań klinicznych.</li> </ul>
<p align="center"><b>ASCO 2015<sup>1</sup></b> (Stany Zjednoczone)</p>	<p><b>Druga linia leczenia NDRP:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku postaci płaskonabłonkowej akceptowalne są docetaksel, erlotynib, gefitynib (siła rekomendacji: silna)</li> <li>• u pacjentów z mutacją EGFR, u których wystąpiła progresja po początkowej odpowiedzi: można zastosować chemioterapię lub inny EGFR-TKI jako leczenie II linii; (jakość dowodów: niska; siła zalecenia: słabe)</li> <li>• u pacjentów z rearanżacjami genu ALK i progresją po I linii leczenia kryzotynibem można zastosować chemioterapię lub cerytynib. (chemioterapia: jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silny, cerytynib: jakość danych: średni; siła zalecenia: umiarkowane)</li> </ul>

<sup>1</sup> akt. w 2016 r

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>ASCO 2015</b> (Stany Zjednoczone)</p>	<p><b>Miejscowo zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zalecana jest równoczesna chemioradioterapia, ponieważ poprawia ona kontrolę i wydłuża całkowity czas przeżycia w porównaniu z chemioterapią sekwencyjną po radioterapii lub samej radioterapii.</li> <li>• standardowa dawka radiochemioterapii jednoczesnej wynosi 60 Gy podane w frakcjach po 2 Gy raz dziennie przez 6 tygodni. Nie wykazano korzyści ze zwiększania dawki poza konwencjonalne frakcjonowanie 60 Gy.</li> <li>• z reguły nie wykonuje się rutynowego stosowania chemioterapii indukcyjnej przed chemioterapią <ul style="list-style-type: none"> <li>• z reguły nie wykonuje się rutynowego stosowania chemioterapii konsolidacyjnej po chemioradioterapii. Aktualne dane nie wspierają rutynowego stosowania konsolidacji chemioterapii po chemioradioterapii, ale pozostaje ona opcją dla pacjentów, którzy nie otrzymują pełnych dawek chemioterapii systemowych podczas radioterapii.</li> </ul> </li> <li>• nie ustalono idealnego schematu równoczesnej chemioterapii. Dwa najbardziej popularne schematy to cisplatyna/etopozyd i karboplatyna/paklitaksel</li> <li>• dla pacjentów, którzy nie tolerują chemioradioterapii równoczesnej, zalecana jest chemioradioterapia sekwencyjna, po chemioradioterapii radykalnej, ponieważ poprawia on ogólną przeżywalność w porównaniu z radioterapią.</li> <li>• sama radioterapia może być stosowana u chorych niekwalifikujących się do leczenia skojarzonego; może wiązać się z lepszą tolerancją, ale gorszą przeżywalnością.</li> <li>• pooperacyjna radioterapia może być zalecana dla pacjentów z całkowitą resekcją choroby N2 w celu poprawy kontroli, ale powinna być stosowana po uzupełniającej chemioterapii.</li> <li>• pooperacyjna radioterapia jest zalecana u pacjentów z niepełną resekcją, które powinna być wykonana równocześnie lub sekwencyjnie z chemioterapią</li> <li>• pacjenci w resekcyjnym etapie III NDRP powinni mieć zapewnioną opiekę wielodyscyplinarnego zespołu.</li> </ul>
<p><b>ESMO 2014</b> (Europa)</p>	<p><b>II linia leczenia:</b></p> <p>U pacjentów po I linii leczenia ze stanem sprawności 0-2 należy stosować chemioterapię II linii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pemetrekسد (w przypadku postaci niepłaskonabłonkowej)</li> <li>• docetaksel</li> <li>• erlotynib (niezależnie od typu histologicznego) u pacjentów z nieznanym statusem mutacji EGFR lub mutacją genu EGFR typu dzikiego</li> <li>• EGFR-TKI u pacjentów z mutacją genu EGFR, jeśli nie stosowano wcześniej</li> <li>• kryzotynib u pacjentów z rearanżacjami genu ALK, jeśli nie stosowano wcześniej</li> </ul> <p>Czas leczenia II linii powinien być zindywidualizowany. Leczenie może być kontynuowane, jeżeli choroba jest stabilna, a toksyczność akceptowalna.</p>
<p><b>PTOK 2013</b> (Polska)</p>	<p><b>Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca — stopień IIIA i IIIB</b></p> <p><i>Wśród chorych na NDRP w stopniu IIIB można wyodrębnić podgrupy o bardzo różnym rokowaniu. Pierwotne leczenie chirurgiczne według zasad postępowania w stopniach II–IIIA można rozważyć u wybranych chorych w stopniach T4N0 lub T4N1, natomiast chorzy w stopniach T1–3N3 i T4N2–N3 nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego i metodą z wyboru jest wówczas radykalna radioterapia (RTH) lub radiochemioterapia (RCTH).</i></p> <p><i>Wyniki badań z losowym doбором chorych i ich metaanaliz wskazują, że skojarzenie radykalnej radioterapii (RTH) z chemioterapią (CTH) (RCTH) jest skuteczniejsze w porównaniu z wyłączną RTH. Jednoczesna RCTH jest skuteczniejsza niż sekwencyjne stosowanie obu metod, kosztem znamiennej wyższego ryzyka ostrego zapalenia przełyku oraz nieznamiennej większej pneumotoksyczności i mielotoksyczności.</i></p> <p><i>W ramach równoczesnej RCTH stosuje się cisplatynę (75–100 mg/m<sup>2</sup> — dzień 1. lub 15–30 mg/m<sup>2</sup> — dzień 1., 2. i 3.) w skojarzeniu z etopozydem (100–120 mg/m<sup>2</sup> — dzień 1., 2. i 3.) lub winorelbina (25–30 mg/m<sup>2</sup> — dzień 1. i 8.). W przypadku sekwencyjnej RCTH można zastosować skojarzenia cisplatyny z jednym spośród wyżej wymienionych leków lub docetakselem (75 mg/m<sup>2</sup> — dzień 1.), paklitakselem (200 mg/m<sup>2</sup> — dzień 1.), gemcytabiną (1000–1250 mg/m<sup>2</sup>; w tym skojarzeniu cisplatynę podaje się wyłącznie w dawce 75–100 mg/m<sup>2</sup> — dzień 1.). Gemcytabina i docetaksel nie powinny być stosowane równocześnie z RTH.</i></p> <p><b>Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca — stopień IV</b></p> <p><i>U wybranych chorych z progresją po wcześniejszej paliatywnej CTH, która spowodowała obiektywną odpowiedź trwającą przynajmniej 3 miesiące, można rozważyć podjęcie leczenia drugiej linii (docetaksel, pemetrekسد, erlotynib lub kryzotynib). W badaniach z losowym doбором chorych nie wykazano wyższości wielolekowej CTH nad monoterapią w ramach drugiej linii leczenia. Stosowanie paklitakselu i innych — poza docetakselem i pemetrekselem — leków cytotoksycznych w ramach drugiej linii leczenia nie ma naukowego uzasadnienia. Leczenie drugiej linii może być stosowane wyłącznie u chorych w dobrym stanie sprawności i bez utrwalonych powikłań wcześniejszej CTH. Pemetrekسد w ramach drugiej linii leczenia można zastosować u chorych na nowotwór o histologii innej niż rak płaskonabłonkowy. Inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR mogą być podawane jedynie chorym z mutacją w genie EGFR, a kryzotynib (dobowa dawka 500 mg) — z rearanżacją genu ALK. Zaburzenia molekularne należy określić na podstawie wiarygodnych testów. Czas trwania leczenia drugiej linii zależy od tolerancji i uzyskanych efektów. Wytyczne nie wskazują jednoznacznie, które z wymienionych opcji terapeutycznych należy stosować odpowiednio w typie płaskonabłonkowym oraz niepłaskonabłonkowym.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Zalecenia ekspertów 2014 (Polska)	<b>Chemioterapia II linii:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- docetaksel - każdy typ NDRP;</li> <li>- pemetrekseid - wyłącznie rak niepłaskonabłonkowy, wymaga suplementacji witaminą B12 i kwasem foliowym;</li> </ul>
CCO 2012 (Kanada)	<b>Resekcyjny NDRP stopnia II-IIIa:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nie jest zalecana pooperacyjna radioterapia u pacjentów w stopniu II po doszczętej resekcji guza, natomiast w przypadku pacjentów w stopniu IIIa decyzja zależy od indywidualnych uwarunkowań.</li> </ul>
NICE 2011* (Wielka Brytania)	<b>Chemioterapia w przypadku niedrobnokomórkowego raka płuc:</b> Chemioterapia powinna być stosowana u pacjentów ze stadiem III lub IV NDRP w dobrym stanie ogólnym (WHO 0, 1 lub w skali Karnofsky'ego 80-100), w celu poprawy przeżycia, jakości życia. Chemioterapia w przypadku zaawansowanego NDRP powinna być kombinacją jednego leku trzeciej generacji (docetaksel, gemcytabina, paklitaksel i winorelbina) i platyny. Może być podawana karboplatyna lub cisplatyna, z uwagi na ich poziom toksyczności i skuteczność. U pacjentów, którzy nie są w stanie tolerować połączenia platyny może zostać zastosowana chemioterapia z lekiem trzeciej generacji w monoterapii. Należy rozważyć stosowanie docetakselu w monoterapii, jeśli leczenie II linii jest odpowiednie dla pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nawrót choroby wystąpił po wcześniejszej chemioterapii.
CCO 2006 (Kanada)	<b>Nieresekcyjny NDRP stopnia III:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• u pacjentów z dobrym stopniem sprawności (0-1 w skali ECOG) i minimalną utratą masy ciała (&lt; 5% w ciągu ostatnich 3 miesięcy) zalecana jest chemioradioterapia jednoczesna z udziałem cisplatyny w skojarzeniu z etopozydem, winorelbina lub winblastyną oraz radioterapii w dawce 60 Gy w 30 frakcjach podawanych przez 6 tygodni;</li> <li>• u pacjentów objawowych ze słabym stopniem sprawności (ECOG &gt; 1) i znaczną utratą masy ciała (&gt; 10% w ciągu ostatnich 3 miesięcy) zalecana jest radioterapia w celu złagodzenia objawów oraz chemioterapia paliatywna (patrz poniżej);</li> <li>• u pacjentów z granicznym stopniem sprawności lub umiarkowaną utratą masy ciała (5-10%) zalecana jest chemioradioterapia jednoczesna lub sekwencyjna;</li> <li>• poza badaniami klinicznymi radioterapia hiperfrakcjonowana nie jest zalecana.</li> </ul>
CCO 2002 (Kanada)	<b>Resekcyjny NDRP stopnia IIIa z cechą N2:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• u pacjentów z resekcyjnym NDRP stopnia IIIa z cechą N2 powinna być stosowana przedoperacyjna chemioterapia i pooperacyjna radioterapia.</li> </ul>

\*Zgodnie z wyjaśnieniami wnioskodawcy w wytycznych NICE 2011 nie uwzględniono NIVO, ponieważ lek jest w trakcie oceny, spodziewana data rekomendacji to 2016 r.

Jedynie w rekomendacji NCCN 2016 wskazano NIVO jako zalecaną opcję terapeutyczną w II linii leczenia. Powyższe może wynikać z faktu, iż pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Opdivo wydano 19.06.2015 r.

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 7 ekspertów klinicznych. Otrzymano 3 dopuszczone do analizy odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr n. med. Robert Kieszko Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc	Dr n. med. Janusz Rolski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce	Docetaksel (inne leki – np. winorelbina lub gemcytabina – stosowane niezgodnie z wskazaniami rejestracyjnymi) oraz paliatywna radioterapia i leczenie objawowe.	Chemioterapia docetakselem lub radioterapia paliatywna, stan sprawności WHO lub ECOG 2 i powyżej, kwalifikują do leczenia objawowego.	1) Docetaksel, 2) Monoterapia winorelbina 3) Fosfamid
Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce najprawdopodobniej zostanie zastąpiona przez wnioskowaną	Docetaksel.	Prawdopodobnie leczenie niwolumabem zastąpi zdecydowaną większość stosowanych chemioterapii docetakselem.	Docetaksel

Ekspert	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr n. med. Robert Kieszko Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc	Dr n. med. Janusz Rolski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Docetaksel.	Leczenie docetakselem.	Docetaksel
Technologia uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Dotychczas – docetaksel.	Jedyną dopuszczoną technologią jest leczenie docetakselem.	Docetaksel
Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Docetaksel (niwolumab jest lekiem zarejestrowanym w ostatnich miesiącach – przed aktualizacją polskich zaleceń postępowania).	Leczenie docetakselem.	Docetaksel

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 48), obecnie finansowany we wnioskowanym wskazaniu ze środków publicznych w Polsce jest docetaksel.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 11. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<b>Chemioterapia - docetaksel</b>							
Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	5909990810987	71,28	74,84	74,84	bezpłatny	0
Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	5909990810994	147,96	155,36	155,36	bezpłatny	0
Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 7 ml	5909990811007	1474,29	1548	1548	bezpłatny	0
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	5909990777006	59,40	62,37	62,37	bezpłatny	0
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	5909990777020	237,60	249,48	249,48	bezpłatny	0
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 16 ml	5909990850280	475,20	498,96	498,96	bezpłatny	0
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	5909990994557	54,00	56,70	56,70	bezpłatny	0
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	5909990994564	147,96	155,36	155,36	bezpłatny	0
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 8 ml	5909990994601	295,92	310,72	310,72	bezpłatny	0
Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg/4ml	1 fiol.po 4 ml	5909990994328	147,96	155,36	155,36	bezpłatny	0
Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 120 mg/6ml	1 fiol.po 6 ml	5909990994342	221,94	233,04	233,04	bezpłatny	0
Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 160 mg/8ml	1 fiol.po 8 ml	5909990994359	295,92	310,72	310,72	bezpłatny	0
Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 180 mg/9ml	1 fiol.po 9 ml	5909990994366	332,91	349,56	349,56	bezpłatny	0

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	5909991030001	54,00	56,70	56,70	bezpłatny	0

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
docetaksel	<i>Aktualnie w Polsce nie ma dostępu do żadnej nowoczesnej opcji terapeutycznej w leczeniu płaskonabłonkowego NDRP. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi po nieskuteczności terapii I linii zaawansowanego lub przerzutowego płaskonabłonkowego NDRP rekomendowane są: docetaksel w monoterapii, niwolumab, pembrolizumab, gemcytabina, ramucyrumab + docetaksel. Przy czym pembrolizumab i ramucyrumab nie zostały dotychczas zarejestrowane na terenie UE w leczeniu płaskonabłonkowego NDRP, gemcytabina w II linii leczenia NDRP została wskazana wyłącznie w wytycznych NCCN 2016 i pod warunkiem, że nie była stosowana wcześniej, w pozostałych wytycznych gemcytabina rekomendowana jest jako chemioterapia I linii w skojarzeniu z pochodną platyny, co jest powszechną praktyką kliniczną w Polsce.</i>	Zgodnie z obecnie obowiązującymi wytycznymi klinicznymi, a także nadesłanymi opiniami ekspertów wybór komparatora uznano za zasadny.



## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Zgodnie z informacjami zawartymi w AKL wnioskodawcy *celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu (NIVO, Opdivo) w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) o typie płaskonabłonkowym po wcześniejszej chemioterapii (II linia leczenia) w porównaniu do docetakselu (DOC).*

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Zgodna z zarejestrowanym wskazaniem - dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym płaskonabłonkowym NDRP po wcześniejszej chemioterapii.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania przeprowadzone w populacji chorych poniżej 18 r.ż.;</li> <li>• badania przeprowadzone w populacji chorych z innym typem histologicznym NDRP lub w populacji chorych z NDRP bez wyszczególnienia wyników dla typu płaskonabłonkowego;</li> </ul>	Brak
Interwencja	Niwolumab w dawce zgodnej z ChPL – 3 mg/kg mc. dożylnie co 2 tyg.	Brak	Nie podano kryteriów wykluczenia względem interwencji.
Komparatory	Docetaksel niezależnie od dawki	Brak	
Punkty końcowe	<p>Co najmniej 1 z następujących:</p> <p><b>Skuteczność:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (OS);</li> <li>• potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR);</li> <li>• całkowita odpowiedź na leczenie (CR);</li> <li>• częściowa odpowiedź na leczenie (PR);</li> <li>• choroba stabilna (SD);</li> <li>• progresja choroby (PD);</li> <li>• czas do odpowiedzi na leczenie;</li> <li>• długość odpowiedzi na leczenie;</li> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);</li> <li>• punkty końcowe oceniane przez pacjenta (ang. <i>patient-reported outcomes</i>), w tym jakość życia i odsetek pacjentów ze związanymi z chorobą objawami progresji mierzonymi w skali LCSS (skala objawów raka płuc, ang. <i>Lung Cancer Symptom Scale</i>);</li> <li>• skuteczność w zależności od ekspresji PD-L1 w tkance guza;</li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane łącznie;</li> <li>• ciężkie zdarzenia niepożądane;</li> <li>• zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;</li> </ul>	Brak	Wnioskodawca nie przedstawił kryteriów wykluczenia w odniesieniu do komparatora oraz punktów końcowych. Brane pod uwagę były zarówno istotne klinicznie punkty końcowe jak i pozostałe.



Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu;</li> <li>• inne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem.</li> </ul>		
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania pierwotne: randomizowane kontrolowane badania kliniczne (RCT);</li> <li>• opracowania wtórne: badania z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo niwolumabu, przy predefiniowanych kryteriach przeszukiwania i selekcji badań.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• poglądowy i przeglądowy charakter publikacji;</li> <li>• badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia;</li> <li>• badania retrospektywne, serie przypadków, opisy pojedynczych przypadków oraz opinie ekspertów.</li> </ul>	Brak uwag
Inne kryteria	Nie zastosowano ograniczeń dotyczących daty publikacji. Włączano badania wyłącznie w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim.	Na etapie selekcji abstraktów wykluczono badania w języku innym niż angielski, polski, niemiecki lub francuski.	Brak uwag

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Medline przez PubMed, EMBASE przez Elsevier oraz The Cochrane Library. Wnioskodawca przeszukał również bazę *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznych oraz bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym: NIH (National Institute for Health Research), HAS (*Haute Autorité de Santé*), IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*), SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*), CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*). W procesie wyszukiwania wnioskodawca wykorzystał również referencje odnalezionych doniesień oraz przeprowadził konsultacje, które posłużyły uzyskaniu opinii i identyfikacji istniejących dodatkowych dowodów naukowych. Jako datę odcięcia w wyszukiwaniu wnioskodawca podał 28 września 2015 r. (aktualizacja: 17 listopada 2015 r.).

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł (zastosowano słowa kluczowe odnoszące się do technologii wnioskowanej oraz przedmiotowej jednostki chorobowej), a także sposobie ich łączenia. Zastrzeżenia budzić może natomiast zastosowanie filtrów odnoszących się do metodyki wyszukiwanych badań (m. in. filtr nakierowany na wyszukiwanie badań RCT pochodzący z *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*), gdyż potencjalnie ich zastosowanie może spowodować pominięcie istotnych publikacji. Pomimo zidentyfikowanego ograniczenia analitycy podczas przeglądu weryfikacyjnego nie zidentyfikowali dodatkowych publikacji.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE, Embase oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji (m. in. *nivolumab*, *opdivo*, *MDX-1106*), oraz przedmiotowej jednostki chorobowej (m.in. *non-small-cell lung cancer\**, *malignancy*). Wyszukiwania weryfikacyjne zostały przeprowadzone dnia 09.06.2016 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno pierwotne badanie z randomizacją, porównujące niwolumab z docetakselem (CheckMate 017). Dla tego badania dostępne były również dane pochodzące z doniesień konferencyjnych, które obejmowały dłuższe okresy obserwacji (do 18 mies.).

Wnioskodawca uwzględnił również 2 otwarte badania jednoramienne (CheckMate 063 i CheckMate 003) jednakże służyły one jedynie *umocnieniu dowodów* i nie znalazły się w analizie głównej wnioskodawcy.

Ze względu na powyższe, a także mając na uwadze, iż były to badania I i II fazy, przeprowadzone na bardzo małej populacji chorych i nie dotyczyły wyników dla klinicznie istotnych punktów końcowych, zdecydowano się nie prezentować ich w ramach niniejszej AWA.

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 14. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>CheckMate 017</b> (<i>Brahmer 2015</i> – publ. główna, mat. niepublikowane)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Bristol-Myers Squibb</p>	<p>- wieloośrodkowe (brak informacji o liczbie ośrodków; m. in.: USA, Kanada, Europa, Argentyna, Australia, Peru, Chile, Meksyk),</p> <p>- typ badania: RCT, faza III,</p> <p>- liczba ramion: 2,</p> <p>- randomizacja: tak, ze stratyfikacją ze względu na wcześniejsze stosowanie paklitakselu i miejsce (USA i Kanada vs Europa vs reszta świata),</p> <p>- zaślepienie: brak,</p> <p>- typ hipotezy: <i>superiority</i> NIVO vs DOC w odniesieniu do OS</p> <p>- okres obserwacji: min. 11 mies., wyniki dostępne dla max. 18 mies.,</p> <p>- interwencja:</p> <p>Grupa A: NIVO 3 mg/kg m.c. co 2 tyg.,</p> <p>Grupa B: DOC 75 mg/m<sup>2</sup> p.c. co 3 tyg.,</p> <p>W przypadku stwierdzenia efektów toksyczności DOC możliwe było zmniejszenie dawki. Redukcja dawki w grupie NIVO nie była dozwolona.</p> <p>- ocena w skali Jadad: 3/5 (brak zastosowania metody zaślepienia – badanie otwarte)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- chorzy w wieku ≥18 lat z płaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IIIB lub IV*,</p> <p>- stopień sprawności 0-1 wg ECOG,</p> <p>- nawrót choroby po jednej wcześniejszej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny,</p> <p>- dostępny fragment tkanki nowotworowej sprzed leczenia do oznaczenia markerów biologicznych;</p> <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <p>- choroba autoimmunologiczna,</p> <p>- objawowa śródmiąższowa choroba płuc,</p> <p>- immunosupresja systemowa,</p> <p>- wcześniejsza terapia skierowana na kostymulację limfocytów T lub inna terapia przeciwciałami anty-PD1, anty-PD-L1, anty-PD-L2, anty-CD137,</p> <p>- wcześniejsza terapia DOC,</p> <p>- &gt;1 wcześniejsze leczenie systemowe choroby z przerzutami,</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 272 poddanych randomizacji:</p> <p>Grupa A: 135 Grupa B: 137</p> <p>Przynajmniej jedną dawkę leku przyjęło 131 i 129 chorych odpowiednio w grupie A i B.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <p>- przeżycie całkowite (OS, <i>overall survival</i>),</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <p>- odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR, <i>objective response rate</i>) – oceniane przez badacza,</p> <p>- przeżycie wolne od progresji (PFS, <i>progression free survival</i>);</p>

\* zgodnie z siódmą wersją podręcznika Międzynarodowego Stowarzyszenia Badań nad Oceną Stopnia Zaawansowania Raka Płuca w Onkologii Klatki Piersiowej (ang. *International Association for the Study of Lung Cancer Staging Manual in Thoracic Oncology*);

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania znajduje się w rozdziale 4.3. AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 7.1. AKL wnioskodawcy.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca ocenił randomizowane badanie pierwotne w skali Jadad. Badanie RCT zostało ocenione na 3 pkt. Również w ocenie analityków Agencji badanie CheckMate 017 jest badaniem o średniej jakości (3/5 pkt w skali Jadad) z uwagi na brak zastosowania metody zaślepienia tj. przeprowadzenie badania otwartego. Szczegółowa ocena wnioskodawcy włączonego badania znajduje się w rozdz.4.3.2 przedłożonej AKL.

##### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- badanie CheckMate 017 jest badaniem bez zaślepienia,
- ograniczeniem jest brak pełnotekstowych publikacji z dłuższych obserwacji badania CheckMate 017 i analiza danych 18-miesięcznych na podstawie dostępnych danych z abstraktów konferencyjnych. (...)

**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- Brak jest badań dla wnioskowanej technologii z długim okresem obserwacji oraz publikacji dotyczących jakości życia pacjentów z badania CheckMate 017. W ramach uzupełnień analiz względem wymagań minimalnych wnioskodawca dostarczył wyniki z okresu 24 miesięcy. Jednakowoż dla danych 24-miesięcznych brak jest publikacji pełnotekstowych, a jedynie abstrakt konferencyjny.
- Z pośród pacjentów uczestniczących w badaniu CheckMate-017, 67% otrzymywała karboplatinę, a 33% cisplatinę. Przy czym w grupie NIVO 60% pacjentów otrzymywało karboplatinę, a w grupie DOC 74% pacjentów. Natomiast zgodnie z wytycznymi POTK 2014 karboplatinę powinno podawać się jedynie pacjentom z przeciwwskazaniami do stosowania cisplatiny. Liczebność chorych stosujących karboplatinę oraz cisplatinę może wskazywać na niezgodność z polskimi wytycznymi.
- Brak badań wskazujących na skuteczność praktyczną.
- Brak zaślepienia mógł wpływać na punkty końcowe oceniane przez pacjenta, w tym ocenę jakości życia, jednak z uwagi na brak pełnych danych brak jest możliwości weryfikacji tego ograniczenia.

Dodatkowo w przekazanej opinii prof. dr hab. Maciej Krzakowski wskazał, iż *ograniczeniem badania CheckMate 017 jest brak udowodnienia predykcyjnego znaczenia ekspresji PD-L1.*

**4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy****Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

- *W kontekście ograniczenia analizy należałoby rozpatrzyć dostępność tylko jednego badania klinicznego oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu w porównaniu z docetakselem w analizowanej populacji chorych, spełniających kryteria kwalifikacji do przeglądu systematycznego.(...) Dodatkowo analizowano wyniki 2 badań o niskiej sile dowodów (badania prowadzone bez grupy kontrolnej). Badania te włączono jednak w celu wzmocnienia dowodów dotyczących zakresu skuteczności niwolumabu u chorych z zaawansowanym lub przerzutowym NDRP. Wyniki badań dodatkowo włączonych do analizy należy interpretować z ostrożnością.*

**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

Nie dotyczy.

**4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa****4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy****4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności**Przeżycie całkowite - OS

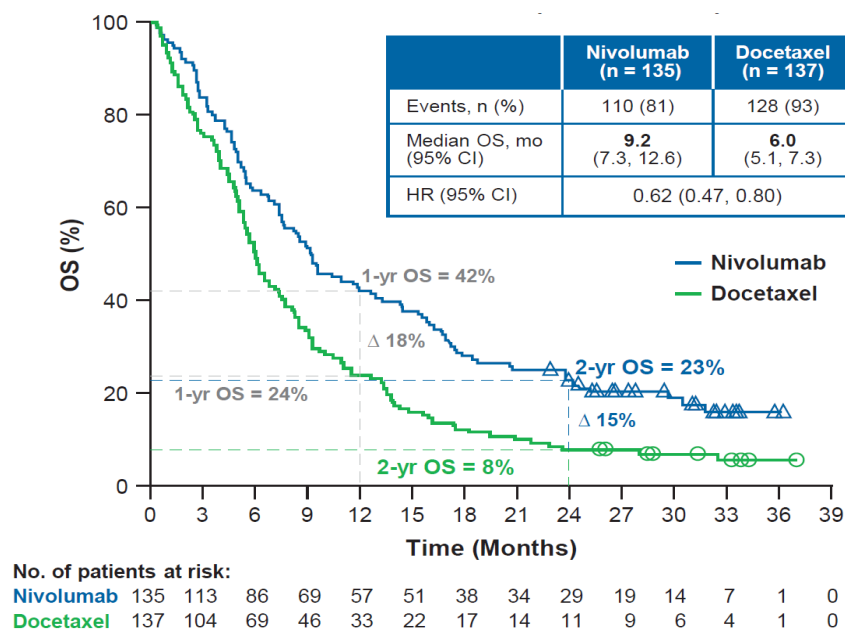
Wyniki badania CheckMate 017 pokazały, że po 12 mies. terapia NIVO istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko zgonu o 41% w porównaniu z terapią DOC. Analogiczne wnioski uzyskano na podstawie wyników dla 18 mies. oraz 24 mies. – NIVO istotnie statystycznie zmniejszył ryzyko wystąpienia zgonu vs DOC o 38%. Mediana przeżycia w grupie technologii wnioskowanej wyniosła 9,2 mies. (95% CI: 7,3; 13,3) a w grupie DOC 6,0 mies. (95% CI: 5,1; 7,3), co wskazuje wydłużenie przeżycia całkowitego po zastosowaniu NIVO o ok 3,2 mies.

Szczegółowe wyniki zestawiono w poniższej tabeli oraz na poniższym wykresach.

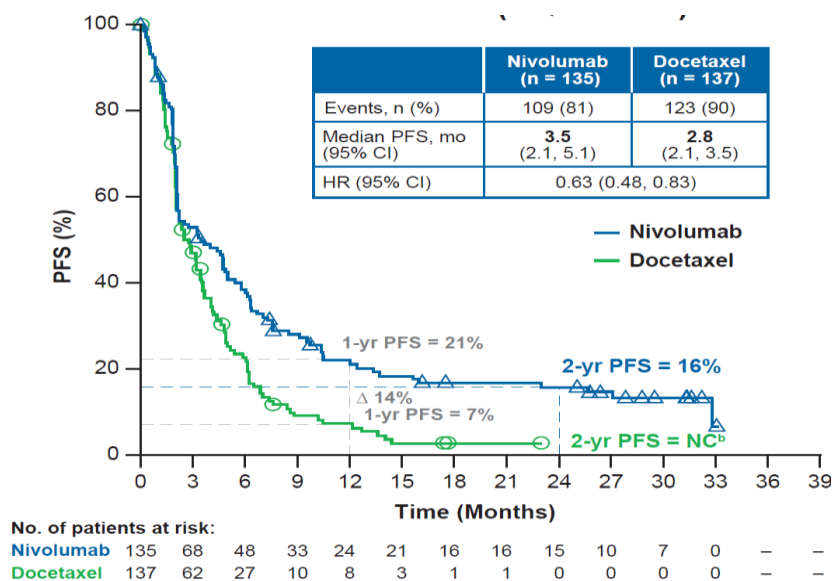
**Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności NIVO vs DOC – badanie CheckMate 017 – przeżycie całkowite**

Punkt końcowy	Okres obserwacji	n/N (%)		HR (95% CI)
		NIVO	DOC	
OS	12 mies.	57/135 (42)	33/137 (24)	<b>0,59 (0,44; 0,79)</b>
	18 mies.	38/135 (28)	18/137 (13)	<b>0,62 (0,48; 0,81)</b>
	24 mies.	29/135 (23)	11/137 (8)	<b>0,62 (0,47; 0,80)</b>
PFS**	12 mies.	29/135 (21)	8/137 (6)	<b>0,62 (0,47; 0,81)</b>
	18 mies.	23/135 (17)	4/137 (3)	<b>0,63 (0,48; 0,83)</b>
	24 mies.	22/135 (16)	0/137 (0)	<b>0,62 (0,47; 0,80)</b>

Wykres 2. Wyniki porównania NIVO vs DOC – parametr OS (2 lata)



Wykres 3. Wyniki porównania NIV vs DOC – parametr PFS (2 lata)



### Jakość życia

W badaniu nie porównywano jakości życia chorych leczonych NIVO vs DOC. Przedstawiono jedynie wyniki dotyczące zmiany jakości życia po zastosowaniu każdej z tych terapii osobno.

W przypadku jakości życia ocenianej w skali EQ-VAS osiągnięto IS wyższe wartości po zastosowaniu leczenia NIVO niż na początku leczenia w tygodniach: 12, od 20 do 36 i 48. Dodatkowo różnice osiągnięte względem wartości wyjściowych w tygodniach od 24 do 36 i 48 były wyższe niż MID (minimalna istotna różnica ang. *minimally important difference*). W ocenie jakości życia mierzonej w skali EQ-5D IS wyniki względem wartości wyjściowych osiągnięto w tygodniach: od 16 do 30 i od 42 do 54 ( $p \leq 0,05$ ). Dodatkowo różnice osiągnięte względem wartości wyjściowych w tygodniach od 42 do 54 były wyższe niż MID.

W ramieniu DOC nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między poziomem wyjściowym indeksów EQ-VAS i EQ-5D do 18 tygodnia, po którym liczebność próby spadła poniżej 10.

### Pozostałe punkty końcowe

Wśród pozostałych, nieistotnych klinicznie punktów końcowych oceniano również: ryzyko progresji choroby lub zgonu oraz odpowiedź na leczenie.

Stosowanie NIVO powodowało istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji choroby lub zgonu w porównaniu z DOC o 38%. Wyniki wskazują na wydłużenie mediany przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w grupie technologii wnioskowanej w porównaniu z komparatorem tj. **3,5 mies.** (CI 2,1;5,1) vs **2,8 mies.** (CI 2,1; 3,5) Dalsza obserwacja pacjentów potwierdziła wyniki zebrane w analizie okresowej. Po 18 mies. obserwacji wykazano, że stosowanie NIVO powodowało IS redukcję ryzyka progresji choroby lub zgonu w porównaniu z DOC o 37%. Wyniki z okresu obserwacji równego 24 mies. również potwierdziły powyższą redukcję.

W odniesieniu do oceny odpowiedzi na leczenie wykazano IS przewagę NIVO nad DOC w zakresie: obiektywnej oraz częściowej odpowiedzi.

**Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności NIVO vs DOC – badanie CheckMate 017 – odpowiedź na leczenie**

Punkt końcowy	Okres obserwacji	n/N (%)		RR (95% CI)
		NIVO	DOC	
ORR*	12 mies.	27/135 (20)	12/137 (9)	<b>2,28 (1,21; 4,32)</b>
Całkowita odpowiedź na leczenie		1/135 (1)	0	3,04 (0,13; 74,07)
Częściowa odpowiedź na leczenie		26/135 (19)	12/137 (9)	<b>2,20 (1,16; 4,18)</b>
Choroba stabilna		39/135 (29)	47/137 (34)	0,84 (0,59; 1,20)
Progresja choroby		56/135 (42)	48/137 (35)	1,18 (0,87; 1,60)
mediana (zakres)				
Czas do wystąpienia odpowiedzi	12 mies.	2,2 (1,6-11,8)	2,1 (1,8-9,5)	-

\* odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. *objective response rate*) - liczba pacjentów z BOR (najlepsza odpowiedź na leczenie): całkowita odpowiedź lub częściowa odpowiedź podzielona przez liczbę pacjentów; ocenione przez badacza;

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa terapii NIVO vs DOC pochodzące z badania CheckMate017.

Istotnie statystycznie różnice pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść NIVO w porównaniu z DOC uzyskano dla ogólnej oceny bezpieczeństwa terapii, w zakresie następujących punktów końcowych:

- ✓ zdarzenia niepożądane łącznie
- ✓ zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia
- ✓ ciężkie zdarzenia niepożądane
- ✓ ciężkie zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia
- ✓ ciężkie zdarzenia niepożądane 5 stopnia
- ✓ zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.

**Tabela 17. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące u co najmniej 5% pacjentów ogółem**

Zdarzenie niepożądane	n/N (%)		RR (95% CI)
	NIVO	DOC	
zdarzenia niepożądane łącznie	76/131 (58)	111/129 (86)	<b>0,67 (0,57; 0,79)</b>
zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia	9/131 (7)	71/129 (55)	<b>0,12 (0,07; 0,24)</b>
ciężkie zdarzenia niepożądane	9/131 (7)	31/129 (24)	<b>0,29 (0,14; 0,58)</b>
ciężkie zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia	3/131 (2)	25/129 (19)	<b>0,12 (0,04; 0,38)</b>





Tabela 19. Zdarzenia niepożądane dla okresu obserwacji  $\geq 2$  lata

Punkt końcowy	n/N (%)		RR (95% CI)
	NIVO	DOC	
Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem łącznie			
Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem 3-4 stopnia			

#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

##### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach analizy skuteczności i bezpieczeństwa w celu umocnienia przedstawionych dowodów wnioskodawca włączył 2 dodatkowe badania otwarte CheckMate 063 oraz CheckMate 003. Badanie CheckMate 003 było badaniem klinicznym I fazy, którego celem było ustalenie zakresów dawkowania NIVO u pacjentów z różnymi typami nowotworów. Natomiast badanie CheckMate 063 było jednoramiennym, wielośrodkowym badaniem II fazy, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa NIVO u dorosłych pacjentów z zaawansowanym, opornym na leczenie płaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Szczegółowy opis wymienionych powyżej badań znajduje się w rozdz. 7 AKL wnioskodawcy.

##### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Analiza bezpieczeństwa na podstawie danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego Opdivo (data ostatniej aktualizacji: 03.05.2016 r.)

Stosowanie niwolumabu jest najczęściej związane z działaniami niepożądanymi pochodzenia immunologicznego. Większość z nich, w tym ciężkie reakcje, ustępowała po rozpoczęciu odpowiedniej farmakoterapii lub po odstawieniu niwolumabu.

Wyniki zebrane dla niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. stosowanego w monoterapii w leczeniu różnych typów nowotworów [CA209066, CA209037, CA209067 (tylko z grupy monoterapii), CA209017, CA209057, CA209063 i CA209025] wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 10\%$ ) były uczucie zmęczenia (34%), wysypka (19%), świąd (14%), biegunka (13%), nudności (13%) i zmniejszenie łaknienia (10%). Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopienia 1. lub 2.).

W *ChPL Opdivo* wskazano również, że jednym z bardzo często występujących działań niepożądanych są nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych: zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy, hipokalcemia, zwiększenie stężenia kreatyniny, limfocytopenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, hiperkalcemia, hiperkaliemia, hipokaliemia, hipomagnezemia, hiponatremia.

W *ChPL Opdivo* w części *specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dot. stosowania* porusza się następujące zagadnienie:

- *leczenie niwolumabem jest związane z działaniami niepożądanymi pochodzenia immunologicznego. Należy stale monitorować pacjentów (co najmniej przez 5 miesięcy od podania ostatniej dawki), ponieważ działania niepożądane związane ze stosowaniem niwolumabu mogą wystąpić w dowolnym czasie podczas leczenia niwolumabem lub po jego zakończeniu.(...) Należy trwale przerwać stosowanie niwolumabu, w przypadku nawracania poważnego działania niepożądanego związanego z układem immunologicznym lub w przypadku wystąpienia zagrażającego życiu działania niepożądanego związanego w układem immunologicznym.*

##### Ocena bezpieczeństwa na podstawie zasobów URPL, EMA, FDA, MHRA

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa, w celu identyfikacji alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatu Opdivo w leczeniu NDRP, w AKL wnioskodawcy przeprowadzono wyszukiwanie (21 października 2015 r.) na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA), Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA) oraz Agencji Żywności i Leków (FDA).

Wnioskodawca nie odnalazł żadnych komunikatów dot. stosowania wnioskowanej technologii na powyższych stronach. Wskazał on, że *informacje na temat nowych zdarzeń niepożądanych występujących u pacjentów leczonych niwolumabem w ramach badań klinicznych lub w rzeczywistej praktyce klinicznej są na bieżąco aktualizowane zarówno przez FDA, jak i EMA (patrz ChPL).*

W wyniku wyszukiwania weryfikacyjnego przeprowadzonego przez analityków Agencji w dn. 12.05.2016 r. odnaleziono dwa komunikaty na stronie FDA (*FDA 2015*), które zostały opublikowane przed datą złożenia wniosku. Oba dotyczyły zdarzeń niepożądanych związanych z terapią wnioskowaną technologią (w większości pochodzenia immunologicznego) i informacje w nich zawarte zostały uwzględnione w najbardziej aktualnej wersji *ChPL Opdivo* (data aktualizacji 03.05.2016 r.)

Zgodnie z Dyrektywą Parlamentu Europejskiego i Rady 2010/84/UE z dnia 15 grudnia 2010 r., produkt leczniczy Opdivo objęty jest dodatkowym monitorowaniem bezpieczeństwa, podobnie jak wszystkie leki zawierające nową substancję czynną, dopuszczone do obrotu po wprowadzeniu ww. aktu prawnego.

### 4.3. Komentarz Agencji

W ramach niniejszej AWA ocena skuteczności i bezpieczeństwa opierała się na badaniu CheckMate 017. Warto zwrócić uwagę, że populacja chorych włączona do tegoż badania w bardzo dużym stopniu odpowiadała populacji zdefiniowanej zapisami przedmiotowego PL. Pacjenci uczestniczący mieli zaawansowany płaskonabłonkowy NDRP, przebyli wcześniej nieskuteczne leczenie systemowe (nawrót choroby po 1 wcześniejszej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny), a ich stopień sprawności wg ECOG wynosił 0-1. Powyższe podnosi wiarygodność zewnętrzną badania.

Przy ocenie jakości życia w badaniu ChceckMate 017 nie wykonano porównania NIVO vs DOC. Przedstawiono jedynie wyniki dotyczące zmiany jakości życia po zastosowaniu przedmiotowych terapii osobno.

Dodatkowo zwrócono uwagę, iż terapia niwolumabem jest leczeniem paliatywnym, a po 1 roku terapii nie żyje już ponad połowa pacjentów, warto jednocześnie zwrócić uwagę, że mediana przeżycia pacjentów otrzymujących niwolumab wynosi 9,2 mies. (95%CI: 7,3; 13,3) natomiast mediana przeżycia pacjentów leczonych docetakselem wyniosła 6 mies. (95%CI: 5,1; 7,3), zatem dodatkowe przeżycie po zastosowaniu NIVO vs DOC wyniosło 3,2 mies.



## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności stosowania Opdivo (niwolumabu) w porównaniu z docetakselem w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) o typie płaskonabłonkowym po wcześniejszej chemioterapii (II linia leczenia).

##### Technika analityczna

W ocenie ekonomicznej zastosowano analizę kosztów-użyteczności (ang. *cost utility analysis*, CUA).

##### Porównywane interwencje

Opdivo (niwolumab) vs. docetaksel

##### Perspektywa

Oszacowane wyniki zaprezentowano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (pacjenta i NFZ).

##### Horyzont czasowy

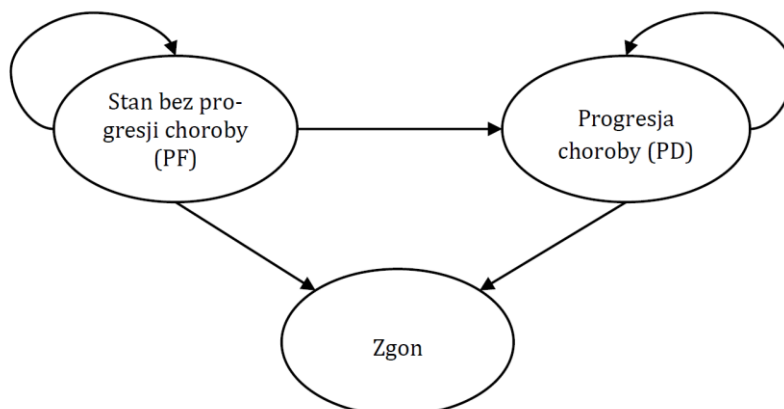
W analizie przyjęto 20-letni horyzont czasowy - odpowiadający horyzontowi dożywnotniemu.

##### Model

Analizę oparto nma dostosowanym do warunków polskich modelu centralnym, wykonanym w programie MS Excel. Dostosowanie do warunków polskich polegało na implementacji danych dotyczących zużycia zasobów oraz oszacowania kosztów terapii NIVO i DOC, kolejnych etapów terapii, leczenia zdarzeń niepożądanych oraz opieki końca życia. Dodatkowo, wnioskodawca w analizie uwzględnił zestawy użyteczności specyficzne dla populacji polskiej. W modelu uwzględniono następujące stany:

- Stan bez progresji choroby (PF)
- Progresja choroby (PD)
- Zgon

Rysunek 1 Schemat modelu



## 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Skuteczność kliniczna

Skuteczność porównywanych interwencji zaimplementowano do modelu na podstawie wyników badania CheckMate 017. Okres obserwacji pacjentów w badaniu był różny i wynosił maksymalnie 24 miesiące. W związku z powyższym, aby uzyskać dane dla przyjętego 20-letniego horyzontu czasowego wnioskodawca dopasował parametryczne krzywe przeżycia do danych z poziomu pacjenta pochodzących z badania *CheckMate 017* zgodnie z wytycznymi NICE DSU (National Institute for Health and Care Excellence Decision Support Unit). Zgodnie z opisem *przeżycie bez progresji choroby, progresja choroby oraz zgon były modelowane przy użyciu metody częściowej symulacji przeżycia. Skumulowane prawdopodobieństwa przeżycia PFS i OS wykorzystano w celu oszacowania liczby pacjentów przebywających w poszczególnych stanach modelu za pomocą następujących równań:  $PF=P\ PFS$ ;  $zgon=1-P(OS)$ ;  $PD=P\ OS - P(PFS)$ .*

Analiza przeżycia całkowitego wykazała istotnie statystycznie niższe ryzyko zgonu w grupie pacjentów otrzymujących NIVO w porównaniu z grupą DOC (HR=0,59 [95% CI: 0,44; 0,79],  $p<0,001$ ).

Na podstawie oceny wizualnej wykresów zależności logarytmu skumulowanych hazardów, logarytmu szans oraz standaryzowanej normalnej krzywej przeżycia od logarytmu czasu, zdecydowano o wyborze modelu proporcjonalnego hazardu dla przeżycia całkowitego.

W oparciu o kryteria AIC i BIC autorzy AE ocenili dopasowanie różnych rozkładów do krzywej przeżycia całkowitego. Wybrano krzywą sklejaną hazardu z 2 węzłami oraz rozkład log-logistyczny. W wybranych modelach nie było możliwe bezpośrednie zastosowanie HR z badania CheckMate 017, w związku z czym krzywą przeżycia dopasowano wyłącznie do grupy DOC, natomiast raportowany HR wykorzystano w celu oszacowania OS w grupie NIVO. Wybrane modele parametryczne porównano z oszacowaniami przeżycia warunkowego pochodzącymi z rejestru SEER (The Surveillance, Epidemiology, and End Results - USA). Wnioskodawca podsumował przeprowadzone porównanie wyjaśniając, iż krzywa sklejana hazardu z 2 węzłami powodowała *istotne niedoszacowanie przeżycia w porównaniu do danych SEER, co wydaje się klinicznie niewiarygodne, zwłaszcza w ramieniu niwolumabu, który powoduje istotne wydłużenie przeżycia. Z kolei model log-logistyczny daje oszacowania porównywalne z danymi SEER dla obu grup.*

W analizie podstawowej zastosowano pojedynczy model log-logistyczny przeżycia całkowitego dla grupy DOC i NIVO w połączeniu z HR raportowanym w badaniu CheckMate 017 oraz przyjęto następujące założenia:

- ✓ całkowity wpływ NIVO na wydłużenie przeżycia pacjentów z NDRP jest uwzględniony w HR oraz przyjęcie stałego proporcjonalnego hazardu w modelu log-logistycznym jest poprawne;
- ✓ HR otrzymane w modelu proporcjonalnego hazardu Coxa można stosować w modelu log-logistycznym.

### Uwzględnione koszty

Koszty uwzględnione w analizie wnioskodawcy uwzględniają wycenę punktową świadczeń oraz wartość punktu. W przypadku leków uwzględniono cenę za 1 mg.

Uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszt leków;
- koszt podania leków;
- koszt monitorowania leczenia;
- koszt najlepszej terapii wspomagającej;
- koszt opieki końca życia
- koszty leczenia działań niepożądanych.

Zgodnie z wyjaśnieniami wnioskodawcy na podstawie zebranych opinii ekspertów niwolumab, docetaksel, gemcytabina i winorelbina podawane są w warunkach ambulatoryjnych, natomiast cisplatyna i karboplatyna – w ramach hospitalizacji. Jednakowoż w ramach analizy wrażliwości uwzględniono wariant uwzględniający podanie w ramach hospitalizacji.

W przypadku progresji II linii leczenia uwzględniono koszty najlepszej terapii wspomagającej.

Świadczenia oraz produkty lecznicze związane z opieką końca życia zostały dobrane na podstawie zebranych przez wnioskodawcę opinii ekspertów klinicznych.

Tabela 20. Koszt uwzględnione w AE [zł]

Produkt leczniczy/świadczenie	Koszt	Źródło
<b>Koszt leczenia II i III linii</b>		
<b>Koszt leków [cena za 1 mg]</b>		
niwolumab		Propozycja wnioskodawcy
docetaksel	6,12	katalog C wykazu leków refundowanych
cisplatyna	0,73	
karboplatyna	0,27	
gemcytabina	0,10	
winorelbina	7,33	
<b>Koszt podania leków</b>		
niwolumab	104,00	Zarządzenie nr 71/2015/DGL
docetaksel	130,00	Zarządzenie nr 20/2015/DGL
cisplatyna	364,00	
karboplatyna	364,00	
gemcytabina	156,00	
winorelbina	156,00	
<b>Koszt monitorowania leczenia</b>		
W11 - Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	35,00	Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ
W12 - Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	70,00	
Tomografia komputerowa	419,25	
<b>Koszt najlepszej terapii wspomagającej</b>		
radioterapia paliatywna kości	3343,60	Zarządzenie Nr 81/2014/DSOZ
radioterapia paliatywna OUN	3718,00	
radioterapia paliatywna klatki piersiowej	4030,00	
brachyterapia	6500,00	
fentanyl-s. transdermalny [zł/mg]	1,92	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dn. 28.10.2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2015 r.
tramadol [zł/mg]	0,01	
ketoprofen [zł/mg]	0,002	
tramadol+paracetamol [zł/mg]	0,01	
morfina [zł/mg]	0,05	
diklofenak [zł/mg]	0,003	
gabapentyna [zł/mg]	0,002	
paracetamol [zł/mg]	0,000	
oksykodon [zł/mg]	0,10	
deksametazon [zł/mg]	0,99	
prednizon [zł/mg]	0,06	
kwas zoledronowy [zł/mg]	27,50	
pamidronian [zł/mg]	4,95	
klodronian [zł/mg]	0,01	
ondansetron [zł/mg]	0,36	
metoklopramid [zł/mg]	0,00	
torecan [zł/mg]	0,08	
enoksaparyna [zł/mg]	0,25	
nadroparyna [zł/mg]	0,002	
dalterparyna [zł/mg]	0,002	
octan megestrolu [zł/mg]	0,01	
<b>Koszty opieki końca życia</b>		
radioterapia paliatywna kości	6032,00	Zarządzenie Nr 81/2014/DSOZ
radioterapia paliatywna OUN	29 055,00	
punkcja odbarczająca opłucnej i otrzewnej	6 760,00	
terapia izotopowa	4 692,29	Zarządzenie Nr 51/2014/DSOZ Zarządzenie Nr 81/2014/DSOZ
tlenoterapia domowa	328,05	Zarządzenie Nr 51/2014/DSOZ
hospicjum stacjonarne	6237,28	Zarządzenie Nr 73/2013/DSOZ
hospicjum domowe	1334,76	
Fentanyl, system. transdermalny [zł/mg]	1,92	Obwieszczenie Ministra Zdrowia
tramadol [zł/mg]	0,01	

Produkt leczniczy/świadczenie	Koszt	Źródło
ketoprofen [zł/mg]	0,002	z dn. 28.10.2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2015 r.
tramadol+paracetamol [zł/mg]	0,01	
morfina [zł/mg]	0,05	
diklofenak [zł/mg]	0,003	
oksykodon [zł/mg]	0,002	
deksametazon [zł/mg]	0,000	
prednizon [zł/mg]	0,10	
kwas zoledronowy [zł/mg]	0,99	
pamidronian [zł/mg]	0,06	
klodronian [zł/mg]	27,50	
ondansetron [zł/mg]	4,95	
metoklopramid [zł/mg]	0,01	
tietyloperazyna [zł/mg]	0,36	
enoksaparyna [zł/mg]	0,00	
nadroparyna [zł/mg]	0,08	
dalterparyna [zł/mg]	0,25	

W analizie wnioskodawcy uwzględniono koszty leczenia związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$  stopnia, które w modelu naliczono w 1 tygodniu leczenia.

**Tabela 21. Koszty leczenia działań niepożądanych [zł]**

Działanie niepożądane	Produkt leczniczy/świadczenie	Koszt NFZ	Źródło
Zmęczenie	W11 - Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	35,00	Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ
Astenia			
Wysypka	klindamycyna (żel) [zł/mg]	0,00	Indeks leków Medycyny Praktycznej; <a href="http://indeks.mp.pl">http://indeks.mp.pl</a>
	doksycyklina [zł/mg]	0,01	Obwieszczenie MZ*
	prednizon [zł/mg]	0,06	
Zapalenie płuc	W12 - Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	70,00	Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ
	D47 Zapalenie płuc z pw i D48 Zapalenie płuc bez pw	1 495,02	Zarządzenie Nr 81/2014/DSOZ
	amoksycylina + kwas klawulanowy [zł/mg]	0,001	Obwieszczenie MZ*
	cefaklor [zł/mg]	0,003	
Neutropenia	W11 - Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	35,00	Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ
	S05-S07 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony	1 227,84	Zarządzenie Nr 81/2014/DSOZ
	filgrastim [zł/mg]	4,28	Obwieszczenie MZ*
	amoksycylina + kwas klawulanowy [zł/mg]	0,001	
	cyprofloksacyna [zł/mg]	0,001	
W11 - Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	35,00	Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ	
Gorączka neutropeniczna	S56 - Posocznica o ciężkim przebiegu	7 280,00	Zarządzenie Nr 81/2014/DSOZ
	filgrastim [zł/mg]	4,28	Obwieszczenie MZ*
	amoksycylina + kwas klawulanowy [zł/mg]	0,001	
	ciprofloksacyna [zł/mg]	0,001	
	ceftazydym [zł/mg]	0,00	
	cefuroksym [zł/mg]	0,005	Obwieszczenie MZ*
	ceftriakson [zł/mg]	0,00	Medycyna Praktyczna
	am kacyna [zł/mg]	0,00	<a href="http://www.bartoszmowi.pl">www.bartoszmowi.pl</a>
	flukonazol [zł/mg]	0,02	Obwieszczenie MZ*
	Biegunka	W11 - Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	35,00
F46 - Choroby jamy brzusznej		1 612,00	Zarządzenie Nr 81/2014/DSOZ
loperamid [zł/mg]		0,06	Obwieszczenie MZ*
Płyn wieloelektrolitowy 500 ml		0,00	Ogólnopolski System Ochrony Zdrowia
Anemia	W11 - Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	35,00	Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ
	S05-S07: Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony)	1 227,84	Zarządzenie Nr 81/2014/DSOZ

Działanie niepożądane	Produkt leczniczy/świadczenie	Koszt NFZ	Źródło
	Koncentrat krwinek czerwonych	180,44	Zarządzenie Nr 81/2014/DSOZ
	darbepoetyna alfa	7144,20	Obwieszczenie MZ*
Odwodnienie	W11 - Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	35,00	Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ
	K26 - Zaburzenia wodno-elektrolitowe	1 456,00	Zarządzenie Nr 81/2014/DSOZ
	Płyn wieloelektrolitowy 500 ml	0,00	Ogólnopolski System Ochrony Zdrowia
	0,9% NaCl 500 ml	0,002	Obwieszczenie MZ*
Hiponatremia	W11 - Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	35,00	Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ
	K26 - Zaburzenia wodno-elektrolitowe	1 456,00	Zarządzenie Nr 81/2014/DSOZ
	Płyn wieloelektrolitowy	0,00	Ogólnopolski System Ochrony Zdrowia
	10% NaCl amp	0,00	Indeks leków Medycyny Praktycznej; <a href="http://indeks.mp.pl">http://indeks.mp.pl</a>
	0,9% NaCl 500 ml	9,69	Obwieszczenie MZ*
Nudności	W11 - Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	35,00	Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ
	ondansetron [zł/mg]	0,36	Obwieszczenie MZ*
	deksametazon [zł/mg]	0,99	
	tietyloperazyna [zł/mg]	0,08	
	metoklopramid [zł/mg]	0,00	Indeks leków Medycyny Praktycznej; <a href="http://indeks.mp.pl">http://indeks.mp.pl</a>
	hydroksyzyna [zł/mg]	0,00	

\* Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2015 r.

### Użyteczności stanów zdrowia

Wartości użyteczności zaimplementowano do modelu na podstawie średnich wyników z badania CheckMate 017. W przedmiotowym badaniu wartości użyteczności oceniane były przy pomocy kwestionariusza EQ-5D. Powyższe wyniki zostały przeliczone na podstawie zestawów użyteczności specyficznych dla populacji polskiej.

Tabela 22. Wartości użyteczności stanów zdrowia

Stan zdrowia	Wartość użyteczności	Źródło
Łącznie (N=1 132)		CheckMate 017, Golicki 2010
Progresja choroby (N=219)		
Bez progresji choroby (N=913)		
Niwolumab (N=645)		
Progresja choroby (N=134)		
Bez progresji choroby (N=511)		
Docetaksel (N=487)		
Progresja choroby (N=85)		
Bez progresji choroby (N=402)		

### Dyskontowanie

Przyjęto stopy dyskontowe 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Poniżej przedstawiono wyniki oszacowań wnioskodawcy. Wszystkie wyniki odniesiono do progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, równego 125 955 zł/QALYG.

Tabela 23. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	NIVO	DOC	NIVO	DOC
Koszt leczenia bez RSS [zł]				
Koszt inkrementalny bez RSS [zł]				

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	NIVO	DOC	NIVO	DOC
Koszt leczenia z RSS [zł]				
Koszt inkrementalny z RSS [zł]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALYG]				
ICUR bez RSS [zł/QALYG]	358 269		358 815	
ICUR z RSS [zł/QALYG]	300 984		301 530	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie NIVO w miejsce DOC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania NIVO vs DOC wyniósł 300 984 zł/QALYG z perspektywy NFZ przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz 358 269 zł/QALYG bez uwzględnienia RSS. Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog<sup>2</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi 669,83 zł dla opakowania 40 mg oraz 1 674,59 zł dla opakowania 100 mg. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W związku z przedstawieniem przez wnioskodawcę badania RCT dowodzącego wyższości wnioskowanej technologii nad wybranym komparatorem w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach przedłożonej analizy ekonomicznej przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

W analizie jednokierunkowej z perspektywy NFZ (przy uwzględnieniu RSS) największy wpływ na wzrost wartości wskaźnika ICUR miała zmiana rozkładu OS z log-logistycznego na krzywą sklejaną hazardu z 2 węzłami, w scenariuszu tym ICUR wzrósł o 28%.

Następnym istotnie wpływającym na wzrost wartości wskaźnika ICUR scenariuszem była zmiana horyzontu czasowego analizy z 20 lat na 10 lat, gdzie wartość ICUR wzrosła o 16%, co wynika z faktu, iż uzyskana różnica QALY pomiędzy porównywanymi interwencjami zmalała w większym stopniu niż oszacowane koszty. Największy wpływ na zmniejszenie wartości wskaźnika ICUR miał scenariusz, w którym zmieniono czas leczenia NIVO z czasu do progresji (średnio 47,5 tyg.) na [redacted]. Powyższa zmiana spowodowała obniżenie wartości wskaźnika ICUR o 29%.

Drugim scenariuszem wpływającym na obniżenie wartości wskaźnika ICUR był scenariusz, w którym przyjęto stopy dyskontowe na poziomie 5% dla kosztów i 0% dla efektów, w wyniku czego wartość ICUR zmalała o 17%.

Dodatkowo w ramach uzupełnień analiz względem wymagań minimalnych przeprowadzono testowanie scenariusza analizy wrażliwości, w którym przyjęto założenie, iż każde podanie NIVO odbędzie się w ramach hospitalizacji związanej z wykonaniem programu. Przyjęcie powyższego założenia spowodowało wzrost wartości wskaźnika ICUR o 3% względem wartości oszacowanej w scenariuszu podstawowym.

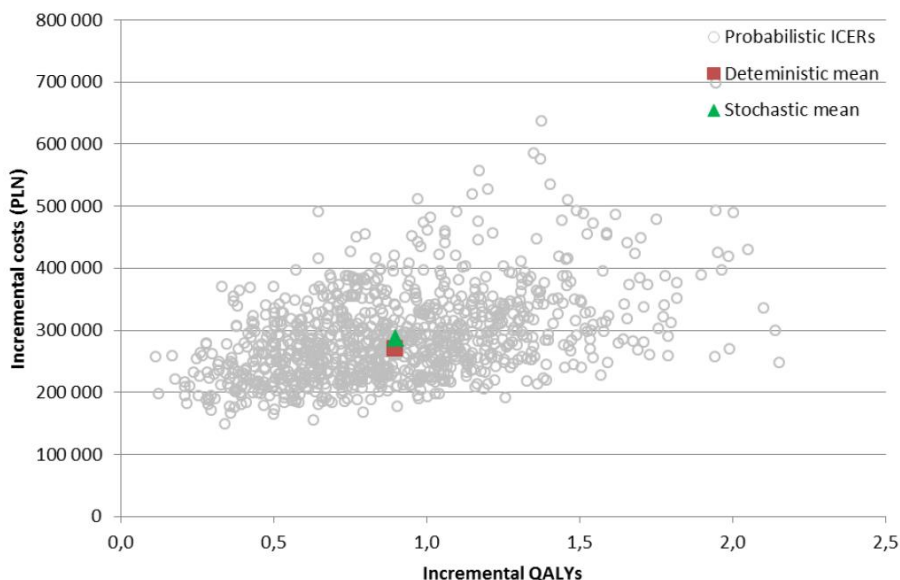
Kolejnym dodatkowym scenariuszem analizy wrażliwości wykonanym w ramach uzupełnień analizy względem wymagań minimalnych jest scenariusz uwzględniający rozliczenie kosztu monitorowania PL w ramach ryczałtu, na podstawie średniej z wycen punktowych dla obecnie obowiązujących PL leczenia postaci niepłaskonabłonkowej. Zaimplementowanie powyższego założenia spowodowało wzrost wartości wskaźnika ICUR o 0,1%.

<sup>2</sup> 125 955 zł/QALYG



W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wykonano analizę obejmującą 1000 iteracji w 20 letnim horyzoncie czasowym. Zgodnie z wynikami wnioskodawcy z perspektywy NFZ (przy uwzględnieniu RSS) średnia różnica całkowitych kosztów stosowania NIVO w porównaniu z DOC wyniosła [redacted] natomiast średnia różnica efektów [redacted]. Uzyskany współczynnik ICUR wyniósł 308 245 zł/QALYG. Zgodnie z wynikami wnioskodawcy z perspektywy NFZ i pacjenta w wariancie uwzględniającym RSS średnia różnica całkowitych kosztów stosowania NIVO w porównaniu z DOC wyniosła [redacted] natomiast średnia różnica efektów [redacted]. Uzyskany współczynnik ICUR wyniósł 318 681 zł/QALYG.

**Wykres 1. Wyniki analizy probabilistycznej z perspektywy NFZ z uwzględnieniem RSS**



### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

**Tabela 24. Ocena metodyki analizy ekonomicznej**

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Dane dla skuteczności klinicznej zostały uzyskane z badania ChceckMate017.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywni
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd został przeprowadzony prawidłowo, jednakże ostatecznie do analizy włączono dane niepublikowane uzyskane od wnioskodawcy.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Podczas prowadzonej weryfikacji nie zidentyfikowano błędów strukturalnych modelu.

Ograniczeniem wiarygodności wnioskowania z analizy jest ekstrapolacja danych z okresu 24 miesięcy na dożywni horyzont czasowy analizy (20-letni).

W ramach pisma o niezgodności analiz względem wymagań minimalnych zwrócono uwagę iż nie wszystkie parametry uwzględnione w ramach PL zostały uwzględnione w ramach szacowanych kosztów terapii. Zwrócono także uwagę, iż 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. W związku z powyższym wnioskodawca przedstawił wyjaśnienie, że w chwili obecnej obowiązujące programy leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca dotyczą niepłaskonabłonkowego typu raka. Przedstawiono punktację obowiązujących programów podkreślając jednocześnie wątpliwość co do przyszłej wyceny punktowej programu, gdyż dla każdego programu wycena punktowa jest ustalana indywidualnie. Wyjaśniono jednocześnie, iż powyższa wątpliwość była powodem decyzji o ustaleniu kosztocłonności w oparciu o wyniki badania ankietowego. Niemniej jednak należy zauważyć, iż w przeprowadzonym scenariuszu analizy wrażliwości uwzględniającym ryczałt za diagnostykę na podstawie średniej wyceny punktowej z obecnie obowiązujących PL, koszt monitorowania wyniósł 206,73 zł, natomiast koszt monitorowania oszacowany w ramach badania ankietowego wyniósł 174,78 zł. W ostateczności jednak wpływ uwzględnienia kosztu ryczałtu na wartość wskaźnika ICUR był marginalny, wskaźnik zwiększył się o ok. 0,1%.

Wątpliwości wzbudził fakt, iż średni czas leczenia w modelu jest znacznie niższy niż czas określony w założeniach, tj. czas leczenia równy maksymalnie czasowi do progresji. W przypadku analizy podstawowej czas leczenia NIVO jest czasem do progresji choroby, który średnio wynosi 47,5 tyg. Natomiast w analizie wrażliwości czas ten wynosi maksymalnie [redacted] jednak średnio w modelu jest to [redacted]. Powyższa rozbieżność nie została wyjaśniona przez wnioskodawcę.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Skuteczność kliniczna ocenianej interwencji uwzględniona została na podstawie wyników badania CheckMate017, a przyjęte dane kosztowe pochodziły z zarządzeń prezesa NFZ oraz obwieszczenia MZ. Dane wejściowe zaimplementowano do modelu w sposób prawidłowy.

W analizie przyjęto, że niwolumab, docetaksel, gemcytabina i winorelbina podawane są w ramach przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym. Jednakże, mając na względzie możliwość rozliczania świadczeń dot. podania leków w ramach hospitalizacji pacjenta związanej z wykonaniem programu, wariant ten uwzględniono w ramach scenariusza analizy wrażliwości. Założenie to wpłynęło na wzrost wartości wskaźnika ICUR o 3%.

Użyteczności stanów zdrowia wnioskodawca zaimplementował do modelu na podstawie wyników badania CheckMate017, skorygowanych o zestaw użyteczności specyficzny dla populacji polskiej. Powyższy sposób postępowania uznano za prawidłowy. Jednak z uwagi na fakt, iż użyteczności stanów zdrowia są danymi niepublikowanymi, wiarygodność wnioskowania z analizy jest ograniczona.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W trakcie prowadzonej analizy odnaleziono rekomendację pCORD 2016 (CADTH), w której analizie podlegał model obejmujący populację pacjentów z płaskonabłonkowym oraz niepłaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca po progresji choroby lub po chemioterapii pochodnymi platyny. W ocenianej przez pCORD analizie uwzględniono koszty terapii, leczenia działań niepożądanych oraz Koszt



leczenia choroby w okresie obserwacji. W rekomendacji CADTH zwrócono uwagę, iż wyniki skuteczności klinicznej zaimplementowane do modelu pochodziły z dwóch badań: CheckMate 057 oraz CheckMate 017, przy czym w odnalezionej rekomendacji ocenie podlegało stosowanie wnioskowanej terapii u pacjentów z niepłaskonabłonkowym i płaskonabłonkowym rakiem płuca, podczas gdy w niniejszej analizie oceniane jest jedynie stosowanie wnioskowanej terapii u pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem płuca.

Komisja zwróciła uwagę, iż użyteczności stanów zdrowia przyjęte w analizie były wysokie jak na populację chorych z zaawansowanym rakiem płuca i zbyt zbliżone do wartości obserwowanych w populacji ogólnej.

Oszacowana wartość wskaźnika ICUR wykazała brak efektywności kosztowej terapii nivolumabem względem terapii docetakselem.

Komisja zwróciła uwagę, że niepewność dotyczącą wartości użyteczności stanów zdrowia, ekstrapolacji przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w ponad 10-letnim horyzoncie czasowym oraz czas trwania leczenia miały największy wpływ na wartość wskaźnika ICUR.

Z uwagi na fakt iż terapia trwa do wystąpienia progresji komisja zwróciła uwagę na niepewność co do czasu trwania terapii. Rozważano także aspekt kontynuacji terapii po progresji. Z uwagi na fakt, iż w obu badaniach (CheckMate 017 oraz CheckMate 057) 20% pacjentów kontynuowało terapię po osiągnięciu progresji komisja uznała, iż kontynuowanie terapii w tym czasie jest akceptowalne.

W ramach walidacji zewnętrznej wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny analiz ekonomicznych i badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia. W wyniku przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla wnioskowanej technologii medycznej w przedmiotowym wskazaniu. Nie odnaleziono badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP, jednak odnaleziono 8 publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu dla populacji dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca po wcześniejszej chemioterapii. Dodatkowo opisane zostały 3 publikacje dla populacji innych chorych z uwagi na fakt, iż uwzględniały one redukcję użyteczności z powodu wystąpienia anemii i zapalenia płuc.

Pomimo odnalezienia różnych publikacji dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia w NDRP w analizie uwzględniono wartości z badania ChceckMate017, uznając je za najbardziej wiarygodne. Należy przy tym zaznaczyć, że wartości użyteczności w innych publikacjach są znacznie niższe niż wartości z badania wnioskodawcy. W analizie przedstawiono wyjaśnienie, iż *obserwowane różnice w odnalezionych wartościach użyteczności mogą wynikać z różnych metod pomiaru oraz różnych populacji chorych włączonych do badań. Odnalezione badania były także zróżnicowane pod względem osób, które wypełniały kwestionariusz (lekarze, chorzy)*. Wartości tego parametru z innych badań nie testowano jednak w ramach analizy wrażliwości.

#### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W związku z opublikowaniem z dniem 25 kwietnia 2016 r. nowej listy reków refundowanych, a w konsekwencji zmianą średniej ceny za mg DOC z 6,12 zł na 5,47, wykonano oszacowanie uwzględniające dane kosztowe aktualne na dzień ukończenia niniejszej AWA.

**Tabela 25. Wyniki oszacowań uwzględniających średnią cenę za mg DOC, wynikającą z aktualnego obwieszczenia MZ**

Parametr	Perspektywa NFZ	
	NIVO	DOC
Koszt leczenia z RSS [zł]		
Koszt inkrementalny z RSS [zł]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALYG]		
ICUR z RSS [zł/QALYG]	301 427	

W związku faktem, iż odnalezione w ramach walidacji zewnętrznej modelu wartości użyteczności stanów zdrowia znacznie odbiegły od wartości uwzględnionych w modelu wnioskodawcy, a w odnalezionej rekomendacji CADTH również zwrócono uwagę na stosunkowo wysokie wartości użyteczności z badania ChceckMate017, w ramach obliczeń własnych wykonano oszacowanie analizy wrażliwości uwzględniające średnią wartość użyteczności z publikacji odnalezionych przez wnioskodawcę dla chorych z zaawansowanym

NDRP (dla stanu całkowita odpowiedź na leczenie 0,61183, choroba stabilna 0,59505, progresja choroby 0,3868).

**Tabela 26. Wyniki oszacowań własnych**

Parametr	Perspektywa NFZ	
	NIVO	DOC
Koszt leczenia bez RSS [zł]		
Koszt inkrementalny bez RSS [zł]		
Koszt leczenia z RSS [zł]		
Koszt inkrementalny z RSS [zł]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALYG]		
ICUR bez RSS [zł/QALYG]	558 112	
ICUR z RSS [zł/QALYG]	468 873	

Powyższe oszacowania należy traktować jako wariant analizy wrażliwości, gdyż wyniki z badania ChcekMate017 były jedynymi odnalezionymi wartościami dla populacji pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem płuc. Oszacowana wartość wskaźnika ICUR jest wyższa od wartości z analizy podstawowej, co wynika bezpośrednio z niższej wartości inkrementalnej zyskanych lat życia skorygowanych o jakość.

## 5.4. Komentarz Agencji

W ramach prowadzonej weryfikacji nie zidentyfikowano błędów w ocenianej AE. Wątpliwości wzbudził fakt, iż w ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości nie przetestowano scenariusza uwzględniającego wartości użyteczności z odnalezionych publikacji. Również w odnalezionej rekomendacji CDATH podkreślono wątpliwości związane z przyjętymi wartościami użyteczności stanów zdrowia jak na populację chorych z rakiem płuca. W związku z tym, w ramach obliczeń własnych Agencji wykonano oszacowania analizy wrażliwości uwzględniające wartości z innych odnalezionych publikacji. Wyniki oszacowań własnych Agencji wskazały na obniżenie wartości efektu inkrementalnego, a w efekcie wzrost wartości wskaźnika ICUR (o ok 55%). Warto jednak podkreślić, iż uwzględnione przez wnioskodawcę wartości z badania ChcekMate 017 są jedynymi wartościami odnoszącymi się do populacji chorych z zaawansowaną postacią płaskonabłonkowego NDRP.

Dodatkową niepewność implikuje ekstrapolacja danych z krótkookresowego horyzontu badania ChcekMate 017 na dożywotni horyzont czasowy analizy.

W modelu nie zidentyfikowano błędów strukturalnych.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel

Według autorów analiz celem przedłożonej AWB jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet NFZ, finansowania ze środków publicznych Opdivo w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie płaskonabłonkowym po wcześniejszej chemioterapii (II linia leczenia).

##### Perspektywa

1. płatnika publicznego (NFZ)
2. wspólna NFZ i pacjenta

##### Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym.

##### Kluczowe założenia

W AWB rozważano 2 scenariusze:

- scenariusz istniejącym, w którym Opdivo nie jest refundowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu;
- scenariusz nowy, w którym Opdivo jest finansowany ze środków publicznych w ramach PL: „*Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 - C 34)*”.

W AWB wnioskodawcy przyjęto założenie, iż w przypadku realizacji scenariusza istniejącego płatnik ponosi wydatki związane z leczeniem NDRP docetakselem.

W przypadku realizacji scenariusza nowego płatnik ponosi wydatki związane z refundacją wnioskowanego produktu leczniczego w ramach wnioskowanego PL oraz pozostałymi kosztami związanymi z realizacją przedmiotowego PL (w tym koszty diagnostyki i monitorowania leczenia).

Wnioskodawca przyjął także założenie, iż zgodnie *wszyscy chorzy kwalifikujący się do leczenia niwolumabem otrzymają terapię w ramach programu lekowego w ciągu danego roku analizy*. W związku z powyższym przejście udziałów w rynku nastąpi już w I roku analizy, co jest założeniem konserwatywnym.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja

Wnioskodawca wyjaśnił, iż *w oszacowaniu populacji obejmującej wszystkich pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP, u których wnioskowana technologia może być zastosowana wykorzystano dane na temat zachorowalności na nowotwór złośliwy oskrzela i płuca niezależnie od typu histologicznego (ICD-10: C34) w latach 1999-2012 rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie*.

Tabela 27. Zachorowalność na nowotwór złośliwy oskrzela i płuca

Observacje	Liczba chorych z Krajowego Rejestru Nowotworów	Prognoza	Źródło
1999	19 798	19 585	Prognoza liczby chorych w oparciu o dane Krajowego Rejestru Nowotworów
2000	19 955	19 688	
2001	19 696	19 791	
2002	19 553	19 894	
2003	20 543	19 997	
2004	20 314	20 100	
2005	20 045	20 204	
2006	20 232	20 307	
2007	19 909	20 410	
2008	19 449	20 513	
2009	20 603	20 616	
2010	20 832	20 719	
2011	20 805	20 822	
2012	21 837	20 926	
2013		21 029	
2014		21 132	
2015		21 235	
2016		21 338	
2017		21 441	
2018		21 544	

W oparciu o powyższe dane oraz na podstawie konsensusu ekspertów klinicznych w dziedzinie onkologii (niepublikowane dane przekazane przez wnioskodawcę), uzyskanego na spotkaniu 26 sierpnia 2015 r. oszacowano odsetek chorych z płaskonabłonkowym NDRP kwalifikujących się do II linii terapii po nieskuteczności chemioterapii.

Tabela 28. Liczba chorych kwalifikujących się do II linii terapii

Parametr	I rok	II rok	III rok	Źródło
Liczba chorych z rakiem oskrzela i płuca (C34)	21 338	21 441	21 544	Prognoza liczby chorych w oparciu o dane Krajowego Rejestru Nowotworów
% pacjentów z NDRP		■		Konsensus ekspertów klinicznych w dziedzinie onkologii
% pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP		■		
% chorych z rakiem zaawansowanym		■		
% chorych leczonych za pomocą chemioterapii I linii		■		
% chorych kwalifikujących się do II linii terapii		■		
Liczba chorych kwalifikujących się do II linii terapii	■	■	■	Oszacowanie wnioskodawcy
% pacjentów kwalifikujących się do leczenia niwolumabem		■		Konsensus ekspertów klinicznych w dziedzinie onkologii
Liczba chorych kwalifikujących się do leczenia niwolumabem	762	765	769	Oszacowanie wnioskodawcy

Zgodnie z wyjaśnieniami wnioskodawcy Opdivo (niwolumab) nie jest obecnie refundowany w Polsce, jednak trwa proces refundacyjny we wskazaniu czerniak<sup>3</sup>. W związku z powyższym w całkowitej populacji w jakiej może zostać zastosowana wnioskowana technologia uwzględniono jedynie powyższe wskazanie.

### Koszty

W AWB wnioskodawcy uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne. W AWB przyjęto jednakowe koszty jak oszacowane w ramach analizy ekonomicznej, tj:

- koszt leków;
- koszt podania leków;
- koszt monitorowania leczenia;
- koszt najlepszej terapii wspomagającej;
- koszt opieki końca życia
- koszty leczenia działań niepożądanych.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok	III rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	Min: 571 <b>762</b> Max: 952	Min: 574 <b>765</b> Max: 957	Min: 577 <b>769</b> Max: 961
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	Min: 571 <b>762</b> Max: 952	Min: 574 <b>765</b> Max: 957	Min: 577 <b>769</b> Max: 961

Zgodnie z wyjaśnieniami wnioskodawcy *wszyscy chorzy kwalifikujący się do leczenia niwolumabem otrzymają terapię w ramach programu lekowego w ciągu danego roku analizy*. W wyniku powyższego założenia liczebność populacji w kolejnych latach jest stosunkowo wyrównana.

<sup>3</sup> Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ Opdivo zostało objęte refundacją we wskazaniu czerniak

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)			Perspektywa NFZ (z RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
<b>Scenariusz istniejący</b>						
Koszty wnioskowanego leku	0	0	0	0	0	0
Koszty pozostałe	14 365 341	26 798 999	30 973 444	14 365 341	26 798 999	30 973 444
Koszty sumaryczne	14 365 341	26 798 999	30 973 444	14 365 341	26 798 999	30 973 444
<b>Scenariusz nowy</b>						
Koszty wnioskowanego leku						
Koszty pozostałe						
Koszty sumaryczne	88 682 008	167 409 689	206 717 337	75 170 031	142 635 806	176 388 412
<b>Koszty inkrementalne</b>						
Koszty wnioskowanego leku						
Koszty pozostałe						
Koszty sumaryczne	74 316 667	140 610 689	175 743 893	60 804 691	115 836 807	145 414 968

Z perspektywy NFZ oszacowane wyniki inkrementalne bez uwzględnienia RSS w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej wyniosą 74,3 mln zł w I roku, 140,6 mln zł w II roku i 175,7 mln zł w III roku refundacji, natomiast z uwzględnieniem RSS wyniosą odpowiednio 60,8 ml zł, 115,8 mln zł i 145,4 w pierwszych 3 latach refundacji.

Z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta oszacowane wyniki inkrementalne przy uwzględnieniu RSS wyniosą od 60 797 725 zł w I roku refundacji do 145 498 328 zł w III roku refundacji. Natomiast bez uwzględnienia proponowanego RSS wyniosą inkrementalnie od 74 309 702 zł w I roku refundacji do 175 827 254 zł w III roku refundacji. Szczegółowe informacje znajdują się w rozdz. 3.9 analizy wnioskodawcy.

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 31. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Podana liczebność pacjentów oszacowana została na podstawie danych KRN. Przedstawione dane dotyczące liczebności populacji z rozpoznaniem C34 w danych źródłowych określone zostały jako roczna zachorowalność na wskazanie określone kodem ICD-10 C34.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca przyjął założenie, że wszyscy chorzy kwalifikujący się do leczenia niwolumabem otrzymają terapię w ramach programu lekowego w ciągu danego roku analizy.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	NIE	Dane NFZ dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem C34 wskazują na wyższą liczebność populacji docelowej, a w konsekwencji wyższą sprzedaż wnioskowanego leku.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Zgodnie z oszacowaną wiekością populacji docelowej ilość opakowań zadeklarowana we wniosku tj. 9 000 op. 1 fio ka 4 ml i 3 000 op. 1 fiołka 10 ml w I roku; 17 000 op. 1 fio ka 4 ml i 6 000 op. 1 fiołka 10 ml w II roku analizy jest nie wystarczająca. Określona we wniosku roczna wielkość dostaw, w przypadku objęcia refundacją może okazać się za mała o ok. połowę w stosunku do zapotrzebowania. Należy również podkreślić, iż powyższe oszacowania odniesiono do wielkości populacji wyliczonej przez wnioskodawcę, w związku z niepewnością odnoszącą się do oszacowań populacyjnych zapotrzebowanie może być jeszcze większe.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek finansowany w ramach PL – poziom odpłatności dla świadczeniobiorcy bezpłatny – zgodnie z ust. 1 przedmiotowego art.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której byłyby leki o tej samej nazwie międzynarodowej lub innej nazwie międzynarodowej, ale podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania do niwolumabu. Nie zidentyfikowano również grupy limitowej, w której byłyby leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny do niwolumabu, pomimo odmiennych mechanizmów działania leków.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości, w której testowano scenariusze dotyczące: masy ciała pacjentów, powierzchni ciała pacjentów, kosztów oszacowanych w oparciu o opinie ekspertów.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Podczas prowadzonych prac nad weryfikacją załączonej do wniosku AWB wątpliwości wzbudziły oszacowania populacji docelowej. Przedmiotowe oszacowania wnioskodawcy opart na danych KRN, z których prognozowano liczbę pacjentów na horyzont analizy wpływu na budżet. Z prognoz tych wynika iż liczba chorych z rakiem oskrzela i płuca w latach analizy będzie wynosiła od 21,3 do 21,5 tys. osób. Natomiast liczbę osób kwalifikujących się do terapii oszacowano z uwzględnieniem danych z Konsensusu ekspertów klinicznych w dziedzinie onkologii na poziomie od 762 do 769 osób. Znaczne ograniczenie rozbieżności pomiędzy tymi wartościami wzbudza wątpliwości co do właściwego doszacowania populacji docelowej. Znaczne rozbieżności w zakresie liczebności populacji docelowej wynikają również z oszacowań przedstawionych przez ekspertów, którzy przekazali opinie Agencji, tj. zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej prof. dr hab. med. Macieja Krzakowskiego liczba osób kwalifikujących się do terapii wyniesie 300 osób; natomiast zgodnie z opinią Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej dr n. med. Janusza Rolskiego liczba osób, u których wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda pozytywną decyzję refundacyjną wyniesie powyżej od 1500 do 2000 osób.

Dodatkowo podczas prowadzonej weryfikacji zwrócono uwagę, iż w uwzględnione przez wnioskodawcę dane KRN dotyczyły zachorowalności, a więc nowych przypadków, a nie liczebności całkowitej populacji uwzględniającej średni czas terapii I linii i przeżycie pacjentów, u których zdiagnozowano raka płuca w latach poprzednich.

Tym samym liczebność populacji wskazanej w analizie wnioskodawcy, a zatem i wyniki oszacowań analizy wpływu na budżet należy uznać za mało wiarygodne.



### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach AWB przeprowadził analizę wariantów skrajnych w odniesieniu do oszacowania liczebności populacji docelowej. W poniższej tabeli przedstawiono inkrementalne wyniki obydwu wariantów.

Tabela 32. Wyniki inkrementalne analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, wariant minimalny i maksymalny

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS) [zł]			Perspektywa NFZ (z RSS) [zł]		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
<b>Wariant podstawowy</b>						
Koszty sumaryczne	14 365 341	26 798 999	30 973 444	14 365 341	26 798 999	30 973 444
<b>Wariant minimalny</b>						
Koszty wnioskowanego leku						
Koszty pozostałe						
Koszty sumaryczne	55 737 500	105 458 017	131 807 920	45 603 518	86 877 605	109 061 226
<b>Wariant maksymalny</b>						
Koszty wnioskowanego leku						
Koszty pozostałe						
Koszty sumaryczne	92 895 834	175 763 362	219 679 867	76 005 863	144 796 009	181 768 710

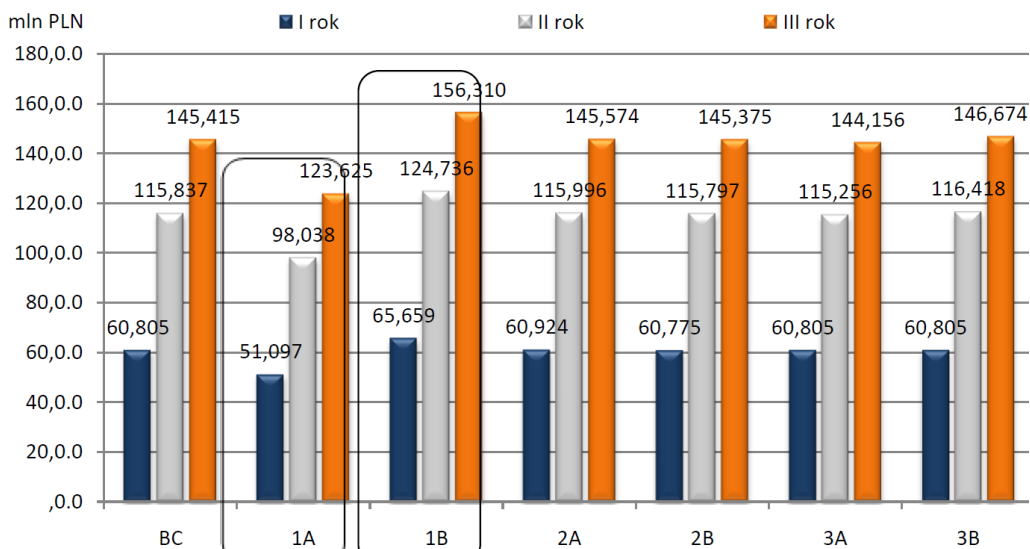
W wariantcie minimalnym AWB bez uwzględnienia RSS podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Opdivo spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 55,7 mln zł w I roku, o 105,5 mln zł w II roku finansowania oraz 131,8 mln zł w III roku finansowania. W porównaniu ze scenariuszem podstawowym AWB następuje wzrost wydatków NFZ o 41,3 mln zł, 78,7 mln zł i 100,9 mln zł w odpowiednio I, II i III roku przyjętego horyzontu czasowego.

W wariantcie minimalnym AWB przy uwzględnieniu RSS podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Opdivo spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 45,6 mln zł w I roku, o 86,9 mln zł w II roku finansowania oraz 109,1 mln zł w III roku finansowania. W porównaniu ze scenariuszem podstawowym AWB następuje wzrost wydatków NFZ o 31,2 mln zł, 60,1 mln zł i 78,1 mln zł w odpowiednio I, II i III roku przyjętego horyzontu czasowego.

W wariantcie maksymalnym AWB bez uwzględnienia RSS podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Opdivo spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 92,9 mln zł w I roku, o 175,8 mln zł w II roku finansowania oraz 219,7 mln zł w III roku finansowania. W porównaniu ze scenariuszem podstawowym AWB następuje wzrost wydatków NFZ o 149,0 mln zł, 78,7 mln zł i 188,7 mln zł w odpowiednio I, II i III roku przyjętego horyzontu czasowego.

W wariantcie maksymalnym AWB przy uwzględnieniu RSS podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Opdivo spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 76,0 mln zł w I roku, o 144,8 mln zł w II roku finansowania oraz 181,8 mln zł w III roku finansowania. W porównaniu ze scenariuszem podstawowym AWB następuje wzrost wydatków NFZ o 61,6 mln zł, 118,0 mln zł i 150,9 mln zł w odpowiednio I, II i III roku przyjętego horyzontu czasowego.

Wykres 2. Wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy z perspektywy NFZ z uwzględnieniem RSS



Największy wpływ na oszacowane dodatkowe obciążenie budżetu miała zmiana średniej masy ciała pacjentów z 65 kg na 70 kg (scenariusz 1b), która to wpływa na wielkość podanej dawki NIVO, w efekcie zwiększając koszt inkrementalny o 8% w stosunku do scenariusza podstawowego.

Natomiast największy wpływ na obniżenie oszacowanego kosztu inkrementalnego miał scenariusz 1a, w którym to uwzględniono średnią masę ciała pacjentów równą 55 kg powodując spadek kosztu inkrementalnego o ok.15%.

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Na podstawie danych otrzymanych od NFZ dotyczących liczebności populacji z rozpoznaniem ICD-10 C34 w poszczególnych latach z okresu 2010-2015, wykonano prognozę liczby chorych z rakiem oskrzela i płuca na lata 2016-2018. Na podstawie przyjętych w analizie wnioskodawcy danych dotyczących odsetka pacjentów z NDRP, postacią płaskonabłonkową, zaawansowaną, kwalifikujących się do leczenia I i II linii oraz do terapii NIVO oszacowano liczbę pacjentów w populacji docelowej.

Tabela 33. Wyniki oszacowania populacji leczonej NIVO w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej

Parametr	I rok	II rok	III rok	Źródło
Liczba chorych z rakiem oskrzela i płuca (C34)	78 429	79 971	81 514	Prognoza na podstawie danych NFZ z lat 2010-2015
Liczba pacjentów z NDRP				Oszacowanie na podstawie odsetków z Konsensusu ekspertów klinicznych w dziedzinie onkologii
Liczba pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP				
Liczba chorych z rakiem zaawansowanym				
Liczba chorych leczonych za pomocą chemioterapii I linii				
Liczba chorych kwalifikujących się do II linii terapii				
Liczba chorych kwalifikujących się do terapii NIVO	2 800	2 855	2 910	Oszacowanie na podstawie zał. wnioskodawcy, iż 70% pacjentów leczonych w II linii leczenia kwalifikuje się do terapii NIVO

Powyższe oszacowanie znacznie odbiega od oszacowania zarówno opinii bezpośrednio przekazanych przez ekspertów klinicznych jak i oszacowań przedstawionych przez wnioskodawcę. W związku z powyższym uznano, że oszacowania te można traktować jedynie poglądowo. Warto jednak zwrócić uwagę, że dane

otrzymane od NFZ obejmują wszystkich pacjentów z rozpoznaniem C34 także tych którzy wykorzystali już wszystkie opcje terapeutyczne, w związku z czym liczba pacjentów kwalifikujących się do terapii może być niższa.

## 6.4. Komentarz Agencji

Podczas przeprowadzonej weryfikacji największą wątpliwość wzbudziły oszacowania populacji docelowej, które w przekazanych opiniach ekspertów przyjęły rozbieżność od 300 do 2 000 osób. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy liczebność ta wynosić będzie od 762 pacjentów w roku I do 769 w roku III ocenianej analizy. Brak znacznego wzrostu populacji w poszczególnych latach analizy względem lat poprzednich wynika z przyjętego przez wnioskodawcę założenia, iż zgodnie *wszyscy chorzy kwalifikujący się do leczenia niwolumabem otrzymają terapię w ramach programu lekowego w ciągu danego roku analizy*, co oznacza przejście rynku już w pierwszym roku analizy i wzrost liczebności populacji wynikający jedynie ze wzrostu zachorowalności. Powyższe założenie jest założeniem konserwatywnym. Zgodnie z przekazanymi przez NFZ danymi liczebność całkowitej populacji z rozpoznaniem C34 wyniosła od 69 499 pacjentów w 2010 r. do 76 998 pacjentów w 2015 r., w związku z powyższym, przy uwzględnieniu odsetków przyjętych przez wnioskodawcę odniesionych do przekazanych danych, liczebność populacji jaka zostanie objęta terapią w ramach wnioskowanego PL wyniesie ok 2 800-2 900 chorych. Dane te wskazują na wysokie ryzyko niedoszacowania populacji docelowej w analizie wnioskodawcy. Należy jednak zauważyć, iż przekazane dane NFZ obejmują wszystkich chorych również tych którzy wykorzystali już wszystkie opcje terapeutyczne. W związku z powyższym, w celu zabezpieczenia wydatków płatnika publicznego na leczenie chorych wnioskowaną technologią medyczną właściwym było by zapewnienie instrumentu dzielenia ryzyka typu cap.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie oparte na założeniu, iż: *urzędowa cena zbytu pierwszego nowego odpowiednika w grupie limitowej nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedynego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* wynikającym z art. 13 pkt. 6 Ustawy refundacyjnej. Założono bowiem, iż w wyniku wprowadzenia odpowiedników dla:

- ✓ adalimumabu (Humira; grupa limitowa 1050.1),
- ✓ cetuksymabu (Erbitux; grupa limitowa 1057.0),
- ✓ etanerceptu (Enbrel; grupa limitowa 1050.2),
- ✓ paliwizumabu (Synagis, grupa limitowa 1073.0),
- ✓ rytuksymabu (MabThera; grupa limitowa 1035.0),
- ✓ trastuzumabu (Herceptin; grupa limitowa 1082.0),

w świetle zapisów powyższego artykułu dojdzie do obniżenia ceny wszystkich leków refundowanych w obrębie grup limitowych *do poziomu ceny wprowadzonego odpowiednika*. Oznacza to co najmniej 25% redukcję obowiązującej ceny urzędowej powyższych leków. Wnioskodawca wyjaśnił, iż *wybór leków wynika ze zbliżającego się terminu wygaśnięcia praw ochrony patentowej dla tych substancji, w związku z czym oszczędności będą generowane częściowo już od 2016 r.*

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki AR względem wyników maksymalnych kosztów inkrementalnych oszacowanych w AWB (uzyskanych w wariantcie bez uwzględnienia RSS w scenariusz maksymalnym). Pozostałe wyniki dostępne są w AR wnioskodawcy w rozdz. 6.

**Tabela 34. Wyniki AR [zł]**

	I rok	II rok	III rok
<b>Oszczędności roczne</b>	172 707 004	172 707 004	172 707 004
<b>Maksymalny wynik AWB</b>	92 895 834	175 763 362	219 679 867

Oszczędności w 3 letnim horyzoncie oszacowano łącznie na 518 mln zł, przy dodatkowym obciążeniu budżetowym związane z finansowaniem NIVO w docelowej populacji chorych w kolejnych 3 latach analizy równym 488 mln zł.

### **Komentarz analityka Agencji:**

Powyższe oszacowania AR pokrywają oszacowane łączne maksymalne wydatki w AWB. Warto jednak zwrócić uwagę, iż oszacowania dla poszczególnych lat już od II roku refundacji nie pokrywają oszacowanych wydatków z AWB.

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Tabela 35. Zestawienie uwag do wybranych zapisów programu lekowego

Zapisy programu	Uwagi
<p>Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia: „Oznaczenie stężenia kreatyniny, mocznika, bilirubiny, fosfatazy zasadowej, dehydrogenazy kwasu mlekowego, sodu, potasu, magnezu, wapnia, aminotransferazy, TSH.”</p>	<p>Zgodnie z wyjaśnieniem wnioskodawcy oznaczenie stężenia dehydrogenazy kwasu mlekowego, magnezu i wapnia nie jest konieczne w przedmiotowym wskazaniu. <i>Przedmiotowe badania opisane były w protokole badania klinicznego CA209-017 jako badania wymagane zarówno podczas kwalifikacji, jak i w czasie monitorowania. 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.</i></p> <p>W ChPL nie podano parametrów laboratoryjnych koniecznych do oznaczenia w ramach monitorowania bezpieczeństwa. Jednak zgodnie z przekazaną opinią prof. dr hab. Macieja Krzakowskiego oznaczenie aktywności dehydrogenazy kwasu mlekowego nie jest konieczne. Pozostałe wskaźniki powinny być uwzględnione z powodu możliwości występowania immunozależnych powikłań leczenia.</p> <p>Natomiast zgodnie z opinią dr n. med. Janusza Rolskiego monitorowanie TSH konieczne jest ze względu na możliwe endokrynopatie na podłożu autoagresji (nadczynności i niedoczynności tarczycy). Monitorowanie elektrolitów konieczne jest w przypadku ewentualnego zapalenia nerek pochodzenia immunologicznego. Z charakterystyki produktu leczniczego wynika, iż bardziej konieczne, biorąc pod uwagę profil toksyczności leku jest monitorowanie poziomu transaminazy, AP, bilirubiny, kreatyniny i morfologii.</p>
<p>Kryteria kwalifikacji: „4. chory leczony radykalnie z udziałem: a) chemioterapii wstępnej (neoadjuwantowej) i/ lub chemioterapii uzupełniającej (adjuwantowej) i/ lub po radiochemioterapii (sekwencyjnej lub jednoczasowej) u którego doszło do progresji choroby w okresie krótszym niż 6 miesięcy od dnia zakończenia leczenia radykalnego lub b) chemioterapii wstępnej (neoadjuwantowej) i/ lub chemioterapii uzupełniającej (adjuwantowej) i/ lub po radiochemioterapii (sekwencyjnej lub jednoczasowej) u którego doszło do progresji choroby w okresie dłuższym niż 6 miesięcy od dnia zakończenia leczenia radykalnego i który otrzymał chemioterapię paliatywną I linii”</p>	<p>Zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej prof. dr hab. Macieja Krzakowskiego zbędny jest zapis uwzględniony w punkcie 4 kryteriów kwalifikacji. Wystarczający jest zapis w punkcie nr 2 (przebyte leczenie paliatywne pierwszej linii – chemioterapia z udziałem pochodnych platyny).</p>
<p>Kryteria kwalifikacji: „13. prawidłowa czynność nerek: a) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy b) klirens kreatyniny większy lub równy 40 ml/min”.</p>	<p>Być może należało by rozważyć oznaczenie jednego z wymienionych parametrów, przy czym należy zauważyć, iż zgodnie z przekazanymi opiniami ekspertów klinicznych klirens kreatyniny jest dokładniejszym wskaźnikiem czynności nerek niż stężenie kreatyniny. Jednakowoż należy również zwrócić uwagę, iż zgodnie z zapisem ChPL <i>Zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego lub zaburzenie czynności nerek: U większości pacjentów występuje bezobjawowe zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy. W przypadku zwiększenia stężenia kreatyniny stopnia 2. lub 3. należy przerwać stosowanie niwolumabu oraz w przypadku zwiększenia stężenia kreatyniny stopnia 4. niwolumab musi być trwale odstawiony. Powyższe wskazuje na istotność parametru stężenie kreatyniny.</i></p> <p>Dodatkowo w części „Badania przy kwalifikacji do leczenia” wymieniono jedynie oznaczenia stężenia kreatyniny nie wymieniono natomiast oznaczenia klirensu kreatyniny.</p>
<p>Kryteria wyłączenia z programu: „6) obniżenie sprawności do stopnia 3-4 (KPS 60-10) wg. WHO lub ECOG”</p>	<p>Należy określić czas trwania pogorszenia stanu chorego.</p>

Zapisy programu	Uwagi
Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia: <i>„Badania wykonywane są przed każdym podaniem leku. Ważność badania – 3 dni do daty podania.”</i>	Zgodnie z protokołem badania CheckMate-017 badania ważne były 5 dni. Ponadto wykonywanie badań przed każdym podaniem leku oznacza, iż m.in. oznaczenie poziomu TSH wykonywane ma być co 2 tyg. natomiast zgodnie z protokołem w trakcie badania poziom TSH oznaczany był co 6 tyg.

Dodatkowo Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej dr n. med. Janusz Rolski zgłosił uwagę, iż należy wprowadzić *ograniczenie wieku pacjentów do 75 roku życia ze względu na brak wystarczających dowodów odnośnie skuteczności leczenia w tej grupie.*

W związku z wątpliwościami Agencji dotyczącymi zasadności uwzględnienia w PL w ramach monitorowania bezpieczeństwa pomiaru wszystkich wymienionych parametrów, wnioskodawca w ramach uzupełnień analiz względem wymagań minimalnych załączył zmodyfikowaną propozycję PL, w którym usunięte zostały oznaczenie stężenia dehydrogenazy kwasu mlekowego, poziomu magnezu i poziomu wapnia.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) we wskazaniu Leczenie miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 14.06.2016 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego nivolumab, Opdivo. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną. W odnalezionej rekomendacji zwraca się głównie uwagę na poprawę przeżycia oraz mniejszą toksyczność. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 36. Rekomendacje refundacyjne dla Opdivo (niwolumab)**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
pCORD (CADTH) 2016	Pacjenci z zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca po progresji lub po chemioterapii	pCORD (pan-Canadian Oncology Drug Review) rekomenduje finansowanie terapii produktem leczniczym Opdivo pod warunkiem osiągnięcia efektywności kosztowej na akceptowalnym poziomie. Zwrócono uwagę korzyści kliniczne jakie niesie za sobą terapia NIVO tj. znaczącą poprawę przeżycia, wyższy odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie, mniejszą toksyczność oraz wyższą jakość życia w porównaniu do DOC. Jednocześnie stwierdzono, iż terapia NIVO jest nieopłacalna kosztowo w stosunku do terapii DOC.



## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 37. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	brak ograniczeń	nie
Belgia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Bułgaria	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Chorwacja	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Cypr	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Dania	100%	brak ograniczeń	nie
Estonia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	100%	brak ograniczeń	nie
Francja	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Grecja</b>	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Hiszpania	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Holandia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Irlandia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Islandia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Litwa</b>	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Łotwa</b>	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	100%	brak ograniczeń	nie
Norwegia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Portugalia</b>	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Rumunia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Słowacja</b>	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowenia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwecja	100%	brak ograniczeń	nie
<b>Węgry</b>	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Wielka Brytania	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Włochy	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy

W powyższej tabeli pogrubioną trzcionką zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita<sup>4</sup>. Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Opdivo jest finansowany w 5 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W żadnym z krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

<sup>4</sup> Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat

(<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tqm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>), data dostępu: 28.06.2016 r. Za „kraje o poziomie produktu krajowego brutto zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej” Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/-15% PKB per capita Polski (Estonia, Łotwa, Litwa, Węgry, Słowacja, Grecja, Portugalia).

## 11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

### 11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 38. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
<p><b>Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej</b></p>	<p>Finansowanie niwolumabu w leczeniu drugiej linii (niepowodzenie wcześniejszej chemioterapii z udziałem jednej z pochodnych platyny) chorych na płaskonabłonkowego raka płuca w stadium zaawansowanym jest uzasadnione na podstawie wyników badania III fazy CheckMate 017.</p> <p>Po stosowaniu niwolumabu – w porównaniu do docetakselu – uzyskano znamienne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wydłużenie czasu przeżycia całkowitego (odpowiednio – 9,2 i 6,0 miesiąca; zmniejszenie ryzyka zgonu o 41%; <math>p &lt; 0,001</math>);</li> <li>• zwiększenie wskaźnika przeżycia 1-rocznego (odpowiednio – 42% i 24%);</li> <li>• wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (odpowiednio – 3,5 i 2,8 miesiąca; zmniejszenie ryzyka progresji o 38%; <math>p &lt; 0,001</math>);</li> <li>• zwiększenie wskaźnika obiektywnych odpowiedzi (odpowiednio – 20% i 9%; <math>p = 0,008</math>);</li> <li>• zmniejszenie częstości niepożądanych działań w stopniu 3. i 4. (odpowiednio – 7% i 55%)</li> </ul>	brak	<p>Finansowanie niwolumabu w leczeniu drugiej linii (niepowodzenie wcześniejszej chemioterapii z udziałem jednej z pochodnych platyny) chorych na płaskonabłonkowego raka płuca w stadium zaawansowanym jest uzasadnione. Obecnie jedynym lekiem zarejestrowanym w drugiej linii leczenia płaskonabłonkowego raka płuca jest docetaksel, którego skuteczność jest mniejsza niż niwolumabu przy gorszej tolerancji.</p>
<p><b>Dr n. med. Rober Kieszko Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuca</b></p>	<p>Niwolumab jest pierwszym lekiem immunoterapeutycznym zarejestrowanym w Europie do leczenia zaawansowanego raka nie drobnokomórkowego płuca. Rejestracja została oparta na wynikach badań CheckMate-063 oraz badania CheckMate-017, w którym wykazano podwojenie odsetka całkowitych przeżyć w stosunku do leczenia paclitaxelem (42% vs 24%) i wykazano 41% redukcję ryzyka zgonu w porównaniu do docetakselu. W badaniu CheckMate-063 szacowany odsetek przeżyć 1-roczych dla niwolumabu wyniósł 41% a mediana przeżyć całkowitych 8,2 miesiąca.</p>	brak	<p>Rak płuca należy do najbardziej rozpowszechnionych nowotworów na świecie. Rak płuca należy do najbardziej agresywnych i opornych na leczenie nowotworów. Dotychczas leczenie zaawansowanego niedrobnokomórkowego (NDRP) płaskonabłonkowego raka płuca miało charakter paliatywny. Niwolumab daje szansę dla znacznej części pacjentów z zaawansowanym rakiem na przejście w długotrwałą fazę przewlekłą czyli częściową remisję/stabilizację wg kryteriów RECIST, czego nigdy na tak długo nie udało się osiągnąć leczeniem chemioterapią drugiego rzutu. Ponadto ten lek charakteryzuje się b. dobrym profilem bezpieczeństwa.</p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
<b>Dr n. med. Janusz Rolski</b> <b>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej</b>	<i>W porównaniu do docetakselu przedłuża przeżycie całkowite o 3 miesiące w przedmiotowej grupie chorych w II rzucie leczenia.</i>	brak	<i>Biorąc pod uwagę wpływ na przeżycie całkowite oraz dużą populację chorych uważam finansowanie technologii za zasadne.</i>

## 11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Nie otrzymano.

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją produktu Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiolka 10 ml, kod EAN 5909991220518, stosowany w leczeniu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuc w ramach PL „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 34)” został przekazany do Agencji dnia 26.04.2016 r. pismem znak PLA.4600.123.2016.PB.A w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345.). Dnia 16.05.2016 r. pismem znak PLA.4600.123.2016.PB przesała korektę zlecenia, wskazując dodatkowy EAN produktu: Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1 fiolka 4 ml, kod EAN 5909991220501.

Produkt leczniczy Opdivo podlegał już wcześniejszej ocenie Agencji w 2015 r. we wskazaniu leczenia czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV u dorosłych (AWA znak AOTM-OT-4351-52/2015), a zakończyła się ona pozytywną rekomendacją Prezesa Agencji. W uzasadnieniu decyzji powoływano się m. in. na wskazując na skuteczność wnioskowanej terapii w terapii zaawansowanego czerniaka.

### Problem zdrowotny

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. W Polsce stanowi przyczynę 31% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 15,9% u kobiet. Główną przyczyną płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuc jest czynne lub bierne narażenie na dym tytoniowy. Płaskonabłonkowy NDRP występuje częściej u mężczyzn, zazwyczaj w dużych oskrzelach (przywnekowo). Często dochodzi do zwężenia światła oskrzela z niedodmą i zmianami zapalnymi w mięszu płucnym. Komórki raka złuszczenia się do światła dróg oddechowych, co umożliwia ich wykrycie w badaniu cytologicznym płwociny.

### Alternatywne technologie medyczne

W AKL wnioskodawcy jako główny komparator dla niwolumabu przyjęto docetaksel. Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej docetaksel jest jedyną opcją terapeutyczną dla pacjentów z postacią płaskonabłonkową.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Analizę skuteczności oparto na wynikach badania ChcekMate 017, na podstawie którego stwierdzono, iż po 12 miesiącach terapia NIVO IS zmniejsza ryzyko zgonu o 41% w porównaniu z terapią DOC. Analogiczne wnioski uzyskano na podstawie wyników dla 18 mies. oraz 24 mies. – NIVO istotnie statystycznie zmniejszył ryzyko wystąpienia zgonu vs DOC o 38%. Mediana przeżycia w grupie NIVO wyniosła 9,2 mies. (95% CI: 7,3; 13,3) a w grupie DOC 6,0 mies. (95% CI: 5,1; 7,3), co wskazuje wydłużenie przeżycia całkowitego po zastosowaniu NIVO o ok 3,2 mies.

### Analiza bezpieczeństwa

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie wyników z randomizowanego badania ChcekMate 017. Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza bezpieczeństwa obejmowała wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku.

Podsumowując wyniki badania klinicznego, istotne statystycznie różnice ( $p < 0,05$ ) pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść NIVO w porównaniu z DOC uzyskano dla następujących punktów końcowych:

- ✓ zdarzenia niepożądane łącznie
- ✓ zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia
- ✓ ciężkie zdarzenia niepożądane
- ✓ ciężkie zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia
- ✓ ciężkie zdarzenia niepożądane 5 stopnia
- ✓ zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.

## Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem przedłożonej przez wnioskodawcę analizy ekonomicznej było określenie opłacalności terapii NIVO finansowanego w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 - C 34)” porównaniu z terapią DOC.

Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują, iż terapia NIVO jest droższa i bardziej skuteczna w stosunku do terapii DOC zarówno przy uwzględnieniu proponowanego RSS jak i bez uwzględnienia. Przy uwzględnieniu RSS ICUR z perspektywy NFZ wyniósł 300 984 zł/QALYG, natomiast bez uwzględnienia proponowanego RSS ICUR z perspektywy NFZ wyniósł 358 269 zł/QALYG. Obie wartości znajdują się powyżej proggu opłacalności kosztowej, o którym mowa w Ustawie o refundacji.

W związku z przedstawieniem randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Wątpliwości wzbudził przyjęty zestaw użyteczności stanów zdrowia, który zaimplementowano do modelu na podstawie wartości z badania ChcekMate 017 skorygowanych o wartości charakterystyczne dla populacji polskiej. Wartości te są znacznie wyższe niż wartości odnalezione w innych publikacjach dotyczących stanów użyteczności w raku płuc. Jednakowoż żadna z odnalezionych publikacji poza badaniem ChcekMate 017 nie odnosiła się do populacji z płaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuc. Dodatkowo ograniczenie wiarygodności analizy stanowi fakt, iż wartości użyteczności z badania są danymi niepublikowanymi.

Wątpliwości związane z wiarygodnością wnioskowania z przedłożonej AE budzi także fakt, iż wyniki badania z okresu maksymalnie 2 lat ekstrapolowano na dożywni horyzont analizy.

## Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem przedłożonej AWB jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Opdivo w leczeniu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuc.

Wyniki tejże analizy wykazały, iż niezależnie od perspektywy w wyniku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla NIVO dojdzie do zwiększenia wydatków płatnika publicznego (koszty inkrementalne w I roku finansowania równe 60,8 (z RSS) i 74,3 mln zł (bez RSS), w II roku równe odpowiednio: 115,8 i 140,6 mln zł, w III roku: 145,4 i 175,7 mln zł). Źródłem ponoszonych kosztów była przede wszystkim refundacja wnioskowanego leku.

Główne ograniczenie wiarygodności wnioskowania z przedłożonej wraz z wnioskiem AWB jest niepewność oszacowania populacji. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym będzie to od 762 do 769 pacjentów. Zgodnie z opiniami przekazanymi przez ekspertów klinicznych może to być od 300 do 2000 osób. Natomiast oszacowania na podstawie danych NFZ dotyczących liczby pacjentów z rozpoznaniem C34 w poszczególnych latach wskazują, iż liczebność populacji może sięgać 2 910 osób, przy czym oszacowania te obarczone są niepewnością, która wynika z faktu iż dane NFZ obejmują wszystkich pacjentów, również tych którzy wykorzystali już wszystkie dostępne linie leczenia. W związku ze wskazaną powyżej niepewnością oraz ryzykiem niedoszacowania populacji docelowej, właściwym było by zapewnienie instrumentu dzielenia ryzyka typu cap w celu zabezpieczenia wydatków płatnika publicznego na leczenie chorych wnioskowaną technologią medyczną.

## Uwagi do zapisów programu lekowego

Eksperci, od których Agencja otrzymała opinie wskazali następujące zagadnienia:

- Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej prof. dr hab. Maciej Krzakowski: *zbędny jest zapis umieszczony w punkcie nr 4 kryteriów kwalifikacji. Wystarczający jest zapis w punkcie nr 2 (przebyte leczenie paliatywne pierwszej linii – chemioterapia z udziałem pochodnych platyny).*
- Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc dr n. med. Robert Kieszko: *Złączony projekt nie odbiega od poprzednich zatwierdzonych programów lekowych poza uwzględnieniem chorób autoimmunologicznych jako wykluczających z programu i poza zaleceniem monitorowania bezpieczeństwa w zakresie określonych parametrów badań laboratoryjnych.*
- Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej dr n. med. Janusz Rolski: ograniczenie wieku pacjentów do 75 roku życia ze względu na brak wystarczających dowodów odnośnie skuteczności leczenia w tej grupie.

Uwagi analityków Agencji dot. zapisów wnioskowanego PL:

- Z badań wykonywanych w ramach monitorowania należy usunąć zapis o oznaczaniu stężenia dehydrogenazy kwasu mlekowego
- Należy rozważyć wydłużenie ważności badań wykonywanych w ramach monitorowania PL z 3 do 5 dni.
- Należy również rozważyć zasadność oznaczania poziomu TSH przed każdym podaniem leku tj. co 2 tyg., podczas badania klinicznego oznaczenie poziomu TSH wykonywane było co 6 tyg.

#### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną. W rekomendacji zwrócono uwagę na znaczącą poprawę przeżycia, wyższy odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie, mniejszą toksyczność oraz wyższą jakość życia w porównaniu do DOC, jednocześnie zwracając uwagę na brak efektywności kosztowej.

#### **Uwagi dodatkowe**

Obecnie trwają również badania nad stosowaniem produktu leczniczego Opdivo we wskazaniu leczenie niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuc.



## 13. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

Brahmer 2015  
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, Baudelet 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

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

NCCN 2016  
National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guideline). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 1.2016

NICE 2011  
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Lung cancer. The diagnosis and treatment of lung cancer. Issued: April 2011. NICE clinical guideline 121.

ESMO 2014  
Reck M, Papat S, Reinmuth N, De Ruyscher D, Kerr KM, Peters S; ESMO Guidelines Working Group. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014 Sep;25 Suppl 3:iii27-39.

ASCO 2015  
Bezjak A, Temin S, Franklin G, Giaccone G, Govindan R, Johnson ML, Rimner A, Schneider BJ, Strawn J, Azzoli CG. Definitive and Adjuvant Radiotherapy in Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2015 Jun 20;33(18):2100-5.

ASCO 2015  
Masters GA, Temin S, Azzoli CG, Giaccone G, Baker S Jr, Brahmer JR, Ellis PM, Gajra A, Rackear N, Schiller JH, Smith TJ, Strawn JR, Trent D, Johnson DH. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2015 Aug 31. pii: JCO.2015.62.1342.

CCO 2012  
Members of the Lung Cancer Disease Site Group. Postoperative adjuvant radiation therapy in stage II or IIIA completely resected non-small cell lung cancer Okawara G, Tey R, reviewers. Toronto, ON: Cancer Care Ontario; 2012 Sep [Endorsed 2012 Sep 21]. Program in Evidence-based Care Evidence-Based Series No.: 7-1-1 Version 2

CCO 2002  
Members of the Lung Cancer Disease Site Group. Use of preoperative chemotherapy with or without postoperative radiotherapy in technically resectable stage IIIA non-small cell lung cancer. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2002 Apr [Endorsed 2012 Oct]. Program in Evidence-based Care Practice Guideline Report No.: 7-4 Version 2.

pCORD (CADTH) 2016  
Final Recommendation for Nivolumab (Opdivo) for Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer pERC Meeting: 17, 2016; pERC Recommendation Meeting: May 19, 2016

Nafees 2008  
Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2008 Oct 21;6:84.

Marti 2013  
Martí SG, Colantonio L, Bardach A, Galante J, Lopez A, Caporale J, Knerer G, Gomez JA, Augustovski F, Pichon-Riviere A. A cost-effectiveness analysis of a 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in children in six Latin American countries. *Cost Eff Resour Alloc*. 2013

Carlson 2008  
Carlson JJ, Reyes C, Oestreicher N, Lubeck D, Ramsey SD, Veenstra DL. Comparative clinical and economic outcomes of treatments for refractory non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer*. 2008 Sep;61(3):405-15

Araujo 2008  
Araújo A, Parente B, Sotto-Mayor R, Teixeira E, Almodovar T, Barata F, Queiroga H, Pereira C, Pereira H, Negreiro F, Silva C. An economic analysis of erlotinib, docetaxel, pemetrexed and best supportive care as second or third line treatment of non-small cell lung cancer. *Rev Port Pneumol*. 2008 Nov-Dec;14(6):803-27

Doyle 2008  
Lloyd A, van Hanswijck de Jonge P, Doyle S, Cornes P. Health state utility scores for cancer-related anemia through societal and patient valuations. *Value Health*. 2008 Dec;11(7):1178-85.

Grutters 2010  
Grutters JP, Joore MA, Wiegman EM, Langendijk JA, de Ruyscher D, Hochstenbag M, Botterweck A, Lambin P, Pijls-Johannesma M. Health-related quality of life in patients surviving non-small cell lung cancer. *Thorax*. 2010 Oct;65(10):903-7.

Lewis 2010  
Lewis G, Peake M, Aultman R, Gyldmark M, Morlotti L, Creeden J, de la Orden M. Cost-effectiveness of erlotinib versus docetaxel for second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer in the United Kingdom. *J Int Med Res*. 2010 Jan-Feb;38(1):9-21.

Nafees 2008  
Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2008 Oct 21;6:84.

### Pozostałe publikacje



ChPL Lek Opdivo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo (05.2016)
ChPL Lek Docetaxel Kabi	Charakterystyka Produktu Leczniczego Docetaxel Kabi (01.2016)
Szczeklik 2015	Jassem J. Nowotwory płuca i opłucnej. W: Gajewski P. red. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2015. Kraków: Medycyna Praktyczna 2015
KRN 2013	Krajowy Rejestr Nowotworów, Joanna Didkowska, Urszula Wojciechowska, Nowotwory złośliwe w Polsce w 2013 roku. Warszawa 2015

## 14. Załączniki

Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Opdivo stosowanego w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuc o typie płaskonabłonkowym, [REDACTED], Warszawa 2015

Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Opdivo stosowanego w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuc o typie płaskonabłonkowym, [REDACTED], Warszawa 2015

Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku dla leku Opdivo stosowanego w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuc o typie płaskonabłonkowym, [REDACTED], Warszawa 2015

Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku dla leku Opdivo stosowanego w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuc o typie płaskonabłonkowym, [REDACTED], Warszawa 2015

Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku dla leku Opdivo stosowanego w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuc o typie płaskonabłonkowym, [REDACTED], Warszawa 2015

Zał. 6. Streszczenie analiz HTA dla leku Opdivo, Warszawa 2015

Zał. 7. Aneks do analiz HTA dla leku Opdivo, Warszawa 2016 [REDACTED], zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia PLA.4600.77.2016.4.BR