



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej
ceny zbytu produktów leczniczych Opdivo (niwolumab)
w ramach programu lekowego: „Leczenie
niedrobnokomórkowego raka płuca
o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem
niwolumabu (ICD-10 - C 34)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4351.2.2017

Data ukończenia: 31 marca 2017 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.

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
ACTH	hormon adrenokortykotropowy (kortykotropina)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AIC	kryterium informacyjne Aka ka (ang. <i>Akaike's Information Criterion</i>)
AKL	analiza kliniczna
APD	analiza problemu decyzyjnego
AR	analiza racjonalizacyjna
AW	analiza wnioskodawcy
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB/BIA	analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
bd	brak danych
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. <i>Bayes Information Criterion</i>)
BSC	najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. <i>Best Supportive Care</i>)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>Confidence Interval</i>)
CR	całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>Complete Response</i>)
CZN	cena zbytu netto
DOC	docetaksel
DP	progresja choroby (ang. <i>Disease Progression</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IS	wynik istotny statystycznie (ang. <i>Statistically Significant</i>)
ITT	analiza zgodna z intencją leczenia (ang. <i>Intention To Treat Analysis</i>)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KPS	skala Karnofsky'ego
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LCSS	skala objawów raka płuca (ang. <i>Lung Cancer Symptom Scale</i>)
LDH	dehydrogenaza mleczanowa (ang. <i>Lactate Dehydrogenase</i>)
Lek	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.)
MID	minimalna istotna klinicznie różnica (ang. <i>Minimally Important Difference</i>)
mITT	zmodyfikowana populacja zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>Modified Intention To Treat</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia

n	liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	liczebność grupy
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics Ireland</i>
nd	nie dotyczy
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIVO	niwolumab
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>Number Needed To Harm</i>)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>Number Needed To Treat</i>)
NS	wynik nieistotny statystycznie (ang. <i>Statistically Insignificant</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>Odds Ratio</i>)
ORR	ogólna odpowiedź na leczenie (ang. <i>Overall Response Rate</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>Overall Survival</i>)
PD	progresja choroby (ang. <i>Progressed Disease</i>)
PET	pozytonowa tomografia emisyjna
PF	stan bez progresji choroby (ang. <i>Progression-Free</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>Progression Free Survival</i>)
PICO	schemat: Populacja, Interwencja, Komparator, Efekty zdrowotne (ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy
PO	poziom odpłatności
PR	częściowa odpowiedź na leczenie (ang. <i>Partial Response</i>)
PRO	punkty końcowe oceniane przez pacjenta (ang. <i>Patient Reported Outcomes</i>)
RB	korzyść względna (ang. <i>Relative Benefit</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>Randomized Clinical Trial</i>)
RD	bezwzględna różnica ryzyka (ang. <i>Risk Difference</i>)
RM/MR	rezonans magnetyczny
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	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)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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)
RP/RK	Rada Przejrzystości/Rada Konsultacyjna
RR	ryzyko względne (ang. <i>Relative Risk, Risk Ratio</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
SD	choroba stabilna (ang. <i>Stable Disease</i>)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

TK	tomografia komputerowa
TKI	inh bitory receptorowe kinaz tyrozynowych (ang. <i>Tyrosine-kinase inhibitor</i>)
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536)
Ustawa o świadczeniach	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.)
VEGF	czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
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	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.1. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	22
3.2. Problem zdrowotny	23
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	29
3.4. Rekomendowane i stosowane technologie medyczne	31
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	31
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	33
3.5. Refundowane technologie medyczne	33
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	36
4. Ocena analizy klinicznej	38
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	38
4.1.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	38
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	38
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	39
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	39
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	44
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	46
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	47
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	47
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności i jakości życia	47
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	57
4.2.1.3. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	62
4.3. Komentarz Agencji	67

5. Ocena analizy ekonomicznej	69
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	69
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	69
5.1.2. Dane wejściowe do modelu.....	70
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	73
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej.....	73
5.2.2. Wyniki analizy progowej.....	73
5.2.3. Wyniki analizy progowej.....	73
5.2.4. Wyniki analiz wrażliwości.....	73
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	75
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy.....	76
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu.....	79
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej.....	80
5.3.4. Obliczenia własne Agencji.....	80
5.4. Komentarz Agencji.....	81
6. Ocena analizy wpływu na budżet	82
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.....	82
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy.....	82
6.1.2. Dane wejściowe do modelu.....	83
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.....	84
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.....	84
6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy.....	85
6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości.....	86
6.3.3. Obliczenia własne Agencji.....	86
6.4. Komentarz Agencji.....	86
7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	87
8. Uwagi do zapisów programu lekowego	88
9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych	90
10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach	92
11. Opinie ekspertów klinicznych	93
12. Kluczowe informacje i wnioski	94
13. Źródła	98
14. Załączniki	100

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 23.02.2017 r.
przekazującego kopię wniosków wraz z analizami PLR.4600.1676.2016.2.MKR

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkty lecznicze:
 - 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:
w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy 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 (niwolumab) 10 mg/ml, 1 fiolka 10 ml, kod EAN 5909991220518 – [REDACTED]
- Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, 1 fiolka 4 ml, kod EAN 5909991220501 – [REDACTED]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

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 23 stycznia 2017 r. (data wpływu do AOTMiT 24 stycznia 2017 r.), znak PLR.4600.1676.2016.2.MKR, 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 2016 r., poz. 1536) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych **Opdivo (niwolumab)** w ramach programu lekowego „**Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 - C 34)**”.

Analizy załączone do wniosków nie spełniały wymagań zawartych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych, o czym wnioskodawca, do wiadomości Ministra Zdrowia, został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 2 lutego 2017 r., znak OT.4351.2.2017.AZa.2. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 22 lutego 2017 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Ostatecznie zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. Niwolumab (Opdivo) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy. ██████████ ██████████ HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k., Warszawa, wrzesień 2016 r.,
- Analiza kliniczna. Niwolumab (Opdivo) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy. ██████████ ██████████ HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k., Warszawa, wrzesień 2016 r.,
- Analiza ekonomiczna. Niwolumab (Opdivo) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy. ██████████ ██████████ HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k., Warszawa, wrzesień 2016 r.,
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Niwolumab (Opdivo) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy. ██████████ ██████████ HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k., Warszawa, wrzesień 2016 r.,
- Analiza racjonalizacyjna. Niwolumab (Opdivo) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy. ██████████ ██████████ HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k., Warszawa, wrzesień 2016 r.,
- Uzupełnienie analiz HTA względem wymagań minimalnych. Niwolumab (Opdivo) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy. ██████████ ██████████ HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k., Warszawa, luty 2017 r.

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 ocenianych produktów leczniczych

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> 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 fio ka 4 ml, kod EAN 5909991220501
Kod ATC	L01XC17 – leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
Substancja czynna	niwolumab
Wnioskowane wskazanie	<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.
Dawkowanie	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.
Droga podania	Podanie dożylnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	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 m środowisku 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 syngenicznych zablokowanie aktywności receptora PD-1 powodowało zmniejszenie wzrostu guza.

[Źródło: ChPL Opdivo]

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanych produktów leczniczych

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Pierwsze: 19.06.2015 r., we wnioskowanym wskazaniu: 04.04.2016 r.
Status leku sierocego	NIE
Symbol czarnego trójkąta	TAK

[Źródło: ChPL Opdivo, Opdivo EMA]

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) wydała pozwolenie na dopuszczenie na terenie USA niwolumabu (produkty lecznicze Opdivo) do obrotu we wnioskowanym wskazaniu 9 października 2015 r.

Źródło: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm466413.htm>

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkty lecznicze Opdivo (niwolumab) były już oceniane przez Agencję, jednak we wskazaniach innych niż wnioskowane:

- leczenie raka nerki¹ – w 2016 r.
- leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym² – w 2016 r.
- leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV³ – w 2015 r.

Rekomendacje były negatywne w przypadku raka nerki oraz NDRP o typie płaskonabłonkowym, a rekomendacja w sprawie czerniaka skóry lub błon śluzowych była pozytywna.

Od 1 lipca 2016 r. niwolumab (Opdivo) jest refundowany w Polsce w ramach grupy limitowej 1144.0, *Niwolumab* w ramach programu lekowego B.59. „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)”.

Niwolumab (Opdivo) aktualnie nie jest refundowany w leczeniu NDRP.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Opdivo (niwolumab), 1 fio ka 10 ml, kod EAN 5909991220518 – [REDACTED]
	Opdivo (niwolumab), 1 fio ka 4 ml, kod EAN 5909991220501 – [REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Odrębna istniejąca grupa 1144.0, <i>Niwolumab</i>
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

[Źródło: wnioski refundacyjne]

3.1.2.1. Wnioskowane wskazanie

Niwolumab jest wnioskowany do stosowania w leczeniu raka płuca w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 - C 34)”. Aktualnie w leczeniu NDRP są refundowane 4 substancje czynne (pemetreksed, gefitynib, erlotynib, kryzotynib) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” oraz 1 substancja czynna (afatynib) w ramach programu „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu (ICD-10 C 34)”.

W tabeli poniżej przedstawiono zapisy aktualnie funkcjonującego programu odnośnie terapii powyżej I linii leczenia oraz wnioskowanego dla niwolumabu. Natomiast w związku z faktem, iż afatynib może być stosowany w programie lekowym tylko w przypadku „braku wcześniejszego leczenia farmakologicznego”, nie jest on

¹ <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4740-186-2016-zlc> (data dostępu 20.02.2017 r.)

² <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4573-107-2016-zlc> (data dostępu 20.02. 2017 r.)

³ <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4222-155-2015-zlc> (data dostępu 20.02. 2017 r.)

potencjalnym komparatorem dla niwolumabu (który może być stosowany wyłącznie po przebytej paliatywnej chemioterapii wielolekowej I linii opartej na pochodnych platyny) i nie będzie uwzględniony w tabeli poniżej.

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie – porównanie zapisów aktualnie obowiązującego programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” oraz wnioskowanego uzgodnionego programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 - C 34)”

Lp.	niwolumab	gefitynib	erlotynib	pemetreksed	kryzotynib
	„Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 - C 34)”	„Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”	„Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”	„Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”	„Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”
		Część: Druga linia leczenia	Część: Druga linia leczenia	Część: Druga linia leczenia	Część: Druga lub trzecia linia leczenia
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego					
1	1. rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy	rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne raka gruczołowego (wraz z podtypami) lub raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wie kokomórkowego lub raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (ang. not otherwise specified, NOS)		rozpoznanie gruczolakoraka, wielkomórkowego raka płuca lub nowotworu z przewagą wymienionych typów histologicznych	rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne gruczolakoraka płuca lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą tkanki gruczolakoraka
2	2. przebyta paliatywna chemioterapia wielolekowa I linii oparta na pochođnych platyny	stosowanie wcześniej wielolekowej chemioterapii z udziałem pochođnych platyny (w przypadku chorych powyżej 70. roku życia – wcześniejsza monoterapia) – wymagany okres od zakończenia chemioterapii przynajmniej 4 tygodnie	wcześniejsze zastosowanie wielolekowej chemioterapii z udziałem pochođnych platyny (w przypadku chorych powyżej 70. roku życia – wcześniejsza monoterapia)	wcześniejsze zastosowanie wielolekowej chemioterapii z udziałem pochođnych platyny (w przypadku pacjentów w wieku powyżej 70 roku życia - wcześniejsza monoterapia lekiem innym niż pochodna platyny)	–
		potwierdzenie progresji choroby po wcześniejszej chemioterapii (przynajmniej jedna linia leczenia)	okres od zakończenia wcześniejszej chemioterapii co najmniej 3-4 tygodnie	progresja choroby po wcześniejszej chemioterapii obejmującej co najmniej jedną linię leczenia	potwierdzenie progresji choroby po uprzednim leczeniu systemowym (chemioterapia wielolekowa z udziałem pochođnej platyny lub monoterapia)
		–	–	potwierdzenie odpowiedzi na leczenie lub stabilizacji choroby po zastosowaniu wcześniejszej chemioterapii (czas trwania odpowiedzi na leczenie lub stabilizacji choroby musi wynosić co najmniej 3 miesiące)	–
	–	zaawansowanie miejscowe (stopień III – z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV)		zaawansowanie kliniczne w stopniach IIIB (z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii lub radioterapii) albo IV	rozpoznanie wymienionego nowotworu w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia na podstawie badań obrazowych
	–	potwierdzenie obecności mutacji aktywującej w	potwierdzona mutacja aktywująca genu EGFR	–	potwierdzenie rearanżacji w genie ALK na podstawie badania metodą

		genie EGFR kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR)			fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH) z wykorzystaniem zwalidowanego testu, po uprzednim potwierdzeniu braku mutacji somatycznych w genie EGFR
3	3. brak wcześniejszego leczenia za pomocą przeciwciał monoklonalnych anty PD-1	wykluczenie uprzedniego stosowania inh bitorów kinazy tyrozynowej EGFR	-	-	-
4	4. ustąpienie wszystkich klinicznie istotnych działań niepożądanych wcześniejszego leczenia	wykluczenie obecności istotnych klinicznie niepożądanych działań wcześniejszej chemioterapii z wyjątkiem wyłysienia	nieobecność działań niepożądanych po wcześniejszej chemioterapii z wyjątkiem wyłysienia		wszkie działania niepożądane po wcześniejszej terapii muszą zostać wyleczone do co najmniej 1. stopnia nasilenia (z wyjątkiem wyłysienia)
5	5. zmiany nowotworowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według kryteriów aktualnej wersji RECIST	zmiany nowotworowe możliwe do zmierzenia według kryteriów RECIST 1.1 lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych	zmiany nowotworowe możliwe do zmierzenia zmiany nowotworowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według RECIST 1.1	zmiany nowotworowe możliwe do zmierzenia	
	-	-	w przypadku pojedynczej zmiany – umiejscowienie poza obszarem wcześniejszego napromieniania		-
6	6. brak przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz objawów neurologicznych i konieczności zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu	brak przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz bez objawów neurologicznych i bez konieczności zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu		brak przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym pierwotnie albo po zastosowaniu wcześniejszego leczenia miejscowego oraz nieobecność objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego, a także stała lub zmniejszana dawka kortykosteroidów przez ostatnie 4 tygodnie w przypadku konieczności ich stosowania	wykluczenie przerzutów w mózgu z wyjątkiem chorych z przerzutami w mózgu, u których zastosowano odpowiednie leczenie miejscowe (leczenie chirurgiczne lub/i radioterapia) i uzyskany stan neurologiczny jest stabilny (w tym – nie ma konieczności stosowania kortykosteroidów)
7	7. wiek powyżej 18 roku życia	wiek powyżej 18 roku życia	wiek powyżej 18 roku życia	wiek powyżej 18 roku życia	wiek powyżej 18 roku życia
8	8. stan sprawności według kryteriów ECOG w stopniu 0-1	sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów WHO lub ECOG	sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG		sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG
9	9. wyniki badań laboratoryjnych: a) liczba leukocytów $\geq 2000/\mu\text{L}$, b) liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1000/\mu\text{L}$, c) liczba płytek $\geq 75\ 000/\mu\text{L}$, d) stężenie hemoglobiny $\geq 9\ \text{g/dL}$ lub $\geq 5,6\ \text{mmol/L}$,	prawidłowa czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego		prawidłowa czynność układu krwiotwórczego: a) liczba granulocytów większa lub równa $1500/\text{mm}^3$, b) liczba trombocytów większa lub równa $100\ 000/\text{mm}^3$	

	e) stężenie kreatyniny w surowicy $\leq 1,5 \times$ GGN,	potwierdzenie prawidłowej czynności nerek (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy)	<p>prawidłowa czynność nerek:</p> <p>a) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy, b) klirens kreatyniny większy lub równy 45 ml/min</p>		
	f) aktywność AST/ALT $\leq 3 \times$ GGN (w przypadku obecności przerzutów w wątrobie $\leq 5 \times$ GGN),	<p>prawidłowa czynność wątroby:</p> <p>b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 3-krotnie górnej granicy normy lub nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy w przypadku wzrostu związanego z przerzutami w wątrobie</p>		<p>potwierdzenie prawidłowej czynności wątroby:</p> <p>b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 2,5-krotnie górnej granicy normy lub nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy w przypadku wzrostu związanego z przerzutami w wątrobie</p>	
	g) stężenie bilirubiny całkowitej $\leq 1,5 \times$ GGN lub bilirubiny bezpośredniej \leq GGN u pacjentów z poziomem bilirubiny całkowitej $> 1,5 \times$ GGN	<p>prawidłowa czynność wątroby:</p> <p>a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy</p>			
10	wykluczenie ciąży lub karmienia piersią u pacjentek	brak przeciwwskazań do stosowania leku (nadwrażliwość na lek, ciąża, karmienie piersią, inne określone w ChPL)			
11	do programu nie mogą być kwalifikowani chorzy z śródmiąższową chorobą płuc w fazie objawowej	-	-	-	-
12	nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu I, niedoczynności tarczycy	wykluczenie obecności istotnych klinicznie chorób współwystępujących (szczególnie – niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niestabilna choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku, komorowe zaburzenia rytmu wymagające leczenia)			
	-	wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym	-	-	-
	-	wykluczone stosowanie jednoczesnej chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie	brak przeciwwskazań do stosowania deksametazonu oraz - kwasu foliowego i witaminy B12		-

	Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.	Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.	Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.	Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.	Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.
Określenie czasu leczenia w programie					
Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu chorego z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie: 1) z zasadami terapii określonymi w ust. poniżej oraz 2) z kryteriami wyłączenia z programu				
	Stosowanie gefitynibu i erlotynibu w ramach pierwszej i drugiej linii leczenia jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych.	Stosowanie pemetreksedu: 1) 4 cykle - w sytuacjach innych niż opisane w pkt 2 (poniżej); 2) 6 cykli - w przypadku stwierdzenia: a) odpowiedzi całkowitej lub b) odpowiedzi częściowej lub c) odpowiedzi większego stopnia, tj. odpowiedzi całkowitej po wcześniejszej odpowiedzi częściowej lub odpowiedzi częściowej po wcześniejszej stabilizacji choroby w kolejnych badaniach po drugim oraz czwartym cyklu leczenia. Stosowanie pemetreksedu może być krótsze w przypadku wystąpienia poważnych działań niepożądanych.		Stosowanie kryzotyribu jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych.	
	W czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej): 1) przed leczeniem - nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku; 2) w czasie leczenia - co 2 cykle leczenia - ważność badania - 14 dni.	W czasie leczenia konieczne jest trzykrotne wykonanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej): 1) przed leczeniem - nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku; 2) w połowie leczenia - po drugim cyklu; 3) po zakończeniu leczenia - po czwartym cyklu oraz nie później niż 28 dni po podaniu ostatniej dawki leku.		W czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej): 1) przed leczeniem – nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku; 2) w czasie leczenia – co 8 tygodni.	
	-	W przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie i kontynuacji chemioterapii do 6 cykli należy wykonać dodatkowe badania obrazowe po szóstym cyklu oraz nie później niż 28 dni po podaniu ostatniej dawki leku.		-	

		<p>Badania obrazowe obejmują ocenę:</p> <p>1) zmiany pierwotnej:</p> <p>a) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub</p> <p>b) badanie RTG klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej przez prawidłowo upowietrzony miąższ płucny;</p> <p>2) obecnych zmian przerzutowych - w zależności od sytuacji klinicznej i lokalizacji badanie tomografii komputerowej lub inne badania obrazowe (USG, rezonans magnetyczny, scyntygrafia i inne) pozwalające na pomiar zmian mierzalnych.</p> <p>Badania obrazowe w trakcie leczenia powinny obejmować ocenę zmian mierzalnych, które zostały opisane przed rozpoczęciem leczenia.</p> <p>Jeżeli pierwotny guz płuca nie istnieje (stan po resekcji płuca, nowotwór płuca bez ogniska pierwotnego), konieczne jest wykazanie w badaniach obrazowych przerzutowych zmian mierzalnych lub policzalnych zmian niemierzalnych.</p> <p>Ocenę wyniku leczenia (odpowieź) należy wykonywać według kryteriów skali RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors).</p>		
		-	Przed rozpoczęciem leczenia konieczne jest wykonanie badania morfologii krwi i badań biochemicznych, a przed kolejnymi cyklami leczenia należy powtarzać badanie morfologii krwi.	-
Kryteria czasowego zawieszenia leczenia niwolumabem				
1	zapalenie płuc w stopniu 2			
2	biegunka lub zapalenie jelita grubego w stopniu 2 lub 3			
3	wzrost stężenia AST lub ALT więcej niż 3x i mniej niż 5x w stosunku do górnej granicy normy lub wzrost stężenia całkowitej bilirubiny więcej niż 1,5x i mniej niż 3x w stosunku do górnej granicy normy			
4	wzrost stężenia kreatyniny więcej niż 1,5x i mniej niż 6x w stosunku do górnej granicy normy lub wzrost więcej niż 1,5x w stosunku do wartości początkowych			
5	inne ciężkie lub w stopniu 3 działania niepożądane			
	Można wznowić podawanie niwolumabu w przypadku całkowitego ustąpienia działania niepożądanego lub zmniejszenia stopnia nasilenia do stopnia 1			
Kryteria wyłączenia z programu				
	progresja choroby	progresja choroby oceniona według kryteriów skali RECIST 1.1:		progresja choroby:
1	-	<p>a) powiększenie się istniejących zmian o przynajmniej 20% lub</p> <p>b) pojawienie się przynajmniej jednej nowej zmiany</p> <p>- potwierdzona w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;</p>		

	–	–	z wyjątkiem nowych zmian w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). U chorych z progresją w obrębie OUN dopuszcza się kontynuację leczenia kryzotynibem w skojarzeniu z radioterapią
2	nadwrażliwość na lek lub na substancję pomocniczą		
3	wystąpienie klinicznie istotnej toksyczności leczenia stopnia 4 (z wyjątkiem endokrynopatii kontrolowanych suplementacją hormonalną) lub wystąpienie przynajmniej jednego niepożądanego działania będącego bezpośrednim zagrożeniem życia według kryteriów CTC (ang. Common Toxicity Criteria)	nawracająca lub nieakceptowalna toksyczność związana z leczeniem 3 lub 4 stopnia według kryteriów CTC (Common Toxicity Criteria). Wznowienie leczenia jest uwarunkowane ustąpieniem objawów toksyczności lub zmniejszeniem stopnia nasilenia do CTC stopień I lub II)	
4	objawy toksyczności związane z leczeniem, które nie ulegają poprawie do stopnia 0-1 w ciągu 12 tygodni od podania ostatniej dawki	wystąpienie klinicznie istotnej toksyczności leczenia lub wystąpienie przynajmniej jednego niepożądanego działania będącego zagrożeniem życia według kryteriów CTC (Common Toxicity Criteria)	
5	trwałe i istotne pogorszenie jakości życia według oceny lekarza lub pacjenta	pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza	
6	wystąpienia zapalenia narządowego o tle autoimmunologicznym: a) zapalenie płuc w stopniu 3 lub 4 b) zapalenie jelita grubego w stopniu 4 c) zapalenie wątroby w stopniu 3 lub 4 (wzrost stężenia AST lub ALT więcej niż 5 x w stosunku do górnej granicy normy lub wzrost stężenia całkowitej bilirubiny więcej niż 3 x w stosunku do górnej granicy normy) d) zapalenie nerek lub zaburzenia czynności nerek w stopniu 4 (wzrost stężenia kreatyniny więcej niż 6 x w stosunku do górnej granicy normy) e) endokrynopatie: niedoczynność tarczycy stopnia 4, nadczynność tarczycy stopnia 4, niedoczynność przysadki stopnia 4, niewydolność kory nadnerczy stopnia 3. lub 4. cukrzyca stopnia 4, f) wysypka w stopniu 4 g) działania niepożądane stopnia 4 lub nawracające stopnia 3 lub utrzymujące	–	

	się działania niepożądane o podłożu immunologicznym w stopniu 2. lub 3. które nie uległy zmniejszeniu pomimo modyfikacji leczenia		
7	brak możliwości zmniejszenia dawek kortykosteroidów stosowanych z powodu leczenia działań niepożądanych do dawki ≤ 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego leku steroidowego w ciągu 12 tygodni		–
8	kobiety w wieku rozrodczym, które nie chcą lub nie są w stanie stosować dopuszczalnej metody antykoncepcji w celu uniknięcia ciąży przez cały okres leczenia oraz przez 4 miesiące po jego zakończeniu		–
9	kobiety w ciąży lub karmiące piersią		–
	–	pogorszenie stanu pacjenta w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym	
	–	obniżenie sprawności do stopnia 2-4 według kryteriów WHO lub ECOG	obniżenie sprawności do stopnia 3-4 według kryteriów WHO lub ECOG
	–	przerwa w przyjmowaniu erlotynibu lub gefitynibu dłuższa niż trzy tygodnie, która została spowodowana niepożądanym działaniem leczenia	–
	–	rezygnacja pacjenta - wycofanie zgody na udział w programie	
Badania przy kwalifikacji do leczenia			
1	histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie rozpoznania raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy	histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie określonego typu niedrobnokomórkowego raka płuca zgodnie z kryteriami włączenia	
2	badanie przedmiotowe		–
3	ocena sprawności w skali ECOG		–
4	pomiar masy ciała		–
	–	ocena obecności aktywującej mutacji genu EGFR	– potwierdzona wcześniej rearanżacja w genie ALK metodą fluoroscencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH) z wykorzystaniem zwalidowanego testu – oznaczenie rearanżacji genu ALK należy wykonać po uprzednim potwierdzeniu braku mutacji somatycznych w genie EGFR
5	badania laboratoryjne:		
a)	morfologia krwi z rozmazem oraz liczbą płytek	morfologia krwi z rozmazem	

b)	oznaczenia stężenia kreatyniny				
c)	oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej (bezpośredniej w przypadku stężenia bilirubiny całkowitej > 1,5 GGN)	oznaczenie stężenia bilirubiny			
d)	oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej				
e)	oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej				
	–	oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej			
f)	oznaczenie poziomu TSH	–			
g)	test ciążowy u kobiet w wieku prokreacyjnym	test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym			
6	diagnostyka obrazowa:				
a)	badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub klasyczne badanie RTG klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej przez prawidłowo upowietrzony miąższ płucny				
b)	badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia - USG, rezonans magnetyczny - MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej				
Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia					
1	morfologia krwi z rozmazem	–	–	morfologia krwi z rozmazem	
2	parametry biochemiczne surowicy:				
	stężenia kreatyniny	–	–	oznaczenie stężenia kreatyniny	
	bilirubiny całkowitej (bezpośredniej w przypadku stężenia bilirubiny całkowitej > 1,5 GGN)	–	–	– oznaczenie stężenia bilirubiny	
	sodu	–	–	–	
	potasu	–	–	–	
	wapnia	–	–	–	
	aminotransferaz	–	–	–	oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej
		–	–	–	oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej
–		–	–	oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej	
TSH	–	–	–		
–	–	–	–	EKG	
	Badania wykonywane są co 6-8 tygodni lub częściej w zależności od sytuacji klinicznej. Ważność badania – 5 dni do daty podania.	–	–	Badania wykonywane są przed każdym podaniem leku	Oznaczenie stężenia bilirubiny, aktywności aminotransferazy alaninowej i aktywności aminotransferazy asparaginianowej w ciągu pierwszych 2 miesięcy leczenia

					dwa razy w miesiącu, następnie co 4 tygodnie. Pozostałe badania wykonywane są co 4 tygodnie.
Monitorowanie skuteczności leczenia					
1	badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub konwencjonalny radiogram klatki piersiowej w przypadku zmian dobrze mierzalnych	badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub klasyczne badanie RTG klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej przez prawidłowo upowietrzony miąższ płucny			
2	badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia - USG, rezonans magnetyczny - MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej				
	–	badanie czynności wątroby (aminotransferazy i bilirubina)	–	–	
	–	Badania wykonywane są co 2 cykle leczenia	Badania wykonywane są po 2, 4 i 6 cyklu leczenia (w przypadku kontynuacji do 6 cykli)	Badania wykonywane są co 8 tygodni	
	–	Określenie odpowiedzi na leczenie powinno być wykonywane tą samą metodą co w momencie kwalifikacji do leczenia.	–	–	–
Monitorowanie programu					
1	gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia				
2	uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia				
3	przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia				

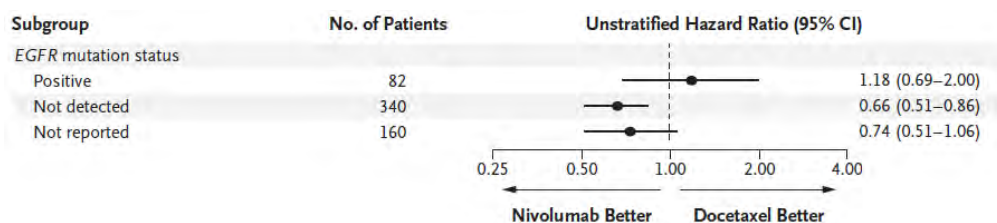
Ocenę wnioskowanego programu lekowego zawarto w rozdziale poniżej.

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

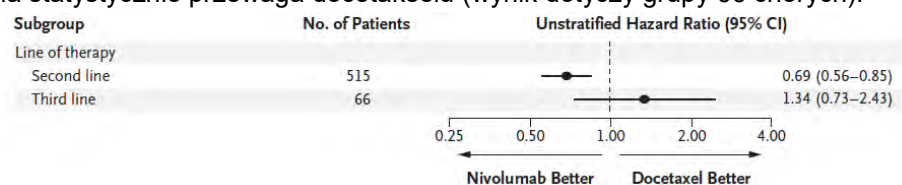
Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego niwolumab jest „wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych”. Wskazanie rejestracyjne jest zgodne z wnioskowanym wskazaniem w ramach proponowanego programu lekowego dla niwolumabu, choć w przypadku programu zostało doprecyzowane jako leczenie raka płuca **o typie innym niż płaskonabłonkowy** po niepowodzeniu chemioterapii wielolekowej I linii opartej na **pochodnych platyny**. Wnioskowany program lekowy wprowadza także inne zastrzeżenia (m.in. stan sprawności według kryteriów ECOG w stopniu 0-1, brak wcześniejszego leczenia za pomocą przeciwciał monoklonalnych anty PD-1, szczegółowe wartości parametrów warunkujące prawidłową czynność układu krwiotwórczego, nerek oraz wątroby) dla populacji docelowej – dokładny opis kryteriów kwalifikacji do leczenia znajduje się w tabeli powyżej.

W świetle wnioskowanego wskazania, treść uzgodnionego projektu programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 - C 34)” jest zgodna z przedłożonym wnioskiem, jednak wątpliwości budzi:

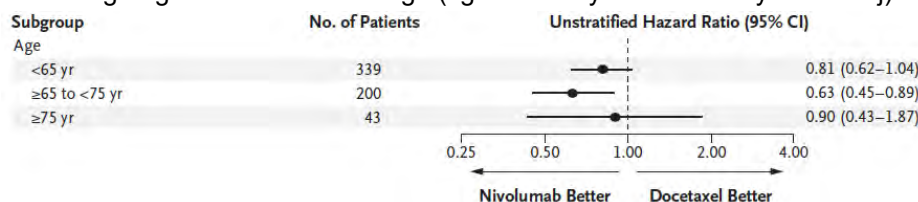
- pominięcie zapisu określającego stopień zaawansowania klinicznego. Populacja kwalifikująca się do programu lekowego powinna zostać doprecyzowana pod kątem stadium zaawansowania choroby - IIIB i IV zgodnie z kryteriami włączenia do badania CheckMate 057. W badaniu 92% pacjentów było w stadium IV;
- pominięcie zapisu o potwierdzeniu braku mutacji aktywującej genu EGFR – zgodnie z wynikami analizy klinicznej w subpopulacji chorych, u których nie wykryto mutacji genu EGFR stosowanie niwolumabu powodowało istotną statystycznie redukcję ryzyka zgonu w porównaniu z docetakselem, natomiast w przypadkach pacjentów z mutacją w genie EGFR zaobserwowano [nieistotną statystycznie] przewagę docetakselu:



- nierozważenie ograniczenia do stosowania wyłącznie w drugiej linii – zgodnie z wynikami analizy klinicznej w subpopulacji chorych, u których stosowano niwolumab w trzeciej linii leczenia występowała nieistotna statystycznie przewaga docetakselu (wynik dotyczy grupy 66 chorych):



- brak ewentualnego ograniczenia wiekowego (zgodnie z wynikami analizy klinicznej):



(także w ChPL Opdivo jest zapis „Dane dotyczące pacjentów z NDRP w wieku 75 lat lub starszych są zbyt ograniczone aby pozwoliły na wyciągnięcie wniosków dotyczących tej populacji.”)

Na celowość ograniczenia populacji ze względu na stan genu EGFR oraz wiek chorych wskazywał również w swej opinii Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski. Aby

możliwe było uwzględnienie stanu genu EGFR przy wyborze leczenia konieczne jest przeprowadzenie badania genetycznego, o którym obecnie program nie wspomina⁴.

Kolejnym czynnikiem, który powinien być wzięty pod uwagę jest poziom ekspresji **PD-L1**. W przypadku ekspresji PD-L1: <1%, <5% oraz <10% nie stwierdzano istotnej statystycznie korzyści z leczenia. NICE jest w trakcie opracowywania rekomendacji dla niwolumabu w ocenianym wskazaniu, ale obecnie Appraisal Consultation Document negatywnie odnosi się do możliwości finansowania leku u osób z ekspresją PD-L1 <10%⁵.

Istnieje także szereg rozbieżności między obecnie obowiązującym programem dla gefitynibu, erlotynibu, pemetreksedu i kryzotynibu oraz proponowanym dla niwolumabu, również w zakresie innych niż kryteria kwalifikacji zapisów, co zostało przedstawione w tabeli powyżej. Zdaniem analityków Agencji, tam gdzie jest to możliwe i różnice nie są powodowane względami klinicznymi, zasadna byłoby ich harmonizacja, aby uporządkować zasady prowadzenia pacjentów i zapewnić ich równe traktowanie.

Program lekowy uwzględnia ograniczenia stosowania leku wynikające z ChPL.

Analitycy Agencji nie mają uwag do struktury zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka, należy jednak zwrócić uwagę, że zaproponowany RSS jest dalece niewystarczający dla zapewnienia użyteczności kosztowej niwolumabu w ocenianym wskazaniu.

Prawidłowe są przyjęta kategoria dostępności refundacyjnej oraz poziom odpłatności.

3.2. Problem zdrowotny

ICD10: C34 – Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca

Definicja

Terminem rak płuca (kod C34 według klasyfikacji ICD-10) określa się raka tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) i mięszu płucnego (pęcherzyków płucnych).

Typy histologiczne raka płuca

Pierwotny rak płuca jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych. Około 95% wszystkich raków płuca stanowią 4 typy histologiczne: rak gruczolowy (najczęstszy typ u osób niepalących), rak płaskonabłonkowy, rak drobnokomórkowy oraz rak wielkokomórkowy.

Drobnokomórkowy rak płuca (DRP) różni się od pozostałych typów histologicznych wieloma cechami biologicznymi i klinicznymi (wysoki wskaźnik proliferacji, krótki czas podwojenia masy guza, wybitna skłonność do tworzenia wczesnego rozsiewu krwiopochodnego, chemiowrażliwość i promieniowrażliwość). Wspomniane odrębności są podstawą stosowanego w praktyce podziału na:

1. niedrobnokomórkowe raki płuca (NDRP) – ok. 80-85% i
2. drobnokomórkowego raka płuca (DRP) – 15%.

Źródło: PTOK 2014

Klasyfikacja

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

- **płaskonabłonkowy** (ang. *squamous cell carcinoma*, ok. 40%) – 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 mięszu płucnym; komórki raka złączają się do światła dróg oddechowych, co umożliwia ich wykrycie w badaniu cytologicznym płwociny; nowotwór ten rozwija się stosunkowo powoli;
- **gruczolowy** (ang. *adenocarcinoma*, ok. 30%) – 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,

⁴ Przy szacowaniu kosztów diagnostyki w programie lekowym oparto się o średnią z obowiązujących ryczałtów dla innych leków refundowanych w raku płuca, dla których części program przewiduje wykonanie badania genetycznego odnośnie stanu genu EGFR.

⁵ NICE argumentuje ponadto, że dla subpopulacji pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 należałoby zebrać więcej danych o korzyści z leczenia (aby ewentualnie rozważyć finansowanie leku w ramach Cancer Drug Fund).

pęcherzykowym, brodawkowym, mikrobrodawkowym i litym). Gruczolakorak w mniejszym stopniu niż rak płaskonabłonkowy związany jest z narażeniem na dym tytoniowy, stosunkowo często występuje u kobiet;

- **wielkokomórkowy** (ang. *large cell carcinoma*, ok. 10%) – zbudowany jest z dużych komórek, czasem z cechami różnicowania neuroendogenego. 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.

Źródło: Szczeklik 2015

W poniższej tabeli przedstawiono klasyfikację histologiczną raka płuca według Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization*, WHO 2004) z modyfikacją *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC 2011) dla raka gruczołowego z 2011 r.

Tabela 5. Klasyfikacja histologiczna raka płuca według Światowej Organizacji Zdrowia (2004) z modyfikacją IASLC dla raka gruczołowego (2011)

Typy		Odmiany
Rak płaskonabłonkowy		- brodawkowaty - jasnokomórkowy - z drobnych komórek - podstawnokomórkowy
Raki gruczołowe (wg IASLC 2011)	- zmiana przedinwazyjna <ul style="list-style-type: none"> • nietypowa hiperplazja gruczołowa • gruczolakorak in situ (nieśluzotwórczy, śluzotwórczy, mieszany) • gruczolakorak minimalnie naciekający (nieśluzotwórczy, śluzotwórczy, mieszany) - gruczolakorak naciekający (z przewagą utkania lepidic, pęcherzykowego, brodawkowego, mikrobrodawkowego, litego z wytwarzaniem śluzu) - inne postacie gruczolakoraka	- sygnetowatokomórkowy
Rak wielkokomórkowy		- z cechami neuroendokrynności - mieszany z morfologicznymi cechami neuroendokrynności - podstawnokomórkowy - rak limfoepitelioidalny - jasnokomórkowy - z fenotypem prążkowanokomórkowym
Rak gruczołowo-płaskonabłonkowy		
Rak drobnokomórkowy		- złożony
Raki pleomorficzne z różnicowaniem rzekomomięsakowym, elementami mięsaka wrzecionowatokomórkowego lub olbrzymiokomórkowego		- pleomorficzny - wrzecionowatokomórkowy - olbrzymiokomórkowy - mięsakorak - blastoma płuc
Rakowiaki		- typowy - atypowy
Raki z gruczołów typu śliniankowego		- śluzowo-naskórkowy - gruczołowo-torbielowaty - inne
Raki niesklasyfikowane		

Źródło: PTOK 2014

Etiologia i patogeneza

Dominującym czynnikiem etiologicznym w rozwoju raka płuca są substancje zawarte w dymie tytoniowym. Czynne palenie tytoniu jest przyczyną ok. 90% zachorowań. Zaprzestanie palenia powoduje stopniowe, lecz trwające nawet do kilkunastu lat, zmniejszanie się ryzyka zachorowania, które jednakże nigdy nie powraca do poziomu charakterystycznego dla osób, które nigdy nie paliły. Zwiększone ryzyko zachorowania dotyczy także osób narażonych na działanie dymu tytoniowego wskutek biernego palenia. Szacuje się, że biernie palenie jest przyczyną ok. 33% zachorowań na raka płuca u osób niepalących, lecz mieszkających z palaczami tytoniu i ok. 25% zachorowań wśród pozostałych osób niepalących.

Inne czynniki, takie jak predyspozycje genetyczne, czy narażenie na radon, azbest, przemysłowe zanieczyszczenia powietrza, metale ciężkie, promieniowanie jonizujące, czy też niektóre substancje chemiczne

mają znacznie mniejsze znaczenie w etiologii raka płuca. Część spośród wymienionych czynników może nasilać działanie rakotwórcze substancji zawartych w dymie tytoniowym.

Rak płuca rozwija się prawdopodobnie z komórki macierzystej zdolnej do wielokierunkowego różnicowania. W normalnych warunkach różnicuje się ona w kierunku komórek wyściełających drogi oddechowe, pneumocytów I lub II typu. Rozwój raka płuca jest związany z zaburzeniami molekularnymi, a w szczególności z mutacjami protoonkogenów i genów supresorowych.

Źródło: Szczeklik 2015

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 2004-2014. Krajowy Rejestr Nowotworów nie dysponuje danymi z lat 2015-2016.

Tabela 6. Zachorowalność na raka płuca w Polsce do 2014 roku, dane KRN (ICD10: C34)

Płeć (M/K)	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Mężczyźni	15 705	15 248	15 157	14 659	14 130	14 703	14 794	14 522	15 177	14 609	14 681
Kobiety	4 610	4 797	5 075	5 250	5 319	5 900	6 038	6 283	6 660	6 915	7 322
Ogółem	20 315	20 045	20 232	19 909	19 449	20 603	20 832	20 805	21 837	21 524	22 003

Tabela 7. Umieralność na raka płuca w Polsce do 2014 roku, dane KRN (ICD10: C34)

Płeć (M/K)	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Mężczyźni	16 523	16 522	16 623	16 556	16 855	16 354	16 187	15 961	16 182	15 981	15 827
Kobiety	4 627	4 933	5 108	5 552	5 623	5 945	6 161	6 255	6 434	6 647	7 349
Ogółem	21 150	21 455	21 731	22 108	22 478	22 299	22 348	22 216	22 216	22 628	23 176

Standaryzowane współczynniki umieralności z powodu raka płuca w Polsce w 2014 roku wynosiły u mężczyzn 49,76/100 000, u kobiet 17,99 na 100 000.

Źródło: <http://onkologia.org.pl/raporty/>

Objawy

Większość objawów raka płuca nie jest charakterystyczna dla tej choroby, gdyż występuje często; są to pospolite objawy wielu chorób: infekcji górnych dróg oddechowych, zapalenia płuc, gruźlicy i innych. Rak płuca we wczesnej fazie przebiega najczęściej bezobjawowo. Pojawiające się objawy podmiotowe można podzielić na 3 główne grupy: związane z miejscowym wzrostem guza, objawy związane z przerzutami do odległych narządów oraz zespoły paranowotworowe. Dominującymi objawami zaawansowanego raka płuca jest osłabienie organizmu oraz postępująca utrata masy ciała.

- **Objawy podmiotowe**

Do objawów związanych z miejscowym wzrostem można zaliczyć:

- przewlekły kaszel (jest to najczęstszy objaw, który dotyczy ponad 50% pacjentów);
- nawracające stany zapalne płuc (występują jako pierwszy objaw u ok. 15-20% chorych);
- duszność (30-40%);
- ból w klatce piersiowej (25-35%);
- krwioplucie (15-30%);
- zespół żyły głównej górnej, który polega na znacznym utrudnieniu lub zamknięciu przepływu krwi przez żyłę główną górną, a spotykany jest najczęściej w przebiegu zmian rozrostowych w obrębie śródpiersia;
- zespół Hornera, tj. choroba spowodowana przerwaniem współczulnego unerwienia oka pomiędzy ośrodkiem w pniu mózgu, a samym okiem. Choroba ta ma 3 charakterystyczne objawy: *ptosis* (zwięźlenie szpary powiekowej po zajętej stronie), *miosis* (zwięźlenie źrenicy oka po stronie uszkodzenia) i *enophthalmus* (zapadnięcie gałki ocznej do oczodołu). Zespół Hornera może też być objawem guza

Pancoasta, który rozwija się w szczycie płuca i nacieka pień współczulny uszkadzając go. Wtedy dochodzi do zaniku aktywności współczulnej w obszarze unerwianym przez pień współczulny i wystąpienia wymienionych objawów ocznych;

- ból opłucnowy, pojawiający się przy zajęciu opłucnej;
- ból barku;
- zaburzenia rytmu serca, pojawiające się przy nacieczeniu serca oraz osierdza;
- chrypka, pojawiająca się wskutek porażenia nerwu krtaniowego.

Do objawów związanych z przerzutami do odległych narządów można zaliczyć:

- ból kości, rzadziej także złamania patologiczne lub objawy uciskowe, pojawiające się wskutek przerzutów występujących w kościach;
- ból głowy, objawy ogniskowe oraz inne objawy neurologiczne, takie jak np. napady drgawek, zaburzenia równowagi;
- zmiany zachowań i osobowości związane z obecnością przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym;
- ból w nadbrzuszu, nudności, ubytek masy ciała. W stadium schyłkowym występuje także żółtaczka, związana z występowaniem przerzutów w wątrobie.

Do zespołów paranowotworowych można zaliczyć:

- zaburzenia endokrynologiczne: zespół Cushinga (podwyższenie poziomu kortyzolu lub innych steroidów nadnerczowych, w tym kortykotropiny – ACTH, w surowicy krwi), hiperkalcemia, nadmierne wydzielanie wazopresyny, zespół rakowiaka;
- zaburzenia nerwowo-mięśniowe: neuropatie obwodowe, encefalopatie, zwyrodnienie kory mózdzku, zespół miasteniczny Lamberta-Eatona, zapalenie wielomięśniowe;
- zaburzenia skórne: rogowacenie brunatne, zapalenie skórno-mięśniowe, układowy toczeń rumieniowaty, twardzina układowa;
- zaburzenia kostne: osteoartropatia przerostowa, palce pałeczkowate;
- zaburzenia naczyniowe: wędrujące zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych, niebakteryjne zakrzepowe zapalenie wsierdza;
- zaburzenia hematologiczne: niedokrwistość, rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe.
- **Objawy przedmiotowe**

Objawy te zależą od zaawansowania oraz od ognisk nowotworu. Można stwierdzić cechy nacieku, niedodmy lub występowanie płynu w jamie opłucnej. W przypadku znacznego zaawansowania choroby występuje powiększenie węzłów chłonnych (regionalnych – nadobojczykowych oraz odległych – szyjnych i pachwowych), powiększenie wątroby, objawy ogniskowe ze strony ośrodkowego układu nerwowego, neuropatie obwodowe a także uciskowa bolesność kości. Stosunkowo często występującym objawem są także palce pałeczkowate.

- **Ocena stanu sprawności**

Ocena stopnia sprawności chorego stanowi istotny element wyboru metody leczenia. Najczęściej stosowaną w Polsce skalą służącą do oceny sprawności jest skala Zubroda, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Ocena sprawności chorego według skali Zubroda/WHO/ECOG

Stopień sprawności	Definicja
0	Sprawność prawidłowa – zdolność do wykonywania normalnych czynności, brak ograniczeń
1	Obecność objawów choroby, możliwość chodzenia oraz zdolność do wykonywania lekkiej pracy
2	Zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność spędzania w łóżku mniej niż połowy dnia
3	Ograniczona zdolność do wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku więcej niż połowy dnia
4	Konieczność spędzania w łóżku całego dnia, konieczność stałej opieki
5	Zgon

Źródło: Szczeklik 2015

Rozpoznanie

1. Badania obrazowe:

- **Zdjęcie rentgenograficzne klatki piersiowej w projekcji tylnoprzodnej i bocznej** – guz w mięszu płucnym, niedodma, powiększenie węzłów chłonnych wnekowych lub śródpiersiowych, płyn w jamie opłucnej, jednostronne uniesienie przepony w wyniku jej porażenia, zmiany wskazujące na bezpośrednie naciekanie lub przerzuty w kościach. Prawidłowy obraz rentgenowski klatki piersiowej nie wyklucza nowotworu płuca.
- **Tomografia komputerowa klatki piersiowej** – podstawowe badanie do oceny zaawansowania miejscowego (nie zawsze pozwala rozpoznać ograniczone naciekanie śródpiersia lub ściany klatki piersiowej, lub zidentyfikować ognisko nowotworowe w niedodmowym mięszu płuc) i powiększenia węzłów chłonnych (kryterium średnicy węzła >1 cm jako podejrzanego o obecność przerzutu wiąże się z dużym odsetkiem rozpoznań fałszywie dodatnich i fałszywie ujemnych).
- **Pozytonowa tomografia emisyjna** – pozwala wykryć niewielkie przerzuty w śródpiersiowych węzłach chłonnych oraz określić zasięg nowotworu w obrębie niedodmy lub wykryć ogniska nowotworowe poza klatką piersiową. Umożliwia optymalną kwalifikację chorych do radykalnego leczenia operacyjnego, a w połączeniu z TK pozwala dokładnie wyznaczyć obszar napromieniania. Jeśli u chorych z dużym prawdopodobieństwem zajęcia węzłów śródpiersiowych w TK wykonanie PET nie jest możliwe, zaleca się ich biopsję podczas mediastinoskopii albo pod kontrolą USG przez ścianę oskrzela bądź przełyku.
- **Rezonans magnetyczny** – przydatny w ocenie niektórych lokalizacji guza, np. w sąsiedztwie lub w obrębie kręgosłupa oraz guza szczytu płuca.

2. Badania morfologiczne:

- badanie cytologiczne płwociny – największą wartość ma w przypadku guzów zlokalizowanych w dużych oskrzelach;
- badanie płynu z jamy opłucnej – pobranie próbek do badania cytologicznego;
- bronchofiberoskopia – umożliwia ocenę zaawansowania miejscowego zmian wewnątrzoskrzelowych oraz pobranie materiału do badania mikroskopowego;
- cienkoigłowa bądź gruboigłowa biopsja przez ścianę klatki piersiowej – znajduje zastosowanie w odniesieniu do guzów umiejscowionych w obwodowych częściach płuc;
- biopsja endoskopowa pod kontrolą USG – biopsja przez ścianę przełyku bądź oskrzela.

3. Badania laboratoryjne:

Badania obejmują morfologię krwi z rozmazem, badanie ogólne moczu, a także podstawowe badania biochemiczne, które oceniają wydolność wątroby i nerek. U chorych na raka płuca charakterystyczne jest zwiększone stężenie markerów nowotworowych w surowicy.

Źródło: Szczeklik 2015

Rokowanie

Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów. Ocenia się, że odsetek 5-letnich przeżyć **ogółu chorych** wynosi ok. 10-14%. 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

Tabela 9. Ocena przeżyć 5-, 10- i 20-letnich (zaawansowany niepłaskonabłonkowy NDRP) w opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Dr n. med. Robert Kieszko – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc		[REDAKTOWANE]		Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	
	Dotychczasowe leczenie	Niwolumab	Dotychczasowe leczenie	Niwolumab	Dotychczasowe leczenie	Niwolumab
Odsetek przeżyć						
5-letnich	2%	4%	3-4%	25% (tylko szacunkowo / bd)	2-3%	„Nie wydaje mi się żeby stosowanie niwolumabu mogło
10-letnich	0%	0%	0%	20% (tylko szacunkowo / bd)	0%	
20-letnich	0%	0%	0%	bd	0%	

						wpłynąć na wskaźnik przeżycia”
--	--	--	--	--	--	--------------------------------

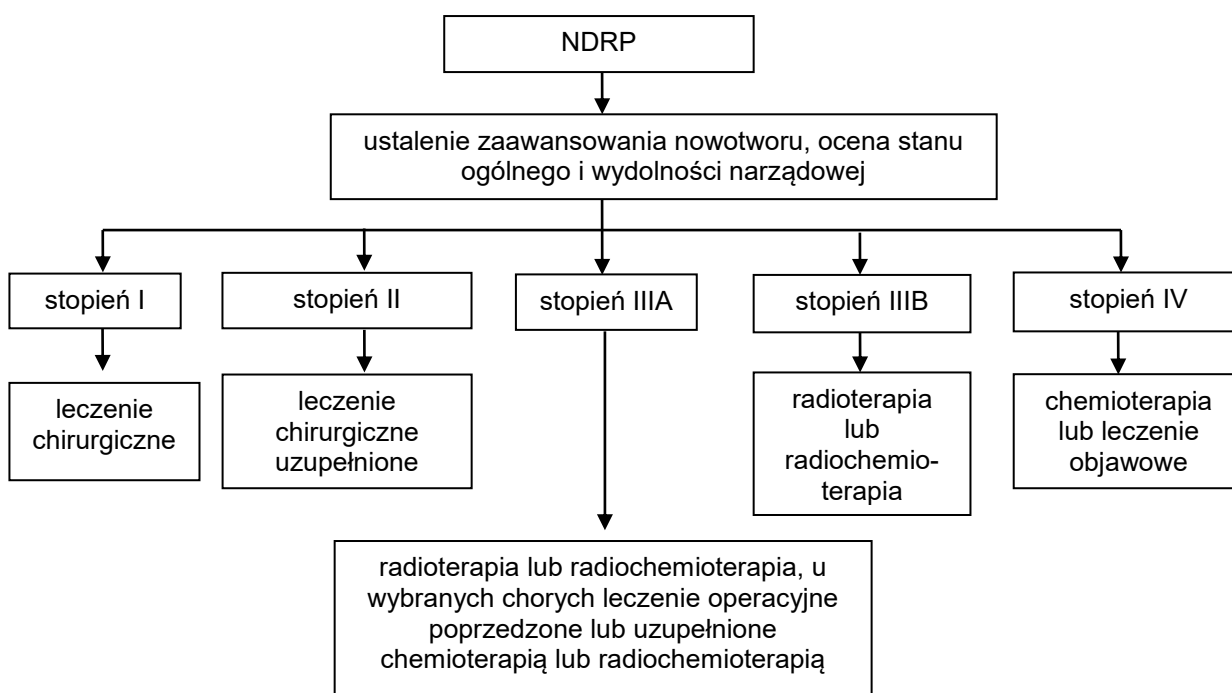
bd – brak danych

Leczenie

Leczenie chorych z rakiem płuca odbywa się poprzez stosowanie zabiegów chirurgicznych, chemioterapii, radioterapii, brachyterapii, terapii celowanych i leczenia paliatywnego. Wybór metody leczenia jest uzależniony od rozpoznania komórkowego typu nowotworu płuca:

- rak niedrobnokomórkowy (NDRP) jest typem nowotworu płuca opornym na chemioterapię. Nadaje się on do leczenia operacyjnego oraz radioterapii;
- rak drobnokomórkowy (DRP) jest typem nowotworu płuca nadającym się do leczenia chemioterapeutycznego oraz metodą naświetlania.

Pozostałe czynniki decydujące o wyborze metody leczenia to stopień zaawansowania nowotworu, występowanie przerzutów, wiek, płeć, stan sprawności pacjenta oraz uwarunkowania genetyczne nowotworu.



Rycina 1. Metody leczenia NDRP w zależności od stopnia zaawansowania choroby [Szczeklik 2015]

Leczenie chirurgiczne – stopień I, II oraz wybrane przypadki w stopniu IIIA

Nadrzędną metodą leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w sytuacji, gdy nowotwór jest dobrze zlokalizowany i nie jest rozprzestrzeniony, jest leczenie chirurgiczne, polegające na całkowitej resekcji guza wraz z otaczającym go mięszem płucnym. Taki rodzaj leczenia przynosi najlepsze efekty, jednakże można go zastosować jedynie u około 15-20% chorych. Wykonuje się kilka rodzajów zabiegów operacyjnych:

- lobektomia – najczęściej wykonywany zabieg, polegający na usunięciu płata płuca, w którym jest zlokalizowany nowotwór;
- pneumonektomia – usunięcie całego płuca, zabieg ten wykonywany jest w przypadku, gdy nowotwór obejmuje więcej niż jeden płat płuca;
- segmentektomia – najrzadziej wykonywany zabieg, polegający na usunięciu segmentu płuca. Ten rodzaj zabiegu można zastosować jedynie w przypadku, gdy wielkość guza nie przekracza 7 cm i gdy nie występują przerzuty w węzłach chłonnych.

Radioterapia – stopień IIIB i większość chorych w stopniu IIIA

Kolejną stosowaną metodą jest radioterapia, czyli naświetlanie przy wykorzystaniu promieniowania jonizującego. Można wyróżnić dwa główne rodzaje radioterapii:

- radioterapia radykalna, która ma na celu doprowadzić do całkowitego zniszczenia komórek nowotworowych:
 - teleradioterapia – źródło promieniowania znajduje się poza pacjentem;
 - brachyterapia – źródło promieniowania jest zlokalizowane bezpośrednio wewnątrz guza lub w jego bezpośredniej bliskości. Zaletą tej metody jest możliwość podania zwiększonej dawki promieniowania oraz ochrona zdrowych tkanek przed szkodliwym działaniem promieniowania jonizującego.
- radioterapia paliatywna, której celem jest zmniejszenie rozmiarów guza i poprawa jakości życia pacjentów.

Chemioterapia

W przypadku znacznego zaawansowania choroby stosuje się także chemioterapię przy wykorzystaniu leków cytostatycznych, m. in.: związków pochodnych platyny: cisplatyny lub karboplatyny oraz alkaloidów barwinka różyczkowego: winblastyny i winorelbiny. Podobne działanie, polegające na hamowaniu procesów podziałów komórkowych jest charakterystyczne także dla leków z grupy alkaloidów terpenowych, do których zalicza się paklitaksel i **docetaksel**. Proces podziału komórkowego jest blokowany także przez gemcytabinę i pemetreksed.

Obecnie w chemioterapii stosuje się zazwyczaj dwa leki podawane łącznie (chemioterapia wielolekowa), gdyż skuteczność takiego leczenia jest większa niż terapii monolekowej.

Terapia celowana

Terapia celowana polega na zastosowaniu leku, który bezpośrednio oddziałuje na element komórki nowotworowej, który jest charakterystyczny na poziomie molekularnym, na przykład wskutek wystąpienia mutacji. Przykładowo, delecje w eksonie 19 oraz substytucje w eksonie 21 sprawiają, że komórki nowotworowe są podatne na działanie inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR, takich jak erlotynib, gefitynib oraz afatynib. **Mutacje w genie EGFR** występują u około 10% chorych, w szczególności u osób niepalących z gruczolowym rakiem płuca.

Bardzo rzadko występującą odmianą niedrobnokomórkowego raka płuca jest odmiana związana z **mutacją ALK (+)**. Występuje ona u około 2-5% pacjentów, u których zdiagnozowano niedrobnokomórkowego raka płuca.

W ramach leczenia ukierunkowanego molekularnie wyróżnia się:

- przeciwciała monoklonalne – bewacyzumab, cetuksymab, ramucyrumab, **niwolumab**, pembrolizumab, necytumumab;
- EGFR-TKI – erlotynib, gefitynib, afatynib, ozymertynib (u chorych z mutacją genu EGFR);
- inhibitory EML4-ALK – kryzotynib, cerytynib, alektynib (u chorych z rearanżacjami genu ALK).

Źródło: Szczeklik 2015

Przebieg naturalny

Rak niepłaskonabłonkowy płuca najczęściej lokalizuje się w drobnych drogach oddechowych, czyli w obwodowych częściach płuc. Zmiany poprzedzające rozwój gruczolakoraka to kolejno: atypowa hiperplazja pęcherzykowa (ang. *atypical alveolar hyperplasia, AAH*) i gruczolakorak in situ (ang. *adenocarcinoma in situ, AIS*). Nowa klasyfikacja histologiczna wyróżnia kilka podtypów gruczolakoraka o różnym przebiegu klinicznym (w tym z dominującym komponentem lepidycznym, pęcherzykowym, brodawkowym, mikrobrodawkowym i litym).

Rak wielkokomórkowy zbudowany jest z dużych komórek, czasem z cechami różnicowania neuroendokrynnego. Lokalizuje się w dużych lub średnich oskrzelach, ale nierzadko występuje także w obwodowych częściach płuc. Przebieg kliniczny jest podobny jak w gruczolakoraku.


Źródło: Szczeklik 2015

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Opinie ekspertów

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

Tabela 10. Liczebność populacji wnioskowanej - oszacowania ekspertów klinicznych

Parametr	Dr n. med. Robert Kieszko – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc		Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej
Liczba dorosłych chorych z rakiem oskrzela i płuca (ICD-10 C34)	22 000	21 523 (KRN 2013), brak nowszych danych	22 000
a wśród nich:			
% pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP)	80%	Ok. 80%	85%
% pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP	30%	Ok. 40%	30%
% pacjentów bez potwierdzonej mutacji genu EGFR wśród pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP	93%	Ok. 90%	90%
% pacjentów z rakiem zaawansowanym (stadium IIIB i IV) wśród pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP bez potwierdzonej mutacji genu EGFR	70%	Ok. 50-60%	75%
% pacjentów leczonych chemioterapią I linii (pochodnymi platyny) wśród pacjentów z zaawansowanym niepłaskonabłonkowym NDRP bez potwierdzonej mutacji genu EGFR	55%	Ok. 70%	60%
% pacjentów kwalifikujących się do terapii II linii wśród pacjentów wcześniej leczonych chemioterapią I linii z zaawansowanym niepłaskonabłonkowym NDRP bez potwierdzonej mutacji genu EGFR	35%	Ok. 30-50%	25%
% pacjentów kwalifikujących się do terapii niwolumabem wśród pacjentów kwalifikujących się do terapii II linii po wcześniejszej chemioterapii I linii z zaawansowanym niepłaskonabłonkowym NDRP bez potwierdzonej mutacji genu EGFR	30%	Ok. 30-40%	90%

Dane NFZ

W poniższej tabeli przedstawiono natomiast liczbę pacjentów (niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem ICD-10: C34 - *Nowotwór złośliwy oskrzeli i płuca* w okresie od 2012 do 2016 r., zgodną z danymi przekazanymi przez NFZ pismem z dnia 23 marca 2017 r. (znak: DAIS.401.8.2017 2017.16199.BKA). 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 nieleczonych.

Tabela 11. Dane NFZ – kody wg ICD-10: C34 - Nowotwór złośliwy oskrzeli i płuca [pismo NFZ: DAIS.401.8.2017 2017.16199.BKA z dnia 23.03.2017 r.]

	liczba pacjentów wg identyfikatora	liczba pacjentów wg identyfikatora (kobiety)	średnia wieku pacjenta (kobiety)	liczba pacjentów wg identyfikatora (mężczyźni)	średnia wieku pacjenta (mężczyźni)
2012	72 360	25 499	64,0	46 861	64,0
2013	73 657	26 702	64,3	46 947	64,3
2014	75 564	28 106	64,8	47 458	64,8
2015	77 059	28 969	65,0	48 090	65,0
2016	77 472	29 490	65,5	47 981	65,5

[źródło: dane z BO XI z dnia: 17/3/2017]

Tabela 12. Dane NFZ – liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (C 34)" w podziale na poszczególne substancje czynne w latach 2012-2016 [pismo NFZ: DAIS.401.8.2017 2017.16199.BKA z dnia 23.03.2017 r.]

Substancja / Liczba pacjentów	2012	2013	2014	2015	2016
docetaxelum	22 +9*	31 +17*	7*	0 +38*	0 +46*
erlotinibum	11	23	36	31	32
gefitynibum	8	16	23	26	26
pemetreksedum	16	49	22	32	29
afatinibum	–	–	–	2	20

* substancje czynne refundowane w ramach chemioterapii (w ramach kodu ICD-10: C34)

[Źródło: BO XI moduł KLP-2008 z dnia 20.03.2017 r.]

Szczegółowe dane dotyczące oszacowania populacji wnioskowanej znajdują się w rozdz. 6.1.2 niniejszej AWA.

3.4. Rekomendowane i stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), <https://www.nccn.org>
- Guidelines International Network (GIN), <http://www.g-i-n.net/>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk/>
- American Society of Clinical Oncology (ASCO), www.asco.org
- European Society for Medical Oncology (ESMO), www.esmo.org
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), www.ptok.pl
- Alberta Health Services (AHS), www.albertahealthservices.ca
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), www.sign.ac.uk
- National Guideline Clearinghouse (NGC), www.guideline.gov
- National Health and Medical Research Council (NHMRC), www.nhmrc.gov.au
- Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE), www.kce.fgov.be
- strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 21-22 luty 2017 r. Wykorzystano słowa kluczowe: *non-small cell lung cancer, non-small-cell lung carcinoma, NSCLC, non-squamous non-small cell lung cancer*.

W związku z faktem, iż niwolumab został zarejestrowany w EU we wnioskowanym wskazaniu dopiero w roku 2016, a w USA pod koniec 2015 roku, wyszukanie ograniczono do najnowszych publikacji (wydanych od roku 2016). Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

W związku z faktem, że pierwsza linia leczenia NDRP nie jest przedmiotem niniejszej AWA, informacje na jej temat nie zostały przedstawione.

Tabela 13. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NCCN 2017 (Świat) Konflikt interesów: brak informacji	<p>Druga linia leczenia niepłaskonabłonkowego NDRP po progresji choroby lub po pierwszej linii leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych (preferowane) • niwolumab – jeżeli pembrolizumab nie został podany (kategoria 1) • pembrolizumab – pacjenci z NDRP i PD-L1 $\geq 1\%$ (kategoria 1) • atezolizumab – jeżeli pembrolizumab nie został podany (kategoria 1) • pozostałe leki, o ile nie zostały wcześniej podane: (kategoria 2A) <ul style="list-style-type: none"> ○ docetaksel ○ pemetreksed ○ gemcytabina ○ ramucyrumab + docetaksel.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																									
	Kategoria dowodów	Definicja																								
	Kategoria 1	W oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.																								
	Kategoria 2A	W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.																								
	Kategoria 2B	W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.																								
	Kategoria 3	W oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.																								
ESMO 2016 (Europa) <i>Konflikt interesów: jedenastu autorów zadeklarowało konflikt interesów, jeden autor zadeklarował brak konfliktu</i>	<p>U pacjentów z NDRP w stopniu sprawności 0-2 w skali ECOG, z kliniczną lub radiologiczną progresją po chemioterapii I linii, należy stosować:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pemetreksed [I, B] • docetaksel [I, B] • niwolumab [I, B] • pembrolizumab w przypadku PD-L1 >1% [I, A] • ramucyrumab + docetaksel [I, B] • nintedan b + docetaksel [II, B] • erlotynib [II, C] - z genem EGFR typu dzikiego lub o niezidentyfikowanym statusie tego genu <p>W leczeniu II linii NDRP z potwierdzoną mutacją genu EGFR zaleca się stosowanie inhibitorów EGFR-TKI [II, A], natomiast u pacjentów z rearanżacją ALK powinna być zastosowana terapia kryzotynibem, o ile terapie te nie były stosowane uprzednio [I, A].</p> <table border="1" data-bbox="363 884 1401 1453"> <thead> <tr> <th data-bbox="363 884 544 936">Siła rekomendacji</th> <th data-bbox="544 884 1401 936">Definicja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="363 936 544 969">A</td> <td data-bbox="544 936 1401 969">Mocne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną, silna rekomendacja</td> </tr> <tr> <td data-bbox="363 969 544 1025">B</td> <td data-bbox="544 969 1401 1025">Mocne lub średnie dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowane</td> </tr> <tr> <td data-bbox="363 1025 544 1081">C</td> <td data-bbox="544 1025 1401 1081">Niewystarczające dowody na skuteczność, bądź korzyści nie przewyższają ryzyka, rekomendacja opcjonalna</td> </tr> <tr> <td data-bbox="363 1081 544 1137">D</td> <td data-bbox="544 1081 1401 1137">Średnie dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, generalnie nie rekomendowane</td> </tr> <tr> <td data-bbox="363 1137 544 1171">E</td> <td data-bbox="544 1137 1401 1171">Mocne dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, nie rekomendowane</td> </tr> <tr> <th data-bbox="363 1171 544 1227">Jakość dowodów</th> <th data-bbox="544 1171 1401 1227">Definicja</th> </tr> <tr> <td data-bbox="363 1227 544 1305">I</td> <td data-bbox="544 1227 1401 1305">Dowody pochodzące z przynajmniej jednego dużego badania randomizowanego z grupą kontrolną, o dobrej jakości metodologicznej lub z metaanaliz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych, bez występujących niejednorodności.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="363 1305 544 1361">II</td> <td data-bbox="544 1305 1401 1361">Dowody pochodzące z małych bądź dużych badań randomizowanych o niższej jakości metodologicznej lub z metaanaliz badań z występującymi niejednorodnościami.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="363 1361 544 1395">III</td> <td data-bbox="544 1361 1401 1395">Prospektywne badania kohortowe</td> </tr> <tr> <td data-bbox="363 1395 544 1429">IV</td> <td data-bbox="544 1395 1401 1429">Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</td> </tr> <tr> <td data-bbox="363 1429 544 1453">V</td> <td data-bbox="544 1429 1401 1453">Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów</td> </tr> </tbody> </table>		Siła rekomendacji	Definicja	A	Mocne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną, silna rekomendacja	B	Mocne lub średnie dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowane	C	Niewystarczające dowody na skuteczność, bądź korzyści nie przewyższają ryzyka, rekomendacja opcjonalna	D	Średnie dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, generalnie nie rekomendowane	E	Mocne dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, nie rekomendowane	Jakość dowodów	Definicja	I	Dowody pochodzące z przynajmniej jednego dużego badania randomizowanego z grupą kontrolną, o dobrej jakości metodologicznej lub z metaanaliz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych, bez występujących niejednorodności.	II	Dowody pochodzące z małych bądź dużych badań randomizowanych o niższej jakości metodologicznej lub z metaanaliz badań z występującymi niejednorodnościami.	III	Prospektywne badania kohortowe	IV	Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne	V	Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów
Siła rekomendacji	Definicja																									
A	Mocne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną, silna rekomendacja																									
B	Mocne lub średnie dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowane																									
C	Niewystarczające dowody na skuteczność, bądź korzyści nie przewyższają ryzyka, rekomendacja opcjonalna																									
D	Średnie dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, generalnie nie rekomendowane																									
E	Mocne dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, nie rekomendowane																									
Jakość dowodów	Definicja																									
I	Dowody pochodzące z przynajmniej jednego dużego badania randomizowanego z grupą kontrolną, o dobrej jakości metodologicznej lub z metaanaliz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych, bez występujących niejednorodności.																									
II	Dowody pochodzące z małych bądź dużych badań randomizowanych o niższej jakości metodologicznej lub z metaanaliz badań z występującymi niejednorodnościami.																									
III	Prospektywne badania kohortowe																									
IV	Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne																									
V	Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów																									
ASCO 2016 (Stany Zjednoczone) <i>Konflikt interesów: informacje niedostępne</i>	<p>Druga linia leczenia NDRP w stopniu IV:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z brakiem lub niewiadomym statusem mutacji genu EGFR/rearanżacji genu ALK oraz o adekwatnym stopniu sprawności, u których wystąpiła progresja po leczeniu I linii z zastosowaniem chemioterapii opartej na platynach w II linii leczenia można zastosować: docetaksel, erlotyn b, gefitynib lub pemetreksed (jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: wysoka); • u pacjentów z NDRP w stopniu IV i mutacją genu EGFR, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie I linii przy wykorzystaniu EGFR-TKI, zaleca się stosowanie chemioterapii (jakość dowodów: średnia; siła rekomendacji: wysoka); • u pacjentów z mutacją EGFR, u których wystąpiła progresja po początkowej odpowiedzi na terapię EGFR-TKI można zastosować chemioterapię lub inny EGFR-TKI jako leczenie II linii (jakość dowodów: niska; siła zalecenia: słaba); • u pacjentów z rearanżacjami genu ALK i progresją po I linii leczenia kryzotynibem można zastosować chemioterapię lub cerytynib (chemioterapia: jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: wysoka; cerytynib: jakość dowodów: średnia; siła zalecenia: umiarkowana). <table border="1" data-bbox="363 1832 1401 1982"> <thead> <tr> <th data-bbox="363 1832 582 1865">Siła rekomendacji</th> <th data-bbox="582 1832 1401 1865">Definicja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="363 1865 582 1933">Wysoka</td> <td data-bbox="582 1865 1401 1933">Przedstawiona rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę i jest oparta na: silnych dowodach dotyczących korzyści; spójnych wynikach, w których brak wyjątków bądź z małymi wyjątkami; brak obaw dotyczących jakości badania.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="363 1933 582 1982">Średnia</td> <td data-bbox="582 1933 1401 1982">Można mieć umiarkowaną pewność, że przedstawiona rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę i jest oparta na: dobrych dowodach dotyczących korzyści;</td> </tr> </tbody> </table>		Siła rekomendacji	Definicja	Wysoka	Przedstawiona rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę i jest oparta na: silnych dowodach dotyczących korzyści; spójnych wynikach, w których brak wyjątków bądź z małymi wyjątkami; brak obaw dotyczących jakości badania.	Średnia	Można mieć umiarkowaną pewność, że przedstawiona rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę i jest oparta na: dobrych dowodach dotyczących korzyści;																		
Siła rekomendacji	Definicja																									
Wysoka	Przedstawiona rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę i jest oparta na: silnych dowodach dotyczących korzyści; spójnych wynikach, w których brak wyjątków bądź z małymi wyjątkami; brak obaw dotyczących jakości badania.																									
Średnia	Można mieć umiarkowaną pewność, że przedstawiona rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę i jest oparta na: dobrych dowodach dotyczących korzyści;																									

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje	
		spójnych wynikach z niewielkimi ki koma wyjątkami; drobnych obawach dotyczących jakości badania.
	Słaba	Istnieje niewielka pewność, że przedstawiona rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę i jest oparta na: ograniczonych dowodach dotyczących korzyści ze stosowania terapii, spójnych wynikach lecz z występującymi znaczącymi odstępstwami; obawach dotyczących jakości badania.
	Jakość dowodów	Definicja
	Wysoka	Dostępne dowody najlepiej odzwierciedlają prawdziwą korzyść netto (przewaga korzyści względem szkód) i istnieje bardzo małe prawdopodobieństwo, że dalsze badania wpłyną na zmianę opisanych korzyści.
	Średnia	Można mieć średnią pewność, że dostępne dowody najlepiej odzwierciedlają prawdziwą korzyść netto (przewaga korzyści względem szkód) i istnieje małe prawdopodobieństwo, że dalsze badania wpłyną na zmianę opisanych korzyści.
	Niska	Można mieć niewielką pewność, że dostępne dowody najlepiej odzwierciedlają prawdziwą korzyść netto (przewaga korzyści względem szkód) i istnieje duże prawdopodobieństwo, że dalsze badania wpłyną na zmianę opisanych korzyści.
	Niewystarczająca	Przedstawione dowody są niewystarczające, aby na ich podstawie wnioskować na temat efektu terapii. Dalsze badania mogą wyjaśnić zaistniałe wątpliwości.


NCCN – Amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów (ang. *National Comprehensive Cancer Network*), **ESMO** - Europejskie Towarzystwo Onkologiczne (ang. *European Society for Medical Oncology*), **ASCO** – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. *American Society of Clinical Oncology*),

Na trzy najnowsze odnalezione wytyczne – w rekomendacjach NCCN 2017 oraz ESMO 2016 wskazano niwolumab jako zalecaną opcję terapeutyczną w II linii leczenia. Natomiast amerykańskie wytyczne ASCO 2016 nie wymieniły niwolumabu (wymienione zostały następujące leki: docetaksel, erlotynib, gefitynib oraz pemetreksed).

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac nad niniejszą AWA wystąpiono z prośbą o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad analizą otrzymano opinie od 3 z nich.

Tabela 14. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Terapie i w jakim odsetku są obecnie stosowane u polskich pacjentów ze wskazaniem określonym na początku formularza na tym samym etapie leczenia na jakim ma być stosowany niwolumab w przypadku jego objęcia refundacją
Dr n. med. Robert Kieszko – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc	„Docetaksel, paklitaksel – 60% Pemetreksed – 30% Inne – 10%”
	„Najczęściej stosowany jest docetaksel (ok. 70-80%). Pemetreksed w programie lekowym stosowany jest tylko u wąskiej grupy pacjentów (ok. 15-20%). Inne terapie są stosowane sporadycznie.”
Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	„Obecnie w ramach drugiej linii leczenia chorych na zaawansowanego NDRP o histologii innej niż rak płaskonabłonkowy bez mutacji w genie EGFR stosowany jest najczęściej docetaksel (niekiedy inne leki cytotoksyczne – np. gemcytabina, winorelbina).”

[źródło: stanowiska ekspertów]

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrów. poz. 17) docetaksel (komparator wybrany przez wnioskodawcę) obecnie jest finansowany we wnioskowanym wskazaniu ze środków publicznych w Polsce.

Docetaxel aktualnie finansowany jest w ramach katalogu C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym w ramach grupy limitowej 1013.0, *Docetaxelum* i jest wydawany pacjentom bezpłatnie.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 15. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
Chemioterapia - docetaxel							
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	1 474,29	1 548,00	1 548,00	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	32,40	34,02	34,02	bezpłatny	0
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	5909990994564	129,60	136,08	136,08	bezpłatny	0
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 8 ml	5909990994601	259,20	272,16	272,16	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
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

[Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.17)]

Jedyna zmiana między aktualnym Obwieszczeniem (z dnia 23 lutego 2017 r.) oraz Obwieszczeniem aktualnym na dzień złożenia wniosku (z dnia 19 września 2016 r.) dotyczy ceny preparatów Docetaxel Accord. W przypadku Obwieszczenia z dnia 19 września 2016 r. ceny preparatów Docetaxel Accord były takie same jak dla odpowiadających wielkością preparatów Docetaxel Kabi. Aktualne (przedstawione w tabeli powyżej) ceny są niższe.

Zapisy Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r. oraz aktualnego na dzień opracowywania przez wnioskodawcę analiz Obwieszczenia z dnia 19 września 2016 r. wskazują także, że w leczeniu pacjentów zakwalifikowanych do kodu C34 stosować można:

- w ramach Katalogu Chemioterapii – klasyczne leki chemioterapeutyczne. Należą do nich: karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, irynotekan, lanreotyd, metotreksat, mitomycyna, oktreotyd, paklitaxel, topotekan, winblastyna, winkrystyna, winorelbina;

- w ramach programów lekowych – pemetreksed, gefitynib, erlotynib, kryzotynib [w ramach PL: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”] oraz (tylko w leczeniu pierwszej linii) afatynib [w ramach PL: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu (ICD-10 C 34)”].

Dane uzyskane z NFZ za lata 2012-2016 wskazują, że spora część pacjentów z rozpoznaniem C34 rzeczywiście otrzymywała powyżej wymienione leki. Jedyne leki z wyżej wymienionych, na temat podawania których nie odnaleziono potwierdzenia w danych NFZ to te zawierające substancje: ifosfamid, metotreksat, mitomycyna oraz kryzotynib.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 16. Komparatory wskazane w analizach wnioskodawcy

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Komparator uwzględniony w analizie		
docetaksel	<ul style="list-style-type: none"> rekomendowany w wytycznych klinicznych po nieskuteczności terapii I linii zaawansowanego lub przerzutowego niepłaskonabłonkowego NDRP pozytywna rekomendacja prezesa AOTM(iT) w II linii oraz nierekomendowany w I linii leczenia NDRP aktualnie w Polsce pacjenci z niepłaskonabłonkowym NDRP bez potwierdzonej mutacji genu EGFR po nieskuteczności chemioterapii spośród zalecanych opcji terapeutycznych mogą być leczeni docetakselem w ramach katalogu chemioterapii 	Zgodnie z obecnie obowiązującymi wytycznymi klinicznymi, a także nadesłanymi opiniami ekspertów wyбір komparatora uznano za zasadny . Docetaksel jest refundowaną opcją terapeutyczną w ocenianym wskazaniu i stanowi aktualną praktykę kliniczną.
Komparatory odrzucone przez wnioskodawcę		
pembrolizumab	<ul style="list-style-type: none"> rekomendowany w wytycznych klinicznych po nieskuteczności terapii I linii zaawansowanego lub przerzutowego niepłaskonabłonkowego NDRP (u chorych z ekspresją PD-L1) 	Nie jest refundowany w ocenianym wskazaniu. Pembrolizumab uzyskał negatywną rekomendację Prezesa AOTMiT do stosowania w niedrobnokomórkowym raku płuca w 2017 r.
pemetreksed	<ul style="list-style-type: none"> rekomendowany w wytycznych klinicznych po nieskuteczności terapii I linii zaawansowanego lub przerzutowego niepłaskonabłonkowego NDRP aktualnie w Polsce pacjenci z niepłaskonabłonkowym NDRP bez potwierdzonej mutacji genu EGFR po nieskuteczności chemioterapii spośród zalecanych opcji terapeutycznych mogą być leczeni pemetreksedem w ramach programu lekowego B.6. pozytywna rekomendacja prezesa AOTM(iT) w I i II linii leczenia NDRP oraz nierekomendowany jako terapia podtrzymująca po chemioterapii I linii 	<ul style="list-style-type: none"> Substancja aktualnie refundowana w ramach programu lekowego w II linii leczenia NDRP (program lekowy B.6.). <p>Analitycy AOTMiT uważają, że pemetreksed jest poprawnym komparatorem dla niwolumabu we wnioskowanej populacji, jednak przyjmują argumentację wnioskodawcy, że jego cena jest znacznie wyższa niż docetakselu, więc przyjęte założenie o doborze docetakselu jako komparatora powinno być konserwatywne (nieznane są jednak dane o relatywnych wynikach zdrowotnych leków). Docetaksel jest także częściej stosowany niż pemetreksed w praktyce klinicznej.</p>
gemcytabina	<ul style="list-style-type: none"> rekomendowana (tylko) w wytycznych NCCN 2016 po nieskuteczności terapii I linii zaawansowanego lub przerzutowego niepłaskonabłonkowego NDR 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 - lek nie stanowi odpowiedniego komparatora dla niwolumabu aktualnie w Polsce pacjenci z niepłaskonabłonkowym NDRP bez potwierdzonej mutacji genu EGFR po nieskuteczności chemioterapii spośród zalecanych opcji terapeutycznych mogą być leczeni gemcytabiną w ramach katalogu chemioterapii 	Analitycy AOTMiT uważają za zasadne odrzucenie gemcytabiny jako komparatora. Substancja ta jest stosowana przede wszystkim w I linii leczenia raka płuca.
ramucyrumab + docetaksel	<ul style="list-style-type: none"> rekomendowany w wytycznych klinicznych po nieskuteczności terapii I linii zaawansowanego lub przerzutowego niepłaskonabłonkowego NDRP 	Analitycy AOTMiT uważają za zasadne pominięcie terapii skojarzonej ramucyrumab + docetaksel jako potencjalnego komparatora.
nintedanib + docetaksel	<ul style="list-style-type: none"> rekomendowany w wytycznych klinicznych po nieskuteczności terapii I linii zaawansowanego lub przerzutowego niepłaskonabłonkowego NDRP (u chorych z gruczolakorakiem) negatywna rekomendacja prezesa AOTM(iT) w II linii leczenia NDRP o utkaniu gruczolakoraka 	Analitycy AOTMiT uważają za zasadne pominięcie terapii skojarzonej nintedanib + docetaksel jako potencjalnego komparatora.

<p>erlotynib, gefitynib, afatynib, ozymertynib</p>	<ul style="list-style-type: none"> • rekomendowane w wytycznych klinicznych po nieskuteczności terapii I linii zaawansowanego lub przerzutowego niepłaskonabłonkowego NDRP (u chorych z mutacją genu EGFR lub wysokim prawdopodobieństwem jej występowania) • erlotynib – warunkowa rekomendacja prezesa AOTM(iT) w I i II linii leczenia NDRP u chorych z mutacją genu EGFR • gefityn b – negatywna rekomendacja prezesa AOTM(iT) w II linii leczenia NDRP u chorych z mutacją genu EGFR • erlotynib i gefityn b – obecnie finansowane w ramach programu lekowego B.6. • afatynib – obecnie finansowany w ramach programu lekowego B.63. • ozymertynib – brak refundacji w Polsce 	<p>W związku z tym, że wymienione substancje są rekomendowane w przypadku chorych z mutacją genu EGFR lub wysokim prawdopodobieństwem jej występowania odrzucenie tych substancji jako potencjalnych komparatorów analitycy AOTMiT uważają za zasadne (zwłaszcza jeśli nastąpi doprecyzowanie kryteriów kwalifikacji do programu lekowego). Dane kliniczne wskazują, że u chorych z mutacją EGFR niwolumab nie przynosi korzyści klinicznej.</p>
<p>kryzotynib, certynib, alektynib</p>	<ul style="list-style-type: none"> • rekomendowane w wytycznych klinicznych po nieskuteczności terapii I linii zaawansowanego lub przerzutowego niepłaskonabłonkowego NDRP (u chorych z rearanżacjami genu ALK) – chorzy z rearanżacjami genu ALK stanowią zaledwie 3-7% wszystkich chorych z NDRP • kryzotyn b – negatywna rekomendacja prezesa AOTM(iT) w leczeniu NDRP u chorych rearanżacjami genu ALK. • certynib i alektyn b – brak refundacji w Polsce 	<ul style="list-style-type: none"> • Kryzotyn b – obecnie finansowany w ramach programu lekowego B.6. <p>W związku z tym, że wymienione substancje są rekomendowane w przypadku chorych z rearanżacjami genu ALK, odrzucenie tych substancji jako potencjalnych komparatorów analitycy AOTMiT uważają za zasadne.</p>

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 17. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy* po wcześniejszej chemioterapii spełniający kryteria kwalifikacji do programu lekowego	populacja inna niż wskazana, np. pacjenci <18 rż., pacjenci z innym stopniem zaawansowania lub typem histologicznym NDRP, pacjenci nieleczeni wcześniej za pomocą chemioterapii	–
Interwencja	niwolumab (Opdivo) w dawce 3 mg/kg mc. podawanej dożylnie co 2 tygodnie	niwolumab w dawce innej niż wskazana	–
Komparatory	docetaksel w dawce 75 mg/m ² podawanej dożylnie co 3 tygodnie	docetaksel w dawce innej niż wskazana	Opisane w dziale 3.6.
Punkty końcowe	<p><u>Co najmniej 1 z następujących:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS) • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) • potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) <ul style="list-style-type: none"> • całkowita odpowiedź na leczenie • częściowa odpowiedź na leczenie <ul style="list-style-type: none"> • choroba stabilna • progresja choroby • czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie <ul style="list-style-type: none"> • czas trwania odpowiedzi na leczenie • punkty końcowe oceniane przez pacjenta (ang. <i>patient-reported outcomes</i>) – jakość życia i zmiana objawów choroby w skali LCSS <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane 	brak raportowania wskazanych punktów końcowych	–
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • badania pierwotne: randomizowane badania kliniczne (RCT)** • opracowania wtórne • badania opublikowane w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim 	<ul style="list-style-type: none"> • poglądowy i przeglądowy charakter publikacji • badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia • badania retrospektywne, serie przypadków, opisy pojedynczych przypadków oraz opinie ekspertów • badania opublikowane w języku innym niż angielski, polski, niemiecki lub francuski 	–

LCSS – skala objawów raka płuca (ang. *Lung Cancer Symptom Scale*)

* niepłaskonabłonkowy niedrobnokomórkowy rak płuca (niepłaskonabłonkowy NDRP)

** w ramach analizy dodatkowej włączono także prospektywne badanie kliniczne przeprowadzone bez grupy kontrolnej

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Autorzy analizy klinicznej wnioskodawcy przeprowadzili wyszukiwanie w zakresie badań pierwotnych i wtórnych w następujących bazach danych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE (EMBASE.com),
- Cochrane Library,
- Centre for Reviews and Dissemination (CRD),
- strony internetowe wybranych agencji zrzeszonych w INAHTA.

Wyszukiwanie przeprowadzono 27 czerwca 2016 r. Aktualizację przeglądu przeprowadzono 8 września 2016 r.

W trakcie przeszukiwania nie ograniczono przedziału czasowego. Użyto prawidłowych słów kluczowych i operatorów Boole'a.

Selekcji badań dokonywały niezależnie od siebie dwie osoby. Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu. Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO(S) z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia badań z przeglądu systematycznego. Selekcję badań prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Wykluczono badania w języku innym niż angielski, polski, niemiecki lub francuski.

Ostatecznie, do analizy włączono 3 publikacje (oraz 1 abstrakt i 1 poster), które dotyczyły:

- 1 badania RCT, w którym oceniano niwolumab vs docetaksel – badanie **CheckMate 057 (NCT01673867)**
- oraz 1 badania włączonego jako dodatkowe dowody naukowe – badanie I fazy bez grupy kontrolnej, w którym pacjentom podawano niwolumab w dawkach: 0,1 mg/kg mc. co 2 tygodnie, 0,3 mg/kg mc. co 2 tygodnie, 1,0 mg/kg mc. co 2 tygodnie, 3,0 mg/kg mc. co 2 tygodnie lub 10,0 mg/kg mc. co 2 tygodnie – **CheckMate 003 (NCT00730639)**.

W wyniku wyszukiwania nie zidentyfikowano żadnych opracowań wtórnych ze sprecyzowanym pytaniem klinicznym.

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę wyników przeglądu, w dniach 7-8 marca 2017 r. w AOTMiT przeprowadzono wyszukiwanie aktualizujące i kontrolne. Nie zidentyfikowano nowych doniesień spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Badanie CheckMate 057 (NCT01673867) zaprojektowano jako wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte, randomizowane badanie kliniczne III fazy. Porównywana w nim była skuteczność i bezpieczeństwo stosowania niwolumabu oraz docetakselu w populacji dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niepłaskonabłonkowym NDRP po wcześniejszej chemioterapii.

Analizę skuteczności przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT, ang. intention-to-treat). W analizie bezpieczeństwa uwzględniono wyłącznie chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (populacja mITT).

Do badania włączono 792 pacjentów, z czego randomizowano 582 z nich: 292 pacjentów do grupy niwolumabu i 290 pacjentów do grupy docetakselu. Zastosowano metodę randomizacji warstwowej (ang. *stratified randomization*) względem wcześniejszego stosowania terapii podtrzymującej (tak lub nie) oraz linii terapii (II lub III linia). 95% randomizowanych pacjentów otrzymało leczenie (287 chorych w grupie niwolumabu i 268 chorych w grupie docetakselu). Niwolumab podawano dożylnie w dawce 3 mg/kg mc. co dwa tygodnie, a docetaksel co 3 tygodnie w dawce 75 mg/m² pc. również dożylnie.

Pacjenci byli leczeni do czasu wystąpienia progresji choroby albo przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych lub innych powodów. W przypadku pacjentów w grupie niwolumabu leczenie można było kontynuować pomimo początkowej progresji choroby, jeśli w ocenie badacza u pacjenta obserwowano korzyść kliniczną oraz brak nieakceptowalnych efektów ubocznych. Zmniejszenie dawki niwolumabu w trakcie trwania badania było niedozwolone. Dozwolona była redukcja dawki docetakselu z powodu szkodliwych zdarzeń toksycznych pod warunkami wyszczególnionymi w protokole badania.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu było przeżycie całkowite. Pacjenci byli obserwowani pod względem przeżycia w sposób ciągły podczas okresu, w którym otrzymywali leki, a następnie co 3 miesiące po przerwaniu leczenia.

W publikacji przedstawiono wyniki analizy okresowej (interim analysis) z datą odcięcia 18 marca 2015 r. (okres obserwacji min. 13,2 mies.). Dla przeżycia całkowitego dodatkowo przedstawiono wartość po min. 17,2 miesiącach obserwacji (data odcięcia 2 lipca 2015 r.). W niniejszej analizie przedstawiono także najnowsze 2-letnie dane kliniczne zaprezentowane podczas zjazdu ASCO w 2016 r. (*American Society of Clinical Oncology*; Chicago) [Borghaei 2016 poster].

Badanie **CheckMate 003** było badaniem klinicznym I fazy, którego celem było ustalenie dawkowania niwolumabu u pacjentów z różnymi typami nowotworów (zaawansowany NDRP, czerniak, rak nerki, rak jelita grubego oraz oporny na kastrację rak gruczołu krokowego). Pacjenci byli randomizowani do różnych schematów leczenia –

niwolumab podawany dożylnie w dawkach: 0,1 mg/kg mc. co 2 tygodnie, 0,3 mg/kg mc. co 2 tygodnie, 1,0 mg/kg mc. co 2 tygodnie, 3,0 mg/kg mc. co 2 tygodnie lub 10,0 mg/kg mc. co 2 tygodnie. Badanie przeprowadzono w 12 ośrodkach w Stanach Zjednoczonych.

Do badania CheckMate 003 między listopadem 2008 r. a styczniem 2012 r. włączono 129 dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP (płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym) po intensywnym leczeniu (od 1 do 5 intensywnych terapii systemowych) ze stanem sprawności ECOG 0 lub 1 (przed wejściem w życie zmian 4 października 2010 r. był to poziom od 0 do 2). Ponadto, pacjenci ci musieli doświadczyć progresji choroby podczas co najmniej 1 chemioterapii z udziałem pochodnych platyny lub taksanów.

Spośród 129 pacjentów z NDRP 110 chorych otrzymywało badany lek w następujących dawkach: 1 mg/kg mc. co 2 tygodnie, 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie lub 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie. Pacjenci ze stabilną chorobą lub trwającą odpowiedzią na leczenie (całkowitą lub częściową) po zakończeniu 96-tygodniowego leczenia mogli ponownie rozpocząć terapię niwolumabem w przypadku wystąpienia potwierdzonej progresji choroby, jeśli stwierdzono ją w ciągu 1 roku od zakończenia terapii i kontynuować ją do 1 roku czasu.

Tabela 18. Opis badań włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy

Badanie CHECKMATE 057 Źródło finansowania: Bristol-Myers-Squibb		Badanie CHECKMATE 003 Źródło finansowania: Bristol-Myers-Squibb																			
Metodyka																					
<p>Wieloośrodkowe (117* ośrodków), międzynarodowe (22 kraje – Ameryka, Australia, Azja oraz Europa, w tym Polska), kontrolowane, randomizowane badanie kliniczne fazy III, przeprowadzone w schemacie otwartym</p> <p>Opis metody randomizacji: warstwowa względem wcześniejszego stosowania terapii podtrzymującej (tak lub nie) oraz linii terapii (II lub III linia)</p> <p>Zaślepienie: brak</p> <p>Opis utraty chorych z badania: NIVO: 5/292 (2%), DOC: 22/290 (8%)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Przyczyny</th> <th>NIVO</th> <th>DOC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AE niezwiązane z terapią</td> <td>1</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>prośba o zakończenie terapii</td> <td>-</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>wycofanie zgodny na udział w badaniu</td> <td>-</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>niespełnienie kryteriów włączenia</td> <td>4</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>lost to follow-up</td> <td>-</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table> <p>Klasyfikacja AOTM: IIa</p> <p>Ocena w skali Jadad: 3/5**</p> <p>Okres obserwacji: min. 13,2 mies. (dalsza obserwacja: min. 17,2 mies.)</p> <p>Typ analizy: ITT (skuteczność), miTT (bezpieczeństwo)</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i></p>		Przyczyny	NIVO	DOC	AE niezwiązane z terapią	1	-	prośba o zakończenie terapii	-	4	wycofanie zgodny na udział w badaniu	-	12	niespełnienie kryteriów włączenia	4	5	lost to follow-up	-	1	<p>Wieloośrodkowe (12 ośrodków w Stanach Zjednoczonych), otwarte, randomizowane badanie ustalające zakresy dawkowania niwolumabu (badanie I fazy)</p> <p>Opis metody randomizacji: brak</p> <p>Zaślepienie: brak</p> <p>Opis utraty chorych z badania: bd</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IIa</p> <p>Ocena w skali Jadad: 1/5****</p> <p>Okres obserwacji: 39 mies. (mediana; zakres: 32-66)</p> <p>Typ analizy: brak danych***</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>brak opisu</i></p>	
Przyczyny	NIVO	DOC																			
AE niezwiązane z terapią	1	-																			
prośba o zakończenie terapii	-	4																			
wycofanie zgodny na udział w badaniu	-	12																			
niespełnienie kryteriów włączenia	4	5																			
lost to follow-up	-	1																			
Populacja																					
<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji • odsetek obiektywnych odpowiedzi, w tym odsetek całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie • stabilizacja choroby • progresja choroby • punkty końcowe raportowane przez pacjenta - zmiana objawów choroby wg skali LCSS • skuteczność w zależności od ekspresji PD-L1 • czas do wystąpienia i czas trwania odpowiedzi na leczenie <p>Eksplozacyjne punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • profil bezpieczeństwa • ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta przy użyciu kwestionariusza EQ-5D i wizualnej skali analogowej • określenie potencjalnych predykcyjnych biomarkerów skuteczności niwolumabu (ORR, PFS i OS) poprzez analizowanie próbek pod względem obecności białek biorących udział w regulacji odpowiedzi immunologicznej (PD-1 i PD-L2) • ocena wpływu zróżnicowania naturalnego polimorfizmu pojedynczego nukleotydu w wybranych genach (tj. PD-1, PD-L1, PD-L2 i CTLA-4) na punkty końcowe w badaniu i/lub występowanie zdarzeń niepożądanych 		<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bezpieczeństwo i tolerancja leczenia niwolumabem w różnych dawkach <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyka immunogenności • ocena farmakokinetyki niwolumabu w różnych dawkach • ocena efektywności niwolumabu podawanego w monoterapii: potwierdzony odsetek obiektywnych odpowiedzi [ORR] (z zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami RECIST 1.0) • określenie zależności od dawki w przypadku pacjentów z czerniakiem i NDRP • określenie efektu niwolumabu na odpowiedź komórkową na antygeny nowotworowe <p>Eksplozacyjne punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zbadanie wpływu potencjalnego markera predykcyjnego – klinicznej aktywności w zależności od ekspresji PD-L1 • przeżycie całkowite (OS) 																			

<ul style="list-style-type: none"> ocena farmakokinetyki niwolumabu i związku między ekspozycją a odpowiedzią (ekspozycja-bezpieczeństwo i ekspozycja-skuteczność) w odniesieniu do wybranych punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leczenia charakterystyka immunogenności niwolumabu 		
Liczebność	Populacja	Liczebność
N = 582 (ITT), N = 555 (mITT)	populacja ogólna badania	N = 129
n = 292 (ITT), n = 287 (mITT)	niwolumab (NIVO) 3 mg/kg m.c. co 2 tygodnie	n = 19***
n = 290 (ITT), n = 268 (mITT)	docetaksel (DOC) 75 mg/m ² pc. co 3 tygodnie	-
(Wybrane) kryteria włączenia		
<ol style="list-style-type: none"> wiek ≥18 lat stopień sprawności 0-1 wg ECOG potwierdzony histologicznie lub cytologicznie niepłaskonabłonkowy NDRP w stopniu zaawansowania IIIB lub IV albo choroba nawrotowa po radioterapii lub resekcji chirurgicznej objawy choroby mierzalne za pomocą skali RECIST (wersja 1.1) wymagany nawrót lub progresja choroby po lub w trakcie chemioterapii dwulekowej z udziałem pochodnych platyny tkanka nowotworowa musi zostać pobrana od pacjenta do oceny biomarkerów oraz zostać dostarczona do laboratorium centralnego w ramach procesu randomizacji wcześniejsza radioterapia zakończona przynajmniej na 2 tygodnie przez randomizacją pacjenci z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego byli włączani, jeśli przerzuty były leczone i stabilne pacjenci z mutacją genu EGFR lub translokacjami genu ALK mogli stosować dodatkowo terapię z udziałem inhibitora kinazy tyrozynowej 	<ol style="list-style-type: none"> wiek ≥18 lat stopień sprawności wg ECOG w zakresie 0-1 od 1 do 5 wcześniejszych terapii systemowych przeciwko zaawansowanej/nawracającej oraz postępującej chorobie nowotworowej niepowodzenie (progresja po) co najmniej 1 chemioterapii z udziałem pochodnych platyny/taksanów co najmniej 1 mierzalne ognisko nowotworowe nowe lub w stanie progresji zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami RECIST (wersja 1.0) od czasu ostatniej terapii antynowotworowej udokumentowany czerniak, NDRP, oporny na kastrację rak gruczołu krokowego, rak nerki oraz rak jelita grubego zaawansowany (nieoperacyjny) lub nawracający z progresją po ostatniej terapii przeciwnowotworowej, dla którego nie ma alternatywnej terapii leczniczej szacowany czas przeżycia ≥12 tygodni prawidłowa czynność hematologiczna, wątroby i nerek 	
(Wybrane) kryteria wykluczenia		
<ol style="list-style-type: none"> przebyta terapia przeciwciałami anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2 lub CTLA-4 choroba autoimmunologiczna objawowa śródmiąższowa choroba płuc ogólnoustrojowa immunosupresja wcześniejsze leczenie docetaksemem choroba autoimmunologiczna lub udokumentowana choroba autoimmunologiczna a bo inna choroba wymagająca przyjmowania systemowych steroidów/immunosupresantów w wywiadzie. 	<ol style="list-style-type: none"> choroba autoimmunologiczna lub udokumentowana choroba autoimmunologiczna a bo inna choroba wymagająca przyjmowania systemowych steroidów w wywiadzie przebyta terapia przeciwciałami anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2 lub CTLA-4 stany medyczne, które wymagają podania terapii immunosupresyjnej pozytywny wyn k testu na HBV lub HCV wskazujący na aktywną ostrą/przewlekłą infekcję zakażenie wirusem HIV silna nadwrażliwość na stosowanie przeciwciał w wywiadzie 	

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; **LCSS** – skala objawów raka płuca (ang. Lung Cancer Symptom Scale); **NDRP** – niedrobnokomórkowy rak płuca; **ITT** – typ analizy zgodnej z zaplanowanym leczeniem; **mITT** – zmodyfikowana populacja zgodnie z zaplanowanym leczeniem (włączono pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku)

* dane ze strony clinicaltrials.com - https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01673867?show_locs=Y#locn

** badanie otrzymało 3 punkty w skali Jadad. Opis zastosowanej metody randomizacji i utraty pacjentów z badania uznano za wystarczający, a metodę randomizacji – za prawidłową. Obniżenie oceny badania wynika z otwartego charakteru badania (braku zaślepienia).

*** do badania włączono 129 pacjentów z NDRP przyjmujących niwolumab w dawkach 1 lub 3 lub 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie, z czego jedynie 19 pacjentów miało niepłaskonabłonkową postać choroby i przyjmowało niwolumab w dawce 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie

**** pacjenci byli randomizowani do różnych dawek niwolumabu – badanie dostosowania dawki, przy czym opis metod randomizacji uznano za niewystarczający; do niniejszej analizy włączono jedną dawkę zgodną z ChPL niwolumabu (3 mg/kg mc. co 2 tygodnie); dalsze obniżenie oceny badania wynika z otwartego charakteru badania (braku zaślepienia)

W badaniu CheckMate 057 populację stanowili chorzy w wieku 21-85 lat (mediana wieku pacjentów w grupie niwolumabu wynosiła 61 lat, a w grupie docetakselu – 64 lata) z niepłaskonabłonkowym NDRP ze stopniem sprawności 0-1 wg ECOG oraz nawrotem choroby po wcześniejszej chemioterapii dwulekowej z udziałem pochodnych platyny. Zdecydowana większość pacjentów miała IV stopień zaawansowania choroby. Pewien odsetek pacjentów - 15% w grupie NIVO i 13% w grupie DOC – miał stwierdzoną mutacją w genie EGFR, dla części informacja o stanie genu nie była zaraportowana.

Szczegółowe charakterystyki wejściowe pacjentów uczestniczących w badaniu CheckMate 057 (oraz CheckMate 003) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Charakterystyka wejściowa pacjentów uczestniczących w badaniach: CheckMate 057 [Borghaei 2015 suppl], CheckMate 003 [Gettinger 2015]

		CheckMate 057 (N=582)		CheckMate 003
		NIVO, N=292	DOC, N=290	NIVO, N=129**
Mediana wieku [zakres] (lata)		61 [37-84]	64 [21-85]	65 [38-85]
< 65 lat, n (%)		184 (63%)	155 (53%)	-
≥ 65 i < 75 lat, n (%)		88 (30%)	112 (39%)	-
≥ 75 lat, n (%)		20 (7%)	23 (8%)	-
Mężczyźni (%)		151 (52%)	168 (58%)	79 (61%)
Region geograficzny, n (%)	Stany Zjednoczone/Kanada	105 (36%)	110 (38%)	-
	Europa	135 (46%)	134 (46%)	-
	Reszta świata	52 (18%)	46 (16%)	-
Stopień sprawności w skali ECOG, n (%)	0	84 (29%)	95 (33%)	127 (98%)
	1	208 (71%)	193 (67%)	
	2	0 (0%)	0 (0%)	2 (2%)
	3	0 (0%)	1 (<1%)	-
Stopień zaawansowania choroby, n (%)	IIIB	20 (7%)	24 (8%)	-
	IV	272 (93%)	266 (92%)	-
Liczba miejsc z ≥ 1 ogniskiem choroby, n (%)	1	44 (15%)	46 (16%)	-
	2	81 (28%)	85 (29%)	-
	3	88 (30%)	86 (30%)	-
	4	42 (14%)	43 (15%)	-
	≥ 5	36 (12%)	28 (10%)	-
Typ komórek, n (%)	gruczolakorak	268 (92%)	273 (94%)	-
	rak wielkokomórkowy	7 (2%)	7 (2%)	-
	rak oskrzelikowo-pęcherzykowy	5 (2%)	0 (0%)	-
	inne	12 (4%)	10 (3%)	-
Typ histologiczny nowotworu, n (%)	płaskonabłonkowy	-	-	54 (42%)
	niepłaskonabłonkowy	-	-	74 (57%)
	nieznany	-	-	1 (1%)
Przerzuty do OUN, n (%)	tak	34 (12%)	34 (12%)	-
	nie	258 (88%)	256 (88%)	-
Mutacje genu EGFR, n (%)	pozytywne	44 (15%)	38 (13%)	12 (9%)
	nie wykryto	168 (58%)	172 (59%)	56 (43%)
	nie raportowano	80 (27%)	80 (28%)	61 (47%)
Translokacje genu ALK, n (%)	pozytywne	13 (4%)	8 (3%)	-
	nie wykryto	113 (39%)	130 (45%)	-
	nie raportowano	166 (57%)	152 (52%)	-
Wcześniejsza terapia, n (%)	zabieg chirurgiczny	201 (69%)	218 (75%)	85 (66%)
	radioterapia	139 (48%)	138 (48%)	75 (58%)
	podtrzymująca	122 (42%)	111 (38%)	-
Liczba wcześniejszych terapii systemowych	1	256 (88%)	259 (89%)	59 (46%)
	2	35 (12%)	31 (11%)	
	inna liczba [CheckMate 057] ≥3 [CheckMate 003]	1 (<1%)	0 (0%)	70 (54%)
Typ wcześniejszej terapii systemowej, n (%)	chemioterapia oparta na pochodnych platyny	292 (100%)	290 (100%)	128 (99)
	inhibitor ALK	1 (<1%)	2 (1%)	-
	EGFR-TKI	29 (10%)	24 (8%)	-
	inhibitor kinazy tyrozynowej	-	-	36 (28%)

		CheckMate 057 (N=582)		CheckMate 003
		NIVO, N=292	DOC, N=290	NIVO, N=129**
	terapia hormonalna, immunologiczna lub biologiczna	-	-	16 (12%)
	inna	23 (8%)	18 (6%)	9 (7%)
Najlepsza odpowiedź na ostatnio stosowane leczenie systemowe wg badacza, n (%)	całkowita lub częściowa odpowiedź	73 (25%)	68 (23%)	-
	choroba stabilna	103 (35%)	96 (33%)	-
	progresja choroby	111 (38%)	116 (40%)	-
	nieznana lub nie raportowano	5 (2%)	10 (3%)	-
Czas od zakończenia ostatniej terapii systemowej, n (%)	< 3 miesiące	181 (62%)	183 (63%)	-
	3-6 miesięcy	59 (20%)	56 (19%)	-
	> 6 miesięcy	52 (18%)	51 (18%)	-

** charakterystyka wszystkich pacjentów z NDRP niezależnie od przyjmowanej dawki i typu histologicznego nowotworu (z tego tylko 19 pacjentów z NDRP przyjmowało dawkę zgodną z wnioskowaną)

W tabeli poniżej znajduje się zestawienie definicji punktów końcowych, które stosowane były w badaniu CheckMate 057.

Tabela 20. Zestawienie definicji punktów końcowych w badaniu CheckMate 057 [Borghaei 2015 protocol] – zgodnych z RECIST 1.1 [Eisenhauer 2008]

Punkt końcowy	Opis
Odpowiedź całkowita (ang. Complete Response (CR))	ustąpienie wszystkich zidentyfikowanych ognisk nowotworowych, zmniejszenie wielkości wszystkich węzłów chłonnych poniżej 10 mm w osi krótkiej
Odpowiedź częściowa (ang. Partial Response (PR))	zmniejszenie sumy wymiarów ognisk ocenianych o >30%, określane w stosunku do wartości wyjściowej
Progresja choroby (ang. Progressive Disease (PD))	zwiększenie o > 20% wymiarów guza lub sumy największych wymiarów guzów (bezwzględny wzrost sumy wymiarów o min. 5 mm) i/lub pojawienie się nowych ognisk nowotworowych
Choroba stabilna (ang. Stable Disease (SD))	sytuacja niepozwalająca zakwalifikować się do PR ani PD, czyli zmniejszenie wymiarów guza lub sumy wymiarów guzów o mniej niż 30% lub zwiększenie wymiarów guza lub sumy wymiarów guzów o mniej niż 20%

W tabeli poniżej znajduje się opis skal i kwestionariuszy, które stosowane były w badaniu CheckMate 057.

Tabela 21. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniu CheckMate 057 / CheckMate 003

Nazwa skali / kwestionariusza (skrót używany w badaniu)	Opis skali/kwestionariusza		
Kryteria RECIST 1.1	Uaktualnione kryteria odpowiedzi na leczenie w nowotworach litych RECIST (ang. Response Evaluation Criteria In Solid Tumours) stanowią standard oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe w badaniach klinicznych. Odpowiedź oceniana jest w oparciu o wynik badania obrazowego i polega na analizie zmian mierzalnych (tzw. zmiany docelowe) i zmian niemierzalnych (tzw. zmiany niedocelowe). Pomiar wyjściowy wykonuje się możliwie jak najbliżej momentu rozpoczęcia leczenia (nie wcześniej niż 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia), kolejne pomiary wykonywane są przeciętnie co 6–9 tygodni, jednak zależy to od standardu postępowania w danej jednostce chorobowej. [Płuzański 2014]		
Najważniejsze zmiany wprowadzone w RECIST 1.1 w porównaniu z RECIST 1.0 [Senkus-Konefka 2009]	Parametr	RECIST 1.0 (CheckMate 003)	RECIST 1.1 (CheckMate 057)
	minimalny wymiar ogniska ocenianego w badaniu przedmiotowym	20 mm	10 mm (wymagany pomiar przy użyciu suwmiarki)
	pomiar węzłów chłonnych	w osi długiej	w osi krótkiej
	liczba ocenianych ognisk	10 (maksymalnie 5 w jednym narządzie)	5 (maksymalnie 2 w jednym narządzie)
	kryterium progresji choroby w odniesieniu do ognisk mierzalnych	powiększenie sumy wymiarów ognisk o >20%	powiększenie sumy wymiarów ognisk o >20%, w wartościach bezwzględnych co najmniej o 5 mm
konieczność potwierdzenia odpowiedzi całkowitej lub odpowiedzi częściowej w	ogólnie stosowana	wymagana jedynie w badaniach bez randomizacji, w których	

	kolejnym badaniu po upływie co najmniej 4 tygodni	pierwszorzędownym punktem końcowym jest odpowiedź na leczenie
Ocena sprawności chorego według skali Zubroda/WHO/ECOG	Stopień sprawności	Definicja
	0	Sprawność prawidłowa – zdolność do wykonywania normalnych czynności, brak ograniczeń
	1	Obecność objawów choroby, możliwość chodzenia oraz zdolność do wykonywania lekkiej pracy
	2	Zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność spędzania w łóżku mniej niż połowy dnia
	3	Ograniczona zdolność do wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku więcej niż połowy dnia
	4	Konieczność spędzania w łóżku całego dnia, konieczność stałej opieki
	5	Zgon
Kwestionariusz z EuroQol EQ-5D	Kwestionariusz został opracowany przez wielośrodkowy i wielodyscyplinarny zespół ekspertów europejskich EuroQol Group w 1987 roku. Jest to szeroko stosowane, ogólne, standaryzowane narzędzie do pomiaru zależnej od zdrowia jakości życia i opisu stanu zdrowia, na które składa się ocena w zakresie 5 obszarów (zdolność poruszania się, samoopieka, czynności codzienne, ból/dyskomfort oraz niepokój/depresja) oraz drugi komponent – wizualna skala analogowa (VAS, ang. Visual Analogue Scale) (ocena stanu zdrowia). Jakość życia wg kwestionariusza EQ-5D ocenia się w zakresie od -0,6 do 1, gdzie wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia. [Petryszyn 2015]	
Skala objawów raka płuca LCSS	Skala objawów raka płuca (ang. <i>Lung Cancer Symptom Scale</i> , LCSS) służy do mierzenia stopnia progresji objawów związanych z rakiem płuca. Sześć pierwszych punktów LCSS (jadłowstręt, zmęczenie, kaszel, duszność, krwioplucie i ból) jest zebranych w skalę objawową (domena objawowo-specyficzna) ocenianych w skali od 0 do 100, gdzie 0 jest najlepszym możliwym wynikiem, a 100 najgorszym możliwym wynikiem. Minimalna istotna różnica wynosi 10 mm w skali VAS. Progresja objawów związanych z rakiem płuca w badaniu CheckMate 057 została zdefiniowana jako wzrost o 10 mm w skali LCSS VAS względem wyjściowej wartości LCSS, jeśli nie następuje powrót poniżej tego punktu w dalszej części badania. Domena funkcjonalno-specyficzna składa się z oceny 3 parametrów: objawowy dystres, wpływ na poziom aktywności i jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia. Poszczególne składowe oceniane są również w skali od 0 do 100, ale 0 jest najgorszym możliwym wynikiem, a 100 najlepszym możliwym wynikiem. Minimalna istotna różnica dla tej domeny wynosi 30 mm w skali VAS. [Brahmer 2015]	

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Badanie zostało zaprojektowane w celu wykazania przewagi niwolumabu nad docetakselem w odniesieniu do przeżycia całkowitego (pierwszorzędowny punkt końcowy). Do badania włączeni zostali dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niepłaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca ze stopniem sprawności 0-1 wg ECOG oraz nawrotem choroby po wcześniejszej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny. W badaniu uczestniczyło 5 ośrodków z Polski (Gdańsk, Kraków, Olsztyn, Szczecin i Warszawa).

Ograniczenia dostępnych danych wg wnioskodawcy:

- „Do części głównej niniejszej analizy włączono opublikowane randomizowane badanie kliniczne – CheckMate 057 (1 publikacja, 1 abstrakt konferencyjny, 1 poster) spełniające kryteria włączenia do przeglądu. W badaniu osiągnięto założony pierwszorzędowny punkt końcowy i badanie zostało zakończone przed czasem. Tym samym uzyskane dane są „dojrzałe” i pozwalają na wiarygodną ocenę skuteczności bezpieczeństwa niwolumabu, a wykazane przewagi niwolumabu powodują, że prowadzenie kolejnych badań z grupą kontrolną mogłoby budzić wątpliwości natury etycznej.”
- „W badaniu CheckMate 057 pacjenci z mutacją genu EGFR (14%) lub translokacjami genu ALK (4%) mogli stosować dodatkowo terapię z udziałem inhibitora kinazy tyrozynowej, w związku z czym 12% pacjentów w grupie niwolumabu i 11% pacjentów w grupie docetakselu stosowało badany lek w ramach III linii leczenia. Mając na uwadze preferencje w leczeniu chorych z mutacją genu EGFR dedykowanymi innymi opcjami terapeutycznymi i spodziewane wyłączenie tej grupy chorych z leczenia niwolumabem, łączna prezentacja wyników skuteczności niwolumabu w grupie z mutacją i bez niej, jest podejściem konserwatywnym – efekt leku jest zaniżony, ze względu na wyższą skuteczności leczenia w grupie chorych bez mutacji EGFR.”
- „**Ograniczeniem jest otwarty charakter badania CheckMate 057.** Otwarty charakter badania został wybrany ze względu na to, że leczenie podobnych zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych niwolumabem i docetakselem będzie się różniło ze względu na różne mechanizmy działania obu leków. Dodatkowa złożoność przy próbie zaprojektowania badania z zaślepieniem wynikała z różnych zasad modyfikacji dawek leków (brak możliwości zmniejszania dawki niwolumabu vs wprowadzona możliwość redukcji dawki docetakselu w przypadkach wyszczególnionych w protokole badania) oraz różnych profili

interakcji z innymi lekami. Ponadto, różny profil bezpieczeństwa leków (zdarzenia niepożądane pochodzenia immunologicznego w grupie niwolumabu vs hematologiczne zdarzenia niepożądane w grupie docetakselu) mógłby wskazywać na podawane terapie, a leczenie części zdarzeń niepożądanych wynikających ze specyfiki leczenia mogłoby być opóźnione ze względu na zaślepienie (np. leczenie zapalenia płuc po docetakselu wymagające antybiotykoterapii; reaktywne zapalenie płuc po niwolumabie wymagające sterydoterapii). Wyraźne korzyści wynikające ze stosowania niwolumabu osiągnięte w poprzednich badaniach również mogły być podstawą do prowadzenia badania bez zaślepienia. Dodatkowo, należy podkreślić, że zgodnie z wytycznymi FDA z 2007 roku dotyczącymi wyników końcowych w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w nowotworach i terapii biologicznych w przypadku oceny przeżycia całkowitego zaślepienie badania nie jest niezbędnym.

- „**Ograniczeniem analizy jest brak pełnotekstowej publikacji z dłuższym okresem obserwacji w badaniu CheckMate 057** i analiza danych 24-miesięcznych na podstawie posteru zaprezentowanego podczas największego na świecie zjazdu onkologicznego (ASCO 2016, Chicago). Należy jednak podkreślić, że jest to naturalna konsekwencja włączania wszystkich dostępnych, w tym najnowszych dowodów naukowych, które jeszcze nie zostały opublikowane w postaci pełnych tekstów, a już są powszechnie znane ze względu na prezentacje na kongresach medycznych. Dane długoterminowe jednoznacznie wskazują na korzyść niwolumabu nad docetakselem:
 - wyniki 1-roczone: redukcja ryzyka zgonu o **27%**; (HR=0,73, p<0,05);
 - wyniki 2-letnie: redukcja ryzyka zgonu o **25%**; (HR=0,75, p<0,05).”
- „Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów. Ocenia się, że u chorych w stadium IV (z uogólnionym rozsiewem) mediana czasu przeżycia nie przekracza 1-go roku zaś przeżycia 2-letnie sięgają kilku procent. W tym świetle długość obserwacji pacjentów w badaniach klinicznych (2 lata w badaniu randomizowanym i 3 lata z badania 1-szej fazy) wydaje się być zupełnie wystarczająca do wykazania długoterminowych efektów leczenia niwolumabem.”

Ograniczenia dostępnych danych wskazane przez analityków Agencji:

- Zgodnie z wynikami badania CheckMate 057 zastosowanie niwolumabu w porównaniu z terapią docetakselem w analizowanym wskazaniu istotnie statystycznie wydłuża przeżycie całkowite, ale zysk w stosunku do docetakselu wynosi **2,8 miesiąca** (Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii określił go jako „**stosunkowo niewielki liczbowo**”). Należy także zwrócić uwagę, że **podane dla przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji przedziały ufności nachodzą na siebie**, a w przypadku PFS w ogóle **nie stwierdzono różnicy istotnej statystycznie**.
- Ograniczeniem dostępnych danych jest brak możliwości oszacowania różnic między niwolumabem i lekami stosowanymi w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” – w szczególności chodzi o **pemetreksed** (przy stosowaniu którego nie jest wymagane wykrycie mutacji genu EGFR), aczkolwiek zgodnie z danymi przedstawionymi w Rozdziale 3.6 nie byłby to komparator pierwszego wyboru dla niwolumabu (z powodu ceny, która jest znacznie wyższa od ceny docetakselu i ze względu na rzadsze stosowanie).
- Ograniczeniem głównego badania (CheckMate 057) jest fakt, iż w tym badaniu jakość życia (ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta przy użyciu kwestionariusza EQ-5D) była jedynie **eksploracyjnym punktem końcowym**. Tzw. eksploracyjne punkty końcowe mogą dostarczyć dodatkowych informacji na temat skuteczności badanego leku i efektów leczenia, ale nie stanowią głównego celu badania klinicznego. Badania nie są projektowane w celu wykrycia istotnej statystycznie różnicy w eksploracyjnych punktach końcowych pomiędzy terapią badaną i komparatorem. Wyniki eksploracyjnych punktów końcowych należy więc interpretować z ostrożnością. Wyniki EQ-5D nie zostały opublikowane, są dostępne tylko dla wnioskodawcy.
- Badanie CheckMate 057 nie było zaślepienie, co stwarza wysokie ryzyko wypaczenia (zwłaszcza w przypadku oceny innych punktów końcowych niż przeżycie).
- Raportowane krzywe przeżycia wskazują na dużą ilość danych cenzurowanych.
- W badaniu w ramieniu niwolumabu 24% pacjentów w rzeczywistości kontynuowało leczenie po wstępnym stwierdzeniu progresji. Mogło to mieć wpływ na uzyskiwane wyniki.
- Brak jest danych pozwalających ocenić co dzieje się z pacjentem po odstawieniu leczenia niwolumabem.
- Brak jest długoterminowych danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu.

- Badanie CheckMate 003 włączone jako dodatkowe źródło danych zawiera tylko niewielki⁶ procent pacjentów potencjalnie kwalifikujących się do populacji wnioskowanej. W badaniu tym brali udział pacjenci z czerniakiem, NDRP (zarówno płaskonabłonkowym jak i niepłaskonabłonkowym), opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, rakiem nerki oraz zaawansowanym rakiem jelita grubego i to przyjmujący różne dawki niwolumabu. Publikacje do badania CheckMate 003 nie rozdzielają wyników na szczegółowe subpopulacje, w związku z czym wyniki badania należy interpretować jako nieodnoszące się wprost do populacji wnioskowanej.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi HTA badania randomizowane powinny być ocenione zgodnie z zaleceniami Cochrane czego wnioskodawca nie przedstawił. W związku z tym taką ocenę, wykonaną przez analityka Agencji, przedstawiono poniżej.

Tabela 22. Ocena RCT wg Cochrane

		CheckMate 057	
generowanie sekwencji losowej (błąd selekcji, ang. selection bias)		Niskie ryzyko	+
utajenie reguły alokacji (błąd selekcji, ang. selection bias)		Niskie ryzyko	+
zaślepienie pacjentów i personelu (błąd wykonania, ang. performance bias)		Wysokie ryzyko*	-
zaślepienie osoby oceniającej punkty końcowe (błąd detekcji, ang. detection bias)	pierwszorzędowy punkt końcowy	Niskie ryzyko	+
	pozostałe punkty końcowe	Wysokie ryzyko	-
niekompletne dane końcowe (błąd utraty, ang. attrition bias)		Niskie ryzyko	+
selektywna prezentacja wyników (błąd raportowania, ang. reporting bias)		Wysokie ryzyko**	-
inne źródła błędów (ang. other sources of bias)		Niskie ryzyko	+

* brak zaślepienia (pomimo podania powodów jego braku w protokole badania, brak jednoznacznej informacji o tym, żeby było to uznane przez niezależną komisję jako nieptywające na wyniki) wiąże się z wysokim ryzykiem popełnienia błędu

** w publikacji do badania nie przedstawiono wyników jakości życia (ocenionej wg kwestionariusza EQ-5D)

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Jakościowa synteza wyników w analizie efektywności klinicznej przedłożonej przez wnioskodawcę jest czytelna. Dane dla wszystkich analizowanych punktów końcowych zaprezentowano w formie tabelarycznej oraz opisowej.

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi ciągłymi i dychotomicznymi. Jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne w postaci ryzyka względnego (RR, ang. relative risk) i hazardu względnego (HR, ang. hazard ratio) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (RD, ang. risk difference). Dodatkowo siłę interwencji przedstawiono w postaci liczby chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (NNT, ang. number needed to treat) lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (NNH, ang. number needed to harm). Dla parametrów NNT i NNH podano w indeksie dolnym horyzont czasowy obserwacji.

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano przy pomocy Microsoft Excel 2010. Wykresy forest plot wygenerowano w programie RevMan wersja 5.3.

⁶ 19 pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP otrzymujących wnioskowaną dawkę NIVO: na 129 pacjentów z NDRP (15%) [Gettinger 2015] / lub na wszystkich 296 pacjentów z różnymi wskazaniami włączonych do badania (6%) [Topalian 2012].

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności i jakości życia

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

PRZEŻYCIE CAŁKOWITE – CheckMate 057 – MINIMALNY OKRES OBSERWACJI 13,2 MIES.

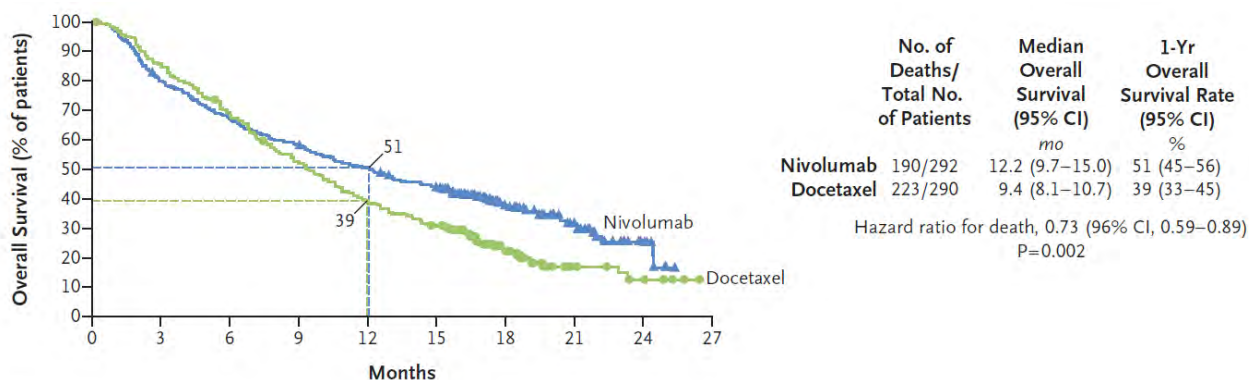
Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności – przeżycie całkowite (OS) po min. 13,2 mies. obserwacji [CheckMate 057/Borghaei 2015]

NIVO, mediana [95% CI], mies.	DOC, mediana [95% CI], mies.	HR [95% CI]	p
12,2 [9,7; 15,0]	9,4 [8,1; 10,7]	0,73 [0,59; 0,89]	0,002
Subpopulacja: stwierdzona mutacja genu EGFR		1,18 [0,69; 2,00]	>0,05
Subpopulacja: nie wykryto mutacji genu EGFR		0,66 [0,51; 0,86]	<0,05
Subpopulacja: nie raportowano mutacji genu EGFR		0,74 [0,51; 1,06]	>0,05

Wyniki po min. 13,2 mies. obserwacji (data odcięcia: 18 marzec 2015 r.) wskazują na wydłużenie mediany przeżycia całkowitego w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu (12,2 mies. vs 9,4 mies.). W omawianym przypadku zachodzą na siebie **przedziały ufności median**. Brak jest dowodów na istotną statystycznie **różnicę** pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie mediany.

Analiza przeprowadzona po min. 13,2 mies. obserwacji wykazała, że stosowanie niwolumabu powodowało istotną statystycznie redukcję ryzyka zgonu w porównaniu z docetakselem o 27% (**HR=0,73 [95% CI: 0,59; 0,89]**, p=0,002).

Natomiast w przypadku analizy w podgrupach: w subpopulacji chorych, u których nie wykryto mutacji genu EGFR stosowanie niwolumabu powodowało istotną statystycznie redukcję ryzyka zgonu w porównaniu z docetakselem o 34% (**HR=0,66 [95% CI: 0,51; 0,86]**, p<0,05), natomiast w subpopulacji chorych, u których nie raportowano statusu mutacji genu EGFR oraz u pacjentów z mutacją w genie EGFR wynik HR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej. Warto zauważyć, iż pomimo braku istotności statystycznej HR dla pacjentów z mutacją w genie EGFR wynik wskazuje na korzyść ze stosowania docetakselu.



No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Nivolumab	292	232	194	169	146	123	62	32	9	0
Docetaxel	290	244	194	150	111	88	34	10	5	0

Rycina 2. Wyniki porównania NIVO vs DOC – przeżycie całkowite (OS) po min. 13,2 mies. obserwacji [CheckMate 057/Borghaei 2015]

Odsetek chorych, którzy przeżyli 1 rok był istotnie statystycznie wyższy w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu i wyniósł odpowiednio **51%** [95% CI: 45; 56] oraz **39%** [95% CI: 33; 45] (**RR=1,31 [95% CI: 1,09; 1,57]**, p=0,004, NNT_{12 mies.} = 9 [95% CI: 5; 25]) (NNT jest stosunkowo wysokie).

Tabela 24. Wyniki analizy skuteczności – odsetek chorych, którzy przeżyli 12 mies. [CheckMate 057/Borghaei 2015]

NIVO, n/N (%)	DOC, n/N (%)	RR [95%CI] / RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
149/292 (51%)	113/290 (39%)	RR = 1,31 [1,09; 1,57]	0,004	9 [5; 25]

W horyzoncie pierwszych 6 miesięcy w obu ramionach raportowano zbliżoną liczbę zgonów – ok. 33% zgonów w grupie niwolumabu i docetakselu (97/292 vs 93/290) (RR = 1,04 [0,82; 1,31], p=0,77). Przy czym w badaniu raportowano **wyższy odsetek zgonów** w ciągu pierwszych 3 miesięcy w grupie leczonej niwolumabem (59/292, 20,2%) w porównaniu z grupą leczoną docetakselem (44/290, 15,2%) (RR = 1,33 [0,93; 1,9], p=0,11) i niższy odsetek zgonów w okresie między 3 a 6 miesiącem w grupie leczonej niwolumabem (38/232, 16,4%) w porównaniu z grupą leczoną docetakselem (49/244, 20,1%) (RR = 0,77 [0,52; 1,14], p=0,19).

Wyniki wieloczynnikowej analizy eksploracyjnej przeprowadzonej post hoc wskazują, że pacjenci leczeni niwolumabem z gorszą prognozą i (lub) agresywną postacią choroby w połączeniu z niską ekspresją PD-L1 na komórkach guza (np. < 50%) lub brakiem ekspresji mogą być bardziej narażeni na ryzyko zgonu w ciągu pierwszych 3 miesięcy terapii. [ChPL Opdivo]

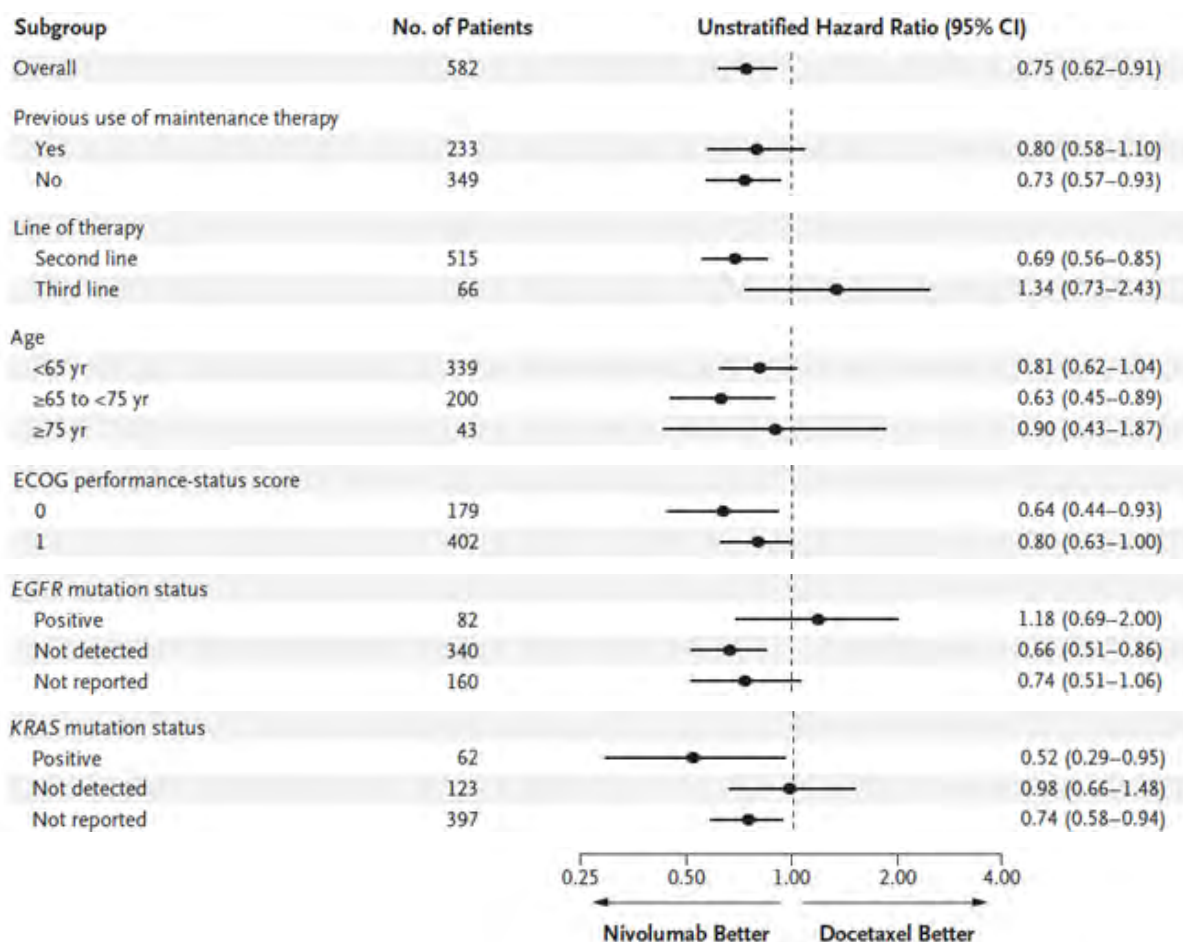
W protokole badania predefiniowano również subanalizy dla pierwszorzędnego punktu końcowego w podgrupach chorych ze względu na m.in.: wcześniejszą terapię, linię leczenia, wiek pacjentów (<65, ≥65 do <75, ≥75 lat), status sprawności ECOG, status mutacji EGFR i KRAS. Ich wyniki przedstawia rycina poniżej.

Przeżycie całkowite w populacji ogólnej jest istotnie statystycznie dłuższe w grupie niwolumabu. Należy jednak zauważyć, że w odróżnieniu od grupy pacjentów w wieku 65-75, u których stosowanie niwolumabu wiąże się z istotną statystycznie korzyścią, w przypadku pacjentów powyżej 75 roku brak jest istotności statystycznej dla tego wyniku (przedział ufności jest **bardzo** szeroki), a w grupie wiekowej poniżej 65 roku parametr ten jest na skraju istotności statystycznej.

W odniesieniu do podziału na linie leczenia **ważne** jest rozróżnienie pacjentów w drugiej linii, u których wykazano istotną statystycznie przewagę na korzyść niwolumabu, natomiast w przypadku pacjentów III linii przewagę przejmował docetaksel - wynik ten nie był jednak istotny statystycznie.

W podziale na status mutacji genu EGFR w przypadku pacjentów:

- z typem dzikim: zaobserwowano istotną statystycznie przewagę na korzyść niwolumabu,
- z nieznaną wersją genu: wynik ten był na skraju istotności statystycznej, natomiast
- z mutacją: obserwowano przewagę docetakselu, jednak bez istotności statystycznej.



Rycina 3. Wyniki analizy skuteczności – przeżycie całkowite (OS) w różnych subpopulacjach chorych po min. 13,2 mies. obserwacji [CheckMate 057/Borghaei 2015]

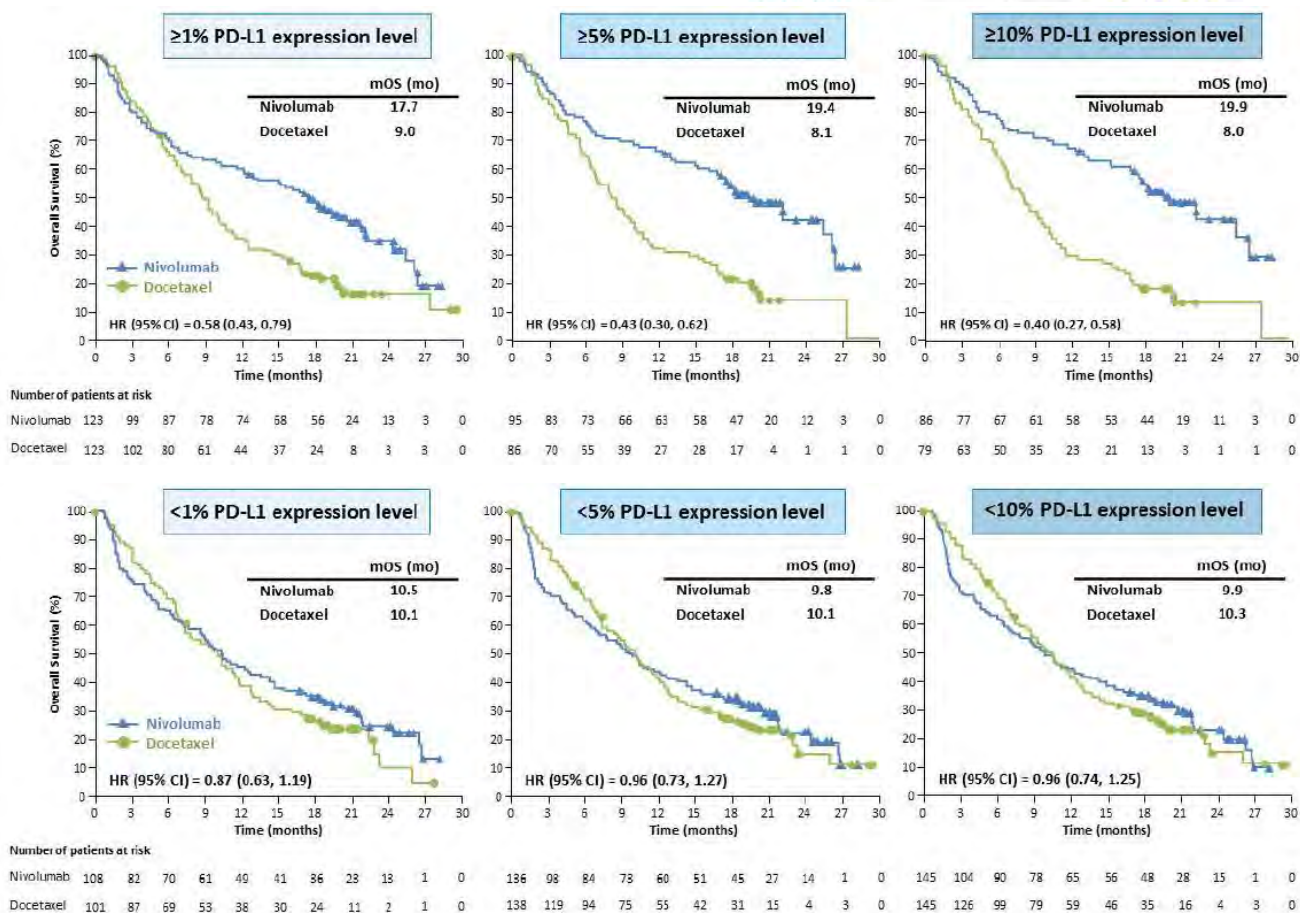
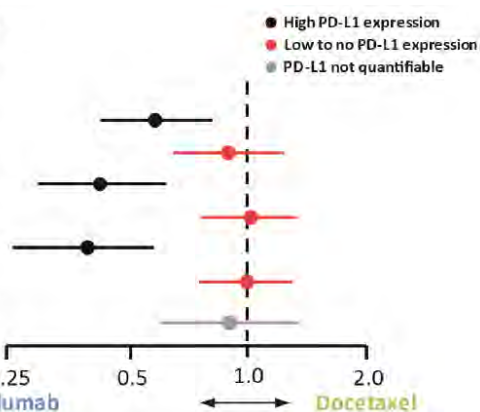
U 455 (78%) z 582 randomizowanych pacjentów określono ilościowo ekspresję liganda receptora programowanej śmierci PD-L1. Udział pacjentów z określonym poziomem ekspresji PD-L1 w obu leczonych grupach był podobny – patrz rycina poniżej. Na podstawie różnic w zakresie skuteczności leczenia w podgrupach podzielonych ze względu na ekspresję PD-L1 ($\geq 1\%$ lub $< 1\%$; $\geq 5\%$ lub $< 5\%$; $\geq 10\%$ lub $< 10\%$) stwierdzono, że ekspresja PD-L1 była silnym czynnikiem predykcyjnym dla wszystkich punktów końcowych dotyczących skuteczności leczenia.

W zakresie redukcji ryzyka zgonu została stwierdzona istotna statystycznie przewaga w grupie niwolumabu:

- przy ekspresji PD-L1 $\geq 1\%$: **HR=0,59 [0,43; 0,82]**,
- przy ekspresji PD-L1 $\geq 5\%$: **HR=0,43 [0,30; 0,63]**,
- przy ekspresji PD-L1 $\geq 10\%$: **HR=0,40 [0,26; 0,59]**.

W przypadku wyników przy ekspresji PD-L1: $< 1\%$, $< 5\%$ oraz $< 10\%$ nie stwierdzono istotności statystycznej.

PD-L1 expression level	Nivolumab n	Docetaxel n	Unstratified HR (95% CI)	Interaction P-value
OS				
$\geq 1\%$	123	123	0.59 (0.43, 0.82)	0.06
$< 1\%$	108	101	0.90 (0.66, 1.24)	
$\geq 5\%$	95	86	0.43 (0.30, 0.63)	< 0.001
$< 5\%$	136	138	1.01 (0.77, 1.34)	
$\geq 10\%$	86	79	0.40 (0.26, 0.59)	< 0.001
$< 10\%$	145	145	1.00 (0.76, 1.31)	
Not quantifiable at baseline	61	66	0.91 (0.61, 1.35)	



Rycina 4. Wyniki analizy skuteczności – przeżycie całkowite (OS) w subpopulacjach chorych w zależności od ekspresji PD-L1 po min. 13,2 mies. obserwacji [CheckMate 057/Borghaei 2015 supp]

PRZEŻYCIE CAŁKOWITE – CheckMate 057 – MINIMALNY OKRES OBSERWACJI 17,2 MIES.

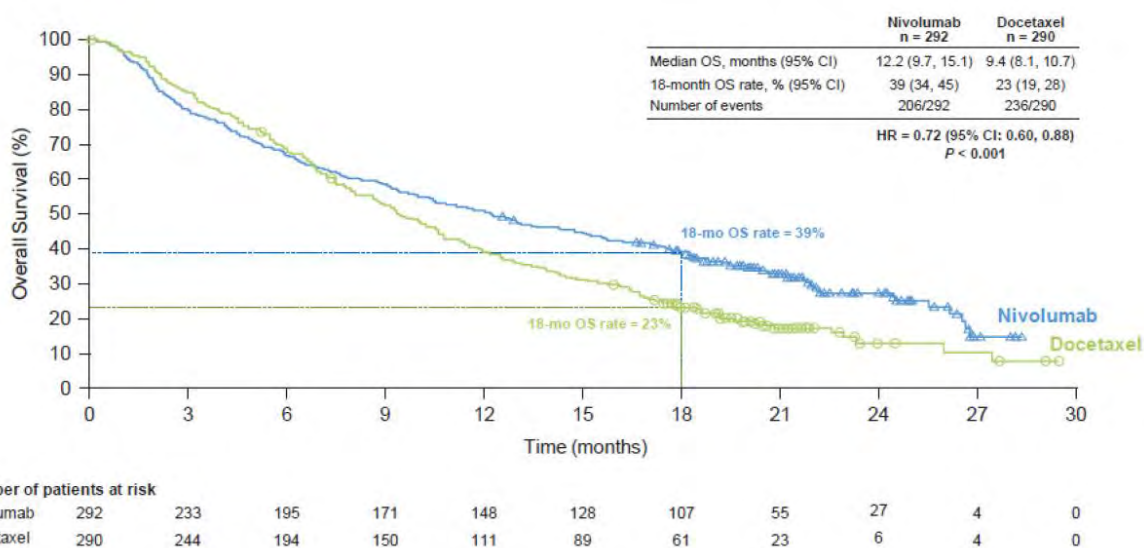
Tabela 25. Wyniki analizy skuteczności – przeżycie całkowite (OS) po min. 17,2 mies. obserwacji [CheckMate 057/Borghaei 2015]

NIVO, mediana [95% CI], mies.	DOC, mediana [95% CI], mies.	HR [95% CI]	p
12,2 [9,7; 15,1]	9,4 [8,1; 10,7]	0,72 [0,60; 0,88]	<0,001

Dalsza obserwacja pacjentów potwierdziła wyniki zebrane podczas analizy okresowej.

Wyniki po min. 17,2 miesiącach obserwacji (data odcięcia: 02 lipiec 2015 r.) wskazują na wydłużenie mediany przeżycia całkowitego w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu (12,2 mies. vs 9,4 mies.). W omawianym przypadku zachodzą na siebie **przedziały ufności median**. Brak jest dowodów na istotną statystycznie **różnicę** pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie mediany.

Analiza przeprowadzona po min. 17,2 miesiącach obserwacji wykazała, że stosowanie niwolumabu powodowało istotną statystycznie redukcję ryzyka zgonu w porównaniu z docetaksem o 28% (**HR=0,72 [95% CI: 0,60; 0,88]**, $p<0,001$).



Rycina 5. Wyniki porównania NIVO vs DOC – przeżycie całkowite (OS) po min. 17,2 mies. obserwacji [CheckMate 057/Borghaei 2015 supp]

Odsetek chorych, którzy przeżyli 18 mies. był istotnie statystycznie wyższy w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu i wyniósł odpowiednio **39%** (95% CI: 34; 45) oraz **23%** (95% CI: 19; 28) (**RR=1,69 [95% CI: 1,31; 2,18]**, $p<0,0001$, $NNT_{18\text{ mies.}} = 7$ [95% CI: 5; 12]).

Tabela 26. Wyniki analizy skuteczności – odsetek chorych, którzy przeżyli 18 mies. [CheckMate 057/Borghaei 2015]

NIVO, n/N (%)	DOC, n/N (%)	RR [95%CI] / RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
114/292 (39%)	67/290 (23%)	RR = 1,69 [1,31; 2,18]	<0,0001	7 [5; 12]

PRZEŻYCIE CAŁKOWITE – CheckMate 057 – MINIMALNY OKRES OBSERWACJI 24 MIES.

Przedstawione poniżej dane pochodzą z posteru przedstawionego na konferencji ASCO w 2016 r.

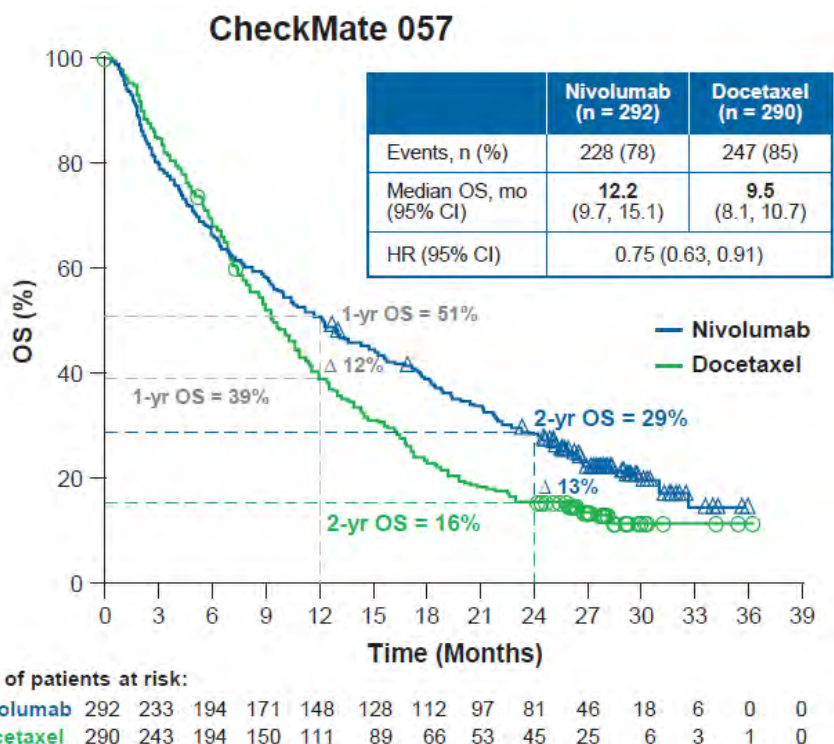
Tabela 27. Wyniki analizy skuteczności – przeżycie całkowite (OS) po min. 24 mies. obserwacji [CheckMate 057/Borghaei 2016 poster]

NIVO, mediana [95% CI], mies.	DOC, mediana [95% CI], mies.	HR [95% CI]	p
12,2 [9,7; 15,1]	9,5 [8,1; 10,7]	0,75 [0,63; 0,91]	<0,05

Dalsza obserwacja pacjentów potwierdziła wyniki zebrane podczas analizy okresowej.

Wyniki po min. 24 miesiącach wskazują na wydłużenie mediany przeżycia całkowitego w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu (12,2 mies. vs 9,5 mies.). W omawianym przypadku zachodzą na siebie **przedziały ufności median**. Brak jest dowodów na istotną statystycznie **różnicę** pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie mediany.

Analiza przeprowadzona po min. 24 miesiącach obserwacji wykazała, że stosowanie niwolumabu powodowało istotną statystycznie redukcję ryzyka zgonu w porównaniu z docetakselem o **25%** (**HR=0,75 [95% CI: 0,63; 0,91]**, $p<0,05$).



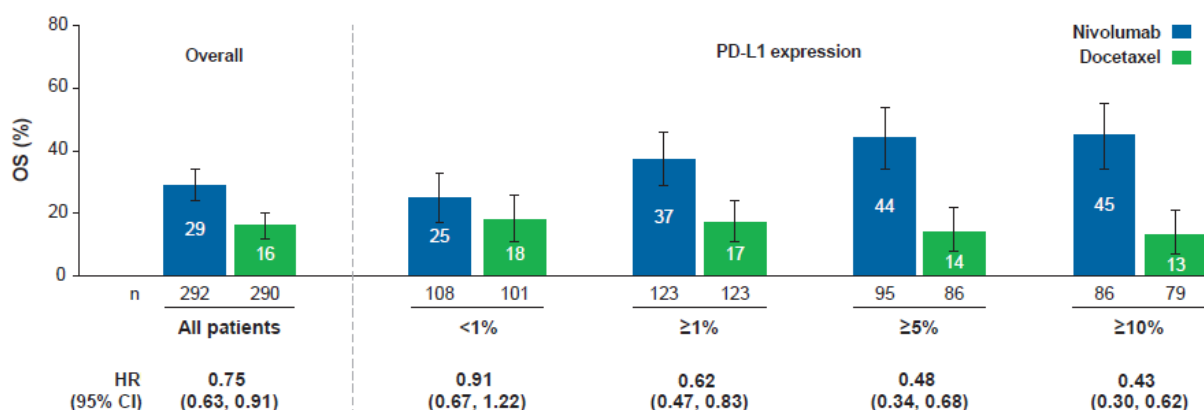
Rycina 6. Wyniki analizy skuteczności – przeżycie całkowite (OS) po min. 24 mies. obserwacji [CheckMate 057/Borghaei 2016 poster]

Odsetek chorych, którzy przeżyli 24 mies. był istotnie statystycznie wyższy w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu i wyniósł odpowiednio **29%** oraz **16%** (**RR=1,84 [95% CI: 1,33; 2,53]**, $p=0,0002$, NNT_{24} mies. = 8 [95% CI: 6; 16]).

Tabela 28. Wyniki analizy skuteczności – odsetek chorych, którzy przeżyli 18 mies. [CheckMate 057/Borghaei 2016 poster]

NIVO, n/N (%)	DOC, n/N (%)	RR [95%CI] / RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
85/292 (29%)	46/290 (16%)	RR = 1,84 [1,33; 2,53]	0,0002	8 [6; 16]

W pełnej populacji po min. 24 miesiącach obserwacji stosowanie niwolumabu powodowało istotną statystycznie redukcję ryzyka zgonu w porównaniu z docetakselem o **25%** (**HR=0,75 [0,63; 0,91]**, $p<0,05$). Podobnie w podgrupach chorych z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, $\geq 5\%$ oraz $\geq 10\%$ obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję ryzyka zgonu dla niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu (odpowiednio **HR=0,62 [0,47; 0,83]** $p<0,05$, **HR=0,48 [0,34; 0,68]** $p<0,05$ oraz **HR=0,43 [0,30; 0,62]** $p<0,05$). U chorych z PD-L1 $<1\%$ nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Im wyższy poziom ekspresji PD-L1, tym większa redukcja ryzyka zgonu w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu.



Rycina 7. Wyniki analizy skuteczności – przeżycie całkowite (OS) w subpopulacjach chorych w zależności od ekspresji PD-L1 po min. 13,2 mies. obserwacji [CheckMate 057/Borghaei 2016 poster]

Odsetek chorych, którzy przeżyli 24 mies. był istotnie statystycznie większy w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu u chorych z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, $\geq 5\%$ oraz $\geq 10\%$ (odpowiednio: **RR=2,19 [95% CI: 1,39; 3,44]**, $p=0,0007$, $NNT_{\geq 13,2 \text{ mies.}}=5$ [95% CI: 4; 11]; **RR=3,17 [95% CI: 1,79; 5,61]**, $p<0,0001$, $NNT_{\geq 13,2 \text{ mies.}}=4$ [95% CI: 3; 6] oraz **RR=3,58 [95% CI: 1,92; 6,69]**, $p<0,0001$, $NNT_{\geq 13,2 \text{ mies.}}=4$ [95% CI: 3; 6]), podczas gdy u chorych z PD-L1 $<1\%$ nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Tabela 29. Wyniki analizy skuteczności – odsetek chorych, którzy przeżyli 24 mies. w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 [CheckMate 057/Borghaei 2016 poster]

PD-L1	NIVO, n/N (%)	DOC, n/N (%)	RR [95%CI]	p	NNT [95%CI]
<1%	27/108 (25%)	18/101 (18%)	1,40 [0,82; 2,39]	ns	–
$\geq 1\%$	46/123 (37%)	21/123 (17%)	2,19 [1,39; 3,44]	0,0007	5 [4; 11]
$\geq 5\%$	42/95 (44%)	12/86 (14%)	3,17 [1,79; 5,61]	<0,0001	4 [3; 6]
$\geq 10\%$	39/86 (45%)	10/79 (13%)	3,58 [1,92; 6,69]	<0,0001	4 [3; 6]

PRZEŻYCIE CAŁKOWITE – CheckMate 003

Poniżej przedstawiono wyłącznie wyniki dla pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP przyjmujących niwolumab w dawce zgodnej z ChPL, tj. 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie (N=19).

Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 18,2 mies. Odsetek chorych, którzy przeżyli 1 rok, 2 lata i 3 lata wyniósł odpowiednio 62%, 48% i 24%.

Tabela 30. Wyniki analizy skuteczności – przeżycie całkowite (OS) po 36 mies. obserwacji [CheckMate 003/Gettinger 2015]

OS, mies., mediana [95% CI]*	18,2 [5,2; 30,8]
odsetek OS – 1 rok, % (95% CI) [liczba pacjentów wys. ryzyka]	62 [37; 80] (no. at risk: 10)
odsetek OS – 2 lata, % (95% CI) [liczba pacjentów wys. ryzyka]	48 [22; 69] (no. at risk: 6)
odsetek OS – 3 lata, % (95% CI) [liczba pacjentów wys. ryzyka]	24 [6; 48] (no. at risk: 2)

* czas od rozpoczęcia leczenia do zgonu z jakiegokolwiek powodu lub daty ostatniej oceny guza u pacjentów, którzy żyli podczas zbierania danych do analizy

JAKOŚĆ ŻYCIA / PATIENT REPORTED OUTCOMES (PRO) – CheckMate 057 – EQ-5D

Zgodnie z protokołem w badaniu CheckMate 057 jakość życia oceniana była za pomocą kwestionariusza EQ-5D oraz w skali VAS. Był to jednak jedynie tzw. eksploracyjny punkt końcowy, dla którego nie podano wyników w publikacjach.

Eksploracyjne punkty końcowe mogą dostarczyć dodatkowych informacji na temat skuteczności badanego leku i efektów leczenia, ale nie stanowią głównego celu badania klinicznego. Badania nie są projektowane w celu wykrycia istotnej statystycznie różnicy w eksploracyjnych punktach końcowych pomiędzy terapią badaną i komparatorem. Wyniki eksploracyjnych punktów końcowych należy więc interpretować z ostrożnością.

W analizie wnioskodawcy przedstawiono wyniki kwestionariusza EQ-5D w grupie niwolumabu i docetakselu w stanie bez progresji choroby oraz w stanie progresji choroby przeliczone z wykorzystaniem zestawów użyteczności specyficznych dla Polski (dane dostarczone przez wnioskodawcę). Użyteczności zmierzone za pomocą kwestionariusza EQ-5D są wyższe w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu, zarówno w stanie bez progresji choroby, jak i w stanie progresji choroby.

Tabela 31. Oszacowania użyteczności stanów zdrowia w badaniu CheckMate 057 dla Polski (dane Wnioskodawcy).

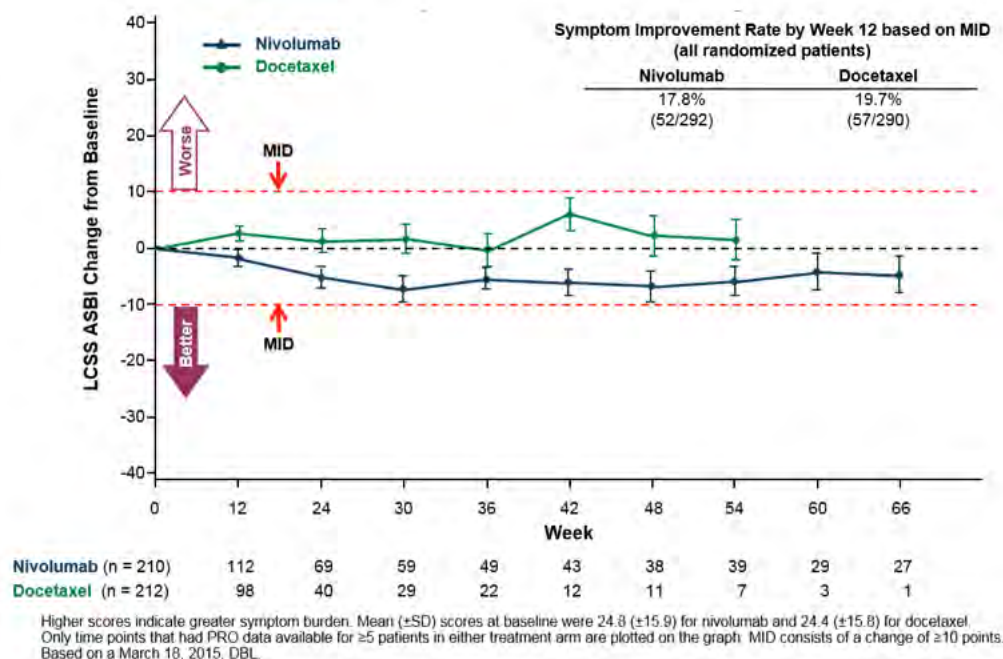
Stan zdrowia	Niwolumab	Docetaksel
Ogółem	■	■
PFS – SD/PR/CR	■	■
PD	■	■

CR – całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *complete response*); PD – progresja choroby (ang. *progressed disease*); PFS - przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*); PR - częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response*); SD – choroba stabilna (ang. *stable disease*)

JAKOŚĆ ŻYCIA / PATIENT REPORTED OUTCOMES (PRO) – CheckMate 057 – LCSS

Domena objawowo-specyficzna (*Average Symptom Burden Index, ASBI*) w skali LCSS (*Lung Cancer Symptom Scale*) ocenia intensywność 6 objawów choroby: jadłowstrętu, zmęczenia, kaszlu, duszności, krwiotoczenia i bólu w skali od 0 do 100, gdzie 0 jest najlepszym, a 100 najgorszym możliwym wynikiem. Minimalna istotna klinicznie różnica (ang. *minimally important difference, MID*) wynosi 10.

W grupie niwolumabu obserwowano poprawę objawów choroby w skali LCSS ASBI względem wartości wyjściowych, natomiast w grupie docetakselu – pogorszenie (patrz rycina poniżej).



Rycina 8. Wyniki analizy skuteczności – zmiana objawów choroby w skali LCSS [Horn 2015 abstrakt]

Wyższe wartości oznaczają większe obciążenie objawami choroby. Średnie wyjściowe wartości (\pm SD) wynosiły 24,8 (+/-15,9) w grupie niwolumabu i 24,4 (+/-15,8) w grupie docetakselu. Jedynie dane dostępne dla \geq 5 pacjentów są pokazane na rycinie w każdym z ramion badania. Minimalna istotna różnica wynosiła \geq 10 punktów.

Tabela 32. Wyniki analizy skuteczności – zmiana objawów choroby w skali LCSS w 12 tygodniu leczenia względem wartości początkowych [CheckMate 057/Horn 2015 abstrakt]

NIVO, n/N (%)	DOC, n/N (%)	RR [95%CI]	p
52/292 (18%)	57/290 (20%)	0,91 [0,65; 1,27]	ns

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami niwolumabu i docetakselu pod względem częstości występowania poprawy objawów według skali LCSS ASBI w 12 tygodniu badania na podstawie MID (RR=0,91 [95% CI: 0,65; 1,27], p=ns).

PRZEŻYCIE WOLNE OD PROGRESJI – CheckMate 057 – MINIMALNY OKRES OBSERWACJI 13,2 MIES.

Wyniki po min. 13,2 mies. (data odcięcia: 18 marzec 2015 r.) wskazują na **skrócenie** mediany przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu (2,3 mies. vs 4,2 mies.). W omawianym przypadku zachodzą na siebie **przedziały ufności median**.

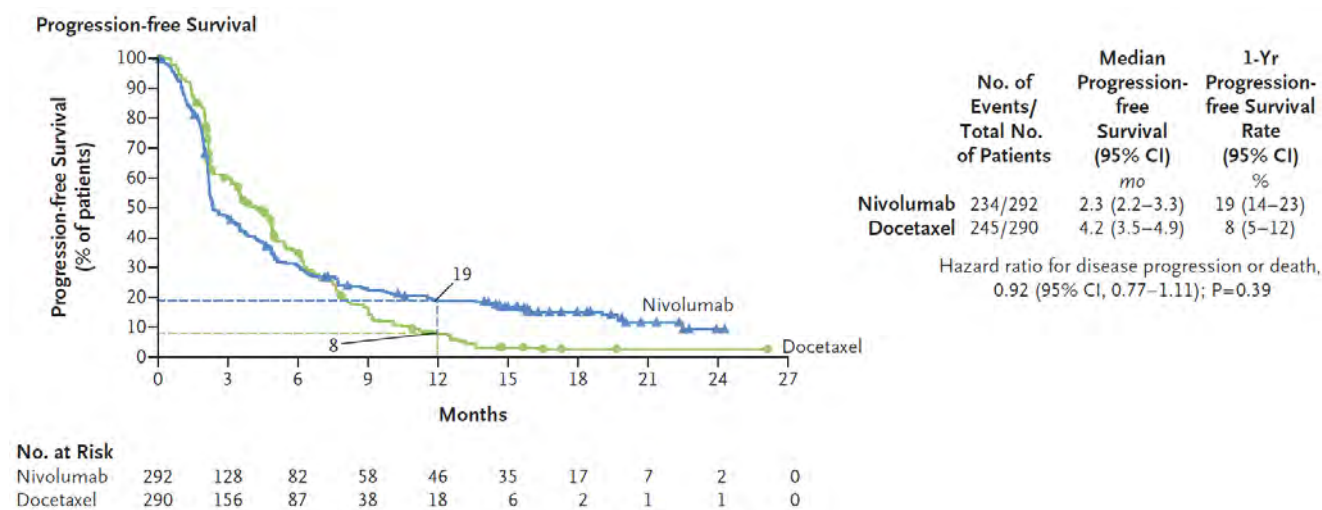
Po min. 13,2 mies. nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy stosowaniem niwolumabu i docetakselu pod względem redukcji ryzyka progresji choroby lub zgonu (HR=0,92 [95% CI: 0,77; 1,11], p=0,39).

Analiza pozostałych podgrup, za wyjątkiem obszaru geograficznego (PFS istotnie statystycznie większe w grupie NIVO w porównaniu do grupy DOC w subpopulacji chorych pochodzących z ośrodków w USA lub Kanadzie: HR=0,64 [0,47; 0,87]) oraz mutacji genu KRAS (PFS istotnie statystycznie niższe w grupie NIVO w porównaniu do grupy DOC w subpopulacji chorych, u których nie wykryto mutacji genu KRAS: HR=1,52 [1,03; 2,25]), nie wykazała istotnych statystycznie różnic. Także w subpopulacji chorych bez potwierdzonej mutacji genu EGFR po min. 13,2 mies. obserwacji ryzyko progresji choroby lub zgonu nie różniło się istotnie statystycznie. Dokładne dane znajdują się w analizie klinicznej wnioskodawcy (Ryciny 20 i 21) lub na Rycinie 5 publikacji Borghaei 2015 suppl.

Tabela 33. Wyniki analizy skuteczności – przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) po min. 13,2 mies. obserwacji [CheckMate 057/Borghaei 2015]

NIVO, mediana [95% CI], mies.	DOC, mediana [95% CI], mies.	HR [95% CI]	p
2,3 [2,2; 3,3]	4,2 [3,5; 4,9]	0,92 [0,77; 1,11]	0,39
nie wykryto mutacji genu EGFR		0,83 [0,65; 1,06]	>0,05

NIVO, mediana [95% CI], mies.	DOC, mediana [95% CI], mies.	HR [95% CI]	p
nie raportowano mutacji genu EGFR		0,83 [0,59; 1,17]	>0,05



Rycina 9. Wyniki analizy skuteczności – przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) po min. 13,2 mies. obserwacji [CheckMate 057/Borghaei 2015]

Odsetek chorych, którzy przeżyli 1 rok bez progresji choroby lub zgonu był istotnie statystycznie wyższy w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu i wyniósł odpowiednio **19%** (95% CI: 14; 23) i **8%** (95% CI: 5; 12) (**RR=2,37 [95% CI: 1,50; 3,76]**, p=0,0002, NNT_{12 mies.}=10 [95% CI: 7; 19]).

Tabela 34. Wyniki analizy skuteczności – odsetek chorych, którzy przeżyli bez progresji choroby lub zgonu 12 mies. [CheckMate 057/Borghaei 2015]

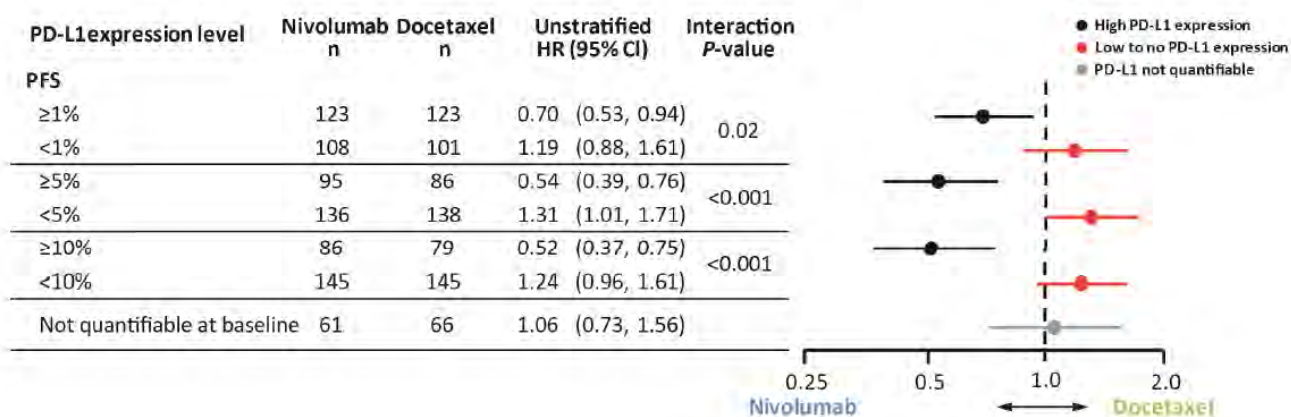
NIVO, n/N (%)	DOC, n/N (%)	RR [95%CI] / RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
55/292 (19%)	23/290 (8%)	RR = 2,37 [1,50; 3,76]	0,0002	10 [7; 19]

U 455 (78%) z 582 randomizowanych pacjentów określono ilościowo ekspresję liganda receptora programowanej śmierci PD-L1. Udział pacjentów z określonym poziomem ekspresji PD-L1 w obu leczonych grupach był podobny. Na podstawie różnic w zakresie skuteczności leczenia w podgrupach podzielonych ze względu na ekspresję PD-L1 ($\geq 1\%$ lub $<1\%$; $\geq 5\%$ lub $<5\%$; $\geq 10\%$ lub $<10\%$) stwierdzono, że ekspresja PD-L1 była silnym czynnikiem predykcyjnym dla wszystkich punktów końcowych dotyczących skuteczności leczenia.

W zakresie redukcji ryzyka progresji choroby została stwierdzona istotna statystycznie przewaga w grupie niwolumabu:

- przy ekspresji PD-L1 $\geq 1\%$: **HR=0,70 [95% CI: 0,53; 0,94]**,
- przy ekspresji PD-L1 $\geq 5\%$: **HR=0,54 [95% CI: 0,39; 0,76]**,
- przy ekspresji PD-L1 $\geq 10\%$: **HR=0,52 [95% CI: 0,37; 0,75]**.

W przypadku wyników przy ekspresji PD-L1: $<1\%$ oraz $<10\%$ nie stwierdzono istotności statystycznej, a nawet obserwowano **większą korzyść** ze stosowania docetakselu pod względem PFS. Natomiast w subpopulacji chorych z ekspresją PD-L1 na poziomie $<5\%$ obserwowano **istotną statystycznie przewagę docetakselu**.



Rycina 10. Wyniki analizy skuteczności – przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w subpopulacjach chorych w zależności od ekspresji PD-L1 po min. 13,2 mies. obserwacji [CheckMate 057/Borghaei 2015 supp]

PRZEŻYCIE WOLNE OD PROGRESJI – CheckMate 057 – MINIMALNY OKRES OBSERWACJI 24 MIES.

Przedstawione poniżej dane pochodzą z posteru przedstawionego na konferencji ASCO w 2016 r.

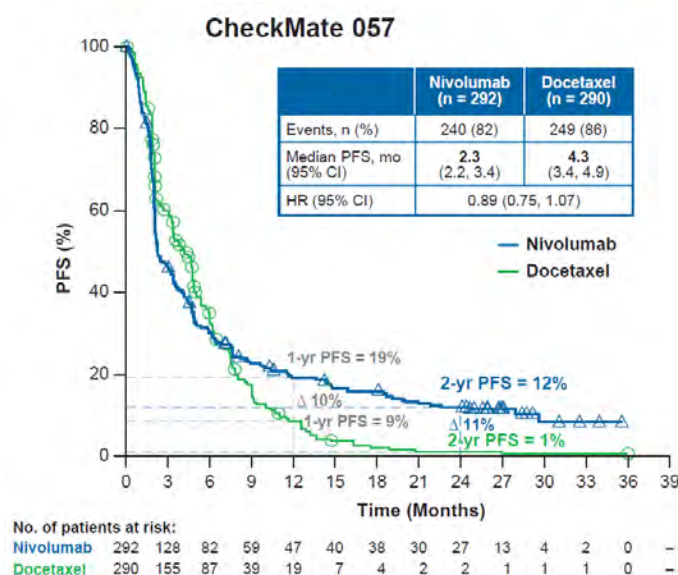
Tabela 35. Wyniki analizy skuteczności – przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) po min. 24 mies. obserwacji [CheckMate 057/Borghaei 2016 poster]

NIVO, mediana [95% CI], mies.	DOC, mediana [95% CI], mies.	HR [95% CI]	p
2,3 [2,2; 3,4]	4,3 [3,4; 4,9]	0,89 [0,75; 1,07]	>0,05

Dalsza obserwacja pacjentów potwierdziła wyniki zebrane podczas analizy okresowej.

Wyniki po min. 24 miesiącach obserwacji wskazują na skrócenie mediany przeżycia całkowitego w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu (2,3 mies. vs 4,3 mies.). W omawianym przypadku zachodzą na siebie **przedziały ufności median**.

Po min. 24 mies. nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy stosowaniem niwolumabu i docetakselu pod względem redukcji ryzyka progresji choroby lub zgonu (HR=0,89 [95% CI: 0,75; 1,07], p>0,05).



Rycina 11. Wyniki analizy skuteczności – przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) po min. 24 mies. obserwacji [CheckMate 057/Borghaei 2016 poster]

Odsetek chorych, którzy przeżyli bez progresji choroby lub zgonu 24 mies. był istotnie statystycznie wyższy w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu i wyniósł odpowiednio **12% oraz 1% (RR=11,59 [95% CI: 3,60; 37,25], p<0,0001, NNT_{24 mies.} = 10 [95% CI: 7; 15])**.

Tabela 36. Wyniki analizy skuteczności – odsetek chorych, którzy przeżyli bez progresji choroby lub zgonu 12 mies. [CheckMate 057/ Borghaei 2016 poster]

NIVO, n/N (%)	DOC, n/N (%)	RR [95%CI] / RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
35/292 (12%)	3/290 (1%)	RR = 11,59 [3,60; 37,25]	<0,0001	10 [7; 15]

PRZEŻYCIE WOLNE OD PROGRESJI – CheckMate 003

Poniżej przedstawiono wyłącznie wyniki dla pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP przyjmujących niwolumab w dawce zgodnej z ChPL, tj. 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie (N=19).

Odsetek chorych, którzy przeżyli bez progresji choroby lub zgonu 6 miesięcy, 1 rok i 2 lata wyniósł odpowiednio 42%, 30% i 0%.

Tabela 37. Wyniki analizy skuteczności – przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) [CheckMate 003/Gettinger 2015]

Parametr	Wynik
odsetek PFS – 6 miesięcy, % (95% CI) [liczba pacjentów wys. ryzyka]	42 (20; 62) [no. at risk: 7]
odsetek PFS – 1 rok, % (95% CI) [liczba pacjentów wys. ryzyka]	30 (12; 51) [no. at risk: 5]
odsetek PFS – 2 lata, % (95% CI) [liczba pacjentów wys. ryzyka]	0 [no. at risk: 0]

ODPOWIEDŹ NA LECZENIE – CheckMate 057 – MINIMALNY OKRES OBSERWACJI 13,2 MIES.

U 33 (11%) pacjentów w grupie niwolumabu i 47 (16%) pacjentów w grupie docetakselu nie było możliwe ustalenie najlepszej odpowiedzi ogółem.

Odsetek potwierdzonych obiektywnych odpowiedzi był istotnie statystycznie wyższy w grupie niwolumabu niż w grupie docetakselu (**RR=1,54 [95% CI: 1,05; 2,27]**, p=0,03, NNT_{≥13,2 mies.} = 15 [95% CI: 8; 116]).

Chorobę stabilną raportowano istotnie statystycznie rzadziej w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu (**RR=0,60 [95% CI: 0,47; 0,76]**, p<0,0001, NNT_{≥13,2 mies.} = 6 [95% CI: 5; 11]).

Progresja choroby występowała istotnie statystycznie **częściej w grupie niwolumabu** w porównaniu do grupy docetakselu (**RR=1,51 [95% CI: 1,21; 1,88]**, p=0,0003, NNH_{≥13,2 mies.} = 6 [95% CI: 4; 14]).

Wśród najlepszych odpowiedzi na leczenie ogółem nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w zakresie:

- odpowiedzi całkowitej między grupą niwolumabu i docetakselu (RR=3,97 [95% CI: 0,45; 35,33], p=ns)
- częściowej odpowiedzi na leczenie (RR=1,48 [95% CI: 0,99; 2,19], p=ns).

Tabela 38. Wyniki analizy skuteczności – odpowiedź na leczenie [CheckMate 057/ Borghaei 2015]

Punkt końcowy	NIVO, n/N (%)	DOC, n/N (%)	RR [95%CI]	p	NNT [95%CI]	
odsetek obiektywnych odpowiedzi	56/292 (19%)	36/290 (12%)	1,54 [1,05; 2,27]	0,03	15 [8; 116]	
najlepsza odpowiedź na leczenie	całkowita odpowiedź na leczenie	4/292 (1%)	1/290 (<1%)	3,97 [0,45; 35,33]	ns	–
	częściowa odpowiedź na leczenie	52/292 (18%)	35/290 (12%)	1,48 [0,99; 2,19]	ns	–
	choroba stabilna	74/292 (25%)	122/290 (42%)	0,60 [0,47; 0,76]	<0,001	6 [5; 11]
	progresja choroby	129/292 (44%)	85/290 (29%)	1,51 [1,21; 1,88]	0,0003	6 [4; 14]
	niemożliwe do określenia	33/292 (11%)	47/290 (16%)	0,70 [0,46; 1,06]	0,088	–

Odsetek odpowiedzi obiektywnych raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu u chorych z ekspresją PD-L1 ≥1%, ≥5% oraz ≥10% (odpowiednio: **RR=2,53 [95% CI: 1,47; 4,36]**, p=0,0008, NNT_{≥13,2 mies.} =6 [95% CI: 4; 12]; **RR=2,80 [95% CI: 1,51; 5,17]**, p=0,001, NNT_{≥13,2 mies.} =5 [95% CI: 3; 10] oraz **RR=2,94 [95% CI: 1,55; 5,58]**, p=0,001, NNT_{≥13,2 mies.} =5 [95% CI: 3; 9]), natomiast nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w subpopulacjach chorych z ekspresją PD-L1 na poziomie <1%, <5% oraz <10%. Im wyższy poziom ekspresji PD-L1, tym większy odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu.

Tabela 39. Wyniki analizy skuteczności – odsetek obiektywnych odpowiedzi w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 [CheckMate 057/ Borghaei 2015 supp]

PD-L1	NIVO, n/N (%)	DOC, n/N (%)	RR [95%CI]	p	NNT [95%CI]
<1%	10/108 (9%)	15/101 (15%)	0,62 [0,29; 1,32]	ns	–

≥1%	38/123 (31%)	15/123 (12%)	2,53 [1,47; 4,36]	0,0008	6 [4; 12]
<5%	14/136 (10%)	19/138 (14%)	0,75 [0,39; 1,43]	ns	–
≥5%	34/95 (36%)	11/86 (13%)	2,80 [1,51; 5,17]	0,001	5 [3; 10]
<10%	16/145 (11%)	20/145 (14%)	0,80 [0,43; 1,48]	ns	–
≥10%	32/86 (37%)	10/79 (13%)	2,94 [1,55; 5,58]	0,001	5 [3; 9]
bd	8/61 (13%)	6/66 (9%)	1,44 [0,53; 3,92]	ns	–

Odsetek odpowiedzi obiektywnych raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu u chorych z ekspresją PD-L1 ≥50% (**RR=6,27 [95% CI: 2,02; 19,45]**, p=0,001, NNT_{≥13,2 mies.}=3 [95% CI: 3; 5]). Natomiast nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w subpopulacjach chorych z ekspresją PD-L1: ≥1% i <10% (RR=1,43 [0,47; 4,30]) oraz ≥10% i <50% (RR=1,18 [0,43; 3,22]).

ODPOWIEDŹ NA LECZENIE – CheckMate 003

Poniżej przedstawiono wyłącznie wyniki dla pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP przyjmujących niwolumab w dawce zgodnej z ChPL, tj. 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie (N=19).

Odsetek potwierdzonych obiektywnych odpowiedzi na leczenie wyniósł 26%, a mediana czasu trwania odpowiedzi – 13,6 mies.

Tabela 40. Wyniki analizy skuteczności – odsetek obiektywnych odpowiedzi [CheckMate 003/Gettinger 2015]

Parametr: ORR*	Wynik
liczba pacjentów z ORR/całkowita liczba pacjentów	5/19
odsetek pacjentów z ORR, % [95% CI]	26,3 [9,1; 51,2]
czas trwania odpowiedzi, mies., mediana [zakres]**	13,6 [5,6; 17,0]

* odsetek pacjentów z potwierdzoną całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST (v1.0);

** czas od daty pierwszej udokumentowanej częściowej lub całkowitej odpowiedzi na leczenie do wystąpienia udokumentowanej progresji choroby, zgonu lub ostatniej oceny guza.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono wyniki podstawowej analizy bezpieczeństwa przygotowanej w oparciu o badanie CheckMate 057.

ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA – CheckMate 057 – MINIMALNY OKRES OBSERWACJI 13,2 MIES.

Tabela 41. Wyniki analizy bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane występujące łącznie u ≥ 5% pacjentów [CheckMate 057/ Borghaei 2015 supp]

Punkt końcowy	NIVO			DOC			RR [95%CI]	p	NNH/NTT [95%CI]
	n	N	%	n	N	%			
AE łącznie	280	287	98%	265	268	99%	0,99 [0,96; 1,01]	ns	–
AE łącznie – 3-4 stopnia	132	287	46%	180	268	67%	0,68 [0,59; 0,80]	<0,00001	5 [4; 8]
Ciężkie AE łącznie	21	287	7%	53	268	20%	0,37 [0,23; 0,60]	<0,0001	9 [6; 15]
Ciężkie AE łącznie – 3-4 stopnia	15	287	5%	48	268	18%	0,29 [0,17; 0,51]	<0,0001	8 [6; 14]
Zmęczenie	91	287	32%	102	268	38%	0,83 [0,66; 1,05]	ns	–
Zmęczenie – 3-4 stopnia	9	287	3%	18	268	7%	0,47 [0,21; 1,02]	ns	–
Zmniejszony apetyt	83	287	29%	58	268	22%	RR = 1,34 [0,999; 1,79] RD = 0,07 [0; 0,14]	ns 0,048	– 13 [6; 1262]
Kaszel	76	287	26%	62	268	23%	1,14 [0,86; 1,53]	ns	–
Zaparcia	66	287	23%	45	268	17%	1,37 [0,97; 1,92]	ns	–

Punkt końcowy	NIVO			DOC			RR [95%CI]	p	NNH/NNT [95%CI]
	n	N	%	n	N	%			
Duszność	65	287	23%	63	268	24%	0,96 [0,71; 1,31]	ns	–
Duszność – 3-4 stopnia	14	287	5%	10	268	4%	1,31 [0,59; 2,89]	ns	–
Nudności	63	287	22%	80	268	30%	0,74 [0,55; 0,98]	0,03	13 [7; 161]
Astenia	59	287	21%	62	268	23%	0,89 [0,65; 1,22]	ns	–
Ból stawów	46	287	16%	32	268	12%	1,34 [0,88; 2,04]	ns	–
Biegunka	45	287	16%	73	268	27%	0,58 [0,41; 0,80]	0,001	9 [6; 21]
Ból mięśniowo-szkieletowy	39	287	14%	12	268	4%	3,03 [1,62; 5,67]	0,0005	10 [7; 22]
Ból pleców	36	287	13%	17	268	6%	1,98 [1,14; 3,44]	0,02	16 [9; 72]
Wysypka	36	287	13%	13	268	5%	2,59 [1,40; 4,77]	0,002	12 [8; 32]
Wymioty	36	287	13%	30	268	11%	1,12 [0,71; 1,77]	ns	–
Gorączka	35	287	12%	42	268	16%	0,78 [0,51; 1,18]	ns	–
Niedokrwistość	34	287	12%	68	268	25%	0,47 [0,32; 0,68]	<0,0001	8 [6; 15]
Świąd	33	287	11%	5	268	2%	6,16 [2,44; 15,55]	0,0001	10 [7; 17]
Obrzęk obwodowy	31	287	11%	45	268	17%	0,64 [0,42; 0,99]	0,04	17 [9; 398]
Ból głowy	29	287	10%	32	268	12%	0,85 [0,53; 1,36]	ns	–
Ból kończyn	27	287	9%	27^	268	10%^	0,93 [0,56; 1,55]^	0,791^	–
Progresja nowotworu złośliwego	25	287	9%	8	268	3%	2,92 [1,34; 6,36]	0,007	17 [10; 53]
Progresja nowotworu złośliwego – 3-4 stopnia	14	287	5%	1	268	<1%	13,07 [1,73; 98,74]	0,01	22 [14; 52]
Zawroty głowy	25	287	9%	24	268	9%	0,97 [0,57; 1,66]	ns	–
Ból	23	287	8%	21	268	8%	1,02 [0,58; 1,80]	ns	–
Zmniejszenie masy ciała	22	287	8%	16	268	6%	1,28 [0,69; 2,39]	ns	–
Suchość skóry	20	287	7%	8	268	3%	2,33 [1,05; 5,21]	0,04	25 [13; 248]
Bezsenna	20	287	7%	22	268	8%	0,85 [0,47; 1,52]	ns	–
Niedoczynność tarczycy	19	287	7%	0	268	0%	36,43 [2,21; 600,35]	0,01	15 [10; 27]
Ból mięśni	18	287	6%	35	268	13%	0,48 [0,28; 0,83]	0,008	15 [9; 54]
Zapalenie płuc	17	287	6%	23	268	9%	0,69 [0,38; 1,26]	ns	–
Zapalenie płuc – 3-4 stopnia	10	287	3%	14	268	5%	0,67 [0,30; 1,48]	ns	–
Infekcje górnych dróg oddechowych	17	287	6%	12	268	4%	1,32 [0,64; 2,72]	ns	–
Wysięk opłucnowy	16	287	6%	7	268	3%	2,13 [0,89; 5,11]	ns	–
Krwioplucie	16	287	6%	16	268	6%	0,93 [0,48; 1,83]	ns	–
Niesercowy ból w klatce piersiowej	16	287	6%	15	268	6%	1,00 [0,50; 1,97]	ns	–
Podwyższony poziom AIAT	16	287	6%	5	268	2%	2,99 [1,11; 8,04]	0,03	26 [14; 166]
Niepokój	16	287	6%	5	268	2%	2,99 [1,11; 8,04]	0,03	26 [14; 166]
Ból brzucha	15	287	5%	17	268	6%	0,82 [0,42; 1,62]	ns	–

Punkt końcowy	NIVO			DOC			RR [95%CI]	p	NNH/NNT [95%CI]
	n	N	%	n	N	%			
Produktywny kaszel	15	287	5%	10	268	4%	1,40 [0,64; 3,06]	ns	–
Mięś.-szkieł. ból w klatce piersiowej	15	287	5%	12	268	4%	1,17 [0,56; 2,45]	ns	–
Hiperglikemia	13	287	5%	15	268	6%	0,81 [0,39; 1,67]	ns	–
Parestezje	12	287	4%	23	268	9%	0,49 [0,25; 0,96]	0,04	23 [12; 308]
Ból gardła	11	287	4%	15	268	6%	0,68 [0,32; 1,46]	ns	–
Neuropatia obwodowa	9	287	3%	25	268	9%	0,34 [0,16; 0,71]	0,004	17 [10; 47]
Duszność wysiłkowa	8	287	3%	16	268	6%	0,47 [0,20; 1,07]	ns	–
Zaburzenia smaku	7	287	2%	27	268	10%	0,24 [0,11; 0,55]	0,0006	14 [9; 28]
Zapalenie jamy ustnej	6	287	2%	24	268	9%	0,23 [0,10; 0,56]	0,001	15 [10; 33]
Zapalenie błon śluzowych	6	287	2%	21	268	8%	0,27 [0,11; 0,65]	0,004	18 [11; 48]
Rumień	6	287	2%	18	268	7%	0,31 [0,13; 0,77]	0,01	22 [13; 84]
Łysienie	4	287	1%	70	268	26%	0,05 [0,02; 0,14]	<0,00001	5 [4; 6]
Łzawienie	3	287	1%	22	268	8%	0,13 [0,04; 0,42]	0,0007	14 [10; 28]
Neutropenia	2	287	1%	87	268	32%	0,02 [0,01; 0,09]	<0,00001	4 [3; 4]
Neutropenia – 3-4 stopnia	1	287	<1%	75	268	28%	0,01 [0,00; 0,09]	<0,0001	4 [4; 5]
Zmniejszona liczba neutrofilii	1	287	<1%	19	268	7%	0,05 [0,01; 0,36]	0,003	15 [11; 28]
Zmniejszona liczba neutrofilii – 3-4 stopnia	1	287	<1%	16	268	6%	0,06 [0,01; 0,44]	0,006	18 [12; 37]
Gorączka neutropeniczna	0	287	0%	30	268	11%	0,02 [0,00; 0,25]	0,003	9 [7; 14]
Gorączka neutropeniczna – 3-4 stopnia	0	287	0%	29	268	11%	0,02 [0,00; 0,26]	0,004	10 [7; 15]
Ciężka gorączka neutropeniczna	0	287	0%	22	268	8%	0,02 [0,00; 0,34]	0,007	13 [9; 21]
Ciężka gorączka neutropeniczna – 3-4 stopnia	0	287	0%	22	268	8%	0,02 [0,00; 0,34]	0,007	13 [9; 21]
Leukopenia	0	287	0%	29	268	11%	0,02 [0,00; 0,26]	0,004	10 [7; 15]
Leukopenia – 3-4 stopnia	0	287	0%	23	268	9%	0,02 [0,00; 0,33]	0,006	12 [9; 20]
Zmniejszona liczba leukocytów	0	287	0%	22	268	8%	0,02 [0,00; 0,34]	0,007	13 [9; 21]

AE – zdarzenia niepożądane

^ w tabeli umieszczono poprawione wyniki dla tego punktu końcowego (zgodne z publikacją Borghaei 2015 suppl)

W odniesieniu do zdarzeń niepożądanych występujących łącznie u $\geq 5\%$ pacjentów w minimalnym okresie obserwacji 13,2 mies. terapia niwolumabem w porównaniu z docetaksem wiązała się z **istotnie statystycznie**:

- **mniejszym ryzykiem** wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia łącznie, ciężkich zdarzeń niepożądanych (także 3-4 stopnia), nudności, biegunki, niedokrwistości, obrzęku obwodowego, bólu mięśni, parestezji, neuropatii obwodowej, zaburzenia smaku, zapalenia jamy ustnej, zapalenia błon śluzowych, rumienia, łysienia, łzawienia, neutropenii (także 3-4 stopnia), zmniejszonej liczby neutrofilii (także 3-4 stopnia), gorączki neutropenicznej (także 3-4 stopnia), ciężkiej gorączki neutropenicznej (także 3-4 stopnia), leukopenii (także 3-4 stopnia) oraz zmniejszonej liczby leukocytów;
- **wyższym ryzykiem** wystąpienia bólu mięśniowo-szkieletowego, bólu pleców, wysypki, świądu, progresji nowotworu złośliwego (także 3-4 stopnia), suchości skóry, niedoczynności tarczycy, podwyższonego poziomu ALAT oraz niepokoju. Ponadto, wykazano trend w kierunku większej częstości występowania

zmniejszonego apetytu u chorych przyjmujących niwolumab w porównaniu do chorych leczonych docetaksemem, jednak wynik RR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej.

W odniesieniu do pozostałych zdarzeń nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Tabela 42. Wyniki analizy bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące u $\geq 5\%$ pacjentów [CheckMate 057/ Borghaei 2015 supp]

Punkt końcowy	NIVO			DOC			RR [95%CI]	p	NNH/NNT [95%CI]
	n	N	%	n	N	%			
AE łącznie	199	287	69%	236	268	88%	0,79 [0,72; 0,86]	<0,00001	6 [4; 9]
AE łącznie – 3-4 stopnia	30	287	10%	144	268	54%	0,19 [0,14; 0,28]	<0,00001	3 [2; 3]
AE prow. do przerw. leczenia	14	287	5%	40	268	15%	0,33 [0,18; 0,59]	0,0002	10 [7; 20]
AE prow. do przerw. leczenia – 3-4 stopnia	11	287	4%	18	268	7%	0,57 [0,27; 1,19]	ns	–
Zmęczenie	46	287	16%	78	268	29%	0,55 [0,40; 0,76]	0,0003	8 [6; 17]
Zmęczenie – 3-4 stopnia	3	287	1%	13	268	5%	0,22 [0,06; 0,75]	0,02	27 [16; 103]
Nudności	34	287	12%	70	268	26%	0,45 [0,31; 0,66]	<0,0001	8 [5; 13]
Zmniejszony apetyt	30	287	10%	42	268	16%	0,67 [0,43; 1,03]	ns	–
Astenia	29	287	10%	47	268	18%	0,58 [0,37; 0,89]	0,01	14 [8; 59]
Wysypka	27	287	9%	8	268	3%	3,15 [1,46; 6,81]	0,004	15 [9; 40]
Świąd	24	287	8%	4	268	1%	5,60 [1,97; 15,94]	0,001	14 [9; 29]
Biegunka	22	287	8%	62	268	23%	0,33 [0,21; 0,52]	<0,00001	7 [5; 11]
Niedoczynność tarczycy	19	287	7%	0	268	0%	36,43 [2,21; 600,35]	0,01	15 [10; 27]
Ból stawów	16	287	6%	16	268	6%	0,93 [0,48; 1,83]	ns	–
Wymioty	15	287	5%	20	268	8%	0,70 [0,37; 1,34]	ns	–
Zaparcia	13	287	5%	21	268	8%	0,58 [0,30; 1,13]	ns	–
Obrzęk obwodowy	8	287	3%	28	268	10%	0,27 [0,12; 0,58]	0,0007	14 [9; 29]
Gorączka	8	287	3%	17	268	6%	RR = 0,44 [0,19; 1,001]	ns	–
							RD = -0,04 [-0,07; -0,001]	0,05	29 [15; 1406]
Ból mięśni	7	287	2%	30	268	11%	0,22 [0,10; 0,49]	0,0002	12 [8; 22]
Niedokrwistość	6	287	2%	53	268	20%	0,11 [0,05; 0,24]	<0,00001	6 [5; 8]
Zaburzenia smaku	5	287	2%	25	268	9%	0,19 [0,07; 0,48]	0,0005	14 [9; 27]
Parestezje	5	287	2%	20	268	7%	0,23 [0,09; 0,61]	0,003	18 [11; 45]
Ból	4	287	1%	14	268	5%	0,27 [0,09; 0,80]	0,02	27 [15; 119]
Neuropatia obwodowa	3	287	1%	25	268	9%	0,11 [0,03; 0,37]	0,0003	13 [9; 22]
Zapalenie jamy ustnej	3	287	1%	23	268	9%	0,12 [0,04; 0,40]	0,0005	14 [10; 26]
Zapalenie błon śluzowych	2	287	1%	20	268	7%	0,09 [0,02; 0,40]	0,001	15 [10; 29]
Łzawienie	1	287	<1%	14	268	5%	0,07 [0,01; 0,50]	0,009	21 [14; 48]
Łysienie	1	287	<1%	67	268	25%	0,01 [0,00; 0,10]	<0,0001	5 [4; 6]
Zmniejszona liczba neutrofilii	1	287	<1%	19	268	7%	0,05 [0,01; 0,36]	0,003	15 [11; 28]

Punkt końcowy	NIVO			DOC			RR [95%CI]	p	NNH/NNT [95%CI]
	n	N	%	n	N	%			
Zmniejszona liczba neutrofilii – 3-4 stopnia	1	287	<1%	16	268	6%	0,06 [0,01; 0,44]	0,006	18 [12; 37]
Neutropenia	1	287	<1%	83	268	31%	0,01 [0,00; 0,08]	<0,00001	4 [3; 4]
Neutropenia – 3-4 stopnia	0	287	0%	73	268	27%	0,01 [0,00; 0,10]	0,0004	4 [4; 5]
Gorączka neutropeniczna	0	287	0%	27	268	10%	0,02 [0,00; 0,28]	0,004	10 [8; 16]
Gorączka neutropeniczna – 3-4 stopnia	0	287	0%	26	268	10%	0,02 [0,00; 0,29]	0,005	11 [8; 17]
Leukopenia	0	287	0%	27	268	10%	0,02 [0,00; 0,28]	0,004	10 [8; 16]
Leukopenia – 3-4 stopnia	0	287	0%	22	268	8%	0,02 [0,00; 0,34]	0,007	13 [9; 21]
Zmniejszona liczba leukocytów	0	287	0%	22	268	8%	0,02 [0,00; 0,34]	0,007	13 [9; 21]

AE – zdarzenia niepożądane

W odniesieniu do zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem występujących łącznie u $\geq 5\%$ pacjentów w minimalnym okresie obserwacji 13,2 mies. terapia niwolumabem w porównaniu z docetakselem wiązała się z **istotnie statystycznie**:

- **mniejszym ryzykiem** wystąpienia zdarzeń niepożądanych łącznie (także 3-4 stopnia), zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia, zmęczenia (także 3-4 stopnia), nudności, astenii, biegunki, obrzęku obwodowego, bólu mięśni, niedokrwistości, zaburzenia smaku, parestezji, bólu, neuropatii obwodowej, zapalenia jamy ustnej, zapalenia błon śluzowych, łzawienia, łysienia, zmniejszonej liczby neutrofilii (także 3-4 stopnia), neutropenii (także 3-4 stopnia), gorączki neutropenicznej (także 3-4 stopnia), leukopenii (także 3-4 stopnia) oraz zmniejszonej liczby leukocytów. Ponadto, wykazano trend w kierunku mniejszej częstości występowania gorączki związanej z leczeniem u chorych przyjmujących niwolumab w porównaniu do chorych leczonych docetakselem, jednak wynik RR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej.
- **wyższym ryzykiem** wystąpienia wysypki, świądu, niedoczynności tarczycy.

W odniesieniu do pozostałych zdarzeń nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA – CheckMate 057 – MINIMALNY OKRES OBSERWACJI 24 MIES.

Tabela 43. Wyniki analizy bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane po min. 24 mies. obserwacji

Punkt końcowy	NIVO			DOC			RR [95%CI]	p	NNH/NNT [95%CI]
	n	N	%	n	N	%			
ZGONY									
Zgony związane z leczeniem	1	287	<1%	1	268	<1%	0,93 [0,06; 14,85]	ns	–
ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE									
AE związane z leczeniem łącznie	204	287	71%	236	268	88%	0,81 [0,74; 0,88]	<0,00001	6 [5; 10]
AE związane z leczeniem – 3-4 stopnia	32	287	11%	145	268	54%	0,21 [0,15; 0,29]	<0,00001	3 [3; 3]
AE związane z leczeniem pow. przerw. leczenia łącznie	17	287	6%	40	268	15%	0,40 [0,23; 0,68]	0,0008	12 [8; 26]
AE związane z leczeniem pow. przerw. leczenia – 3-4 stopnia	11	287	4%	19	268	7%	0,54 [0,26; 1,11]	ns	–
Łysienie	1	287	<1%	67	268	25%	0,01 [0,00; 0,10]	<0,0001	5 [4; 6]
Niedokrwistość	6	287	2%	54	268	20%	0,10 [0,05; 0,24]	<0,00001	6 [5; 8]
Astenia	29	287	10%	48	268	18%	0,56 [0,37; 0,87]	0,009	13 [8; 49]

Punkt końcowy	NIVO			DOC			RR [95%CI]	p	NNH/NNT [95%CI]
	n	N	%	n	N	%			
Zmniejszony apetyt	32	287	11%	43	268	16%	0,69 [0,45; 1,06]	ns	–
Biegunka	26	287	9%	62	268	23%	0,39 [0,26; 0,60]	<0,0001	8 [5; 13]
Zmęczenie	49	287	17%	78	268	29%	0,59 [0,43; 0,80]	0,0009	9 [6; 20]
Gorączka neutropeniczna	0	287	0%	27	268	10%	0,02 [0,00; 0,28]	0,004	10 [8; 16]
Leukopenia	0	287	0%	27	268	10%	0,02 [0,00; 0,28]	0,004	10 [8; 16]
Ból mięśni	6	287	2%	29	268	11%	0,19 [0,08; 0,46]	0,0002	12 [8; 22]
Nudności	34	287	12%	70	268	26%	0,45 [0,31; 0,66]	<0,0001	8 [5; 13]
Neutropenia	1	287	<1%	83	268	31%	0,01 [0,00; 0,08]	<0,00001	4 [3; 4]
Obrzęk obwodowy	9	287	3%	27	268	10%	0,31 [0,15; 0,65]	0,002	15 [10; 36]

AE – zdarzenia niepożądane

W odniesieniu do zdarzeń niepożądanych występujących łącznie u $\geq 5\%$ pacjentów w minimalnym okresie obserwacji 24 mies. terapia niwolumabem w porównaniu z docetakselem wiązała się z **istotnie statystycznie**:

- **mniejszym ryzykiem** wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem łącznie (także 3-4 stopnia), zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem powodujących przerwanie leczenia łącznie, łysienia, niedokrwistości, astenii, biegunki, zmęczenia, gorączki neutropenicznej, leukopenii, bólu mięśni, nudności, neutropenii, obrzęku obwodowego.

W odniesieniu do pozostałych zdarzeń nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA – CheckMate 003

W badaniu CheckMate 003 nie raportowano odrębnych wyników dotyczących bezpieczeństwa stosowania niwolumabu u pacjentów z niepłaskonabłonkową postacią NDRP.

4.2.1.3. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Opdivo

Wyniki zebrane dla niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. stosowanego w monoterapii w leczeniu różnych typów nowotworów [w ramach badań o akronimach: CA209066, CA209037, CA209067 (z grupy monoterapii), CA209017, CA209057, CA209063 i CA209025] wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) były: uczucie zmęczenia (32%), wysypka (18%), świąd (13%), biegunka (13%) i nudności (13%). Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.). U chorych z NDRP nie stwierdzono nowych działań niepożądanych w trwającym co najmniej 24 miesiące okresie obserwacji.

Wyniki zebrane dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu czerniaka [CA209067 (grupa leczenia skojarzonego), CA209069 i kohorta 8. w CA209004] wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) były: wysypka (51%), uczucie zmęczenia (43%), biegunka (42%), świąd (35%), nudności (25%), gorączka (19%), zmniejszenie łaknienia (15%), niedoczynność tarczycy (15%), wymioty (14%), zapalenie jelita grubego (14%), ból brzucha (13%), ból stawów (11%) i bóle głowy (11%). Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.).

Wśród pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem w badaniu CA209067, u 151/313 (48%) pierwsze działanie niepożądane w stopniu 3. lub 4. wystąpiło w czasie fazy leczenia skojarzonego. Wśród 147 pacjentów tej grupy, którzy kontynuowali leczenie w fazie jednolekowej, 37 (25%) pacjentów doświadczyło co najmniej jednego działania niepożądanego stopnia 3. lub 4. w czasie fazy leczenia jednolekowego.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane odnotowane u pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii (n=1991) i u pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (n=448).

Działania niepożądane zostały wymienione wg klasyfikacji układów narządowych MedDRA. W obrębie każdej kategorii działania niepożądane wymieniono względem częstości występowania, poczynając od najczęstszych. Ponadto, kategorie częstości występowania działań niepożądanych ustalono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$) oraz często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$). W obrębie każdej grupy działania niepożądane uszeregowano od najpoważniejszych do najłżejszych.

Tabela 44. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych leku obserwowanych w badaniach klinicznych

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane		Częstość występowania
	Niwolumab w monoterapii	Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenia górnych dróg oddechowych	zapalenie płuc* , zakażenia górnych dróg oddechowych	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	neutropenia*	–	Bardzo często
	–	eozynofilia	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	reakcja związana z wlewem dożylnym**, nadwrażliwość	reakcja związana z wlewem dożylnym**, nadwrażliwość	Często
Zaburzenia endokrynologiczne	–	niedoczynność tarczycy	Bardzo często
	niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, hiperglikemia**	niedoczynność przysadki, zapalenie przysadki, nadczynność tarczycy, zapalenie tarczycy, hiperglikemia**	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	–	zmniejszenie apetytu	Bardzo często
	zmniejszenie apetytu	odwodnienie	Często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	–	zapalenie wątroby**	Często
Zaburzenia układu nerwowego	–	ból głowy	Bardzo często
	neuropatia obwodowa, ból głowy, zawroty głowy	neuropatia obwodowa, zawroty głowy	Często
Zaburzenia oka	zespół suchego oka	zapalenie błony naczyniowej oka, niewyraźne widzenie	Często
Zaburzenia serca	–	częstoskurcz	Często
Zaburzenia naczyniowe	nadciśnienie	nadciśnienie	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	zapalenie płuc***, duszność*, kaszel	zapalenie płuc***, zatorowość płucna*, duszność, kaszel	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, nudności	zapalenie jelita grubego, biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha	Bardzo często
	zapalenie jelita grubego, zapalenie jamy ustnej, wymioty, ból brzucha, zaparcie, suchość w ustach	zapalenie jamy ustnej, zapalenie żołądka, zaparcie, suchość w ustach	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka***, świąd	wysypka***, świąd	Bardzo często
	bielactwo, sucha skóra, rumień, łysienie	bielactwo, sucha skóra, rumień, łysienie, pokrzywka	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	–	ból stawów	Bardzo często
	bóle mięśniowo-szkieletowe****, ból stawów, zapalenie stawów	bóle mięśniowo-szkieletowe****	Często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	–	niewydolność nerek***	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	uczucie zmęczenia	uczucie zmęczenia, gorączka	Bardzo często
	gorączka, obrzęk (w tym obrzęk obwodowy)	obrzęk (w tym obrzęk obwodowy), ból	Często
Badania diagnostyczne*****	zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności fosfatazy a kalicznej, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy, hipokalcemia, zwiększenie stężenia kreatyniny, limfocytopenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, hiperkalcemia, hiperkaliemia, hipokaliemia, hipomagnezemia, hiponatremia	zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, zwiększenie aktywności fosfatazy a kalicznej, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy, zwiększenie stężenia kreatyniny, limfocytopenia, leukopenia, neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość, hipokalcemia, hiperkaliemia, hipokaliemia, hipomagnezemia, hiponatremia	Bardzo często

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane		Częstość występowania
	Niwolumab w monoterapii	Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem	
	zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, hipermagnezemia, hipernatremia, zmniejszenie masy ciała	hiperkalcemia, hipermagnezemia, hipernatremia, zmniejszenie masy ciała	Często

* Notowano przypadki śmiertelne w trwających lub zakończonych badaniach klinicznych; ** Notowano przypadki zagrożenia życia w trwających lub zakończonych badaniach klinicznych; *** Wysypka jest złożonym terminem obejmującym wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę rumieniową, wysypkę świądową, wysypkę okołomieszkową, wysypkę plamistą, wysypkę odropodobną, wysypkę grudkową, wysypkę krostkową, wysypkę grudkowo-złuszczającą, wysypkę pęcherzykową, wysypkę uogólnioną, zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry, pęcherzowe zapalenie skóry, złuszczające zapalenie skóry, łuszczycopodobne zapalenie skóry i wysypkę polekową; **** Bóle mięśniowo-szkieletowe to złożony termin, który obejmuje bóle pleców, bóle kości, bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej, dyskomfort mięśniowo-szkieletowy, bóle mięśni, bóle szyi, bóle kończyn i bóle kręgosłupa; ***** Częstość wyników laboratoryjnych odzwierciedla liczbę pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie wyjściowego wyniku badania laboratoryjnego.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosowanie niwolumabu w niepłaskonabłonkowym NDRP

Lekarze powinni wziąć pod uwagę opóźnione efekty działania niwolumabu przed wdrożeniem leczenia u pacjentów z gorszym rokowaniem i (lub) agresywną postacią choroby. W przypadku niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca zaobserwowano większą liczbę zgonów w ciągu 3 miesięcy w grupie leczonej niwolumabem w porównaniu z docetakselem. **Czynniki związane z wczesnymi zgonami to gorsze rokowanie i (lub) bardziej agresywna postać choroby w połączeniu z niską ekspresją PD-L1 na komórkach guza lub jej brakiem.**

Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego

Podczas monoterapii niwolumabem lub leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano ciężkie zapalenie płuc lub chorobę śródmiąższową płuc, w tym także przypadki śmiertelne.

U pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii częstość występowania zapalenia płuc, w tym śródmiąższowej choroby płuc i nacieków w płucach, wynosiła 3,1% (62/1991). Większość przypadków miała nasilenie stopnia 1. lub 2. i stwierdzono je odpowiednio u 0,7% (13/1991) i 1,7% (34/1991) pacjentów. Przypadki stopnia 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 0,7% (14/1991) i <0,1% (1/1991) pacjentów. W badaniach tych nie odnotowano przypadków stopnia 5. Mediana czasu do wystąpienia wynosiła 3,5 miesiąca (zakres: 0,0-19,6). Zaburzenia ustąpiły u 50 pacjentów (80,6%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 5,3 tygodnia (zakres: 0,1+–53,1+); + oznacza obserwację cenzorowaną.

Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego

Podczas monoterapii niwolumabem lub leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano ciężką biegunkę lub zapalenie jelita grubego.

U pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii częstość występowania biegunki, zapalenia jelita grubego lub częstych wypróżnień wynosiła 13,3% (264/1991). Większość przypadków miała nasilenie stopnia 1. lub 2. i stwierdzone je odpowiednio u 8,9% (178/1991) i 2,9% (58/1991) pacjentów. Przypadki stopnia 3. wystąpiły u 1,4% (28/1991) pacjentów. W badaniach tych nie odnotowano przypadków stopnia 4. ani 5. Mediana czasu do wystąpienia wynosiła 1,5 miesiąca (zakres: 0,0–20,9). Zaburzenia ustąpiły u 233 pacjentów (89,6%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 1,9 tygodnia (zakres: 0,1–88,3+).

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem częstość występowania biegunki lub zapalenia jelita grubego wynosiła 45,5% (204/448). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 13,2% (59/448); 15,4% (69/448) i 0,4% (2/448) pacjentów. Nie odnotowano przypadków stopnia 5. Mediana czasu do wystąpienia wynosiła 1,1 miesiąca (zakres: 0,0-10,4). Zaburzenia ustąpiły u 184 pacjentów (90,6%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 3 tygodnie (zakres: 0,1-78,7+).

Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego

Podczas monoterapii niwolumabem lub leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano ciężkie zapalenie wątroby. Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia wątroby, takich jak: zwiększenie aktywności aminotransferaz i stężenia bilirubiny całkowitej.

U pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii częstość występowania nieprawidłowości w badaniach czynnościowych wątroby wynosiła 6,9% (137/1991). Większość przypadków miała nasilenie stopnia 1. lub 2. i stwierdzone je odpowiednio u 3,8% (75/1991) i 1,3% (25/1991) pacjentów. Zdarzenia stopnia 3. lub 4. wystąpiły odpowiednio u 1,5% (30/1991) i 0,4% (7/1991) pacjentów. W badaniach tych nie odnotowano przypadków stopnia 5. Mediana czasu do wystąpienia wynosiła 1,9 miesiąca (zakres: 0,0–18,7). Zaburzenia ustąpiły u 102 pacjentów (75%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 5,4 tygodnia (zakres: 0,1–82,6+).

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem częstość występowania nieprawidłowości w badaniach czynnościowych wątroby wynosiła 27,9% (125/448). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 6,3% (28/448); 15,0% (67/448) i 1,8% (8/448) pacjentów. Nie odnotowano przypadków stopnia 5. Mediana czasu do wystąpienia wynosiła 1,4 miesiąca (zakres: 0,0-11,0). Zaburzenia ustąpiły u 116 pacjentów (92,8%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 5,0 tygodni (zakres: 0,1-53,1).

Zapalenie nerek i zaburzenie czynności nerek pochodzenia immunologicznego

Podczas monoterapii niwolumabem lub leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano ciężkie zapalenie nerek i zaburzenie czynności nerek. Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia nerek lub zaburzenia czynności nerek. U większości pacjentów występuje bezobjawowe zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy.

U pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii częstość występowania zapalenia nerek lub zaburzeń czynności nerek wynosiła 3,0% (59/1991). Większość przypadków miała nasilenie stopnia 1. lub 2. i stwierdzone je odpowiednio u 1,7% (34/1991) i 0,8% (15/1991) pacjentów. Zdarzenia stopnia 3. i 4. wystąpiły odpowiednio u 0,5% (9/1991) i <0,1% (1/1991) pacjentów. W badaniach tych nie odnotowano przypadków zapalenia nerek lub zaburzeń czynności nerek stopnia 5. Mediana czasu do wystąpienia wynosiła 2,3 miesiąca (zakres: 0,0–18,2). Zaburzenia ustąpiły u 35 pacjentów (61,4%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 11,1 tygodnia (zakres: 0,1+–77,1+).

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem częstość występowania zapalenia nerek i zaburzeń czynności nerek wynosiła 4,2% (19/448). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 1,1% (5/448); 0,9% (4/448) i 0,7% (3/448) pacjentów. Nie odnotowano przypadków stopnia 5. Mediana czasu do wystąpienia wynosiła 2,6 miesiąca (zakres: 0,5-14,7). Zaburzenia ustąpiły u 17 pacjentów (89,5%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 1,9 tygodnia (zakres: 0,4-42,6+).

Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego

Podczas monoterapii niwolumabem lub leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano ciężkie endokrynopatie, w tym niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, niewydolność kory nadnerczy, niedoczynność przysadki, cukrzycę i cukrzycową kwasicę ketonową. Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych endokrynopatii i hiperglikemii, a także zmian czynności tarczycy (na początku leczenia, okresowo w trakcie leczenia, i kiedy jest to wskazane na podstawie oceny klinicznej).

U pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii częstość występowania chorób tarczycy, w tym niedoczynności tarczycy lub nadczynności tarczycy, wynosiła 8,7% (173/1911). Większość przypadków miała nasilenie stopnia 1. lub 2. i stwierdzono je odpowiednio u 3,6% (72/1911) i 5,0% (99/1911) pacjentów. Choroby tarczycy stopnia 3. wystąpiły odpowiednio u 0,1% (2/1911) pacjentów. Stwierdzono niedoczynność przysadki (1 przypadek stopnia 1., 1 przypadek stopnia 2. i 3 przypadki stopnia 3.), niewydolność kory nadnerczy (1 przypadek stopnia 1., 5 przypadków stopnia 2. i 4 przypadki stopnia 3.), cukrzycę (1 przypadek stopnia 2.) i cukrzycową kwasicę ketonową (2 przypadki stopnia 3.). W badaniach tych nie odnotowano przypadków stopnia 4. ani 5. Mediana czasu do wystąpienia tych endokrynopatii wynosiła 2,8 miesiąca (zakres: 0,0–14,0). Zaburzenia ustąpiły u 86 pacjentów (46%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 44,1 tygodnia (0,4–96,1+).

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem częstość występowania chorób tarczycy wynosiła 23,7% (106/448). Przypadki chorób tarczycy stopnia 2. i 3. stwierdzono odpowiednio u 13,4% (60/448) i 1,6% (7/448) pacjentów. Przypadki niedoczynności przysadki stopnia 2. i 3. stwierdzono odpowiednio u 6,0% (27/448) i 1,8% (8/448). Przypadki niedoczynności nadnerczy stopnia 2. i 3. stwierdzono każdy u 1,1% (5/448) pacjentów, a stopnia 4. u 0,2% (1/448) pacjentów. Zarówno przypadki cukrzycy stopnia 1. i 2. jak i cukrzycowej kwasicy ketonowej stopnia 4. stwierdzono u 0,2% (1/448) pacjentów. Nie odnotowano przypadków endokrynopatii stopnia 5. Mediana czasu do wystąpienia tych endokrynopatii wynosiła 1,5 miesiąca (zakres: 0,0-10,1). Zaburzenia ustąpiły u 59 pacjentów (45,0%). Czas do ich ustąpienia wynosił od 0,4 do 74,4+ tygodnia.

Inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego

W badaniach klinicznych zgłaszano następujące działania niepożądane pochodzenia immunologicznego u mniej niż 1% pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii, w różnych dawkach z powodu różnych rodzajów nowotworów: zapalenie trzustki, zapalenie błony naczyniowej oka, demielinizacja, neuropatia autoimmunologiczna (w tym niedowład nerwu twarzonego i odwodzącego), zespół Guillaina-Barrégo, niedoczynność przedniego płata przysadki mózgowej oraz zespół miasteniczny.

Reakcje na wlew

W badaniach klinicznych niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem zgłaszano ciężkie reakcje na wlew.

U pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii częstość występowania nadwrażliwości/reakcji na wlew wynosiła 5,4% (108/1991), w tym 5 przypadków stopnia 3. i 2 przypadki stopnia 4.

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem częstość występowania nadwrażliwości/reakcji na wlew wynosiła 3,8% (17/448); wszystkie przypadki miały nasilenie stopnia 1. lub 2. Przypadki stopnia 2. stwierdzono u 2,2% (10/448) pacjentów. Nie odnotowano przypadków stopnia 3.-5.

Immunogenność

Spośród 1586 pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii w dawce 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie badanych w celu wykrycia obecności przeciwciał przeciwko produktowi, u 157 pacjentów (9,9%) stwierdzono występowanie przeciwciał przeciwko produktowi, a u dziewięciu pacjentów (0,6%) przeciwciał neutralizujących.

Spośród 394 pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem badanych w celu wykrycia obecności przeciwciał przeciwko niwolumabowi, u 149 pacjentów (37,8%) stwierdzono występowanie przeciwciał przeciwko niwolumabowi, a u 18 pacjentów (4,6%) przeciwciał neutralizujących.

Chociaż w obecności przeciwciał przeciwko niwolumabowi klirens niwolumabu zwiększył się o 25% nie ma dowodów na utratę skuteczności lub zmianę profilu toksyczności w obecności przeciwciał przeciwko niwolumabowi, biorąc pod uwagę analizę farmakokinetyczną i analizę odpowiedzi w zależności od narażenia, zarówno dla monoterapii jak i leczenia skojarzonego.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie stwierdzono różnic w bezpieczeństwie między pacjentami w podeszłym wieku (≥ 65 lat) i młodszymi (< 65 lat). Dane dotyczące pacjentów z NDRP w wieku 75 lat lub starszych są zbyt ograniczone aby pozwoliły na wyciągnięcie wniosków dotyczących tej populacji.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi – immunosupresja systemowa

Należy unikać systemowego stosowania kortykosteroidów i innych leków immunosupresyjnych przed rozpoczęciem stosowania niwolumabu ze względu na możliwy wpływ tych leków na aktywność farmakodynamiczną niwolumabu. Jednak po rozpoczęciu podawania niwolumabu można stosować systemowo kortykosteroidy i inne leki immunosupresyjne w celu leczenia działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego. Wstępne wyniki wskazują, że immunosupresja systemowa po rozpoczęciu leczenia niwolumabem nie wydaje się hamować odpowiedzi na niwolumab.

Komunikaty FDA, URPL

W celu odnalezienia dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania substancji czynnej niwolumab w dniu 8 marca 2017 r. dokonano przeszukania stron internetowych URPL i FDA. Poniżej przedstawiono odnalezione komunikaty bezpieczeństwa.

Informacje ze strony URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych)

Na stronie internetowej Urzędu do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania preparatów Opdivo.

Informacje ze strony FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)

FDA wydała dotychczas 3 komunikaty dotyczące bezpieczeństwa niwolumabu – w październiku 2015 r., listopadzie 2015 r. oraz maju 2016 r. Wszystkie komunikaty dotyczyły sekcji Ostrzeżenia i środki ostrożności i informowały o możliwości wystąpienia zapalenia płuc, zapalenia jelita grubego, zapalenia wątroby, endokrynopatii, zapalenia nerek i zaburzeń czynności nerek, wysypki, zapalenia mózgu i innych działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego w wyniku stosowania niwolumabu, jak również reakcji na wlew oraz komplikacji allo-HSCT po stosowaniu niwolumabu. Wszystkie wymienione ostrzeżenia znajdują się w ChPL niwolumabu.

Źródło: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm472431.htm>

Informacje z bazy European Database Of Suspected Adverse Drug Reaction Reports

Baza ADR Reports dostarcza danych dotyczących 4,996 pacjentów, u których raportowano działania niepożądane związane ze stosowaniem leków Opdivo (do lutego 2017 r.). Do najczęściej zgłaszanych według częstości ich występowania należą: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (2016 pacjentów [40,4%]), nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) (872 pacjentów [17,5%]) oraz zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (833 pacjentów [16,7%]).

Źródło: <http://www.adrreports.eu/pl/>, data dostępu: 07.03.2017 r.

4.3. Komentarz Agencji

Analizę kliniczną wnioskodawcy oparto o jedno pierwotne, randomizowane, otwarte badania kliniczne III fazy porównujące skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu i docetakselu – badanie CheckMate 057. Jakość badania oceniono na 3/5 punktów w skali Jadad, obniżona ocena wynika z braku zaślepienia. Dodatkowo uwzględniono badanie kliniczne I fazy CheckMate 003.

Skuteczność kliniczna

Zgodnie z wynikami we wszystkich trzech okresach obserwacji (13,2 m-ca, 17,2 m-ca oraz 24 m-cy), dla których dostępne były dane badania CheckMate 057, zastosowanie niwolumabu w porównaniu z terapią docetakselem w analizowanym wskazaniu wydłuża przeżycie całkowite, ale zysk w stosunku do docetakselu wynosi 2,7-2,8 miesiąca. W każdym z okresów obserwacji **przedziały ufności median zachodzą na siebie**. Wyniki HR dla wszystkich trzech okresów obserwacji są istotne statystycznie i wynoszą odpowiednio: 0,73 [0,59; 0,89], 0,72 [0,60; 0,88] oraz 0,75 [0,63; 0,91].

Analiza podgrup wykazała, że w grupie chorych z wyższą ekspresją PD-L1 obserwowano większą redukcję ryzyka zgonu oraz progresji choroby lub zgonu, jak również większy odsetek potwierdzonych obiektywnych odpowiedzi na leczenie. Dodatkowo, na podstawie przeprowadzonej analizy można stwierdzić, że im wyższy poziom ekspresji PD-L1, tym większa skuteczność leczenia niwolumabem.

Także analiza podgrup ze względu na status mutacji genu EGFR wskazuje na wyższą skuteczność leczenia niwolumabem w grupie chorych bez mutacji EGFR. W ChPL Opdivo napisane jest, że „w analizie podgrup nie wykazano korzyści dla przeżycia u pacjentów, których guzy zawierały mutację aktywującą w genie EGFR w porównaniu z grupą leczoną docetakselem”. Na celowość ograniczenia populacji ze względu na stan genu EGFR wskazywał również w swej opinii Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski.

Jakość życia mierzona za pomocą kwestionariusza EQ-5D i użyteczności przeliczone z wykorzystaniem zestawów użyteczności specyficznych dla Polski są wyższe w grupie NIVO w porównaniu do grupy DOC, zarówno w stanie bez progresji choroby, jak i w stanie progresji choroby. Jakość życia w przypadku badania CheckMate 057 była jedynie tzw. eksploracyjnym punktem końcowym, którego wyniki należy interpretować z ostrożnością (w związku z tym, że badanie nie było projektowane w celu wykrycia istotnej statystycznie różnicy w tym zakresie).

W przypadku oceny za pomocą skali LCSS (*Lung Cancer Symptom Scale*) w domenie objawowo-specyficznej (ASBI) nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami niwolumabu i docetakselu.

W badaniu CheckMate 057 obserwowano skrócenie mediany przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu w obydwu okresach obserwacji (13,2 m-ca oraz 24 m-cy) – o 2-2,1 m-ca. W każdym z okresów obserwacji wyniki HR nie osiągają istotności statystycznej i wynoszą odpowiednio: 0,92 [95% CI: 0,77; 1,11] i 0,89 [0,75; 1,07].

Bezpieczeństwo

W odniesieniu do zdarzeń niepożądanych występujących łącznie u $\geq 5\%$ pacjentów w minimalnym okresie obserwacji 13,2 mies. terapia niwolumabem w porównaniu z docetakselem wiązała się z **istotnie statystycznie wyższym ryzykiem** wystąpienia bólu mięśniowo-szkieletowego, bólu pleców, wysypki, świądu, progresji nowotworu złośliwego (także 3-4 stopnia), suchości skóry, niedoczynności tarczycy, podwyższonego poziomu ALAT oraz niepokoju. Ponadto, wykazano trend w kierunku większej częstości występowania zmniejszonego apetytu u chorych przyjmujących niwolumab w porównaniu do chorych leczonych docetakselem, jednak wynik RR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej. Stosowanie niwolumabu wiąże się z **istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem** wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia łącznie, ciężkich zdarzeń niepożądanych (także 3-4 stopnia), nudności, biegunki, niedokrwistości, obrzęku obwodowego, bólu mięśni, parestezji, neuropatii obwodowej, zaburzenia smaku, zapalenia jamy ustnej, zapalenia błon śluzowych, rumienia, łysienia, łzawienia, neutropenii (także 3-4 stopnia), zmniejszonej liczby neutrofilii (także 3-4 stopnia), gorączki neutropenicznej (także 3-4 stopnia), ciężkiej gorączki neutropenicznej (także 3-4 stopnia), leukopenii (także 3-4 stopnia) oraz zmniejszonej liczby leukocytów. W odniesieniu do pozostałych zdarzeń nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

W odniesieniu do zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem występujących łącznie u $\geq 5\%$ pacjentów w minimalnym okresie obserwacji 13,2 mies. terapia niwolumabem w porównaniu z docetakselem wiązała się z **istotnie statystycznie wyższym ryzykiem** wystąpienia wysypki, świądu, niedoczynności tarczycy. Natomiast **mniejsze istotnie statystycznie ryzyko** dotyczy wystąpienia zdarzeń niepożądanych łącznie (także 3-4 stopnia), zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia, zmęczenia (także 3-4 stopnia), nudności, astenii, biegunki, obrzęku obwodowego, bólu mięśni, niedokrwistości, zaburzenia smaku, parestezji, bólu, neuropatii obwodowej, zapalenia jamy ustnej, zapalenia błon śluzowych, łzawienia, łysienia, zmniejszonej liczba neutrofilii

(także 3-4 stopnia), neutropenii (także 3-4 stopnia), gorączki neutropenicznej (także 3-4 stopnia), leukopenii (także 3-4 stopnia) oraz zmniejszonej liczba leukocytów. Ponadto, wykazano trend w kierunku mniej częstości występowania gorączki związanej z leczeniem u chorych przyjmujących niwolumab w porównaniu do chorych leczonych docetakselem, jednak wynik RR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej. W odniesieniu do pozostałych zdarzeń nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

W odniesieniu do zdarzeń niepożądanych występujących łącznie u $\geq 5\%$ pacjentów w minimalnym okresie obserwacji 24 mies. terapia niwolumabem w porównaniu z docetakselem wiązała się z **istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem** wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem łącznie (także 3-4 stopnia), zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem powodujących przerwanie leczenia łącznie, łysienia, niedokrwiłości, astenii, biegunki, zmęczenia, gorączki neutropenicznej, leukopenii, bólu mięśni, nudności, neutropenii, obrzęku obwodowego. W odniesieniu do pozostałych zdarzeń nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Wg informacji zawartych w ChPL produktów Opdivo najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są: uczucie zmęczenia (32%), wysypka (18%), świąd (13%), biegunka (13%) i nudności (13%). Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.).

Zgodnie z zapisami ChPL, w populacji pacjentów przyjmujących niwolumab w monoterapii występują działania niepożądane, wśród których w przypadku występujących często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) zapalenia płuc i duszności oraz bardzo często ($\geq 1/10$) – neutropenii, stwierdzono nawet przypadki śmiertelne.

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

Celem analizy wnioskodawcy była ocena opłacalności stosowania niwolumabu (NIVO) w ramach programu lekowego „**Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 – C34)**” w porównaniu z docetakselem (DOC).

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności oraz kosztów-efektywności (ze względu na przywołane w analizie klinicznej różnice w efektywności porównywanych substancji czynnych).

Porównywane interwencje

NIVO w dawce 3 mg/kg mc. podawany dożylnie w ciągu 60 minut co 2 tyg. vs **DOC** w dawce 75 mg/m² pc. we wlewie trwającym do 1 godziny co 3 tyg.

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólna (NFZ i pacjenta). Pacjent ponosi część kosztów monitorowania choroby, najlepszej terapii wspomagającej, opieki końca życia oraz leczenia zdarzeń niepożądanych.

Horyzont czasowy

Dożywotni (a w praktyce 20-letni).

Dyskontowanie

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

Model

W celu porównania opłacalności NIVO vs DOC wykonano model Markowa w programie MS Excel. Model został wykonany na potrzeby rynku zagranicznego przez HERON Commercialization – firma PAREXEL. Na potrzeby postępowania refundacyjnego dopasowano go do warunków polskich.

Model oparto o dane odnośnie przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby z badania CheckMate 057, wykorzystując krzywe Kaplana-Meiera, które ekstrapolowano znacznie poza horyzont czasowy obserwacji, wynoszący min. 18 miesięcy.

W modelu wyróżniono 3 stany zdrowia: stan bez progresji (PF), stan progresji choroby (PD) oraz stan absorbujący, tj. zgon. Przeżycie bez progresji choroby, progresja 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:

$$PF = P(PFS)$$

$$Zgon = 1 - P(OS)$$

$$PD = P(OS) - P(PFS)$$

Do każdego stanu przypisano użyteczność stanu zdrowia oraz koszty. Wyniki dotyczące użyteczności stanu zdrowia bez progresji choroby oraz z progresją choroby zaczerpnięto z badania CheckMate 057, w którym badano jakość życia chorych przyjmujących NIVO oraz DOC do momentu wystąpienia progresji oraz po progresji choroby.

Długość cyklu modelu wynosi 1 tydzień ze względu na dawkowanie NIVO i DOC. W modelu zastosowano korektę połowy cyklu.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka pacjentów/Inne założenia

Zgodnie z programem lekowym, populację docelową analizy stanowią chorzy dorośli z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) o typie innym niż płaskonabłonkowy po nieskuteczności terapii I linii z udziałem pochodnych platyny.

Przyjęty w modelu średni wiek kohorty (62 lata) określono na podstawie mediany wieku uczestników badania CheckMate 057. Masę (■ kg) i powierzchnię ciała (■ m²) przeciętnego pacjenta ustalono jako średnią z opinii 5 ekspertów klinicznych.

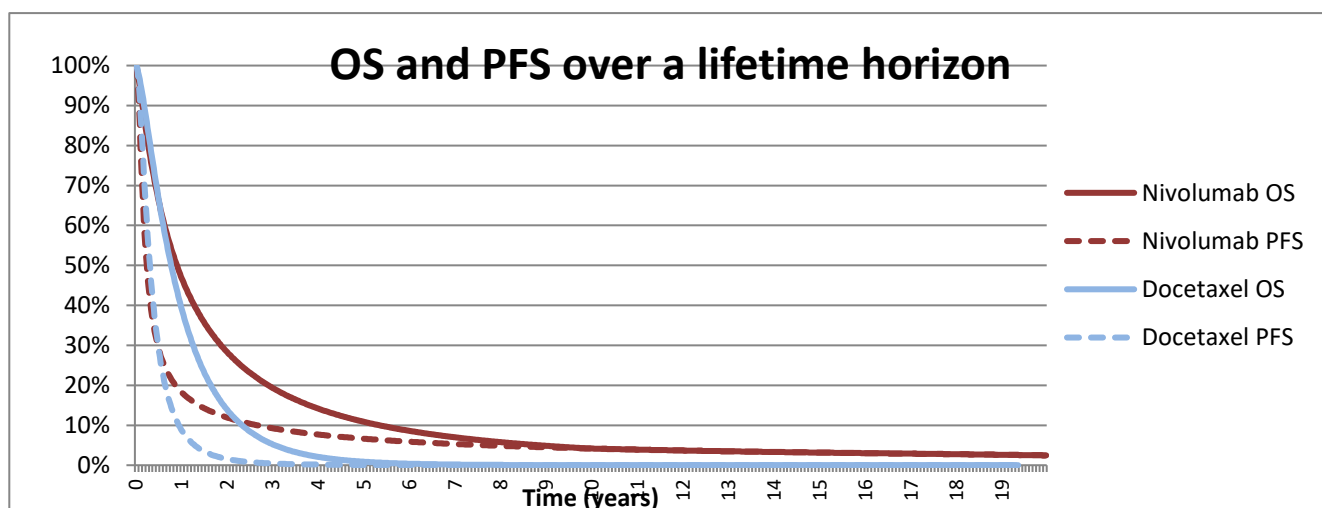
Efektywność interwencji

Przeżycie pacjentów i przeżycie wolne od progresji choroby modelowano dopasowując parametryczne krzywe przeżycia do krzywych z badania CheckMate 057. Ze względu na **przecinanie się** krzywych w okolicy 7 miesiąca nie spełnione jest założenie o proporcjonalności efektów i odrzucono model proporcjonalnego hazardu. W związku z tym dopasowywano krzywe niezależne osobno dla grupy docetakselu i niwolumabu.

Zgodnie z wyborem autorów modelu, w przypadku przeżycia całkowitego w analizie podstawowej w ramieniu docetakselu wykorzystano rozkład uogólniony gamma, a w ramieniu niwolumabu – rozkład log-normalny. W analizie wrażliwości testowano krzywą sklejaną z 1 węzłem w ramieniu docetakselu i krzywą sklejaną z 2 węzłami w ramieniu niwolumabu. W przypadku przeżycia wolnego od progresji choroby, w analizie podstawowej w ramieniu docetakselu wykorzystano rozkład log-normalny, natomiast w ramieniu niwolumabu – krzywą sklejaną szans z 1 węzłem. W analizie wrażliwości testowano krzywą sklejaną szans z 2 węzłami w ramieniu docetakselu i krzywą sklejaną hazardu z 1 węzłem w ramieniu niwolumabu. Model nie umożliwia przetestowania żadnych innych możliwych krzywych. Dobór krzywych uzasadniono kryterium informacyjnym AIC i BIC, dokładnością oszacowania i kliniczną wiarygodnością. Nie dobrano jednak krzywych o najniższych wartościach kryteriów informacyjnych ani nie przedstawiono uzasadnienia dlaczego i na jakiej podstawie wybrane krzywe uznano za najbardziej klinicznie wiarygodne. Bez wystarczającego uzasadnienia odrzucono też podejście nieparametryczne, tylko dlatego że jest rzadziej spotykane w praktyce.

Zgodnie z badaniem CheckMate 057 najkorzystniejszy wynik dla przeżycia całkowitego pochodzi z 17,2 mies. obserwacji – niwolumab powodował istotną statystycznie redukcję ryzyka zgonu w porównaniu z docetaksem o 28% (**HR = 0,72 [95% CI: 0,60-0,88], p < 0,001**). Wynik dla przeżycia wolnego od progresji choroby (HR = 0,92 [95% CI: 0,77-1,11], p = 0,39) nie był istotny statystycznie, mimo to – **wbrew Wytocznym AOTMiT** – oparto się na PFS w ramach modelowania.

Wymodelowane krzywe OS i PFS dla niwolumabu i docetakselu w dożywotnim horyzoncie czasowym przedstawia rysunek poniżej.



Rysunek 1. Wymodelowane krzywe OS i PFS

Czas leczenia w programie

Czas leczenia niwolumabem i docetaksem przyjęto na podstawie PFS, czyli jest on zdefiniowany przebiegiem odpowiedniej krzywej Kaplana-Meiera (leczenie trwa do wystąpienia progresji). Chorzy leczeni są średnio 59 tyg. w grupie niwolumabu oraz 23,9 tyg. w grupie docetakselu. W analizie wrażliwości testowano ograniczenie czasowe stosowania niwolumabu do maksymalnie 96 tyg. (chorzy leczeni są wówczas średnio 28 tyg.).

Kolejna linia leczenia (III linia)

W modelu uwzględniono możliwość dalszego leczenia chorych, u których wystąpiła progresja po leczeniu niwolumabem/docetaksem. Rodzaj i czas terapii III linii oparto o opinię polskich ekspertów klinicznych. Uwzględnione terapie wraz z odsetkami stosujących je osób przedstawia tabela poniżej. Czas trwania terapii, bez względu na jej rodzaj określono na [] dni. Dawkowanie leków też oparto o opinię ekspertów.

Tabela 45. Dalsze leczenie po wystąpieniu progresji (III linia)

Lek	Po niwolumabie	Po docetakselu	Dawkowanie
[]	[]	[]	[]
[]	[]	[]	[]
[]	[]	[]	[]
[]	[]	[]	[]
[]	[]	[]	[]
[]	[]	[]	[]

Zdarzenia niepożądane

Wykorzystano zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia związane z leczeniem, jakie raportowano w badaniu CheckMate 057. Częstość zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem 3-4 stopnia była mniejsza w grupie niwolumabu w porównaniu z grupą docetakselu (10% vs 54%). W modelu koszt i utrata użyteczności z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego przypisywane są jednorazowo w 1 cyklu pacjentom w grupie NIVO i DOC, tj. całkowity koszt zdarzenia i utratę użyteczności mnożono przez częstość występowania i włączano w 1 tygodniu.

Śmiertelność

Nie podano źródła danych dla śmiertelności bazowej w modelu. Śmiertelność bazowa była wykorzystywana tylko jako kontrola – tak aby przeżycie na niwolumabie nie kształtowało się lepiej niż w populacji ogólnej.

Nie uwzględniono potencjalnego zwiększenia śmiertelności w związku z zaawansowanym rakiem płuca.

Użyteczności

Wartości użyteczności stanów zdrowia przyjęto zgodnie z nieopublikowanymi wynikami badania CheckMate057, w którym stosowano kwestionariusz EQ-5D. Wyniki kwestionariusza przeliczono z wykorzystaniem zestawów użyteczności specyficznych dla Polski.

W analizie podstawowej przyjęto dla danego stanu zdrowia takie same średnie użyteczności w grupie niwolumabu i docetakselu. W analizie wrażliwości testowano różne wartości użyteczności uzyskane w poszczególnych grupach. Wartości użyteczności stanu bez progresji i progresji choroby przyjęte w analizie podstawowej i analizie wrażliwości zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 46. Wartości użyteczności stanów zdrowia przyjęte w modelu

Stan zdrowia	Niwolumab	Docetaksel
Analiza podstawowa		
PFS – SD/PR/CR	[]	[]
Progresja choroby	[]	[]
Analiza wrażliwości		
PFS – SD/PR/CR	[]	[]
Progresja choroby	[]	[]

CR – całkowita odpowiedź na leczenie, PFS – przeżycie wolne od progresji choroby, PR – odpowiedź częściowa, SD – choroba stabilna

W modelu uwzględniono też redukcję użyteczności w związku z występowaniem poszczególnych zdarzeń niepożądanych. Dla wielu zdarzeń niepożądanych, takich jak: obrzęk obwodowy, zapalenie błon śluzowych, zaparcia, zapalenie jamy ustnej, zmniejszony apetyt, ból mięśni, neuropatia obwodowa, leukopenia, reakcje związane z infuzją, zmniejszony poziom AlAT, zwiększony poziom AspAT, zmniejszona liczba neutrofilii oraz zmniejszona liczba białych krwinek nie odnaleziono danych o redukcji użyteczności w przypadku ich wystąpienia, w związku z czym przyjęto, że wynosi ona 0 (te zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie docetakselu). W przypadku astenii wartość spadku użyteczności przyjęto jak dla zmęczenia, a w przypadku zapalenia tkanki płucnej – jak dla neutropenii. Wartości spadków użyteczności dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu przedstawiono w analizie wnioskodawcy w tabeli nr 29 (str. 49 analizy ekonomicznej wnioskodawcy).

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednio koszty medyczne. W poszczególnych stanach modelu wykorzystano dane dotyczące kosztów jednostkowych oraz zużycia zasobów. Zużycie zasobów szacowano w oparciu o ankietę 5 ekspertów klinicznych.

Przy szacowaniu kosztów substancji czynnych, dla niwolumabu oparto się o dane wnioskodawcy; dla leków refundowanych o obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych na wrzesień-październik 2016 (obecnie wzrosła cena produktów Docetaxel Accord), koszty poszczególnych leków ważono liczbą sprzedanych opakowań na podstawie danych DGL za okres lipiec 2015-maj 2016; dla leków nierefundowanych oparto się o indeks leków Medycyny Praktycznej i stronę internetową bartoszmowi.pl, ze względu na brak danych sprzedażowych przyjęto średnią arytmetyczną dostępnych opakowań poszczególnych leków. Koszty procedur medycznych przyjmowano w oparciu o odpowiednie zarządzenia Prezesa NFZ. Wyceny punktowe przyjęto zgodnie z Informatorem o umowach NFZ za 2016 r. – przyjęto średnią z 5 województw z ośrodków o najwyższej wartości kontraktów.

Koszt 1 mg (cena hurtowa brutto) niwolumabu to [redacted] zł w wariantcie bez RSS oraz [redacted] zł (wnioskodawca podał [redacted] zł) w wariantcie z RSS (miesięczny koszt terapii wynosi ok. [redacted] zł w wariantcie bez RSS oraz ok. [redacted] zł w wariantcie z RSS).

Koszt 1 mg docetakselu to [redacted] zł.

Zgodnie z opinią ekspertów przyjęto, że niwolumab będzie podawany w [redacted] lub w ramach [redacted]. Dla docetakselu i [redacted] przyjęto podanie w [redacted], a dla [redacted]. Koszt podania niwolumabu oszacowano na [redacted] zł (przyjęto tym samym, że większość podań ([redacted]) będzie odbywać się [redacted], a tylko [redacted]), a docetakselu [redacted] zł.

Koszt monitorowania leczenia niwolumabem oszacowano jako średnią z obowiązujących ryczałtów dla pemetreksedu, erlotynibu/gefitynibu i afatynibu. Dla leków z katalogu chemioterapii przyjęto, że monitorowanie odbywa się w ramach [redacted] oraz za pomocą [redacted]. Koszt monitorowania leczenia niwolumabem oszacowano na [redacted] zł a docetakselem na [redacted] zł.

Na podstawie opinii ekspertów uznano, że na monitorowanie przed progresją choroby składają się [redacted]. Koszt monitorowania choroby w stanie przed progresją oszacowano na [redacted] zł z perspektywy NFZ i [redacted] zł z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

Zgodnie z opinią ekspertów w skład najlepszej terapii wspomagającej (BSC) wchodzi [redacted]. Koszt BSC oszacowano na [redacted] zł z perspektywy NFZ i [redacted] zł z perspektywy wspólnej.

Na opiekę końca życia na podstawie opinii ekspertów składają się [redacted]. Koszt opieki oszacowano na [redacted] zł z perspektywy NFZ i [redacted] zł z perspektywy wspólnej.

Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia też oszacowano na podstawie opinii ekspertów (szczegóły w tabeli nr 97 analizy ekonomicznej wnioskodawcy).

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela poniżej przedstawia wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy z perspektywy wspólnej dla porównania NIVO vs DOC. Wyniki z perspektywy NFZ są zbliżone.

NIVO vs DOC

Tabela 47. Wyniki analizy podstawowej – wariant bez/z RSS

Parametr	NIVO	DOC
Koszt leczenia [zł]	473 527/ []	56 528
Koszt inkrementalny [zł]	416 999/ []	
Efekt [QALY]	1,640	0,826
Efekt [LYG]	1,995	1,063
Efekt inkrementalny [QALY]		0,814
Efekt inkrementalny [LYG]		0,932
ICUR [zł/QALYG]	512 513 []	
ICER [zł/LYG]	447 617 []	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie niwolumabu w miejsce docetakselu jest **droższe** (o ok. 417 tys. w wariantcie bez RSS oraz [] tys. w wariantcie z RSS) i przynosi **większe korzyści zdrowotne** wyrażone w jednostkach QALY/LYG (o odpowiednio 0,814/0,932). Oszacowany ICUR dla porównania NIVO vs DOC wyniósł ok. 513 tys. zł/QALYG w wariantcie bez RSS i [] zł w wariantcie z RSS. Wartości te znajdują się bardzo znacznie powyżej progu opłacalności (130 002 zł), o którym mowa w ustawie o refundacji, wobec czego **niwolumab nie jest technologią kosztowo-użyteczną**.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

5.2.3. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto jednego opakowania leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu opłacalności (130 002 zł), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi z perspektywy wspólnej (zbliżonej do perspektywy NFZ):

- 487,19 zł w przypadku opakowania 40 mg;
- 1 217,97 w przypadku opakowania 100 mg.

Proponowana cena zbytu netto opakowania niwolumabu to [] zł w przypadku opakowania 40 mg oraz [] zł w przypadku opakowania 100 mg, a zatem cena proponowana jest **znacznie wyższa** od progowej. Oby osiągnąć cenę progową konieczne jest obniżenie ceny o []%. Nawet przy uwzględnieniu propozycji RSS konieczne jest dalsze obniżenie ceny o []% aby osiągnąć cenę progową.

W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ w analizie klinicznej przedstawiono randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości leku wnioskowanego do objęcia refundacją nad refundowanym komparatorem.

5.2.4. Wyniki analiz wrażliwości

Analiza deterministyczna (perspektywa wspólna)

Niwolumab nie jest terapią kosztowo-użyteczną w **żadnym** z wariantów analizy wrażliwości. Wartość współczynnika ICUR rośnie najznaczniej (o 32% - do kwoty 677 669 zł w wariantcie bez RSS i [] w

wariancie z RSS) przy przyjęciu **wartości użyteczności** z publikacji Asukai 2010. O 28% rośnie zaś w przypadku przyjęcia **alternatywnego rozkładu dla krzywej OS**. Największy spadek wartości ICUR (o 51% - do kwoty 253 188 zł w wariancie bez RSS i [REDACTED] zł w wariancie z RSS) ma miejsce w przypadku skrócenia **czasu leczenia** niwolumabem do maksymalnie 96 tyg. Spadek wynosi 19% w przypadku zmiany **stopy dyskontowej** na 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych. W pozostałych scenariuszach zmiana wynosi mniej niż +/- 15%. W przypadku współczynnika ICER zmiany kształtują się podobnie, ale oczywiście na wysokość tego współczynnika nie ma wpływu zmiana wartości użyteczności.

Analiza probabilistyczna

Na podstawie wyników analizy probabilistycznej (wykonano 1 000 iteracji) można stwierdzić, że stosowanie technologii wnioskowanej w miejsce komparatora nie wiąże się ryzykiem osiągnięcia gorszych efektów klinicznych. Jednak w przypadku każdej z symulacji koszt stosowania niwolumabu jest wyższy niż koszt stosowania docetakselu (wszystkie wyniki mieszczą się w prawym górnym kwadracie wykresu *scatter plot* i są względnie skupione – patrz poniżej). Prawdopodobieństwo kosztowej-użyteczności niwolumabu względem docetakselu wynosi **0% (zarówno w wariancie z RSS jak i bez RSS)**. Krzywa akceptowalności wskazuje, że prawdopodobieństwo opłacalności niwolumabu jest wyższe niż prawdopodobieństwo opłacalności docetakselu dopiero przy skłonności do płacenia przewyższającej 500 tys. zł za QALYG w wariancie bez RSS i [REDACTED] tys. zł w wariancie z RSS (na wykresach przedstawiono tylko wariant z RSS).



5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 48. 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	Populacja określona w programie lekowym powinna zostać doprecyzowana pod kątem określenia stadium zaawansowania choroby (IIIB i IV zgodnie z badaniem CheckMate 057) oraz braku mutacji EGFR (w badaniu CheckMate 057 w 14% uczestniczyli chorzy z mutacją EGFR, ale w tej podgrupie wynik OS był nieistotnie statystycznie lepszy w przypadku stosowania docetakselu. Dobierając komparatory i ustalając liczebność populacji wnioskodawca zakłada, że chorzy z mutacją EGFR nie będą kwalifikowani do leczenia niwolumabem co w programie powinno być wprost wyrażone). Warto również rozważyć uwzględnienie poziomu ekspresji PD-L1 w kryteriach kwalifikacji do programu, ze względu na osiągnięcie lepszych efektów u chorych z wyższym poziomem ekspresji PD-L1, co ma oczywisty związek z mechanizmem działania leku.
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	
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Wyniki dotyczące skuteczności ekstrapolowano bardzo znacznie poza horyzont czasowy badania przy braku długoterminowych danych klinicznych. Powoduje to, że wyniki analizy są obarczone bardzo znaczną niepewnością.
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	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Jako źródło przyjętych w analizie podstawowej wartości użyteczności wskazano „dane wnioskodawcy” – tj. dane nieopublikowane z badania CheckMate 057. Podano, że wartości użyteczności zostały oszacowane na podstawie danych z badania CheckMate 057, w którym stosowano kwestionariusz EQ-5D i polskiego zestawu norm użyteczności. Zwraca jednak uwagę, że przyjęte w modelu wartości są znacznie wyższe ([] w stanie przed progresją choroby oraz aż [] w stanie po progresji) od występujących w odnalezionych w literaturze badaniach dotyczących zaawansowanego raka płuca. Dane literaturowe wskazują, że użyteczność np. stanu po progresji choroby waha się od 0,095 do maksymalnie 0,59 w przypadku progresji w II linia leczenia (w przypadku linii III/IV wartość jest niższa). Biorąc pod uwagę rozważaną jednostkę chorobową – zaawansowany rak płuca w stadium IIIB/IV - oszacowane wartości użyteczności przyjęte w analizie podstawowej wydają się bardzo wysokie. Analiza wrażliwości wskazuje że przyjęte wartości użyteczności mają znaczny wpływ na wyniki, stąd należy zwrócić uwagę na niepewność w tym zakresie – wartość współczynnika ICUR rośnie o 32% w przypadku przyjęcia alternatywnych wartości użyteczności stanów zdrowia z publikacji Asukai 2010 (0,66 w stanie przed progresją choroby oraz 0,47 w stanie po progresji) dotyczącej konkretnie niepłaskonabłonkowego zaawansowanego raka płuca.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Zastosowany w analizie model jest modelem typu AUC (ang. *area under the curve*), dla którego podstawową informacją są krzywe OS i PFS, w rozważanym przypadku dopasowane do krzywych Kaplana-Meiera z badania CheckMate 057 i ekstrapolowane poza horyzont czasowy obserwacji wynoszący min. 18 miesięcy (horyzont czasowy analizy podstawowej jest dożywotni i wynosi 20 lat).⁷ Zastosowanie horyzontu dożywotniego jest prawidłowe i zgodne z Wytycznymi HTA, jednak w rozważanym przypadku krzywe dobrane w ramach ekstrapolacji powodują wygenerowanie znacznego „ogona” - odsetek pacjentów z kohorty niwolumabu żyjących po 20-latach wynosi 2% (odsetek przeżyć 5-letnich wynosi 11%, a 10-letnich 4%). Takie wyniki podają pod wątpliwość ich kliniczną wiarygodność.

Jak podkreśla w analizie klinicznej wnioskodawca: „Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów. Ocenia się, że odsetek 5-letnich przeżyć ogółu chorych z tym rozpoznaniem wynosi ok. 10%, zaś u chorych w stadium IV (z uogólnionym rozsiewem) mediana czasu przeżycia nie przekracza 1 roku, zaś przeżycia 2-letnie sięgają kilku procent. W tym świetle **2-letnia długość obserwacji pacjentów w badaniu wydaje się być zupełnie wystarczająca do wykazania długoterminowych efektów leczenia niwolumabem**”. Eksperti kliniczni, do których Agencja zwróciła się z prośbą o opinię, wskazali, że **dotychczas** odsetek przeżyć 10- i 20-letnich w rozpatrywanym wskazaniu wynosi **0%**, a 5-letnich: 3-4% zdaniem Prof. dr hab. n. med.

⁷ Krzywą wymodelowaną zastępowano cały przebieg krzywej, a nie „doklemano” kawałek ekstrapolowany do pochodzącego bezpośrednio z badania.

██████████ i 2% zdaniem Dr n. med. Roberta Kieszko, konsultanta województwa lubelskiego w dziedzinie chorób płuc. Prof. dr hab. n. med. ██████████ szacuje, że niwolumab poprawi odsetek przeżyć 5-letnich do 25% i 10-letnich do 20% (dla odsetka przeżyć 20-letnich wskazał brak danych), ale ekspert podkreśla, że są to tylko dane szacunkowe ze względu na brak danych rzeczywistych (w tym kontekście należy podkreślić, że w badaniu klinicznym CheckMate 057 niwolumab w stosunku do docetakselu poprawiał odsetek przeżyjących pacjentów nie więcej niż o 16% po 18 miesiącach obserwacji (o 12% po roku i 13% po 2 latach), więc nie wydaje się możliwe aby po 5 i 10 latach różnica wynosiła odpowiednio 21% i 20% jak wynika z prognozy eksperta). Drugi z ekspertów, którzy udzielili opinii (Dr n. med. Robert Kieszko) ocenił, że odsetek przeżyć 5-letnich na niwolumabie będzie wynosił 4%, a 10- i 20-letnich 0%. Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski oszacował, że odsetek przeżyć 5-letnich wynosi obecnie 2-3%, a 10- i 20-letnich 0%. Zdaniem Konsultanta „nie wydaje się żeby stosowanie niwolumabu mogło wpłynąć na wskaźnik przeżycia odpowiednio 5-, 10- i 20-letniego”.

Odsetki chorych, którzy przeżyli zgodnie z wynikami **modelowania** poszczególne okresy czasu zebrano w tabeli poniżej i zestawiono je dla początkowego okresu obserwacji z rzeczywistymi danymi z badania CheckMate 057. Ponieważ dane z badania dotyczą maksymalnie okresu 24-miesięcznego konieczna była ekstrapolacja, z której wynika niepewność oszacowania.

Tabela 49. Odsetki przeżyć po określonych okresach czasowych

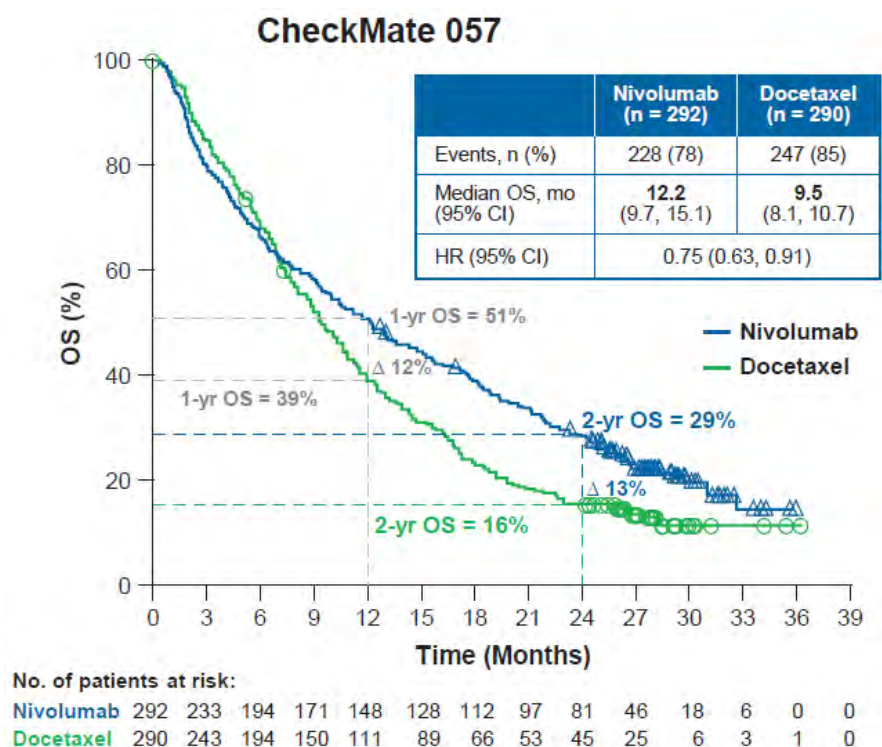
Parametr	Typ krzywej	Odsetek chorych, którzy przeżyli								
		1 rok	1,5 roku	2 lata	3 lata	4 lata	5 lat	10 lat	15 lat	20 lat
Model: NIVO, OS	log-normalny*	47%	36%	28%	19%	14%	11%	4%	2%	2%
	krzywa sklejana hazardu z 2 węzłami	51%	37%	26%	12%	8%	7%	4%	3%	2%
Model: DOC, OS	uogólniony gamma*	40%	23%	14%	5%	2%	1%	0%	0%	0%
	krzywa sklejana normalna z 1 węzłem	39%	23%	15%	6%	3%	2%	0%	0%	0%
Badanie CheckMate 057	NIVO	51%	39%	29%	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	DOC	39%	23%	16%	bd	bd	bd	bd	bd	bd

*wybrany do analizy podstawowej

Wyniki wymodelowane sugerują, że różnica w odsetku przeżyć pomiędzy niwolumabem a docetakselem wynosi ponad 10% (poza pierwszym rokiem) do 5 roku, po czym w ramieniu docetakselu wszyscy pacjenci umierają (po ok. 5,70 latach), a w ramieniu niwolumabu pewien odsetek pacjentów żyje aż do końca 20-letniego horyzontu czasowego (po 6 latach 9%, po 7 latach 7%, po 8 latach 6%, po 9 latach 5%, po 10 latach 4%, po 13 latach 3%, po 20 latach 2%). Wynika stąd, że model sugeruje, że dzięki stosowaniu ocenianej interwencji możliwe jest spowolnienie progresji choroby i przywrócenie niewielkiego odsetka pacjentów z zaawansowanym rakiem płuca do normalnego życia. W chwili obecnej nie ma jednak dowodów naukowych na poparcie tak optymistycznego scenariusza.

Dostępne dane w postaci krzywych z badania CheckMate 057 (patrz poniżej) dostarczają informacji o efektach leczenia dla okresu 2 lat. Krzywe przecinają się około 7 miesiąca⁸, a następnie wskazują na ponad 10% różnicę w odsetkach przeżyć pomiędzy NIVO a DOC, po czym **zbliżają się** do siebie ok. 36 miesiąca. Po 24 miesiącu obserwacji następuje przyspieszona utrata pacjentów z badania, która postępuje tak szybko, że w 36 miesiącu w obserwacji pozostaje jedynie 1 pacjent w ramieniu docetakselu. Powoduje to, że wnioskowanie o przebiegu krzywych powyżej 24 miesiąca jest bardzo utrudnione i mało wiarygodne.

⁸ W początkowym okresie różnica pomiędzy NIVO a DOC mogła pozostać zamaskowana; pierwsze badanie radiologiczne odnośnie progresji choroby przeprowadzono po 3 miesiącach leczenia.



Wykres 3. Przeżycie całkowite NIVO vs DOC – analiza po 24 miesiącach obserwacji

Zachodzi konieczność ekstrapolacji krzywych, przy czym krzywe dobrane przez wnioskodawcę sugerują, że w przypadku niwolumabu ma miejsce pewne ich „wypłaszczenie” po 2 roku (czyli po okresie dla którego dostępne są dane kliniczne). Wnioskodawca uzasadnia wiarygodność takiego przebiegu krzywej wynikami badania I fazy CheckMate 003, którego okres obserwacji obejmuje 36 miesięcy. W badaniu CheckMate 003 w podgrupie pacjentów stosujących niwolumab w dawce 3 mg/kg odsetek przeżyć 3-letnich wyniósł **27%**, co zdaniem wnioskodawcy można łączyć z danymi z badania CheckMate 057 dla uzasadnienia twierdzenia, że krzywa przeżycia po 2 roku analiz ulega „wypłaszczeniu” w przypadku niwolumabu ponieważ częstość przeżyć 2-letnich z badania CheckMate 057 (29%) i 3-letnich z badania CheckMate 003 (27%) są zbliżone. Należy jednak zwrócić uwagę, że odsetek przeżyć 1-rocznych w badaniu CheckMate 003 wynosił **56%**, a 2-letnich **42%**, podczas gdy w badaniu CheckMate 057 było to odpowiednio **51%** i **29%** trudno więc twierdzić, że zestawiane badania dawały zbliżone wyniki. W rzeczywistości zestawianie wyników badania CheckMate 003 z wynikami badania CheckMate 057 jest niewiarygodne ponieważ uczestniczyły w nich heterogeniczne populacje, a badanie CheckMate 003 jest badaniem jednoramiennym o niewielkiej liczbie badanych pacjentów (37 osób w ramieniu przyjmującym właściwą dawkę NIVO). Dane dla 36 miesiąca są szczególnie niewiarygodne, gdyż liczba pacjentów w badaniu wynosiła wówczas 5 osób. Twierdzenie o „wypłaszczaniu” się krzywej nie znajduje więc uzasadnienia w dostępnych dowodach (przebieg rzeczywistej krzywej z badania CheckMate 057 sugeruje raczej odmienny wniosek). Dodatkowo, w swoim piśmie z dnia 16 marca 2017 r. wnioskodawca odnosił się do danych z badania CheckMate 003 dotyczących pacjentów z NDRP stosujących niwolumab w dawce 3 mg/kg – jeżeli wziąć pod uwagę tylko chorych z niepłaskonabłonkowym NDRP przyjmujących właściwą dawkę niwolumabu (**N=19**) odsetki przeżyć odpowiednio 1-, 2- i 3-letnich wynosiły **62%**, **48%** i **24%**, a odsetek przeżyć 3-letnich dotyczy **2 pacjentów**.

Wątpliwości wokół przebiegu krzywych powyżej 2 letniego okresu obserwacji wymagają przetestowania co najmniej kilku możliwych opcji i rozważenia ich klinicznej wiarygodności. W modelu wnioskodawca umożliwił przetestowanie 2 rodzajów krzywych i przyjął za klinicznie wiarygodny taki ich przebieg, który zakłada uzyskanie dość spektakularnego efektu w postaci kilkuprocentowych przeżyć odległych na niwolumabie. Takie wyniki nie odpowiadają dotychczasowym danym na temat odległego rokowania w zaawansowanym nowotworze płuca. Obok scenariusza optymistycznego należałoby więc przetestować również scenariusz neutralny i pesymistyczny. Niepewność związana z koniecznością ekstrapolacji krzywych jest tym bardziej newralgiczna, że zysk QALY generowany przez model w 2-letnim horyzoncie czasowym (dla którego są dostępne dowody naukowe) wynosi **0,14**, podczas gdy w horyzoncie 20-letnim jest to **0,81** QALY. Horyzont czasowy ma więc niebagatelny wpływ na wyniki (w pięcioletnim horyzoncie czasowym wartość współczynnika ICUR przekracza **650 tys. zł**, w horyzoncie 3-letnim **900 tys. zł**, a w horyzoncie 2-letnim **1,35 mln zł** – aby osiągnąć użyteczność kosztową cenę leku należy wtedy obniżyć o). Nadmierne skrócenie horyzontu czasowego wypacza wyniki,

ponieważ dla maksymalnego okresu obserwacji w dostępnym badaniu klinicznym (2 lata) znaczna grupa osób pozostaje wciąż przy życiu (29%), pokazuje jednak niepewność związaną z przyjętymi założeniami i znaczenie testowanego parametru. Ze względu na dostępne dane kliniczne i rokowanie w raku płuca prezentowane przez wnioskodawcę wyniki wydają się zbyt optymistyczne i jako horyzont dożywoćni w analizowanym przypadku należałoby raczej traktować horyzont krótszy niż 20-letni (trudno zgodzić się z twierdzeniami, że rak płuca jest chorobą przewlekłą).

Dodatkowo, długoterminowe wyniki modelowania mogą być zawyżone także ze względu na fakt, że krzywe były dopasowywane z uwzględnieniem danych od początku okresu obserwacji, podczas gdy krzywe przecięły się około 7 miesiąca i faktyczne ich rozdzielenie było obserwowalne dopiero później. W tej sytuacji zasadniejsze może być dopasowywanie krzywych od momentu ich faktycznego rozdzielenia, aby początkowy odcinek nie wpływał na długofalową ekstrapolację.

Ponadto, zwraca uwagę, że **przedziały ufności dla median OS zachodzą na siebie** (mediana OS wynosiła 12,2 miesiąca (95% CI, 9,7-15,1) dla niwolumabu oraz 9,5 miesiąca (95% CI 8,1-10,7) dla docetakselu), a w PFS w ogóle **nie stwierdzono różnicy istotnej statystycznie**, jednak w analizie zastosowano różne krzywe dla NIVO i DOC. Również więc wnioskowanie na temat różnicy pomiędzy NIVO a DOC jest obarczone niepewnością.

W opisie analizy nie podano też żadnych informacji w jaki sposób szacowano śmiertelność bazową w modelu. Nie podjęto tematu potencjalnego zwiększenia śmiertelności w związku z zaawansowanym rakiem płuca. Dane NFZ wskazują, że w 2016 r. średni wiek pacjentów z rakiem płuca wynosił 66 lat (w modelu 62 lata), a odsetek kobiet 38% (w modelu 45%). Te czynniki też wpływają na szacunki śmiertelności.

Główna niepewność znajduje się po stronie efektów zdrowotnych, jednak również w części kosztowej model zawiera nieścisłości. W tekście analizy wnioskodawca podał niewłaściwą cenę hurtową brutto za 1 mg niwolumabu z RSS ([redacted] zł zamiast [redacted] zł). Koszt docetakselu wg cen produktów z obwieszczenia MZ ważony liczbą zrefundowanych opakowań wg danych DGL wnioskodawca oszacował na 5,55 zł za 1 mg. Nie przedstawiono szczegółów tych wyliczeń umożliwiających weryfikację. Obliczenia własne analityków AOTMiT na podstawie najnowszego komunikatu DGL sugerują, że cena 1 mg docetakselu to 4,95 zł. Jeżeli natomiast uwzględnić ceny z DGL (a nie tylko wagi) spadek ceny za 1 mg docetakselu jest znaczny – do 0,91 zł. Przy przyjęciu ceny docetakselu w wysokości 4,95 zł za 1 mg w wariancie bez RSS w 20-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy wspólnej wartość współczynnika ICUR rośnie do 513 285 zł/QALYG, natomiast w wariancie z RSS – gdy dla docetakselu zostanie również uwzględniona cena z DGL – ICUR wynosi [redacted]/QALYG. Aby osiągnąć cenę progową konieczne jest wówczas obniżenie ceny o dalsze [redacted] % w odniesieniu do ceny proponowanej w ramach RSS (w analizie wnioskodawcy było to [redacted] %). Kolejna nieścisłość w analizie wnioskodawcy dotyczy kosztów podania leków. Jeżeli chodzi o odsetki chorych przyjmujących leki w określonym trybie (np. w ambulatorium czy w ramach hospitalizacji), odsetki dla niwolumabu, docetakselu i [redacted] y podane w tabeli 95 analizy wnioskodawcy nie sumują się do 100% (lecz przekraczają tę wartość). Dodatkowo w tekście analizy na str. 54 podano, że przyjmuje się, że docetaksel jest podawany w ramach [redacted], natomiast z tabeli 95 na str. 134 wynika, że założono, że docetaksel w [redacted] przypadków będzie podawany w ramach [redacted].

[redacted]. Jeżeli przyjąć, że w 100% podanie ma miejsce w ramach [redacted] wówczas koszt podania wynosi [redacted] zł zamiast [redacted] zł, jak przyjął wnioskodawca (sposób wyznaczenia tego kosztu też budzi wątpliwości). Ma to niewielki wpływ na wyniki. Tego typu nieścisłości rodzą jednak wątpliwości co do staranności wykonania analizy.

Wątpliwości wokół przyjętych parametrów modelu omówiono dodatkowo w rozdziale *Ocena danych wejściowych do modelu*.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Podstawowa niepewność modelu łączy się z oceną wiarygodności długofalowych efektów stosowania niwolumabu i jego relatywnej skuteczności, co opisano powyżej w rozdziale *Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy*.

Dodatkowo:

- zastosowanie niwolumabu w porównaniu z terapią docetakselem w analizowanym wskazaniu istotnie statystycznie wydłuża przeżycie całkowite, ale zysk w stosunku do docetakselu wynosi **2,8 miesiąca** (Konsultant

Krajowy w dziedzinie onkologii określił go jako „stosunkowo niewielki liczbowo”). Dodatkowo, **przedziały ufności dla median OS zachodzą na siebie** (mediana OS wynosiła 12,2 miesiąca (95% CI, 9,7-15,1) dla niwolumabu oraz 9,5 miesiąca (95% CI 8,1-10,7) dla docetakselu). W PFS w ogóle **nie stwierdzono różnicy istotnej statystycznie**, jednak w analizie zastosowano różne krzywe dla NIVO i DOC. Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016, w przypadku uwzględnienia w modelu kluczowych danych wejściowych, dla których nie uzyskano różnic istotnych statystycznie, konieczne jest przeprowadzenie w ramach analizy wrażliwości obliczeń, w których wykorzystane zostaną tylko parametry o wykazanej znamienności statystycznej; pozostałe parametry powinny być wykluczone z modelowania lub też powinny mieć neutralny wpływ na wynik modelu;

- niepewny jest **czas leczenia niwolumabem** – określono go według krzywej PFS. W badaniu w ramieniu niwolumabu 24% pacjentów w rzeczywistości kontynuowało leczenie po wstępnym stwierdzeniu progresji. Mogło to mieć wpływ na uzyskiwane wyniki;

- wyniki **analizy podgrup** sugerują konieczność bardziej szczegółowej analizy możliwych do uzyskania korzyści m. in. pod kątem ekspresji PD-L1. W analizie wnioskodawcy ten aspekt zupełnie pominięto;

- jako źródło przyjętych w analizie podstawowych **wartości użyteczności** wskazano „dane wnioskodawcy” – tj. dane nieopublikowane z badania CheckMate 057. Podano, że wartości użyteczności zostały oszacowane na podstawie danych z badania CheckMate 057, w którym stosowano kwestionariusz EQ-5D i polskiego zestawu norm użyteczności. Zwraca jednak uwagę, że przyjęte w modelu wartości są znacznie wyższe (■ w stanie przed progresją choroby oraz aż ■ w stanie po progresji) od występujących w odnalezionych w literaturze badaniach dotyczących zaawansowanego raka płuca. Dane literaturowe wskazują, że użyteczność np. stanu po progresji choroby waha się od 0,095 do maksymalnie 0,59 w przypadku progresji w II linia leczenia (w przypadku linii III/IV wartość jest niższa). Biorąc pod uwagę rozważaną jednostkę chorobową – zaawansowany rak płuca w stadium IIIB/IV - oszacowane wartości użyteczności przyjęte w analizie podstawowej wydają się bardzo wysokie. Analiza wrażliwości wskazuje, że przyjęte wartości użyteczności mają znaczny wpływ na wyniki, stąd należy zwrócić uwagę na niepewność w tym zakresie – wartość współczynnika ICUR rośnie o 32% w przypadku przyjęcia alternatywnych wartości użyteczności stanów zdrowia z publikacji Asukai 2010 (0,66 w stanie przed progresją choroby oraz 0,47 w stanie po progresji) dotyczącej konkretnie niepłaskonabłonkowego zaawansowanego raka płuca;

- brak danych na podstawie których można by wnioskować co dzieje się z pacjentem **po odstawieniu** leczenia niwolumabem;

- wiele parametrów, takich jak masa i powierzchnia ciała pacjentów (ważne ze względu na dawkowanie leków), skład i czas terapii III linii, tryb podania leków (założono, że w większości przypadków niwolumab będzie podawany ■), sposób monitorowania przebiegu choroby, skład najlepszej terapii wspomagającej i opieki końca życia, sposób leczenia zdarzeń niepożądanych oszacowano na podstawie **opinii ekspertów**.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

W strukturze modelu nie odnaleziono poważniejszych błędów poza nieścisłościami opisanymi w rozdziale *Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy*.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Wyniki wyliczeń własnych zamieszczano na bieżąco w rozdziale *Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy*.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania niwolumabu (NIVO) w ramach programu lekowego „**Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 – C34)**” w porównaniu z docetakselem (DOC).

Wykonano analizę kosztów użyteczności i kosztów efektywności w dożywotnim (20-letnim) horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej NFZ i pacjenta.

Zastosowano model typu AUC (ang. *area under the curve*), dla którego podstawową informacją są krzywe OS i PFS, w rozważanym przypadku dopasowane do krzywych Kaplana-Meiera z badania CheckMate 057 i ekstrapolowane poza horyzont czasowy obserwacji wynoszący min. 18 miesięcy.

Wyniki

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie niwolumabu w miejsce docetakselu jest **droższe** (o ok. 417 tys. w wariancie bez RSS oraz [] tys. w wariancie z RSS) i przynosi **większe korzyści zdrowotne** wyrażone w jednostkach QALY/LYG (o odpowiednio 0,814/0,932). Oszacowany ICUR dla porównania NIVO vs DOC wyniósł ok. 513 tys. zł/QALYG w wariancie bez RSS i [] zł w wariancie z RSS. Wartości te znajdują się bardzo znacznie powyżej progu opłacalności (130 002 zł), o którym mowa w ustawie o refundacji, wobec czego **niwolumab nie jest technologią kosztowo-użyteczną**.

Cena progowa wynosi:

- 487,19 zł w przypadku opakowania 40 mg;

- 1 217,97 w przypadku opakowania 100 mg.

Proponowana cena zbytu netto opakowania niwolumabu to [] zł w przypadku opakowania 40 mg oraz [] zł w przypadku opakowania 100 mg, a zatem cena proponowana jest **znacznie wyższa** od progowej. Oby osiągnąć cenę progową konieczne jest obniżenie ceny o []%. Nawet przy uwzględnieniu propozycji RSS konieczne jest dalsze obniżenie ceny o []% aby osiągnąć cenę progową.

W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ w analizie klinicznej przedstawiono randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości leku wnioskowanego do objęcia refundacją nad refundowanym komparatorem.

Niwolumab nie jest terapią kosztowo-użyteczną w **żadnym** z wariantów analizy wrażliwości. Największy wpływ na wyniki mają **wartości użyteczności, rozkład dla krzywej OS, czas leczenia niwolumabem** i stopy dyskontowe. Na podstawie wyników analizy probabilistycznej (wykonano 1 000 iteracji) można stwierdzić, że stosowanie technologii wnioskowanej w miejsce komparatora nie wiąże się ryzykiem osiągnięcia gorszych efektów klinicznych, jednak w przypadku każdej z symulacji koszt stosowania niwolumabu jest wyższy niż koszt stosowania docetakselu. Prawdopodobieństwo kosztowej-użyteczności niwolumabu względem docetakselu wynosi **0% (zarówno w wariancie z RSS jak i bez RSS)**. Krzywa akceptowalności wskazuje, że prawdopodobieństwo opłacalności niwolumabu jest wyższe niż prawdopodobieństwo opłacalności docetakselu dopiero przy skłonności do płacenia przewyższającej 500 tys. zł za QALYG w wariancie bez RSS i [] tys. zł w wariancie z RSS.

Parametry zidentyfikowane w analizie wrażliwości jako mające największy wpływ na wyniki (zwłaszcza rozkład krzywych, wartości użyteczności i również czas leczenia niwolumabem) jednocześnie budziły największe wątpliwości co do ich jakości i wiarygodności. Szczególna niepewność oszacowań wiąże się z wymodelowanymi odsetkami przeżyć odległych, które nie wydają się klinicznie wiarygodne (zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych). Brak podstaw do przyjęcia twierdzeń wnioskodawcy, że następuje „wypłaszczenie” krzywej przeżycia po 2 roku analizy. Nawet jeśli założyć, że dzięki zastosowanemu leczeniu możliwe jest, że pewna niewielka grupa chorych będzie dożywała późnej starości, tak jak gdyby rak płuca był chorobą przewlekłą, obok wariantu optymistycznego należałoby przetestować również wariant neutralny i pesymistyczny, gdyż rzekoma dodatkowa wartość niwolumabu wynikająca z możliwości uzyskania długoletnich przeżyć nie została udokumentowana dowodami. Traktowanie zaawansowanego raka płuca jako choroby przewlekłej kłóci się z własnymi twierdzeniami wnioskodawcy dotyczącymi rokowania w rozważanej jednostce chorobowej.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, 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

Celem analizy wnioskodawcy było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych niwolumabu stosowanego w ramach proponowanego programu lekowego „**Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 – C34)**”.

Populacja docelowa

Dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy, po wcześniejszej chemioterapii wielolekowej I linii opartej na pochodnych platyny, spełniający kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

Perspektywa

Płatnika publicznego – NFZ oraz wspólna – NFZ i pacjenta.

Horyzont czasowy

Trzyletni.

Porównywane scenariusze

W analizie rozpatrywano dwa scenariusze:

- istniejący, zakładający brak finansowania niwolumabu w docelowej populacji chorych – chorzy leczenia są docetakselem,
- nowy, w którym % pacjentów leczonych jest niwolumabem, pozostali dalej otrzymują dotychczasowe leczenie.

Wyniki kalkulacji przedstawiono rozłącznie dla rozpatrywanych scenariuszy, a także w postaci inkrementów. Testowano scenariusz minimalny i maksymalny, które zgodnie ze skrajnymi opiniami ekspertów generowały odpowiednio najmniejszą i największą liczbę chorych. Oprócz analizy podstawowej, przetestowano wariantu minimalnego i maksymalnego, przeprowadzono również jednokierunkową analizę wrażliwości, gdzie zmieniano parametry takie jak masa i powierzchnia ciała pacjentów oraz koszty na podstawie opinii ekspertów. Wszystkie kalkulacje przeprowadzono w wariancie bez i z RSS.

Kategoria odpłatności i kwalifikacja do grupy limitowej

Niwolumab jest obecnie finansowany w ramach programu lekowego B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)”, a oba preparaty znajdują się w grupie limitowej 1144.0, Niwolumab, dla której podstawę limitu wyznacza mniejsze opakowanie leku (Opdivo, 40 mg). Po ewentualnym objęciu refundacją nowego wskazania dotyczącego zaawansowanego raka płuca sytuacja nie uległaby zmianie.

Leki finansowane w ramach programu lekowego są zawsze dostępne dla pacjentów bezpłatnie zgodnie z art. 6 ust. 8 ustawy o refundacji.

Forma analizy

Oprócz analizy w wersji papierowej wnioskodawca dostarczył kalkulator w formacie Excel pozwalający na odpowiednie szacowania.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja docelowa

Liczbę chorych z rakiem oskrzela i płuca (C34) określono na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN). Odsetki pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego oszacowano na podstawie opinii ekspertów klinicznych. Odsetki (takie same dla każdego roku analizy) przyjęte w analizie przedstawia tabela poniżej.

Tabela 50. Oszacowania liczebności populacji docelowej

Parametr	I rok
Liczba chorych z rakiem płuca w Polsce (KRN)	21 611*
Odsetek chorych z NDRP	85%
Odsetek chorych z niepłaskonabłonkowym NDRP	■
Odsetek chorych bez potwierdzonej mutacji genu EGFR	■
Odsetek chorych z rakiem zaawansowanym	■
Odsetek chorych leczonych chemioterapią I linii	■
Odsetek chorych kwalifikujących się do terapii II linii	■
Odsetek chorych kwalifikujących się do terapii niwolumabem	■
Liczba chorych kwalifikujących się do terapii niwolumabem w pierwszym roku analizy	475

*21 727 w roku II i 21 843 w roku III.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy roczna liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku wynosi **475, 477 i 480** pacjentów odpowiednio w I, II i III roku analizy (analiza podstawowa). Natomiast zgodnie z wariantem maksymalnym jest to odpowiednio 599, 602 i 605 pacjentów, a z wariantem minimalnym 375, 377 i 379. Szacowania są oparte o opinie ekspertów, są to więc dane **niepewne**. Tym niemniej są one względnie zgodne z wynikami uzyskanymi na podstawie opinii udzielonych przez ekspertów, do których Agencja zwróciła się z prośbą o stanowisko (uzyskano opinie od 3 ekspertów klinicznych i z udzielonych przez nich odpowiedzi na temat odsetka pacjentów spełniających poszczególne kryteria kwalifikacji do programu lekowego wynika, że liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia niwolumabem w **pierwszym** roku analizy zgodnie z ich oszacowaniami wynosiłaby 502 osoby zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej Prof. dr hab. n. med. M. Krzakowskiego, 195 osób zgodnie z opinią Konsultanta Wojewódzkiego (woj. lubelskie) Dr n. med. R. Kieszko oraz 523 osoby zgodnie z opinią [REDACTED]. Dwóch z ekspertów udzieliło odpowiedzi, z których wynika wyższa liczebność populacji leczonej, ale wciąż znajduje się ona w granicach wariantu maksymalnego.

Przy obliczeniach założono **stopniowe (liniowe)** włączanie pacjentów do programu lekowego w ciągu roku.

Należy podkreślić, że przy szacowaniu populacji wnioskodawca zakłada, że do wnioskowanego programu będą się kwalifikować wyłącznie pacjenci **bez potwierdzonej mutacji genu EGFR**. Z analizy podgrup wynika, że w przypadku chorych z obecnością mutacji EGFR HR wynosi 1,18 (95% CI: 0,69-2,00). Wnioskodawca podkreśla, że chorzy z mutacją EGFR w I linii otrzymują dedykowane leki z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej, dlatego ze względu na brak wcześniejszego leczenia pochodnymi platyny nie będą się kwalifikować do wnioskowanego programu lekowego. W obecnej postaci program lekowy w ogóle nie zawiera jednak wzmianki w tym zakresie. Pacjenci z mutacją genu EGFR powinni być wprost wykluczeni z leczenia niwolumabem.

Dodatkowo, do obliczeń wnioskodawca przyjął, że odsetek chorych z niepłaskonabłonkowym NDRP wynosi ■%, podczas gdy w tekście analizy problemu decyzyjnego (str. 27) wskazywał, że według danych literaturowych rak niepłaskonabłonkowy występuje u 60% chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca. W ramach uzupełnień analiz względem wymagań minimalnych wnioskodawca wyjaśnił, że przyjęty w analizie odsetek bardziej odpowiada aktualnej obserwacji sytuacji epidemiologicznej w Polsce. Eksperti, do których Agencja zwróciła się z prośbą o opinię potwierdzili przyjęte założenie.

Udziały w rynku

Stopień przejścia rynku przez niwolumab oszacowano na podstawie opinii ekspertów. Eksperti wskazali, że przewidywane jest przejmowanie przez niwolumab rynku docetakselu oraz w niewielkim stopniu rynku innych leków. Inne leki, jak pemetreksed, stosowane w raku płuca są droższe niż docetaksel, dlatego wnioskodawca podkreśla, że założył konserwatywnie, że wszyscy chorzy kwalifikujący się do terapii niwolumabem zastąpią dotychczasowe leczenie docetaksem. Założenia odnośnie przejścia rynku zakładają, że w scenariuszu istniejącym 100% chorych stosuje docetaksel, w scenariuszu nowym ■% pacjentów przechodzi na niwolumab,

a []% w dalszym ciągu przyjmuje docetaksel. **Przyjęto więc, że nadal większość chorych z populacji docelowej będzie przyjmować docetaksel.**

Koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne: koszty nabycia i podania leków stosowanych w II linii (niwolumab, docetaksel) i III linii, monitorowania leczenia, leczenia zdarzeń niepożądanych, jak również koszty monitorowania choroby w stanie bez progresji choroby, po progresji choroby i opieki terminalnej.

Przyjęto założenia takie jak w analizie ekonomicznej, m. in. co do czasu leczenia w programie (na podstawie krzywych PFS).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 51. Liczebność populacji: oszacowania wnioskodawcy

Populacja	Rok I	Rok II	Rok III
Populacja docelowa – liczba chorych kwalifikujących się do II linii terapii	[]	[]	[]
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu istniejącym	0	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym*	475	477	480

*w scenariuszu nowym liczba pacjentów wciąż stosujących docetaksel wynosi []

Tabela 52. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)			Perspektywa NFZ (z RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
	Scenariusz istniejący					
Koszty wnioskowanego leku [zł]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
Koszty całkowite [zł]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
	Scenariusz nowy					
Koszty wnioskowanego leku [zł]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
Koszty całkowite [zł]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
	Koszty inkrementalne					
Koszty wnioskowanego leku [zł]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
Koszty całkowite [zł]	44 752 353	80 518 927	103 199 044	[]	[]	[]

Analiza wnioskodawcy wykazała, że z perspektywy płatnika publicznego całkowite koszty inkrementalne związane z objęciem refundacją wnioskowanych produktów leczniczych w ramach proponowanego programu lekowego wyniosą bez uwzględnienia RSS: 44,8 mln złotych, 80,5 mln złotych i 103,2 mln złotych, a z uwzględnieniem RSS: [] mln złotych, [] mln złotych i [] mln złotych odpowiednio w I, II i III roku analizy. Koszty refundacji samego niwolumabu w analogicznych latach w wariantach bez RSS będą wynosić [] mln zł, [] mln zł i [] mln zł, a w wariantach z RSS – [] mln zł, [] mln zł i [] mln zł.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 53. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

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?	?	Szacowania liczebności populacji opierają się na opiniach ekspertów, co stanowi źródło niepewności.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
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/?	Zastrzeżenia co do szacunku kosztów są takie same jak w analizie ekonomicznej.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Stopień przejęcia rynku przez niwolumab oszacowano na podstawie opinii ekspertów. Założono, że w dalszym ciągu większość pacjentów będzie stosować docetaksel po wprowadzeniu refundacji niwolumabu. Przyjęto taki sam udział w rynku niwolumabu we wszystkich latach analizy. Założenie jest wysoce niepewne a nie zostało przetestowane w analizie wrażliwości. Eksperti, do których Agencja zwróciła się z prośbą o opinię bardzo różnie szacowali przejęcie rynku przez niwolumab – od 30% do aż 90%.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	bd	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, której wyniki zostały opisane w rozdziale 6.3.2.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie BIA,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

Model działa prawidłowo. Główna niepewność wiąże się z brakiem danych pozwalających oszacować liczebność populacji docelowej oraz udział w rynku. W szacunkach oparto się w całości o opinie ekspertów. Co do liczebności populacji szacunki są względnie zgodne z oszacowaniami ekspertów, do których Agencja zwróciła się z prośbą o opinię. Co do udziału w rynku niwolumabu założono, że po jego wprowadzeniu do refundacji w dalszym ciągu większość pacjentów będzie przyjmowała docetaksel. Przyjęto taki sam udział w rynku niwolumabu we wszystkich latach analizy. Założenie jest wysoce niepewne a nie zostało przetestowane w analizie wrażliwości. Eksperti, do których Agencja zwróciła się z prośbą o opinię bardzo różnie szacowali przejęcie rynku przez niwolumab – od 30% do aż 90% (w analizie wnioskodawcy było to średnio ■■■%, zakres od ■■■% do ■■■%). W obliczeniach własnych Agencji uwzględniono wariant minimalny i maksymalny z szacunków ekspertów, do których Agencja zwróciła się z prośbą o opinię.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Zmiana liczebności populacji docelowej w scenariuszu maksymalnym i minimalnym spowodowała odpowiednio zwiększenie i zmniejszenie dodatkowych obciążeń budżetowych o ok. 24% w porównaniu do scenariusza podstawowego.

Parametry testowane w analizie wrażliwości, tj. masa ciała pacjentów, powierzchnia ciała i koszty na podstawie opinii ekspertów nie miały większego wpływu na wyniki analizy – wzrost wydatków nie wynosił więcej niż 6%.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przy przyjęciu wszystkich założeń z analizy podstawowej wnioskodawcy i zmianie jedynie stopnia przejścia rynku przez niwolumab, wydatki inkrementalne płatnika publicznego wynoszą:

a) przy założeniu minimalnego przejścia rynku (30%) z opinii ekspertów, do których Agencja zwróciła się z prośbą o stanowisko:

- w wariantcie bez RSS: 32,0 mln zł w I roku analizy, 57,5 mln zł w roku II oraz 73,7 mln zł w roku III;

- w wariantcie z RSS: [redacted] mln zł w I roku analizy, [redacted] mln zł w roku II i [redacted] mln zł w roku III;

b) przy założeniu maksymalnego przejścia rynku (90%) z opinii ekspertów, do których Agencja zwróciła się z prośbą o stanowisko:

- w wariantcie bez RSS: 96,0 mln zł w I roku analizy, 172,5 mln zł w roku II i 221,1 mln zł w roku III;

- w wariantcie z RSS: [redacted] mln zł w I roku analizy, [redacted] mln zł w roku II i [redacted] mln zł w roku III.

6.4. Komentarz Agencji

Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy wykazała znaczny wzrost wydatków płatnika publicznego, rosnący w poszczególnych latach analizy, wynikający w głównej mierze z ceny niwolumabu – miesięczny koszt terapii z zastosowaniem NIVO jest znacznie wyższy od miesięcznego kosztu terapii docetakselem.

Całkowite koszty inkrementalne związane z objęciem refundacją wnioskowanych produktów leczniczych w ramach proponowanego programu lekowego wyniosą bez uwzględnienia RSS: 44,8 mln złotych, 80,5 mln złotych i 103,2 mln złotych, a z uwzględnieniem RSS: [redacted] mln złotych, [redacted] mln złotych i [redacted] mln złotych odpowiednio w I, II i III roku analizy. Koszty refundacji samego niwolumabu w analogicznych latach w wariantcie bez RSS będą wynosić [redacted] mln zł, [redacted] mln zł i [redacted] mln zł, a w wariantcie z RSS – [redacted] mln zł, [redacted] mln zł i [redacted] mln zł.

W wariantcie maksymalnym i minimalnym analizy wydatki rosną/spadają o ok. 24%.

Wyniki analizy są wysoce niepewne ze względu na brak danych umożliwiających oszacowanie odsetków pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego oraz struktury rynku leków po wprowadzeniu refundacji niwolumabu. Wskazane oszacowania oparto o opinie ekspertów.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy było przedstawienie rozwiązań, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków finansowych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi wydatków z budżetu płatnika publicznego (NFZ) towarzyszącemu objęciu refundacją produktów leczniczych Opdivo (niwolumab) w ramach proponowanego programu lekowego.

Autorzy AR wnioskodawcy rozpatrywali założenie odnośnie redukcji ceny detalicznej leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych stanowiących podstawy limitów w swoich grupach limitowych. W niniejszej analizie oszacowano oszczędności wynikające z wprowadzenia odpowiedników dla: cetuksymabu, paliwizumabu, rytuksymabu i trastuzumabu.

Wybór leków uwzględnionych w analizie wynika z wygaśnięcia praw ochrony patentowej dla wymienionych substancji, co daje możliwość wprowadzenia odpowiedników. Wymienione leki są stosowane w ramach programów lekowych, w związku z czym są refundowane w 100%. W związku z powyższym, wprowadzenie tańszych odpowiedników spowoduje obniżenie limitu finansowania nie powodując jednocześnie żadnych dodatkowych obciążeń dla świadczeniobiorców.

W analizie przyjęto założenie zgodne z art. 13 pkt. 6 ustawy refundacyjnej. Zgodnie z ustawą refundacyjną w przypadku wydania decyzji o objęciu refundacją pierwszego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu podstawą limitu w grupie limitowej jest cena hurtowa za DDD tego odpowiednika, a urzędowa cena zbytu z uwzględnieniem liczby DDD w opakowaniu jednostkowym, nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jednego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Mając na uwadze specyfikę refundacji leków w programach lekowych (leki wydawane bezpłatnie), należy założyć, że wprowadzenie tańszego odpowiednika spowoduje automatyczne, natychmiastowe obniżenie ceny wszystkich leków refundowanych w obrębie grupy limitowej do poziomu ceny wprowadzonego odpowiednika – w tym wypadku oznacza to co najmniej 25% redukcję obowiązującej ceny urzędowej leków będących przedmiotem analizy.

Analizę przeprowadzono dla horyzontu czasowego, analogicznego dla horyzontu analizy wpływu na system opieki zdrowotnej (BIA), tj. dla 3-letniego horyzontu czasowego. W poniższej tabeli przedstawiono roczne koszty refundacji leków oraz prognozowane oszczędności. Oszacowania przeprowadzono na podstawie komunikatów DGL za okres czerwiec 2015-maj 2016 r.

Tabela 54. Roczne koszty refundacji leków oraz prognozowane oszczędności.

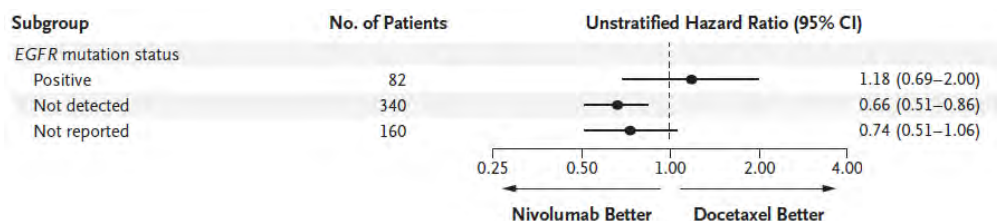
Substancja czynna	Redukcja ceny			
cetuksymab	25%			
paliwizumab				
rytuksymab				
trastuzumab				
SUMA				

Według obliczeń autorów wnioskodawcy wprowadzenie przedstawionych rozwiązań powoduje uwolnienie środków finansowych, które kompensują wydatki NFZ oszacowane w BIA wnioskodawcy. Łączny wzrost kosztów w 3-letnim horyzoncie czasowym BIA oszacowano na [redacted] (scenariusz maksymalny BIA, wynik bez uwzględnienia RSS), natomiast uwolnione w tym horyzoncie zasoby, w związku z wprowadzeniem zaproponowanych w AR rozwiązań, oszacowano na [redacted] ([redacted] na każdy rok 3-letniego horyzontu analizy). W związku z tym oszacowane oszczędności pozwolą na pokrycie dodatkowych wydatków związanych z finansowaniem niwolumabu. Wygenerowane oszczędności przekroczą środki niezbędne do pokrycia obciążeń budżetowych w analizowanym horyzoncie czasowym [redacted]

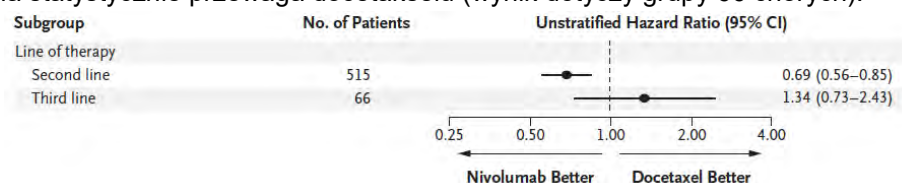
8. Uwagi do zapisów programu lekowego

We wnioskowanym programie lekowym niezasadne wydaje się:

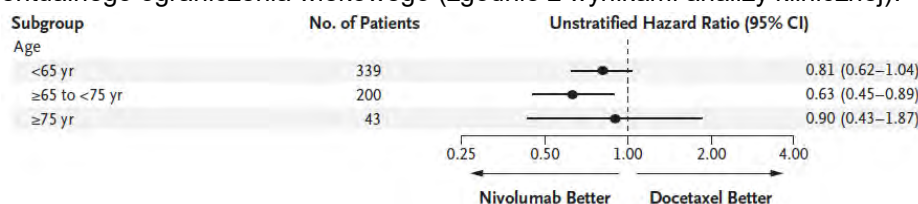
- pominięcie zapisu określającego stopień zaawansowania klinicznego. Populacja kwalifikująca się do programu lekowego powinna zostać doprecyzowana pod kątem stadium zaawansowania choroby - IIIB i IV zgodnie z kryteriami włączenia do badania CheckMate 057. W badaniu 92% pacjentów było w stadium IV;
- pominięcie zapisu o potwierdzeniu braku mutacji aktywującej genu EGFR – zgodnie z wynikami analizy klinicznej w subpopulacji chorych, u których nie wykryto mutacji genu EGFR stosowanie niwolumabu powodowało istotną statystycznie redukcję ryzyka zgonu w porównaniu z docetakselem, natomiast w przypadkach pacjentów z mutacją w genie EGFR zaobserwowano [nieistotną statystycznie] przewagę docetakselu:



- nierozważenie ograniczenia do stosowania wyłącznie w drugiej linii – zgodnie z wynikami analizy klinicznej w subpopulacji chorych, u których stosowano niwolumab w trzeciej linii leczenia występowała nieistotna statystycznie przewaga docetakselu (wynik dotyczy grupy 66 chorych):



- brak ewentualnego ograniczenia wiekowego (zgodnie z wynikami analizy klinicznej):



(także w ChPL Opdivo jest zapis „Dane dotyczące pacjentów z NDRP w wieku 75 lat lub starszych są zbyt ograniczone aby pozwoliły na wyciągnięcie wniosków dotyczących tej populacji.”)

Na celowość ograniczenia populacji ze względu na stan genu EGFR oraz wiek chorych wskazywał również w swej opinii Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski. Aby możliwe było uwzględnienie stanu genu EGFR przy wyborze leczenia konieczne jest przeprowadzenie badania genetycznego, o którym obecnie program nie wspomina⁹.

Kolejnym czynnikiem, który powinien być wzięty pod uwagę jest poziom ekspresji **PD-L1**. W przypadku ekspresji PD-L1: <1%, <5% oraz <10% nie stwierdzano istotnej statystycznie korzyści z leczenia. NICE jest w trakcie opracowywania rekomendacji dla niwolumabu w ocenianym wskazaniu, ale obecnie Appraisal Consultation Document negatywnie odnosi się do możliwości finansowania leku u osób z ekspresją PD-L1 <10%¹⁰.

Istnieje także szereg rozbieżności między obecnie obowiązującym programem dla gefitynibu, erlotynibu, pemetreksedu i kryzotynibu oraz proponowanym dla niwolumabu, również w zakresie innych niż kryteria kwalifikacji zapisów, co zostało przedstawione w tabeli powyżej. Zdaniem analityków Agencji, tam gdzie jest to

⁹ Przy szacowaniu kosztów diagnostyki w programie lekowym oparto się o średnią z obowiązujących ryczałtów dla innych leków refundowanych w raku płuca, dla których części program przewiduje wykonanie badania genetycznego odnośnie stanu genu EGFR.

¹⁰ NICE argumentuje ponadto, że dla subpopulacji pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 należałoby zebrać więcej danych o korzyści z leczenia (aby ewentualnie rozważyć finansowanie leku w ramach Cancer Drug Fund).

możliwe i różnice nie są powodowane względami klinicznymi, zasadna byłoby ich harmonizacja, aby uporządkować zasady prowadzenia pacjentów i zapewnić ich równe traktowanie.

Program lekowy uwzględnia ograniczenia stosowania leku wynikające z ChPL.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania niwolumabu (produkty lecznicze Opdivo) w leczeniu raka płuca przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Europa:
 - Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/> (NICE)
 - Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/> (SMC)
 - Walia – <http://www.awmsg.org/> (AWMSG)
 - Irlandia – <http://www.ncpe.ie/> (NCPE)
 - Francja – <http://www.has-sante.fr/> (HAS)
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> (CADTH)
- Australia – <http://www.health.gov.au> (PBAC)
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz> (PTAC)

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 23 marca 2017 r. Szczegóły odnalezionych dokumentów i rekomendacji przedstawia tabela poniżej.

Tabela 55. Przegląd rekomendacji odnośnie finansowania niwolumabu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
NICE 2017 (Wielka Brytania)	Rak płuca – niedrobnokomórkowy, niepłaskonabłonkowy, po wcześniejszej terapii Leczenie z zastosowaniem niwolumabu	Obecnie trwają przygotowania do wydania rekomendacji. Planowana data: brak informacji
SMC 2016 (Szkocja)	Leczenie zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego, niepłaskonabłonkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych	Rekomendacja: pozytywna z ograniczeniem Ograniczenie: dopuszczalny czas leczenia niwolumabem – 2 lata.
AWMSG 2016 (Walia)	Leczenie zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego, niepłaskonabłonkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych	Produkt spełnia kryteria wykluczenia AWMSG z powodu aktualnie trwającej oceny NICE.
NCPE 2016 (Irlandia)	Niwolumab w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego, niepłaskonabłonkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii	Rekomendacja: negatywna NCPE nie rekomenduje finansowania po cenie z wniosku.
CADTH 2016 (Kanada)	Niwolumab w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii Komentarz: rekomendacja dotyczy zarówno płaskonabłonkowego jak i niepłaskonabłonkowego raka płuca	Rekomendacja: pozytywna z ograniczeniem Komisja pERC rekomenduje finansowanie niwolumabu pod warunkiem: <ul style="list-style-type: none"> • poprawy efektywności kosztowej (do akceptowalnego poziomu); • stosowania u dorosłych pacjentów w dobrym stanie sprawności ogólnej (ang. good performance status) z zaawansowanym rakiem płuca (lub z przerzutami) po niepowodzeniu wcześniejszej terapii; • terapia powinna być kontynuowana do czasu wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności.

pERC – the pCODR (pan-Canadian Oncology Drug Review) Expert Review Committee

Na 5 instytucji, na stronie których odnaleziono informacje na temat oceny zasadności finansowania niwolumabu w leczeniu raka płuca 2 agencje (szkocka, **SMC** i kanadyjska, **CADTH**) wydały w 2016 r. rekomendację pozytywną (z ograniczeniami). W przypadku SMC ograniczeniem jest czas leczenia niwolumabem (wyłączenie przez okres 2 lat), natomiast w rekomendacji CADTH zwrócono uwagę na wymóg poprawy efektywności kosztowej, stosowania wyłącznie u dorosłych pacjentów w dobrym stanie sprawności z zaawansowanym rakiem płuca (lub z przerzutami) po wcześniejszej terapii. W przypadku rekomendacji wydanej przez CADTH terapia powinna być kontynuowana do czasu wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności.

Irlandzka agencja **NCPE** wydała w 2016 r. rekomendację negatywną powołując się na zbyt wysoką cenę leku zaproponowaną przez wnioskodawcę.

Pozostałe dwie Agencje (NICE w Wielkiej Brytanii, AWMSG w Walii) są aktualnie w trakcie oceny leków Opdivo.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 56. Warunki finansowania wnioskowanych leków ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	RSS
	40 mg / 100 mg	40 mg / 100 mg	40 mg / 100 mg
Austria	100%	brak ograniczeń	nie
Belgia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Bułgaria	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
Grecja	100%	brak ograniczeń	nie
Hiszpania	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Holandia	100%	brak ograniczeń	tak
Irlandia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Islandia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Litwa	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	100%	brak ograniczeń	nie
Łotwa	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
Portugalia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Rumunia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowacja	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowenia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	100%	brak ograniczeń	nie
Szwecja	100%	brak ograniczeń	nie
Węgry	100%	wnioski o indywidualne leczenie pacjentów	nie
Wielka Brytania	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Włochy	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy

RSS - instrumenty dzielenia ryzyka

[źródło: wnioski refundacyjne – 22.09.2016 r.]

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkty lecznicze Opdivo są finansowane w 10 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W żadnym kraju nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Rozpatrywane leki są finansowane w 2 krajach (Grecja i Węgry) o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*¹¹ (w tabeli oznaczone czcionką **bold**, brak danych odnośnie Chorwacji).


Szczegółowe warunki refundacji przedstawiono w tabeli powyżej.

¹¹ <http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>

11. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac nad niniejszą AWA wystąpiono z prośbą o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad analizą otrzymano opinie od 3 z nich.

Tabela 57. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
<p>Dr n. med. Robert Kieszko – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc</p>	<p>„Niwolumab w powyższym wskazaniu i przy rygorystycznym spełnieniu kryteriów kwalifikacji (m.in. ECOG 0-1) daje szansę na istotną klinicznie korzyść dla pacjenta. W związku z tym powinien być finansowany ze środków publicznych.”</p>
	<p>„Niwolumab powinien być finansowany ze środków publicznych w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Obecnie pacjenci w Polsce nie mają dostępu do zaawansowanych terapii. Wyniki badań niwolumabu, w tej i innych jednostkach chorobowych świadczą o wysokiej skuteczności i bezpieczeństwie w porównaniu do standardowego leczenia.</p> <p>Niwolumab jest przełomową terapią dla chorych na zaawansowanego niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca, której skuteczność i bezpieczeństwo zostały dowiedzione w badaniu klinicznym o najwyższym poziomie dowodów naukowych (randomizowane badania III fazy). Badanie CheckMate 057 zostało prawidłowo zaplanowane, a uzyskane wyniki odnoszące się do głównych celów badania wykazują znamienne korzyści niwolumabu w porównaniu z docetakselem.</p> <p>Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów. Jest jednym z najbardziej agresywnych i opornych na leczenie nowotworów. Obecnie refundowane w tym wskazaniu leczenie ma charakter paliatywny. Niwolumab daje chorym szansę na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego oraz przeżycia bez progresji choroby.”</p>
<p>Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej</p>	<p>„Decyzja o finansowaniu z publicznych środków niwolumabu – stosowanego w drugiej linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) o histologii innej niż rak płaskonabłonkowy w stadium zaawansowanym po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii z udziałem pochodnej platyny w skojarzeniu z innym lekiem cytotoksycznym – powinna być uzależniona od bardziej szczegółowej analizy korzyści w zakresie wskaźników przeżycia wobec ekspresji PD-L1 (korzyści w cytowanym badaniu odnosili chorzy z każdym poziomem ekspresji PD-L1, ale w badaniu przyjęto granice ekspresji $\geq 1\%$, $\geq 5\%$ oraz $\geq 10\%$; doświadczenia z innym inhibitorem D1 – pembrolizumabem – wskazują na możliwość uzyskania znacznie większych korzyści u chorych z bardzo wysoką ekspresją PD-L1, która wynosi $> 50\%$). Należy – dodatkowo – podkreślić, że predykcyjna wartość ekspresji PD-L1 (przynajmniej definiowanej kategoriami $\geq 1\%$, $\geq 5\%$ oraz $\geq 10\%$) jest ograniczona. Określenie wiarygodnego i wartościowego czynnika predykcyjnego jest bardzo istotne wobec możliwości długiego (średnio kilkanaście miesięcy) stosowania niwolumabu.”</p>

[źródło: stanowiska ekspertów]

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 23 stycznia 2017 r. (data wpływu do AOTMiT 24 stycznia 2017 r.), znak PLR.4600.1676.2016.2.MKR, Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowisk 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 2016 r., poz. 1536) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych **Opdivo (niwolumab)** w ramach programu lekowego „**Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 - C 34)**”.

Problem zdrowotny

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).

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. Czynne palenie tytoniu jest przyczyną ok. 90% zachorowań. Zaprzestanie palenia powoduje stopniowe, lecz trwające nawet do kilkunastu lat, zmniejszanie się ryzyka zachorowania, które jednakże nigdy nie powraca do poziomu charakterystycznego dla osób, które nigdy nie paliły. Szacuje się, że bierne palenie jest przyczyną ok. 33% zachorowań na raka płuca u osób niepalących, lecz mieszkających z palaczami tytoniu i ok. 25% zachorowań wśród pozostałych osób niepalących.

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 przeżycia ponad 2-letnie należą do rzadkości.

Alternatywne technologie medyczne

W analizie wnioskodawcy jako komparator dla niwolumabu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca wskazano docetaksel.

Skuteczność kliniczna

Zgodnie z wynikami we wszystkich trzech okresach obserwacji (13,2 m-ca, 17,2 m-ca oraz 24 m-cy), dla których dostępne były dane badania CheckMate 057, zastosowanie niwolumabu w porównaniu z terapią docetakselem w analizowanym wskazaniu wydłuża przeżycie całkowite, ale zysk w stosunku do docetakselu wynosi 2,7-2,8 miesiąca. W każdym z okresów obserwacji **przedziały ufności median zachodzą na siebie**. Wyniki HR dla wszystkich trzech okresów obserwacji są istotne statystycznie i wynoszą odpowiednio: 0,73 [0,59; 0,89], 0,72 [0,60; 0,88] oraz 0,75 [0,63; 0,91].

Analiza podgrup wykazała, że w grupie chorych z wyższą ekspresją PD-L1 obserwowano większą redukcję ryzyka zgonu oraz progresji choroby lub zgonu, jak również większy odsetek potwierdzonych obiektywnych odpowiedzi na leczenie. Dodatkowo, na podstawie przeprowadzonej analizy można stwierdzić, że im wyższy poziom ekspresji PD-L1, tym większa skuteczność leczenia niwolumabem.

Także analiza podgrup ze względu na status mutacji genu EGFR wskazuje na wyższą skuteczność leczenia niwolumabem w grupie chorych bez mutacji EGFR. W ChPL Opdivo napisane jest, że „w analizie podgrup nie wykazano korzyści dla przeżycia u pacjentów, których guzy zawierały mutację aktywującą w genie EGFR w porównaniu z grupą leczoną docetakselem”. Na celowość ograniczenia populacji ze względu na stan genu EGFR wskazywał również w swej opinii Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski.

Jakość życia mierzona za pomocą kwestionariusza EQ-5D i użyteczności przeliczone z wykorzystaniem zestawów użyteczności specyficznych dla Polski są wyższe w grupie NIVO w porównaniu do grupy DOC, zarówno w stanie bez progresji choroby, jak i w stanie progresji choroby. Jakość życia w przypadku badania CheckMate

057 była jedynie tzw. eksploracyjnym punktem końcowym, którego wyniki należy interpretować z ostrożnością (w związku z tym, że badanie nie było projektowane w celu wykrycia istotnej statystycznie różnicy w tym zakresie).

W przypadku oceny za pomocą skali LCSS (*Lung Cancer Symptom Scale*) w domenie objawowo-specyficznej (ASBI) nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami niwolumabu i docetakselu.

W badaniu CheckMate 057 obserwowano skrócenie mediany przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu w obydwu okresach obserwacji (13,2 m-ca oraz 24 m-cy) – o 2-2,1 m-ca. W każdym z okresów obserwacji wyniki HR nie osiągają istotności statystycznej i wynoszą odpowiednio: 0,92 [95% CI: 0,77; 1,11] i 0,89 [0,75; 1,07].

Analiza bezpieczeństwa

W odniesieniu do zdarzeń niepożądanych występujących łącznie u $\geq 5\%$ pacjentów w minimalnym okresie obserwacji 13,2 mies. terapia niwolumabem w porównaniu z docetakselem wiązała się z **istotnie statystycznie wyższym ryzykiem** wystąpienia bólu mięśniowo-szkieletowego, bólu pleców, wysypki, świądu, progresji nowotworu złośliwego (także 3-4 stopnia), suchości skóry, niedoczynności tarczycy, podwyższonego poziomu AIAT oraz niepokoju. Ponadto, wykazano trend w kierunku większej częstości występowania zmniejszonego apetytu u chorych przyjmujących niwolumab w porównaniu do chorych leczonych docetakselem, jednak wynik RR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej. Stosowanie niwolumabu wiąże się z **istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem** wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia łącznie, ciężkich zdarzeń niepożądanych (także 3-4 stopnia), nudności, biegunki, niedokrwistości, obrzęku obwodowego, bólu mięśni, parestezji, neuropatii obwodowej, zaburzenia smaku, zapalenia jamy ustnej, zapalenia błon śluzowych, rumienia, łysienia, łzawienia, neutropenii (także 3-4 stopnia), zmniejszonej liczby neutrofilii (także 3-4 stopnia), gorączki neutropenicznej (także 3-4 stopnia), ciężkiej gorączki neutropenicznej (także 3-4 stopnia), leukopenii (także 3-4 stopnia) oraz zmniejszonej liczby leukocytów. W odniesieniu do pozostałych zdarzeń nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami.


W odniesieniu do zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem występujących łącznie u $\geq 5\%$ pacjentów w minimalnym okresie obserwacji 13,2 mies. terapia niwolumabem w porównaniu z docetakselem wiązała się z **istotnie statystycznie wyższym ryzykiem** wystąpienia wysypki, świądu, niedoczynności tarczycy. Natomiast **mniejsze istotnie statystycznie ryzyko** dotyczy wystąpienia zdarzeń niepożądanych łącznie (także 3-4 stopnia), zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia, zmęczenia (także 3-4 stopnia), nudności, astenii, biegunki, obrzęku obwodowego, bólu mięśni, niedokrwistości, zaburzenia smaku, parestezji, bólu, neuropatii obwodowej, zapalenia jamy ustnej, zapalenia błon śluzowych, łzawienia, łysienia, zmniejszonej liczba neutrofilii (także 3-4 stopnia), neutropenii (także 3-4 stopnia), gorączki neutropenicznej (także 3-4 stopnia), leukopenii (także 3-4 stopnia) oraz zmniejszonej liczba leukocytów. Ponadto, wykazano trend w kierunku mniej częstości występowania gorączki związanej z leczeniem u chorych przyjmujących niwolumab w porównaniu do chorych leczonych docetakselem, jednak wynik RR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej. W odniesieniu do pozostałych zdarzeń nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

W odniesieniu do zdarzeń niepożądanych występujących łącznie u $\geq 5\%$ pacjentów w minimalnym okresie obserwacji 24 mies. terapia niwolumabem w porównaniu z docetakselem wiązała się z **istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem** wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem łącznie (także 3-4 stopnia), zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem powodujących przerwanie leczenia łącznie, łysienia, niedokrwistości, astenii, biegunki, zmęczenia, gorączki neutropenicznej, leukopenii, bólu mięśni, nudności, neutropenii, obrzęku obwodowego. W odniesieniu do pozostałych zdarzeń nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Wg informacji zawartych w ChPL produktów Opdivo najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są: uczucie zmęczenia (32%), wysypka (18%), świąd (13%), biegunka (13%) i nudności (13%). Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.).

Zgodnie z zapisami ChPL, w populacji pacjentów przyjmujących niwolumab w monoterapii występują działania niepożądane, wśród których w przypadku występujących często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) zapalenia płuc i duszności oraz bardzo często ($\geq 1/10$) – neutropenii, stwierdzono nawet przypadki śmiertelne.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie niwolumabu w miejsce docetakselu jest **droższe** (o ok. 417 tys. w wariancie bez RSS oraz  tys. w wariancie z RSS) i przynosi **większe korzyści zdrowotne** wyrażone w jednostkach QALY/LYG (o odpowiednio 0,814/0,932). Oszacowany ICUR dla porównania NIVO vs DOC wyniósł

ok. 513 tys. zł/QALYG w wariancie bez RSS i ██████████ zł w wariancie z RSS. Wartości te znajdują się bardzo znacznie powyżej progu opłacalności (130 002 zł), o którym mowa w ustawie o refundacji, wobec czego **niwolumab nie jest technologią kosztowo-użyteczną**.

Cena progowa wynosi:

- 487,19 zł w przypadku opakowania 40 mg;

- 1 217,97 w przypadku opakowania 100 mg.

Proponowana cena zbytu netto opakowania niwolumabu to ██████████ zł w przypadku opakowania 40 mg oraz ██████████ zł w przypadku opakowania 100 mg, a zatem cena proponowana jest **znacznie wyższa** od progowej. Oby osiągnąć cenę progową konieczne jest obniżenie ceny o ██████████%. Nawet przy uwzględnieniu propozycji RSS konieczne jest dalsze obniżenie ceny o ██████████% aby osiągnąć cenę progową.

W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ w analizie klinicznej przedstawiono randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości leku wnioskowanego do objęcia refundacją nad refundowanym komparatorem.

Niwolumab nie jest terapią kosztowo-użyteczną w **żadnym** z wariantów analizy wrażliwości. Największy wpływ na wyniki mają **wartości użyteczności, rozkład dla krzywej OS, czas leczenia niwolumabem** i stopy dyskontowe. Na podstawie wyników analizy probabilistycznej (wykonano 1 000 iteracji) można stwierdzić, że stosowanie technologii wnioskowanej w miejsce komparatora nie wiąże się ryzykiem osiągnięcia gorszych efektów klinicznych, jednak w przypadku każdej z symulacji koszt stosowania niwolumabu jest wyższy niż koszt stosowania docetakselu. Prawdopodobieństwo kosztowej-użyteczności niwolumabu względem docetakselu wynosi **0% (zarówno w wariancie z RSS jak i bez RSS)**. Krzywa akceptowalności wskazuje, że prawdopodobieństwo opłacalności niwolumabu jest wyższe niż prawdopodobieństwo opłacalności docetakselu dopiero przy skłonności do płacenia przewyższającej 500 tys. zł za QALYG w wariancie bez RSS i ██████████ tys. zł w wariancie z RSS.

Parametry zidentyfikowane w analizie wrażliwości jako mające największy wpływ na wyniki (zwłaszcza rozkład krzywych, wartości użyteczności i również czas leczenia niwolumabem) jednocześnie budziły największą wątpliwość co do ich jakości i wiarygodności. Szczególna niepewność oszacowań wiąże się z wymodelowanymi odsetkami przeżyć odległych, które nie wydają się klinicznie wiarygodne (zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych). Brak podstaw do przyjęcia twierdzeń wnioskodawcy, że następuje „wypłaszczanie” krzywej przeżycia po 2 roku analizy. Nawet jeśli założyć, że dzięki zastosowanemu leczeniu możliwe jest, że pewna niewielka grupa chorych będzie dożywała późnej starości, tak jak gdyby rak płuca był chorobą przewlekłą, obok wariantu optymistycznego należałoby przetestować również wariant neutralny i pesymistyczny, gdyż rzekoma dodatkowa wartość niwolumabu wynikająca z możliwości uzyskania długoletnich przeżyć nie została udokumentowana dowodami. Traktowanie zaawansowanego raka płuca jako choroby przewlekłej kłóci się z własnymi twierdzeniami wnioskodawcy dotyczącymi rokowania w rozważanej jednostce chorobowej.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy wykazała znaczny wzrost wydatków płatnika publicznego, rosnący w poszczególnych latach analizy, wynikający w głównej mierze z ceny niwolumabu – miesięczny koszt terapii z zastosowaniem NIVO jest znacznie wyższy od miesięcznego kosztu terapii docetakselem.

Całkowite koszty inkrementalne związane z objęciem refundacją wnioskowanych produktów leczniczych w ramach proponowanego programu lekowego wyniosą bez uwzględnienia RSS: 44,8 mln złotych, 80,5 mln złotych i 103,2 mln złotych, a z uwzględnieniem RSS: ██████████ mln złotych, ██████████ mln złotych i ██████████ mln złotych odpowiednio w I, II i III roku analizy. Koszty refundacji samego niwolumabu w analogicznych latach w wariancie bez RSS będą wynosić ██████████ mln zł, ██████████ mln zł i ██████████ mln zł, a w wariancie z RSS – ██████████ mln zł, ██████████ mln zł i ██████████ mln zł.

W wariancie maksymalnym i minimalnym analizy wydatki rosną/spadają o ok. 24%.

Wyniki analizy są wysoce niepewne ze względu na brak danych umożliwiających oszacowanie odsetków pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego oraz struktury rynku leków po wprowadzeniu refundacji niwolumabu. Wskazane oszacowania oparto o opinie ekspertów.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Patrz Komentarz analityka AOTMiT w rozdziale 3.1.2.2.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Na 5 instytucji, na stronie których odnaleziono informacje na temat oceny zasadności finansowania niwolumabu w leczeniu raka płuca 2 agencje (szkocka, **SMC** i kanadyjska, **CADTH**) wydały w 2016 r. rekomendację pozytywną (z ograniczeniami). W przypadku SMC ograniczeniem jest czas leczenia niwolumabem (wyłączenie przez okres 2 lat), natomiast w rekomendacji CADTH zwrócono uwagę na wymóg poprawy efektywności kosztowej, stosowania wyłącznie u dorosłych pacjentów w dobrym stanie sprawności z zaawansowanym rakiem płuca (lub z przerzutami) po wcześniejszej terapii. W przypadku rekomendacji wydanej przez CADTH terapia powinna być kontynuowana do czasu wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności.

Irlandzka agencja **NCPE** wydała w 2016 r. rekomendację negatywną, powołując się na zbyt wysoką cenę leku zaproponowaną przez wnioskodawcę.

Pozostałe dwie Agencje (NICE w Wielkiej Brytanii, AWMSG w Walii) są aktualnie w trakcie oceny leków Opdivo.

13. Źródła

Problem decyzyjny i problem zdrowotny		
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. <i>N Engl J Med.</i> 2015 Jul 9;373(2):123-35.
Eisenhauer 2008		Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verwe j J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). <i>Eur J Cancer.</i> 2009 Jan;45(2):228-47.
IASLC 2011		Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, Beer DG, Powell CA, Riely GJ, Van Schil PE, Garg K, Austin JH, Asamura H, Rusch VW, Hirsch FR, Scagliotti G, Mitsudomi T, Huber RM, Ishikawa Y, Jett J, Sanchez-Cespedes M, Sculier JP, Takahashi T, Tsuboi M, Vansteenkiste J, Wistuba I, Yang PC, Aberle D, Brambilla C, Flieder D, Franklin W, Gazdar A, Gould M, Hasleton P, Henderson D, Johnson B, Johnson D, Kerr K, Kuriyama K, Lee JS, Miller VA, Petersen I, Roggli V, Rosell R, Saijo N, Thunnissen E, Tsao M, Yankelewitz D. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. <i>J Thorac Oncol.</i> 2011 Feb;6(2):244-85
KRN 2013		Krajowy Rejestr Nowotworów, Joanna Didkowska, Urszula Wojciechowska, Nowotwory złośliwe w Polsce w 2013 roku. Warszawa 2015
Petryszyn 2015		Petryszyn P, Kempa K, Ekk-Cierniakowski P, Battsengel R, Trznadel A, Więckowska N. Użyteczności stanów zdrowia EQ-5D oceniane z zastosowaniem metod bezpośrednich przez studentów V roku Farmacji UM we Wrocławiu. <i>Polski Przegląd Nauk o Zdrowiu</i> 2015; 3(44): 170-176.
Płuzański 2014		Płuzański A. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1. Nowotwory. <i>Journal of Oncology</i> 2014; 64(4):331–335.
PTOK 2014		Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia. Aktualizacja na dzień 07.11.2014. http://onkologia.zalecenia.med.pl/
Senkus-Konefka 2009		Senkus-Konefka E. Nowe kryteria odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych. Zmodyfikowane zalecenia RECIST (wersja 1.1). <i>Medycyna Praktyczna Onkologia</i> 2009;03:39. http://www.mp.pl/artykuly/index.php?aid=44559&tc=C40F0ACA165F95B79ED10B7E5FEF4B5D
Szczeklik 2015		Jassem J. Nowotwory płuca i opłucnej. W: Gajewski P. red. <i>Interna Szczeklik. Podręcznik chorób wewnętrznych</i> 2015. Kraków: Medycyna Praktyczna 2015
WHO 2004		The global burden of disease: 2004 update - World Health Organization. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/
Badania pierwotne		
CheckMate 057	Borghaei 2015	Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, Chow LQ, Vokes EE, Felip E, Holgado E, Barlesi F, Kohlhäufel M, Arrieta O, Burgio MA, Fayette J, Lena H, Poddubskaya E, Gerber DE, Gettinger SN, Rudin CM, Rizvi N, Crinò L, Blumenschein GR Jr, Antonia SJ, Dorange C, Harbison CT, Graf Finckenstein F, Brahmer JR. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>N Engl J Med.</i> 2015 Oct 22;373(17):1627-39.
	Borghaei 2016 poster	Borghaei et al. Nivolumab vs Docetaxel in Patients With Advanced NSCLC: CheckMate 017/057 2-Year Update and Exploratory Cytokine Profile Analyses. Presented at the American Society of Clinical Oncology 2016 Annual Meeting; June 3–7, 2016; Chicago, IL, USA. http://meetinglibrary.asco.org/content/123468
	Horn 2015 abstrakt	Horn L, et al. Phase 3, randomized trial (CheckMate 057) of nivolumab (NIVO) vs docetaxel (DOC) in advanced non-squamous (non-SQ) non-small cell lung cancer (NSCLC): Subgroup analyses and patient reported outcomes (PROs). <i>ESMO European Cancer Congress (ECC), September 25-29, 2015, Vienna, Austria.</i> Abstract 3010. http://www.careeducation.ca/news/2015/10/5/ecc-2015-checkmate-057-trial
CheckMate 003	Gettinger 2015	Gettinger SN, Horn L, Gandhi L, Spigel DR, Antonia SJ, Rizvi NA, Powderly JD, Heist RS, Carvajal RD, Jackman DM, Sequist LV, Smith DC, Leming P, Carbone DP, Pinder-Schenck MC, Topalian SL, Hodi FS, Sosman JA, Sznol M, McDermott DF, Pardoll DM, Sankar V, Ahlers CM, Salvati M, Wigginton JM, Hellmann MD, Kollia GD, Gupta AK, Brahmer JR. Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>J Clin Oncol.</i> 2015 Jun 20;33(18):2004-12.
	Topalian 2012	Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, Powderly JD, Carvajal RD, Sosman JA, Atkins MB, Leming PD, Spigel DR, Antonia SJ, Horn L, Drake CG, Pardoll DM, Chen L, Sharfman WH, Anders RA, Taube JM, McMiller TL, Xu H, Korman AJ, Jure-Kunkel M, Agrawal S, McDonald D, Kollia GD, Gupta A, Wigginton JM, Sznol M. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. <i>N Engl J Med.</i> 2012 Jun 28;366(26):2443-54.
Analiza ekonomiczna i wpływu na budżet		

Asukai 2010	Asukai Y, Valladares A, Camps C, Wood E, Taipale K, Arellano J, Cassinello A, Sacristan JA, Dilla T. Cost-effectiveness analysis of pemetrexed versus docetaxel in the second-line treatment of non-small cell lung cancer in Spain: results for the non-squamous histology population. BMC Cancer 2010;10:26
Rekomendacje kliniczne	
ASCO 2016	Systemic therapy for stage IV non-small-cell lung cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. https://www.guideline.gov/summaries/summary/49714/systemic-therapy-for-stage-iv-nonsmallcell-lung-cancer-american-society-of-clinical-oncology-clinical-practice-guideline-update
ESMO 2016	S. Novello F. Barlesi R. Califano T. Cufer S. Ekman M. Giaj Levra K. Kerr S. Popat M. Reck S. Senan G. V. Simo J. Vansteenkiste S. Peters on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol (2016) 27 (suppl_5): v1-v27.
NCCN 2017	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 4.2017 — January 18, 2017. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
Rekomendacje refundacyjne	
AWMSG 2016	Nivolumab (Opdivo). Reference No. 1989. Treatment of locally advanced or metastatic non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) after prior chemotherapy in adults. Excluded date: 15/04/2016 http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1989
CADTH 2016	Opdivo for Non-Small Cell Lung Cancer. Published on: August 15, 2016. https://www.cadth.ca/opdivo-non-small-cell-lung-cancer-details
NCPE 2016	Nivolumab (Opdivo) is indicated for the treatment of adults with locally advanced or metastatic non-squamous NSCLC after prior chemotherapy. Pharmacoeconomic Evaluation Completed: 12/10/2016. http://www.ncpe.ie/drugs/nivolumab-opdivio-for-non-squamous-nsclc/
NICE 2017	Lung cancer (non-small-cell, non-squamous, metastatic, after treatment) - nivolumab [ID900]. In development [GID-TAG524]. https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag524
SMC 2016	Nivolumab (Opdivo) for non-squamous NSCLC. SMC Drug ID: 1180/16. Date Advice Published: 10 October 2016. http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1180_16_nivolumab_Opdivo/nivolumab_Opdivo_for_non_sq_uamous_NSCLC

14. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego. Niwolumab (Opdivo) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy. [REDACTED]
[REDACTED] HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k., Warszawa, wrzesień 2016 r.,
- Załącznik 2. Analiza kliniczna. Niwolumab (Opdivo) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy. [REDACTED]
[REDACTED] HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k., Warszawa, wrzesień 2016 r.,
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna. Niwolumab (Opdivo) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy. [REDACTED]
[REDACTED] HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k., Warszawa, wrzesień 2016 r.,
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Niwolumab (Opdivo) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy. [REDACTED]
[REDACTED] HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k., Warszawa, wrzesień 2016 r.,
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna. Niwolumab (Opdivo) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy. [REDACTED]
[REDACTED] HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k., Warszawa, wrzesień 2016 r.,
- Załącznik 6. Uzupełnienie analiz HTA względem wymagań minimalnych. Niwolumab (Opdivo) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy. [REDACTED]
[REDACTED] HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k., Warszawa, luty 2017 r.