



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

**Opdivo (niwolumab)**  
**we wskazaniu:**  
**rak drobnokomórkowy płuca prawego (ICD-10: C34.9)**  
**w IV stopniu zaawansowania**

Opracowanie w sprawie zasadności  
finansowania ze środków publicznych w ramach  
ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Nr: OT.422.23.2020

Data ukończenia: 2 kwietnia 2020 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Bristol-Myers Squibb.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Bristol-Myers Squibb 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 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

## Wykaz skrótów

<b>AE</b>	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>BSC</b>	najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care)
<b>CHT</b>	chemioterapia
<b>CR</b>	odpowiedź całkowita (ang. complete response)
<b>DOR</b>	czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response)
<b>DRP/ SCLC</b>	drobnokomórkowy rak płuca (ang. small-cell lung cancer)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>GIN</b>	Guidelines International Network
<b>IASLC</b>	International Association for the Study of Lung Cancer
<b>IQR</b>	rozstęp ćwiartkowy (ang. interquartile range)
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499 z późn. zm.)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NDRP</b>	niedrobnokomórkowy rak płuca
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>ORR</b>	ogólna odpowiedź na leczenie
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
<b>OUN</b>	ośrodkowy układ nerwowy
<b>PE</b>	schemat chemioterapii cisplatyna + etopozyd
<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival)
<b>PR</b>	odpowiedź częściowa (ang. partial response)
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>RCC</b>	rak nerkowokomórkowy
<b>RCT</b>	kliniczne badanie randomizowane (ang. randomized clinical trial)
<b>RCTH</b>	radiochemioterapia
<b>RDTL</b>	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
<b>RPA</b>	rekomendacja Prezesa Agencji
<b>RT</b>	radioterapia
<b>SIGN</b>	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
<b>SRP</b>	stanowisko Rady Przejrzystości
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
<b>TRAE</b>	zdarzenia niepożądane powiązane z leczeniem (ang. treatment related adverse events)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

## Spis treści

<b>Wykaz skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>1. Podsumowanie .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Problem decyzyjny .....</b>	<b>8</b>
2.1. Problem zdrowotny.....	8
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	9
2.3. Oceniana technologia.....	9
<b>3. Efektywność kliniczna i praktyczna .....</b>	<b>11</b>
3.1. Przegląd Agencji .....	11
3.1.1. Opis metodyki przeglądu.....	11
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu .....	11
3.1.3 Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	13
3.2.3 Dodatkowe informacje .....	20
<b>4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.....</b>	<b>23</b>
<b>5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....</b>	<b>24</b>
<b>6. Konkurencyjność cenowa .....</b>	<b>27</b>
<b>7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b>	<b>28</b>
<b>8. Piśmiennictwo .....</b>	<b>29</b>
<b>9. Załączniki.....</b>	<b>30</b>
9.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	30

# 1. Podsumowanie

## Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak drobnokomórkowy płuca prawego (ICD-10: C34.9) w IV stopniu zaawansowania, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Dodatkowo w zleceniu MZ zawarto informację, iż pacjent dotychczas był leczony za pomocą: 6 x PE (cisplatyna + etopozyd), 3 x topotekan.

## Problem zdrowotny

Oceniany problem zdrowotny dotyczy pacjenta z drobnokomórkowym rakiem płuca (DRP) w IV stadium zaawansowania. DRP nie posiada odrębnego kodu ICD-10, a pacjenci są kwalifikowani do kodu C34: nowotwory złośliwe oskrzela i płuca.

Drobnokomórkowy rak płuca różni się od innych typów histologicznych pod względem wielu cech biologicznych oraz klinicznych – charakteryzuje się m.in. wysokim wskaźnikiem proliferacji, krótkim czasem podwojenia masy guza, wysoką skłonnością do wczesnego tworzenia przerzutów, chemiowrażliwością i względną promieniowrażliwością.

## Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego: „Drobnokomórkowy rak płuca w IV stopniu zaawansowania po niepowodzeniu 2 linii chemioterapii rokuje bardzo źle i jest chorobą śmiertelną (można szacować, że od progresji choroby po zakończeniu terapii topotekaniem do zgonu mija zwykle mniej niż 3 miesiące).”

## Efektywność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu włączono **1 wieloramienne badanie kliniczne – CheckMate-032** (Antonia 2016, Ready 2018, Ready 2020). CheckMate-032 to wieloośrodkowe, prospektywne badanie open-label I i II fazy. Badanie oceniało efektywność niwolumabu w monoterapii (1 ramie, wnioskowane leczenie) oraz terapii skojarzonej niwolumab + ipilimumab (3 ramiona różniące się dawkowaniem poszczególnych substancji) w leczeniu pacjentów z zaawansowanymi nowotworami litymi, w tym zaawansowanego drobnokomórkowego raka płuca (DRP). Wyniki dla DRP przedstawiono w ramach oddzielnych publikacji (Antonia 2016, Ready 2018, Ready 2020).

W publikacji Ready 2018 przedstawiono wyniki z badania CheckMate-032 dla populacji pacjentów z DRP po minimum 2 liniach wcześniejszego leczenia z zastosowaniem pochodnych platyny i jednocześnie leczonych w ramach badania CheckMate-032 monoterapią niwolumabem. **Jest to populacja najbardziej zbliżona do charakterystyki pacjenta przedstawionej w przedmiotowym wniosku RDTL** (wcześniejsze leczenie: 6 x PE (cisplatyna + etopozyd), 3 x topotekan; wnioskowana interwencja: monoterapia niwolumabem).

W publikacji Ready 2018 uwzględniono wyniki dla 109 pacjentów leczonych w ramach badania między 4 grudnia 2013 r. i 30 listopada 2016 r. 71,6% pacjentów było wcześniej leczonych 2 liniami CHT opartych o związki platyny, 22,9% pacjentów 3 liniami CHT, natomiast 5,5% pacjentów 4 i większą liczbą linii CHT. Związki karboplatyny były stosowane u 67% pacjentów, natomiast cisplatyny u 56,9% pacjentów. Minimalny okres *follow-up* wynosił 11,9 miesiąca, natomiast mediana czasu od włączenia pacjentów do badania do daty odcięcia danych do publikacji wynosiła 28,3 miesiąca. W momencie odcięcia danych do publikacji 8 pacjentów (7,3%) kontynuowało leczenie niwolumabem w monoterapii w ramach 3 lub kolejnych linii leczenia. Wśród pacjentów, którzy przegrali do tego czasu leczenia, główną przyczyną było wystąpienie progresji choroby (74,3% pacjentów). Mediana czasu trwania terapii niwolumabem wynosiła 1,2 miesiąca (zakres: 0-44,2).

Ocena skuteczności klinicznej (monoterapia niwolumabem):

- mediana OS wynosiła 5,6 miesiąca (95%CI: 7,9-42,0);
- OS trwający  $\geq$  12 miesięcy wystąpił u 28,3% pacjentów (95%CI: 20,0-37,2);
- OS trwający  $\geq$  18 miesięcy wystąpił u 20% pacjentów (95%CI: 12,7-28,6);
- mediana PFS wynosiła 1,4 miesiąca (95%CI: 1,3-1,6);
- PFS trwający  $\geq$  6 miesięcy wystąpił u 17,2% pacjentów (95%CI: 10,7-25,1);
- ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) wystąpiła u 13 pacjentów (11,9% (95%CI: 6,5-19,5));

- CR wystąpiła u 1 pacjenta (0,9%);
- PR wystąpiła u 12 pacjentów (11,0%);
- stabilizacja choroby wystąpiła u 25 pacjentów (22,9%);
- progresja choroby wystąpiła u 56 pacjentów (51,4%);
- ocena odpowiedzi na leczenie nie była możliwa u 14 pacjentów (12,8%);
- brak raportowania danych wystąpił u 1 pacjenta (0,9%);
- mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wynosiła 1,6 miesiąca;
- mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) wynosiła 17,9 miesiąca (95%CI: 7,9-42,0);
- odpowiedź trwająca  $\geq 6$  miesięcy wystąpiła u 10 pacjentów (76,9%);
- odpowiedź trwająca  $\geq 12$  miesięcy wystąpiła u 8 pacjentów (61,5%);
- bezwzględny zakres czasu trwania odpowiedzi wynosił 3,0-42,1 miesiąca.

#### Ocena bezpieczeństwa:

- AE powiązane z leczeniem wystąpiły u 60 pacjentów (55,0%)
- AE powiązane z leczeniem w 3-4 stopniu nasilenia wystąpiły u 13 pacjentów (11,9%);
- przerwanie leczenia z powodu AE (wszystkie w 3-4 stopniu nasilenia) nastąpiło u 3% pacjentów;
- najczęściej występującymi AE (u min.  $\geq 5\%$  pacjentów) były:
  - świąd – 14 pacjentów (12,8%);
  - zmęczenie - 11 pacjentów (12,8%);
  - nudności – 8 pacjentów (7,3%);
  - wysypka – 7 pacjentów (6,4%);
  - biegunka – 7 pacjentów (6,4%);
  - spadek apetytu – 6 pacjentów (5,5%).

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Ekspert kliniczny ankietowany przez Agencję określił relację korzyści do ryzyka stosowania leku powołując się na wyniki badania Antonina 2016:

„(...) ewidentną korzyść z leczenia niwolumabem stosowanym w 3. linii terapii odnosi około 12% chorych na DRP. Należy zauważyć, że jest to terapia, której skuteczność i bezpieczeństwo została oceniona w badaniu klinicznym 1/2 fazy. Parametry te zostały dokładnie opisane. Natomiast skuteczność i bezpieczeństwo stosowania chemioterapii 3. linii u chorych na DRP nie zostało należycie udokumentowane w badaniach klinicznych. Nieznany jest właściwy schemat takiej chemioterapii. Należy założyć, że toksyczność chemioterapii 3. linii będzie bardzo wysoka z uwagi na kumulowanie się działań niepożądanych. Skuteczność z kolei będzie niska z uwagi na narastającą oporność komórek nowotworowych na kolejne linie chemioterapii.

Dlatego możliwość stosowania niwolumabu w 3. linii leczenia byłoby bardzo dobrą alternatywą dla BSC lub chemioterapii 3. linii u wybranych chorych na DRP po niepowodzeniu dwóch linii chemioterapii. Niestety niwolumab w tym wskazaniu nie jest zarejestrowany w Unii Europejskiej, a jedynie w USA. Natomiast niwolumab jest zarejestrowany w Unii Europejskiej do leczenia 2. linii u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (w Polsce refundacja dotyczy tylko chorych na raka płaskonabłonkowego). Dlatego zasadne powinno być rozważenie zastosowania u niektórych chorych na DRP tej technologii medycznej spoza wskazań ChPL w ramach ratunkowego dostępu do technologii medycznych.”

#### Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna

Zgodnie z polskimi wytycznymi u pacjentów z nawrotem choroby postępowanie zależy od charakterystyki klinicznej oraz korzyści uzyskanych podczas pierwotnego leczenia. U tych pacjentów można zastosować ponownie chemioterapię wg pierwotnego schematu, paliatywną radioterapię lub opiekę objawową. Natomiast europejskie wytyczne u pacjentów z DRP w stopniu IV opornych na leczenie zalecają BSC lub udział w badaniu klinicznym.

Ekspert ankietowany przez Agencję, wskazał, iż: „Wśród chorych na DRP w IV stopniu zaawansowania po niepowodzeniu terapii 2. linii za pomocą topotekanu, większość pacjentów będzie w złym stanie sprawności, z przetrwałą toksycznością chemioterapii, niewydolnością wielu narządów, niekontrolowanymi przerzutami do OUN itp. Chorzy poddani są wówczas najlepszemu leczeniu wspomagającemu (BSC) i ewentualnie paliatywnej radioterapii lub innym zabiegom paliatywnym (np. stentowanie żyły głównej górnej). W niewielkiej grupie chorych, którzy odnoszą korzyść z chemioterapii wcześniejszych linii możliwe jest stosowanie kolejnych schematów chemioterapii lub powrót do schematów wcześniejszych. Każdorazowo jest to jednak leczenie niestandardowe i wymaga rozważenia czy korzyści z jego stosowania przewyższają ryzyko powikłań i pogorszenia jakości życia chorych.”

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis, odnalezione wytyczne kliniczne oraz opinię eksperta klinicznego można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

### **Konkurencyjność cenowa**

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3. miesięcznej terapii wynosi: ██████████ PLN brutto. Koszt 3 miesięcznej terapii wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ wynosi: 112,70 tys. PLN brutto.

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianej technologii lekowej, w związku z czym odstąpiono od przedstawienia jej kosztu.

### **Wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców**

Ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję, liczbę pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową (liczbę „chorych na DRP poddanych dwóm liniom chemioterapii, którzy mogliby być leczeni niwolumabem w 3. linii leczenia”) w ramach RDTL oszacował na około 70 pacjentów rocznie.

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 70 pacjentów przez 3 miesiące według danych ze zlecenia MZ wyniesie: ██████████ PLN brutto, natomiast według danych z obwieszczenia MZ wyniesie: 7,89 mln PLN brutto.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny (w tym RSS).

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianej technologii lekowej, w związku z czym odstąpiono od przedstawienia jej kosztu.

## 2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 14 marca 2020 r., znak PDL.4530.627.2020.1.AK (data wpływu do Agencji (16 marca 2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 10 mg/ml we wskazaniu: rak drobnokomórkowy płuca prawego (ICD-10: C34.9) w IV stopniu zaawansowania, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej: dotychczasowe leczenie 6 x PE (cisplatyna + etopozyd), 3 x topotekan.

Produkt leczniczy Opdivo nie był oceniany w Agencji w ww. wskazaniu.

### 2.1. Problem zdrowotny

#### Definicja

Oceniany problem zdrowotny dotyczy pacjenta z drobnokomórkowym rakiem płuca (DRP) w IV stadium zaawansowania. DRP nie posiada odrębnego kodu ICD-10, a pacjenci są kwalifikowani do jednego z kodów C34.: nowotwory złośliwe oskrzela i płuca, w zależności od umiejscowienia ogniska choroby .

Pierwotny rak płuca jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych. Najczęściej rozpoznawane są 4 typy histologiczne:

- rak gruczołowy (45%),
- rak płaskonabłonkowy (30%),
- rak drobnokomórkowy (15%),
- rak wielkokomórkowy (10%).

Inne typy histologiczne stanowią mniej niż 1% wszystkich rozpoznań pierwotnych nowotworów płuca. Rak płuca rozwija się centralnie — w okolicy dużych oskrzeli (tzw. zmiana „przywętkowa”) — lub obwodowo.

Drobnokomórkowy rak płuca różni się od innych typów histologicznych pod względem wielu cech biologicznych oraz klinicznych – charakteryzuje się m.in. wysokim wskaźnikiem proliferacji, krótkim czasem podwojenia masy guza, wysoką skłonnością do wczesnego tworzenia przerzutów, chemiowrażliwością i względną promieniowrażliwością.

Pacjent choruje na nowotwór w IV stopniu zaawansowania - w fazie rozsiewu.

Źródło: PTOK 2019

#### Epidemiologia

Rak płuca jest w Polsce najczęściej występującym nowotworem złośliwym i pierwszą przyczyną zgonów nowotworowych. Stanowi — odpowiednio u mężczyzn i kobiet — około 20% i 10% wszystkich nowotworów (w ostatnich latach — około 15 000 i 7 000 zachorowań rocznie) oraz jest przyczyną około 30% i 17% wszystkich zgonów spowodowanych przez nowotwory (w ostatnich latach — odpowiednio około 16 000 i 7 500 zgonów rocznie). Zgodnie z najnowszymi danymi, w 2016 r. odnotowano 22 196 nowych zachorowań na raka płuca oraz 22 338 zgonów z powodu tego rozpoznania (Tabela 11., KRN 2019). Rak drobnokomórkowy jako typ histologiczny rozpoznawany jest w 15% przypadków raka płuca ogółem. Częstość DRP w stopniu I i IV według klasyfikacji TNM wynosi w chwili rozpoznania nowotworu 65%.

Zgodnie z opinią ankietowanego przez Agencję eksperta klinicznego prof. dr hab. n. med. Pawła Krawczyka: "Drobnokomórkowy rak płuca występuje u około 15-20% chorych na raka płuca. W 2013 roku według Krajowego Rejestru Nowotworów zarejestrowano w Polsce 21 556 chorych na raka płuca. Według bardzo szacunkowych danych rocznie na DRP choruje w Polsce 3 500 chorych, wśród nich u około 80% występuje uogólniona postać DRP (około 2 800 chorych)."

Źródło: PTOK 2019, KRN 2019

#### Rokowanie

Zachorowalność i umieralność na raka płuca zmniejszają się w ostatnich latach u mężczyzn i jednocześnie zwiększają się u kobiet. Około 13,5% chorych na raka płuca w Polsce przeżywa 5 lat od rozpoznania. Ogólnie



rokowanie w DRP jest gorsze niż w nie drobnokomórkowego raka płuca (NDRP). Z uwagi na fakt, że nowotwór ten charakteryzuje się wybitną skłonnością do rozsiewu, u około 70% chorych już w momencie rozpoznania stwierdza się uogólnioną postać choroby. Wskaźniki przeżyć 3-letnich w stadium choroby rozległej wynosi  $\leq 2\%$ . Mediana przeżycia chorych nieleczonych wynosi 12 tygodni u pacjentów z postacią ograniczoną DRP i 6 tygodni u chorych z chorobą uogólnioną (dane historyczne).

Źródła: PTOK 2019, PTOK 2007, Sher 2008

## 2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek

W poniższej tabeli przedstawiono informacje z opinii eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję. Przedstawiona w niniejszym opracowaniu opinia eksperta została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 1. Skutki następstw ocenianej choroby lub stanu zdrowia według eksperta klinicznego

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Przedwczesny zgon	X
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	X
Niezdolność do pracy	X
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	X
Obniżenie jakości życia	X

„Drobnokomórkowy rak płuca w IV stopniu zaawansowania po niepowodzeniu 2 linii chemioterapii rokuje bardzo źle i jest chorobą śmiertelną (można szacować, że od progresji choroby po zakończeniu terapii topotekaniem do zgonu mija zwykle mniej niż 3 miesiące).” – prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk.

## 2.3. Oceniana technologia

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Opdivo]

<b>Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie</b>	Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml; 42 fiołki á 4 ml, kod EAN: 5909991220501
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	rak drobnokomórkowy płuca prawego (ICD-10: C34.9) w IV stopniu zaawansowania
<b>Wskazania zarejestrowane</b>	<p><u>Czerniak:</u> Opdivo w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych. W porównaniu do niwolumabu w monoterapii dłuższy czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem został stwierdzony tylko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza.</p> <p><u>Leczenie uzupełniające czerniaka:</u> Opdivo w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji.</p> <p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP):</u> Opdivo jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych.</p> <p><u>Rak nerkowokomórkowy (RCC):</u> Opdivo w monoterapii jest wskazany do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych. Opdivo w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem.</p> <p><u>Klasyczny chłoniak Hodgkina:</u> Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szp ku i leczeniu brentuksymabem z wedotyną.</p> <p><u>Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi:</u></p>

	<p>Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych.</p> <p><u>Rak urotelialny:</u></p> <p>Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.</p>
<b>Wnioskowane dawkowanie</b>	240 mg co 2 tygodnie
<b>Droga podania</b>	infuzja dożylna
<b>Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia</b>	3 miesiące

### 3. Efektywność kliniczna i praktyczna

#### 3.1. Przegląd Agencji

##### 3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących leczenia DRP w IV stadium zaawansowania za pomocą Opdivo, wykonano przeszukanie w następujących bazach informacji medycznej: PubMed, Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 26.03.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1. niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

**Tabela 3. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	drobnokomórkowy rak płuca w IV stadium zaawansowania	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	Opdivo (niwolumab)	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	dowolny	niezgodny z tym wskazanym w kryteriach włączenia
Punkty końcowe (O)	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa	Oceniające parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne
Rodzaj badania (S)	<ul style="list-style-type: none"> <li>przeglądy systematyczne;</li> <li>badania RCT z grupą kontrolną,</li> <li>badania nie-RCT,</li> <li>doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe/uaktualnione wyniki badań opublikowanych, nie uwzględnione w publikacjach pełnotekstowych.</li> </ul>	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia
Inne	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje w pełnym tekście,</li> <li>publikacje w języku angielskim lub polskim</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje w postaci abstraktu,</li> <li>publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia</li> </ul>

##### 3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do przeglądu włączono 1 wieloramienne badanie kliniczne – **CheckMate-032** (Antonia 2016, Ready 2018, Ready 2020). CheckMate-032 to wieloośrodkowe, wieloramienne, prospektywne badanie open-label I i II fazy. Badanie oceniało efektywność niwolumabu lub terapii skojarzonej niwolumab + ipilimumab w leczeniu pacjentów z zaawansowanymi nowotworami litymi, w tym zaawansowanego drobnokomórkowego raka płuca (DRP). Wyniki dla DRP przedstawiono w ramach oddzielnych publikacji.

Planowana data zakończenia badania CheckMate-032 to 24 październik 2022 r. i aktualnie dostępne publikacje przedstawiają jedynie wyniki częściowe.

**Tabela 4. Charakterystyka badania włączonego do przeglądu (na podstawie publikacji Antonia 2016)**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>CheckMate-032</b> (Antonia 2016, Ready 2018, Ready 2020)  <u>Źródło finansowania:</u> Bristol-Myers Squibb	Wieloośrodkowe, prospektywne, z grupami równoległymi, badanie open-label I i II fazy; <b>Typu hipotezy</b> – nie wskazano; <b>Liczba ośrodków</b> - 23 (6 krajów); <b>Randomizacja</b> – nie (Antonia 2016) tak (Ready 2020); <b>Zaslepienie</b> – nie; <b>Interwencje:</b> - niwolumab w dawce 3 mg/kg m.c. raz na 2 tyg. podawane do wystąpienia	<b>Kryteria włączenia:</b> - histologicznie lub cytologicznie potwierdzony DRP; - progresja choroby po co najmniej 1 linii leczenia za pomocą CHT opartej o związek platyny; - wiek $\geq 18$ lat; - ECOG = 1 lub 0; - brak zaburzeń w funkcjonowaniu organów; - biopsja nowotworu w momencie <i>baseline</i> lub dostępny materiał archiwalny (do 3 miesięcy przed <i>baseline</i> );	<b>Pierwszorzędowy:</b> - proporcja pacjentów z potwierdzoną ogólną odpowiedzią na leczenie (zdefiniowana jako liczba pacjentów z odpowiedzią całkowitą (CR) lub częściową (PR) podzielona przez liczbę włączonych do badania pacjentów) <b>Pozostałe:</b> - przeżycie całkowite (OS); - przeżycie wolne od progresji (PFS);

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>progresji lub nieakceptowalnej toksyczności – grupa A;</p> <p>- niwolumab (1 mg/kg m.c.) + ipilimumab (1 mg/kg m.c.) – grupa B;</p> <p>- niwolumab (1 mg/kg m.c.) + ipilimumab (3 mg/kg m.c.) – grupa C;</p> <p>- niwolumab (3 mg/kg m.c.) + ipilimumab (1 mg/kg m.c.) – grupa D;</p> <p>Leczenie skojarzone podawane było co 3 tygodnie. Podano 4 cykle leczenia skojarzonego, po którym pacjenci otrzymywali monoterapię niwolumabem w dawce 3 mg/kg m.c. raz na 2 tyg. podawane do wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności.</p> <p>Badanie przeprowadzono w 2 fazach. W 1. każdy ze schematów leczenia otrzymywało po 18 pacjentów (łącznie 4 18-nasto osobowe kohorty). Jeżeli w ramach danej kohorty odpowiedź na leczenie (CR lub PR) uzyskało 0 lub 1 pacjent, kończono badanie tej kohorty. Jeżeli odpowiedź na leczenie uzyskało <math>\geq 2</math> pacjentów, przechodzono do 2 fazy leczenia, w której do poszczególnych kohort włączano dodatkowych pacjentów (do 40 osób w kohorcie). Następnie liczebność poszczególnych kohort mogła zostać zwiększona do 100 pacjentów.</p> <p>Grupa B powstała w celu oceny bezpieczeństwa stosowania leczenia skojarzonego w poszczególnych typach nowotworów. W przedmiotowym opracowaniu nie przedstawiono wyników dla tej kohorty.</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> w momencie odcięcia danych wszyscy uwzględnieni pacjenci mieli okres <i>follow-up</i> min. 12 tyg.</p> <p>mediana <i>follow-up</i> wynosiła 198,5 dnia (IQR 163-464) w grupie A;</p> <p>mediana <i>follow-up</i> wynosiła 302 dnia (IQR niemożliwe do oszacowania) w grupie B;</p> <p>mediana <i>follow-up</i> wynosiła 361 dnia (IQR 273-470) w grupie C;</p> <p>mediana <i>follow-up</i> wynosiła 260,5 dnia (IQR 248-288) w grupie D;</p>	<p>- właściwe wartości parametrów hematologicznych;</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- aktywny przerzut do CUN;</p> <p>- choroby autoimmunizacyjne;</p> <p>- leczenie z pomocą kortykosteroidów (odpowiednik <math>&gt; 10</math> mg/dzień prednizolu) lub leków immunosupresyjnych w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania;</p> <p>- wcześniejsza terapia za pomocą leków modulujących funkcję limfocytów T lub szlaki przekaźników;</p> <p>- WZW B lub HIV;</p> <p>- toksyczne działania wcześniejszych terapii przeciwnowotworowych;</p> <p><u>Liczba pacjentów (z DRP) N = 216, w tym:</u></p> <p>Grupa A – 98;</p> <p>Grupa B – 3;</p> <p>Grupa C – 61;</p> <p>Grupa D – 54;</p> <p>3 pacjentów z grupy A, 2 z grupy C i 4 z grupy D nie było wcześniej leczonych za pomocą CHT opartej o związki platyny, lecz mimo to zostali włączeni do badania.</p> <p><u>Liczba otrzymanych cykli leczenia:</u></p> <p>Grupa A – mediana 3,5 podań niwolumabu (IQR 2-6);</p> <p>Grupa B – mediana 9 podań niwolumabu (IQR niemożliwe do oszacowania) i mediana 4 podań ipilimumabu (IQR niemożliwe do oszacowania);</p> <p>Grupa C – mediana 3 podań niwolumabu (IQR 2-14) i ipilimumabu (IQR 2-4);</p> <p>Grupa D – mediana 2 podań niwolumabu (IQR 2-6) i ipilimumabu (IQR 2-4);</p> <p><u>Liczba pacjentów, którzy przegrali leczenie do czasu rozpoczęcia analizy (lecz ich dane uwzględniono w analizie):</u></p> <p>Grupa A – 77 (79%);</p> <p>Grupa B – 2 (67%);</p> <p>Grupa C – 42 (69%);</p> <p>Grupa D – 43 (80%);</p>	<p>- czas trwania odpowiedzi (DOR);</p> <p>- wystąpienie powiązanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia</p> <p>Ocena była dokonywana co 6 tyg. przez pierwsze 24 tyg., a następnie co 12 tyg.</p>

W publikacji Ready 2018 przedstawiono wyniki z badania CheckMate-032 dla populacji pacjentów po minimum 2 liniach wcześniejszego leczenia z zastosowaniem pochodnych platyny oraz leczonych w ramach badania CheckMate-032 monoterapią niwolumabem. **Jest to populacja najbardziej zbliżona do charakterystyki pacjenta przedstawionej w przedmiotowym wniosku RDTL** [wcześniejsze leczenie: 6 x PE (cisplatyna + etopozyd), 3 x Topotekan; wnioskowana interwencja: monoterapia niwolumabem].

W publikacji Antonina 2016 przedstawiono wyniki z badania CheckMate-032 dla wszystkich 4 badanych kohort, z datą odcięcia danych: 24 marca 2016 r. i uwzględniono w niej pacjentów z DRP, którzy zostali włączeni do badania min. 90 dni przed powyższą datą.

W publikacji Ready 2020 przedstawiono wyniki z badania CheckMate-032 dla pacjentów leczonych z pomocą monoterapii niwolumabem oraz terapią skojarzoną podawaną raz na 3 tyg. niwolumab (1 mg/kg m.c.)

+ ipilimumab (3 mg/kg m.c.). Uwzględniono pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie w ramach badania między 21 października 2015 r. a 30 listopada 2016 r. Data odcięcia zbierania danych do publikacji 6 listopada 2017 r.

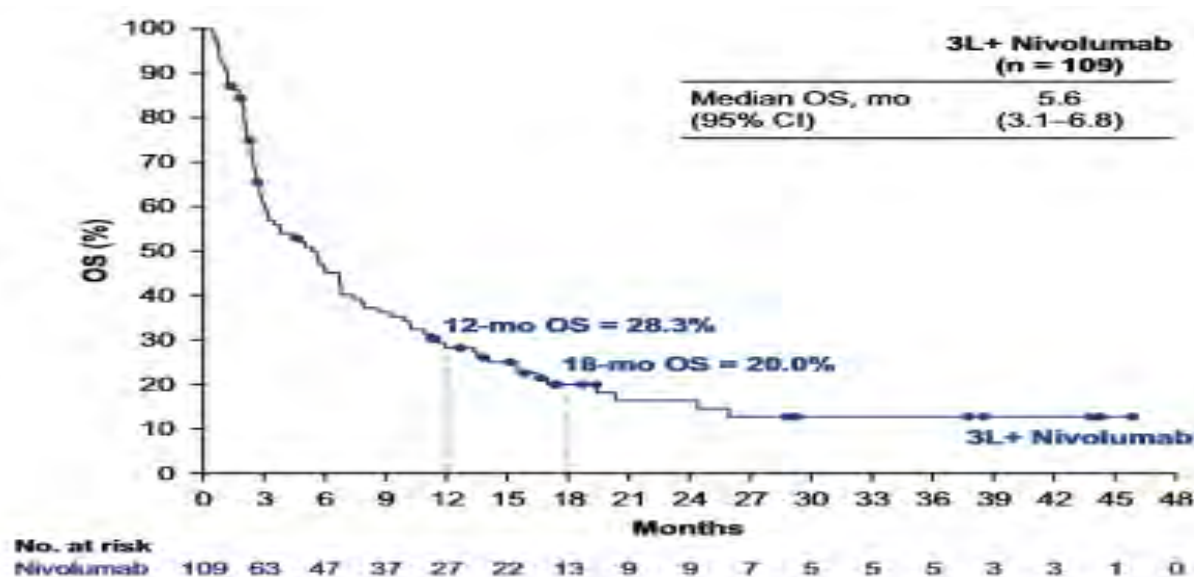
### 3.1.3 Wyniki badań włączonych do przeglądu

#### Ready 2018 – pacjenci po min. 2 liniach wcześniejszego leczenia z zastosowaniem pochodnych platyny i leczonych monoterapią niwolumabem

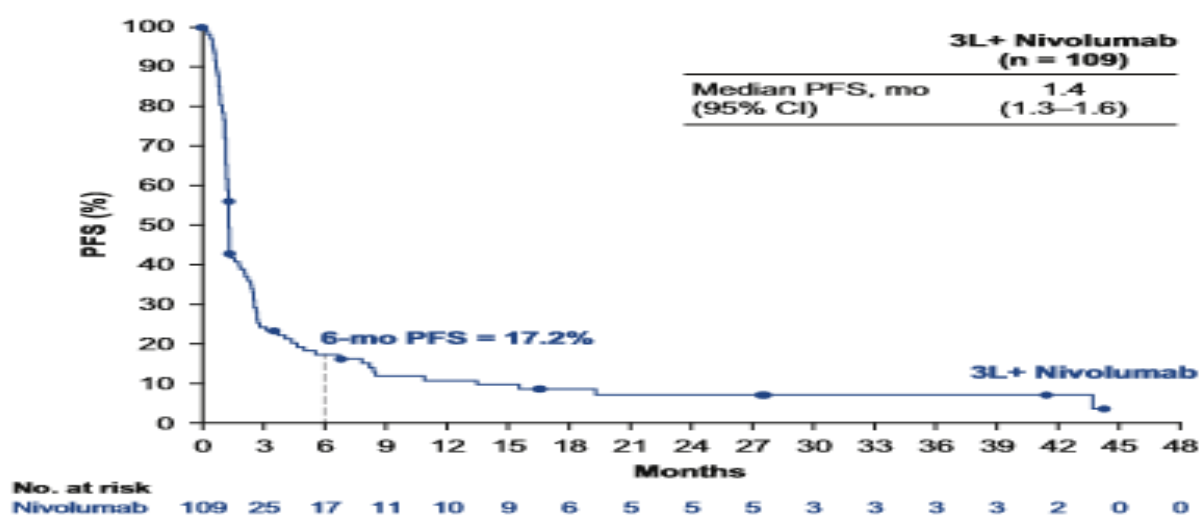
W publikacji Ready 2018 uwzględniono wyniki dla 109 pacjentów leczonych w ramach badania między 4 grudnia 2013 r. i 30 listopada 2016 r. 71,6% pacjentów było wcześniej leczonych 2 liniami CHT opartych o związki platyny, 22,9% pacjentów 3 liniami CHT, natomiast 5,5% pacjentów 4 i większą liczbą linii CHT. Związki karboplatyny były stosowane u 67% pacjentów, natomiast cisplatyny u 56,9% pacjentów. Minimalny okres *follow-up* wynosił 11,9 miesiąca, natomiast mediana czasu od włączenia pacjentów do badania do daty odcięcia danych do publikacji wynosiła 28,3 miesiąca. W momencie odcięcia danych do publikacji 8 pacjentów (7,3%) kontynuowało leczenie niwolumabem w monoterapii w ramach 3 lub kolejnych linii leczenia. Wśród pacjentów, którzy przegrali do tego czasu leczenie, główną przyczyną było wystąpienie progresji choroby (74,3% pacjentów). Mediana czasu trwania terapii niwolumabem wynosiła 1,2 miesiąca (zakres: 0-44,2).

Ocena skuteczności klinicznej:

- mediana OS wynosiła 5,6 miesiąca (95%CI: 7,9-42,0);
- OS trwający  $\geq 12$  miesięcy wystąpił u 28,3% pacjentów (95%CI: 20-37,2);
- OS trwający  $\geq 18$  miesięcy wystąpił u 20% pacjentów (95%CI: 12,7-28,6);
- mediana PFS wynosiła 1,4 miesiąca (95%CI: 1,3-1,6);
- PFS trwający  $\geq 6$  miesięcy wystąpił u 17,2% pacjentów (95%CI: 10,7-25,1);
- ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) wystąpiła u 13 pacjentów [11,9% (95%CI: 6,5-19,5)];
- CR wystąpiła u 1 pacjenta (0,9%);
- PR wystąpiła u 12 pacjentów (11%);
- stabilizacja choroby wystąpiła u 25 pacjentów (22,9%);
- progresja choroby wystąpiła u 56 pacjentów (51,4%);
- ocena odpowiedzi na leczenie nie była możliwa u 14 pacjentów (12,8%);
- brak raportowania danych wystąpił u 1 pacjenta (0,9%);
- mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wynosiła 1,6 miesiąca;
- mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) wynosiła 17,9 miesiąca (95%CI: 7,9-42);
- odpowiedź trwająca  $\geq 6$  miesięcy wystąpiła u 10 pacjentów (76,9%);
- odpowiedź trwająca  $\geq 12$  miesięcy wystąpiła u 8 pacjentów (61,5%);
- bezwzględny zakres czasu trwania odpowiedzi wynosił 3-42,1 miesiąca.



Rysunek 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS (Ready 2018)



Rysunek 2. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS (Ready 2018)

Ocena bezpieczeństwa:

- AE powiązane z leczeniem wystąpiły u 60 pacjentów (55%)
- AE powiązane z leczeniem w 3-4 stopniu nasilenia wystąpiły u 13 pacjentów (11,9%);
- przerwanie leczenia z powodu AE (wszystkie w 3-4 stopniu nasilenia) nastąpiło u 3% pacjentów;
- najczęściej występującymi AE (u min.  $\geq 5\%$  pacjentów) były:
  - świąd – 14 pacjentów (12,8%);
  - zmęczenie - 11 pacjentów (12,8%);
  - nudności – 8 pacjentów (7,3%);
  - wysypka – 7 pacjentów (6,4%);
  - biegunka – 7 pacjentów (6,4%);
  - spadek apetytu – 6 pacjentów (5,5%).

Antonia 2016

Zgodnie z przedmiotowym zleceniem, wnioskowane jest leczenie pacjenta dawką 240 mg niwolumabu co 2 tygodnie. Najbardziej zbliżona do wnioskowanego dawkowania jest grupa A z badania CheckMate-032 (niwolumab w dawce 3 mg/kg m.c. raz na 2 tyg.), w związku z czym pod tabelą szczegółowo omówiono wyniki dla tej grupy chorych.

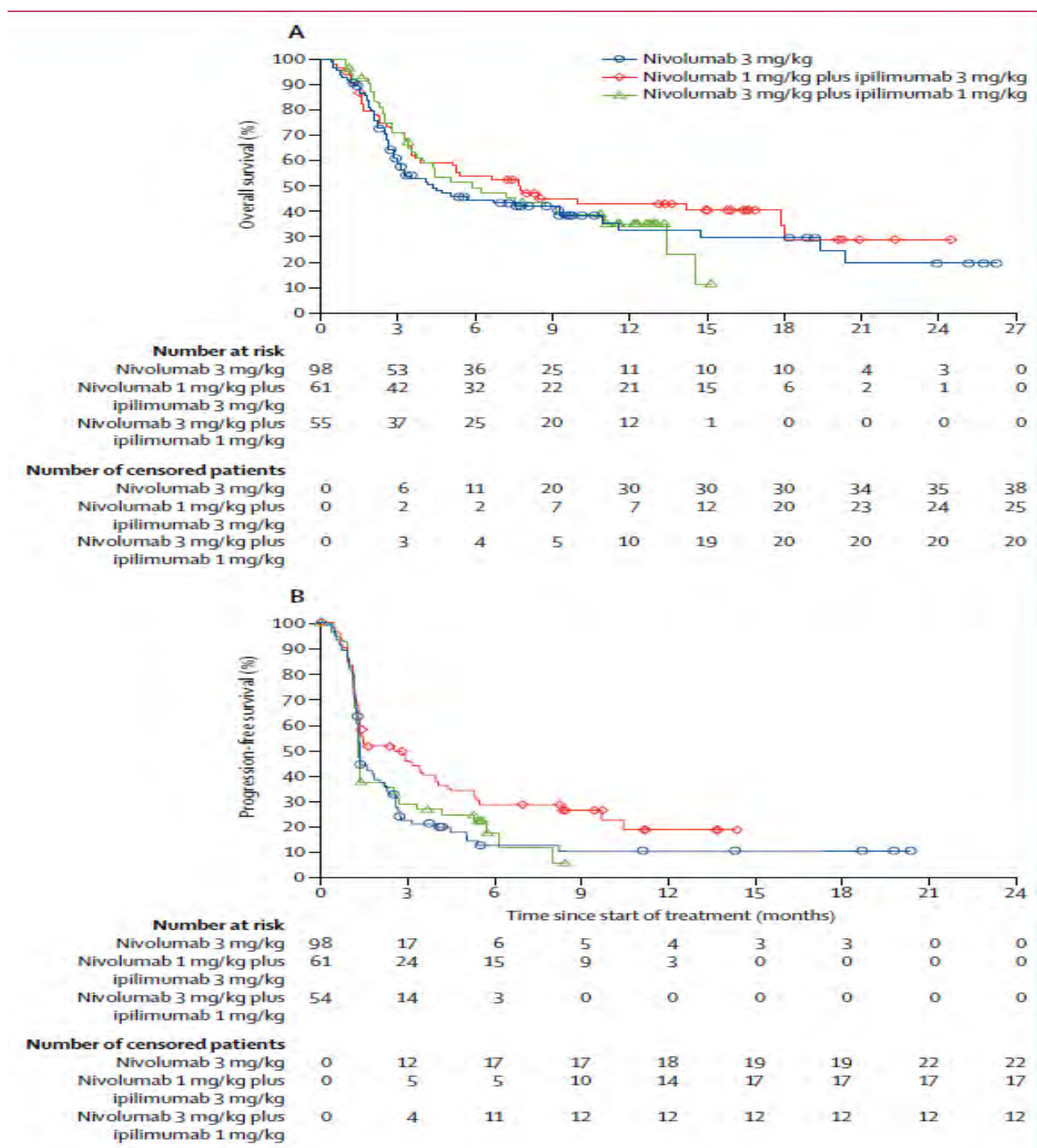
**Tabela 5. Wyniki badania CheckMate-032 (Antonia 2016)**

Punkt końcowy	Grupa A (N=98) monoterapia niwolumabem	Grupa C (N=61) niwolumab 1mg + ipilimumab 3mg	Grupa D (N=54) niwolumab 3mg + ipilimumab 1mg
<b>odpowiedź na leczenie</b>			
odpowiedź ogólna: n [%], (95%CI)]	10 [10% (5-18)]	14 [23% (13-36)]	10 [19% (9-31)]
CR: n (%)	0	1 (2)	0
PR: n (%)	10 (10)	13 (21)	10 (19)
stabilizacja choroby (SD): n (%)	22 (22)	13 (21)	9 (17)
progresja choroby (DP): n (%)	52 (53)	23 (38)	29 (54)
ocena odpowiedzi na leczenie niemożliwa: n (%)	12 (12)	8 (13)	6 (11)
brak raportowania odpowiedzi na leczenie: n (%)	2 (2)	3 (5)	0
czas do wystąpienia ogólnej (IQR) w miesiącach	2 (1,3-2,8)	2,1 (1,4-2,8)	1,4 (1,3-2,7)
mediana czasu trwania odpowiedzi (95%CI) w miesiącach	nie osiągnięto (4,4 – nie osiągnięto)	7,7 (4 – nie osiągnięto)	4,4 (3,7 – nie osiągnięto)
śmierć do daty odcięcia danych: n (%)	60 (61)	36 (59)	35 (64)
<b>OS</b>			
mediana OS (95%CI) w miesiącach	4,4 (3-9,3)	7,7 (3,6-18)	6 (3,6-11)
1-roczyzny OS: % (95%CI)	33 (22-45)	43 (30-56)	35 (22-48)
<b>PFS</b>			
PFS: n (%)	76 (78)	44 (72)	42 (78)
mediana czasu PFS (95%CI) w miesiącach	1,4 (1,4-1,9)	2,6 (1,4-4,1)	1,4 (1,3-2,2)
1-roczyzny PFS: % (95%CI)	11 (5-19)	19 (9-32)	nie osiągnięto w momencie odcięcia danych do analizy
<b>bezpieczeństwo</b>			
AE 3-4 stopnia powiązane z leczeniem: n (%)	13 (13)	18 (30)	10 (19)
przerwanie leczenia z powodu AE: n (%)	6 (6)	7 (1)	4 (7)
<b>poszczególne AE 3-4 stopnia</b>			
podwyższony poziom lipazy: n (%)	0	5 (8)	0
Biegunka: n (%)	0	3 (5)	1 (2)

Wyniki dla pacjentów otrzymujących niwolumab w monoterapii z badania CheckMate-032 (Antonia 2016):

- ogólną odpowiedź na leczeniu uzyskano u 10% pacjentów, przy czym u wszystkich z nich wystąpiła odpowiedź częściowa (pierwszorzędowy PK);
- stabilizacja choroby wystąpiła u 22% pacjentów natomiast progresja choroby wystąpiła u 53% pacjentów;
- czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wynosił 2 miesiące (95%CI: 1,3-2,8), natomiast mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie nie została osiągnięta;
- śmierć do daty odcięcia danych do analizy wystąpiła u 61% pacjentów;
- mediana OS wynosiła 4,4 miesiąca (95%CI: 3-9,3), natomiast 1-roczny OS wystąpił u 33% pacjentów (95%CI: 22-45);
- PFS wystąpił u 78% pacjentów, mediana czasu trwania PFS wynosiła 1,4 miesiąca (95%CI: 1,4-1,9), a 1-roczny PFS wystąpił u 11% pacjentów (95%CI: 5-19);
- zdarzenia niepożądane w 3-4 stopniu nasilenia powiązane z leczeniem wystąpiły u 13% pacjentów, natomiast przerwanie leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych wystąpiło u 6% pacjentów.





Rysunek 3. Krzywe Kaplana-Meiera dla OS i PFS (Antonia 2016)

Ready 2020

Minimalny czas trwania *follow-up* wynosił 11,9 miesiąca (grupa A) i 11,2 miesiąca (grupa B). Mediana liczby cykli leczenia niwolumabem wynosiła 3 (zakres 1-48), natomiast dla leczenia skojarzonego (grupa B) mediana liczby podań niwolumabem wynosiła 2 (zakres 1-45) a ipilimumabem 2 (zakres 1-4). W momencie daty odcięcia zbierania danych do publikacji, 8 pacjentów z grupy A (5,4%) oraz 8 pacjentów z grupy B (8,3%) kontynuowało leczenie w ramach badania. Wśród pacjentów, którzy przegrali do tego czasu leczenie, główną przyczyną było wystąpienie progresji choroby (80,3% w grupie A oraz 61,5% w grupie B).

**Tabela 6. Wyniki badania CheckMate-032 (Ready 2020)**

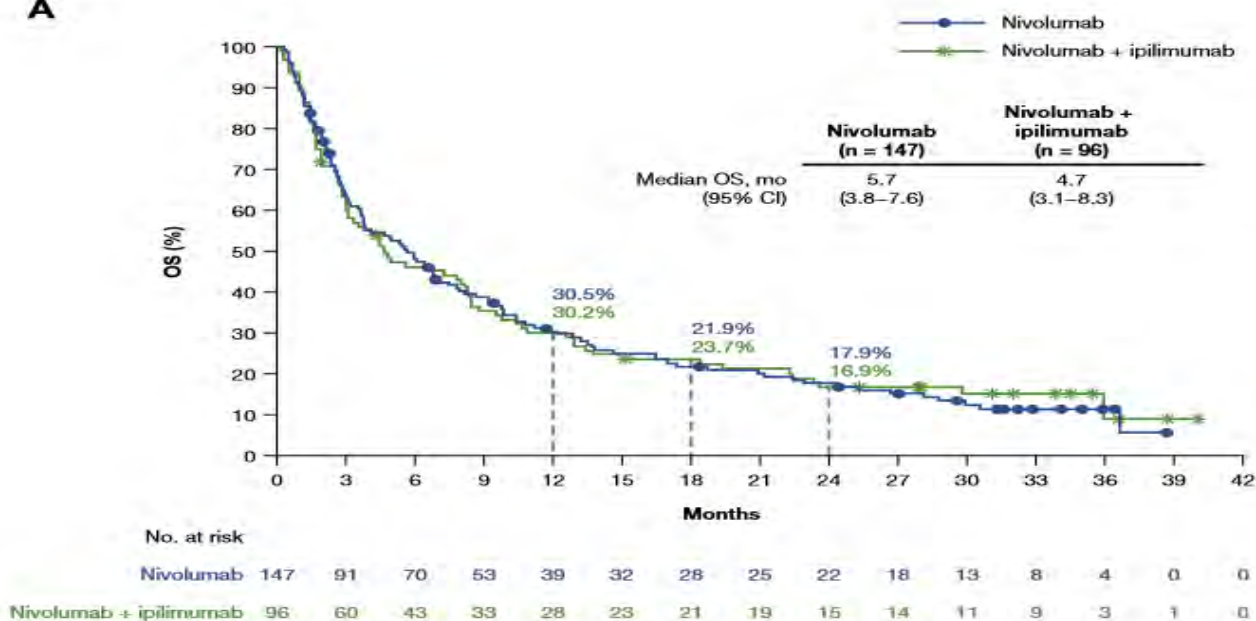
Punkt końcowy	Grupa A (N=147) monoterapia niwolumabem	Grupa C (N=96) niwolumab 1mg + ipilimumab 3mg
<b>odpowiedź na leczenie</b>		
odpowiedź ogólna: n [%; (95%CI)]	17 [11,6 (6,9-17,9)]	21 [21,9 (14,1-31,5)]
OR odpowiedzi ogólnej (95%CI)	2,12 (1,06-4,26) p=0,03	
CR: n (%)	2 (1,4)	2 (2,1)
PR: n (%)	15 (10,2)	19 (19,8)
stabilizacja choroby (SD): n (%)	25 (17)	16 (16,7)
progresja choroby (DP): n (%)	87 (59,2)	41 (42,7)
ocena odpowiedzi na leczenie niemożliwa do oceny: n (%)	15 (10,2)	17 (17,7)
brak raportowania odpowiedzi na leczenie: n (%)	3 (2)	1 (1)
mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi w miesiącach	1,5	1,4
mediana czasu trwania odpowiedzi (95%CI) w miesiącach	15,8 (7,4 - nie osiągnięto)	10 (6,7 - nie osiągnięto)
<b>OS</b>		
mediana OS (95%CI) w miesiącach	5,7 (3,8-7,6)	4,7 (3,1-8,3)
12 miesięczny OS: % (95%CI)	30,5 (23,1-38,3)	30,2 (21,2-39,6)
24 miesięczny OS: % (95%CI)	17,9 (11,9-24,9)	16,9 (10,1-25,3)
<b>PFS</b>		
mediana czasu PFS (95%CI) w miesiącach	1,4 (1,3-1,4)	1,5 (1,4-2,2)
3 miesięczny PFS: % (95%CI)	19,8 (13,7-26,8)	31,6 (22,6-41)
6 miesięczny PFS: % (95%CI)	15,9 (10,3-22,5)	22,1 (14,4-30,9)
12 miesięczny PFS: % (95%CI)	9,5 (5,2-15,2)	11,9 (6,3-19,5)
<b>bezpieczeństwo</b>		
AE: %	53,7	68,8
AE 3-4 stopnia powiązane z leczeniem: %	12,9	37,5
przerwanie leczenia z powodu AE: %	2,7	13,5

Wyniki dla grupy stosującej niwolumab w monoterapii z badania CheckMate-032 (Ready 2020):

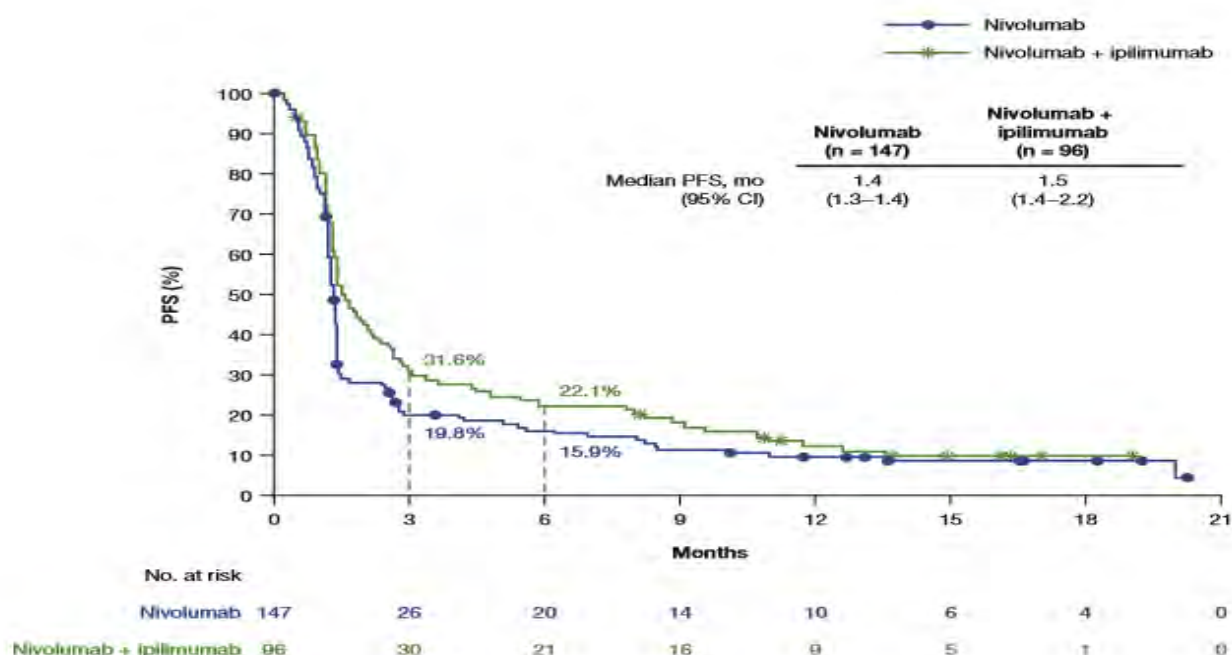
- ogólną odpowiedź na leczeniu uzyskano u 11,6 pacjentów (pierwszorzędowy PK), przy czym u 1,4% CR, a u 10,2% PR;
- stabilizacja choroby wystąpiła u 17% pacjentów natomiast progresja choroby wystąpiła u 59,2% pacjentów;
- czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wynosił 1,5 miesiąca, natomiast mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynosiła 15,8 miesiąca (95%CI: 7,4 - nie osiągnięto);

- mediana OS wynosiła 5,7 miesiąca (95%CI: 3,8-7,6), natomiast 12 miesięczny OS wystąpił u 33% pacjentów (95%CI: 23,1-38,3), a 24 miesięczny OS wystąpił u 17,9% pacjentów (95%CI: 11,9-24,9);
- mediana czasu trwania PFS wynosiła 1,4 miesiąca (95%CI: 1,3-1,4), 3 miesięczny PFS wystąpił u 19,8% pacjentów (95%CI: 13,7-26,8), 6 miesięczny PFS wystąpił u 15,9% pacjentów (95%CI: 10,3-22,5), a 12 miesięczny PFS wystąpił u 9,5% pacjentów (95%CI: 5,2-15,2);
- AE wystąpiły u 53,7% pacjentów, AE w 3-4 stopniu nasilenia powiązane z leczeniem wystąpiły u 12,9% pacjentów, natomiast przerwanie leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych wystąpiło u 2,7% pacjentów.

A



Rysunek 4. . Krzywe Kaplana-Meiera dla OS (Ready 2020)



Rysunek 5. Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS (Ready 2020)

### 3.2.3 Dodatkowe informacje

#### Skuteczność praktyczna według ekspertów klinicznych

Ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję, prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk wskazał:

„W sierpniu 2018 roku FDA zatwierdziła na terenie USA niwolumab w monoterapii do stosowania w 3. linii terapii u chorych na nawrotowego i opornego na chemioterapię drobnokomórkowego raka płuca na podstawie wyników badania CheckMate-032. W badaniu tym porównywano skuteczność niwolumabu do skuteczności niwolumabu w połączeniu z ipilimumabem u chorych po niepowodzeniu co najmniej dwóch linii chemioterapii. Niwolumab w monoterapii otrzymało 109 pacjentów. 12% chorych (n = 13/109; 95% CI: 6,5-19,5) odpowiedziało na leczenie niwolumabem, niezależnie od ekspresji cząsteczki PD-L1 na komórkach nowotworowych. U 12 chorych stwierdzono częściową odpowiedź (11%), a jeden pacjent miał odpowiedź całkowitą (0,9%). Wśród chorych z odpowiedzią na leczenie, mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła aż 17,9 miesiąca (95% CI: 7,9-42,1; zakres: 3,0-42,1 miesiąca). Natomiast mediana czasu wolnego od progresji była krótka i wynosiła 1,4 miesiąca, przy czym 17,2% chorych pozostawało bez progresji przez ponad pół roku. Mediana przeżycia całkowitego wynosiła 5,6 miesiąca, 28,3 chorych przeżyło ponad rok. Mediana czasu trwania leczenia niwolumabem wyniosła tylko 1 miesiąc (zakres: od 0 do 44,2+ miesięcy), ale 17% pacjentów otrzymywało niwolumab przez ponad 6 miesięcy, a 9% pacjentów otrzymało niwolumab dłużej niż 1 rok.<sup>1</sup>”

#### Informacje na podstawie ChPL

##### Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej terapii na podstawie ChPL Opdivo

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe zestawienie działań niepożądanych odnotowanych u pacjentów leczonych w niwolumabem w monoterapii (n=2 578). Działania te przedstawiono według układów narządów i według częstości. Częstości zdefiniowano jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); częstość nieznana (nie można być określona na podstawie dostępnych danych po wprowadzeniu do obrotu). W obrębie każdej grupy działania niepożądane uszeregowano od najpoważniejszych do najlżejszych.

Tabela 7. Działania niepożądane niwolumabu w monoterapii

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia górnych dróg oddechowych	Często
	Zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli	Niezbyt często
	Aseptyczne zapalenie opon mózgowych	Częstość nieznana
Łagodne, złośliwe i nieokreślone nowotwory (w tym torbiele i polipy)	Histiocytarne martwicze zapalenie węzłów chłonnych (choroba Kikuchi-Fujimoto)	Rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia	Bardzo często
	Eozynofilia	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja związana z wlewem dożylnym, nadwrażliwość	Często
	Reakcja anafilaktyczna	Rzadko
	Odrzucenie przeszczepionego narządu litego, sarkoidoza	Częstość nieznana
Zaburzenia endokrynologiczne	Niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy	Często
	Niewydolność nadnerczy, niedoczynność przysadki, zapalenie przysadki, zapalenie tarczycy, cukrzyca	Niezbyt często
	Kwasica ketonowa	Rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niedoczynność przytarczyc	Częstość nieznana
	Zmniejszenie apetytu	Często
	Odwodnienie, kwasica metaboliczna	Niezbyt często
	Zespół rozpadu guza	Częstość nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zapalenie wątroby	Niezbyt często
	Zastój żółci	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Neuropatia obwodowa, ból głowy, zawroty głowy	Często

<sup>1</sup> Antonia SJ, López-Martin JA, Bendell J, Ott PA, Taylor M, Eder JP, Jäger D, Pietanza MC, Le DT, de Braud F, Morse MA, Ascierto PA, Horn L, Amin A, Pillai RN, Evans J, Chau I, Bono P, Atmaca A, Sharma P, Harbison CT, Lin CS, Christensen O, Calvo E. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Jul;17(7):883-895. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30098-5. Epub 2016 Jun 4. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2016; 17 (7):e270. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2019; 20(2): e70

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
	Polineuropatia, neuropatia pochodzenia autoimmunologicznego (w tym niedowład nerwu twarzewego i nerwu odwodzącego)	Niezbyt często
	Zespół Guillain-Barré, demielinizacja, zespół osłabienia mięśniowego, zapalenie mózgu	Rzadko
Zaburzenia oka	Zapalenie błony naczyniowej oka, niewyraźne widzenie, zespół suchego oka	Niezbyt często
	Zespół Vogta-Koyanagi-Harad	Częstość nieznana
Zaburzenia serca	Częstoskurcz, zaburzenia osierdzia	Niezbyt często
	Arytmia (w tym arytmia komorowa), migotanie przedsionków, zapalenie mięśnia sercowego	Rzadko
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie	Często
	Zapalenie naczyń	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zapalenie płuc, duszność, kaszel	Często
	Wysięk opłucnowy	Niezbyt często
	Nacieki w płucach	Rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, nudności	Bardzo często
	Zapalenie jelita grubego, zapalenie jamy ustnej, wymioty, ból brzucha, zaparcie, suchość w ustach	Często
	Zapalenie trzustki, zapalenie żołądka	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wrzód dwunastnicy	Rzadko
	Wysypka, świąd	Bardzo często
	Bielactwo, sucha skóra, rumień, łysienie	Często
	Rumień wielopostaciowy, łuszczyca, trądzik różowaty, pokrzywka	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Toksyczna nekroliza naskórka, zespół Stevensa-Johnsona	Rzadko
	Bóle mięśniowo – szkieletowe, ból stawów	Często
	Polimialgia reumatyczna, zapalenie stawów	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zespół Sjogrena, miopatia, zapalenie mięśni (w tym zapalenie wielomięśniowe), rabdomioliza	Rzadko
	Kanalikowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, niewydolność nerek (w tym ostre uszkodzenia nerek)	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uczucie zmęczenia	Bardzo często
	Gorączka, obrzęk (w tym obrzęk obwodowy)	Często
	Ból, ból w klatce piersiowej	Niezbyt często
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności AspAt, zwiększenie aktywności ALAT, zwiększenie aktywności fosfatazy a kalicznej, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy, hipokalcemia, zwiększenie stężenia kreatyniny, hiperglikemia, limfocytopenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, hiperkalcemia, hiperkaliemia, hipokaliemia, hipomagnezemia, hiponatremia	Bardzo często
	Zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, hipoglikemia, hipermagnezemia, hipernatremia, zmniejszenie masy ciała	Często

### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Należy stale monitorować pacjentów (co najmniej przez 5 miesięcy od podania ostatniej dawki), ponieważ działania niepożądane związane ze stosowaniem niwolumabu mogą wystąpić w dowolnym czasie podczas leczenia lub po jego zakończeniu.

W przypadku działań niepożądanych podejrzewanych o związek z układem immunologicznym należy przeprowadzić właściwą ocenę celem potwierdzenia etiologii lub wykluczenia innych przyczyn. Biorąc pod uwagę stopień nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie niwolumabu oraz zastosować kortykosteroidy. Jeśli zastosowano immunosupresję kortykosteroidami w celu leczenia działania niepożądanego, po wystąpieniu poprawy, należy rozpocząć stopniowe, trwające co najmniej 1 miesiąc, zmniejszanie dawek tych leków. Szybkie zmniejszanie dawek może doprowadzić do nasilenia lub nawrotu działania niepożądanego. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo stosowania kortykosteroidów należy dołączyć leczenie immunosupresyjne inne niż kortykosteroidy. Nie należy ponownie rozpocząć leczenia niwolumabem, jeśli pacjent otrzymuje immunosupresyjne dawki kortykosteroidów lub inne leczenie immunosupresyjne.

Należy trwale przerwać stosowanie niwolumabu, w przypadku nawracania poważnego działania niepożądanego związanego z układem immunologicznym lub w przypadku wystąpienia zagrażającego życiu działania niepożądanego związanego z układem immunologicznym.

Należy trwale przerwać stosowanie niwolumabu, w przypadku:

- zapalenia płuc stopnia 3. i 4.,

- biegunki lub zapalenia jelita grubego stopnia 4.,
- zapalenia wątroby pochodzenia immunologicznego (zwiększenia aktywności AspAT, AlAT lub bilirubiny całkowitej stopnia 3. lub 4.),
- zapalenia nerek lub zaburzenia czynności nerek pochodzenia immunologicznego (zwiększenia stężenia kreatyniny stopnia 4.),
- niedoczynności lub nadczynności tarczycy stopnia 4., zapalenia przysadki stopnia 4., niewydolności kory nadnerczy stopnia 3. lub 4., cukrzycy stopnia 4.,
- wysypki stopnia 4., Zespołu Stevens-Johnsona (ang. Stevens-Johnson Syndrome - SJS) lub toksycznej nekrolizy naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis -TEN);
- innych działań niepożądanych stopnia 4., nawracających stopnia 3. lub stopnia 2. lub 3., które utrzymują się pomimo modyfikacji leczenia lub przy braku możliwości zredukowania dawki kortykosteroidu do 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego leku.

#### **EMA, FDA, URPLWMI PB**

Na stronach Agencji rządowych, w ramach wyszukiwania przeprowadzonego dnia 27.03.2020 r., nie zidentyfikowano nowych komunikatów bezpieczeństwa, które nie zostałyby uwzględnione w zaktualizowanej Charakterystyce Produktu Leczniczego.

## 4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Opdivo. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Ekspert kliniczny (prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk), ankietowany przez Agencję relację korzyści do ryzyka stosowania leku określili jako:

„Terapię niwolumabem całkowicie przerwano z powodu toksyczności u 10% pacjentów, a przerwy w stosowaniu niwolumabu wymagało 25% pacjentów z powodu działania niepożądanego. Poważne działania niepożądane wystąpiły u 45% pacjentów. Najczęstszym poważnym działaniem niepożądanym było zapalenie płuc. Najczęstsze działania niepożądane (zgłaszane u co najmniej 20% pacjentów) to zmęczenie (45%), zmniejszenie apetytu (27%), ból mięśniowo-szkieletowy (25%), duszność (22%), nudności (22%), biegunka (21%), zaparcia (20%) i kaszel (20%).

Jednak jak wynika z powyższych rozważań ewidentną korzyść z leczenia niwolumabem stosowanym w 3. linii terapii odnosi około 12% chorych na DRP. Należy zauważyć, że jest to terapia, której skuteczność i bezpieczeństwo została oceniona w badaniu klinicznym 1/2 fazy. Parametry te zostały dokładnie opisane. Natomiast skuteczność i bezpieczeństwo stosowania chemioterapii 3. linii u chorych na DRP nie zostało należycie udokumentowane w badaniach klinicznych. Nieznany jest właściwy schemat takiej chemioterapii. Należy założyć, że toksyczność chemioterapii 3. linii będzie bardzo wysoka z uwagi na kumulowanie się działań niepożądanych. Skuteczność z kolei będzie niska z uwagi na narastającą oporność komórek nowotworowych na kolejne linie chemioterapii.

Dlatego możliwość stosowania niwolumabu w 3. linii leczenia byłoby bardzo dobrą alternatywą dla BSC lub chemioterapii 3. linii u wybranych chorych na DRP po niepowodzeniu dwóch linii chemioterapii. Niestety niwolumab w tym wskazaniu nie jest zarejestrowany w Unii Europejskiej, a jedynie w USA. Natomiast niwolumab jest zarejestrowany w Unii Europejskiej do leczenia 2. linii u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (w Polsce refundacja dotyczy tylko chorych na raka płaskonabłonkowego). Dlatego zasadne powinno być rozważenie zastosowania u niektórych chorych na DRP tej technologii medycznej spoza wskazań ChPL w ramach ratunkowego dostępu do technologii medycznych.<sup>2</sup>”

<sup>2</sup> Antonia SJ, López-Martin JA, Bendell J, Ott PA, Taylor M, Eder JP, Jäger D, Pietanza MC, Le DT, de Braud F, Morse MA, Ascierto PA, Horn L, Amin A, Pillai RN, Evans J, Chau I, Bono P, Atmaca A, Sharma P, Harbison CT, Lin CS, Christensen O, Calvo E. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Jul;17(7):883-895. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30098-5. Epub 2016 Jun 4. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2016; 17 (7): e270. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2019; 20(2): e70

## 5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 27 marca 2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Zastosowano słowa kluczowe: drobnokomórkowy rak płuca, DRP, small-cell lung cancer, SCLC. Przeszukano następujące źródła:

- polskie:
  - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) [https://ptok.pl/strona\\_glowna](https://ptok.pl/strona_glowna);
- ogólnoeuropejskie:
  - European Society for Medical Oncology (ESMO) <https://www.esmo.org/>;
- światowe:
  - International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) <https://www.iaslc.org/>;
- Inne:
  - National Institute for Health and Care Excellence (NICE) <https://www.nice.org.uk>;
  - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) <http://www.sign.ac.uk>;
  - Guidelines International Network (GIN) <https://g-i-n.net/>.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 wytyczne: polskie z 2019 r. (PTOK), europejskie z 2013 r. (ESMO) oraz brytyjskie z 2019 i 2020 r. (NICE). Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTOK 2019 (Polska)</p>	<p><b>Wytyczne dotyczące postępowania w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U chorych na drobnokomórkowego raka płuca należy zastosować schemat chemioterapii złożony z cisplatyny i etopozydu (I, A).</li> <li>• Chirurgiczne leczenie chorych na drobnokomórkowego raka płuca można rozważać jedynie w przypadku zaawansowania w stopniach T1–2 N0 (III, A).</li> <li>• U chorych na drobnokomórkowego raka płuca w IV stopniu zaawansowania należy zastosować chemioterapię, a w przypadku uzyskania odpowiedzi rozważyć elektryczne napromienianie ośrodkowego układu nerwowego (I, A) oraz — u wybranych chorych — napromienianie klatki piersiowej (I, B).</li> <li>• <b>Postępowanie u chorych z nawrotem zależy od charakterystyki klinicznej oraz korzyści uzyskanych podczas pierwotnego leczenia (możliwości — chemioterapia drugiej linii, paliatywna radioterapia lub opieka objawowa)</b> (II, A).</li> </ul> <p><b>Drobnokomórkowy rak płuca — leczenie chorych z nawrotem</b></p> <p>Leczenie chorych z nawrotem DRP po wcześniejszej CHT lub RCHT zależy od skuteczności postępowania pierwszej linii oraz stanu sprawności. U chorych z nawrotem DRP po upływie przynajmniej 3 miesięcy od zakończenia CHT, która spowodowała obiektywną odpowiedź, można podjąć próbę ponownego zastosowania pierwotnego schematu. U chorych bez odpowiedzi na pierwszorazowe leczenie lub z remisją trwającą krócej niż 3 miesiące szansa uzyskania odpowiedzi na leczenie drugiej linii (np. schemat CAE lub CAV po wcześniejszym zastosowaniu schematu cisplatyny i etopozydu) jest niewielka. W przypadku dobrego stanu sprawności można zastosować topotekan w monoterapii. W przypadku progresji wyłącznie w mózgu wybór metody postępowania (CHT lub RT) uzależniony jest od stanu chorego, wcześniejszego leczenia oraz obecności i stopnia nasilenia objawów neurologicznych. Liczba cykli CHT drugiej linii zależy od tolerancji leczenia i uzyskanych obiektywnych korzyści. W wybranych przypadkach stosuje się paliatywną RT.</p> <p><i>Jakość dowodów: I – Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją; II – Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru); III – Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych; IV – Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów.</i></p> <p><i>Kategorie rekomendacji: A – Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce; B – Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce; C – Wskazania określone indywidualnie.</i></p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>NICE 2019/2020</b> (Wielka Brytania)</p>	<p><b><u>Zalecenia dotyczące leczenia drobnokomórkowego raka płuc</u></b></p> <p><u>Druga linia leczenia</u></p> <p>Pacjentom z nawrotem, u których można zastosować chemioterapię, należy zaproponować schemat zawierający antracykliny lub dalsze leczenie schematem opartym na platynie do maksymalnie 6 cykli.</p> <p>W przypadku pacjentów, u których nastąpił nawrót choroby po leczeniu pierwszego rzutu, w celu złagodzenia lokalnych objawów, należy zaproponować radioterapię. W wytycznych podkreślono, iż chorych, u których nie było odpowiedzi na leczenie pierwszego rzutu, istnieją bardzo ograniczone dowody, że chemioterapia drugiego rzutu przyniesie korzyści.</p> <p>Doustny topotekan jest zalecany wyłącznie dla osób z nawracającym drobnokomórkowym rakiem płuca, u których ponowne leczenie schematem pierwszego rzutu nie jest uważane za właściwe, a terapia skojarzona cyklofosfamidu, doksorubicyny i winkrystyny jest przeciwwskazana</p> <p>Dożylny topotekan nie jest zalecany osobom z nawracającym drobnokomórkowym rakiem płuca.</p> <p><i>Jakość dowodów i siła rekomendacji: nie wskazano.</i></p>
<p><b>ESMO 2013</b> (Europa)</p>	<p><b><u>Wytyczne dotyczące leczenia drobnokomórkowego raka płuc</u></b></p> <p><u>Postępowanie w przerzutowym DRP (DRP w stopniu IV)</u></p> <p>Rutynowe stosowanie napromieniowania klatki piersiowej u pacjentów z przerzutowym DRP nie jest rekomendowane. [II, C]</p> <p><b>U pacjentów opornych na leczenie</b> (tj. pacjentów nie reagujących lub z progresją podczas chemioterapii) i pacjentów opornych z wczesnym nawrotem (&lt;6 tygodni) wyniki są słabe, a korzyści kliniczne wynikające z dalszego leczenia systemowego są niepewne. W przypadku tych pacjentów <b>zaleca się udział w badaniu klinicznym lub najlepszą opiekę podtrzymującą</b> (ang. best supportive care, BSC). [II, C]</p> <p>Alternatywną rekomendowaną opcją u pacjentów z opornym lub nawrotem po stosowaniu CAV jest doustnie lub dożylnie podawany topotekan. [II, B] Topotekan podawany doustnie doprowadził do lepszej kontroli objawów, w tym wolniejszego pogorszenia jakości życia i dłuższego przeżycia w porównaniu z BSC w badaniu, w którym połowa pacjentów miała chorobę oporną na leczenie.</p> <p>Jedynie pacjenci z wrażliwą chorobą nawrotową mogą odnieść korzyści z ponownego leczenia wg schematu stosowanego w ramach I linii leczenia (zwykle opartego na platynie i etopozydzie). [V, C]</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych: I – przynajmniej duże randomizowane badanie kontrolne z dobrej jakości metodyką (niskie ryzyko potencjalnych błędów) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności; II – małe badania randomizowane lub duże badania randomizowane z ryzykiem błędu (o niższej jakości metodycznej) lub metaanalizy takich badań lub badań z przedstawioną heterogenicznością; III – badania kohortowe prospektywne, IV – badania kohortowe retrospektywne lub kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej; opisy przypadków; opinie eksperckie.</i></p> <p><i>Stopień rekomendacji: A: silne dowody dotyczące skuteczności ze znaczną kliniczną korzyścią (silna rekomendacja); B: silne lub umiarkowane dowody dotyczące skuteczności z ograniczoną kliniczną korzyścią (generalnie rekomendowane); C: niewystarczające dowody dotyczące skuteczności lub kliniczna korzyść nie przeważa nad ryzykiem (opcjonalne); D: umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub dowodzące zdarzeń niepożądanych (generalnie nierekomendowane); E: silne dowody przeczące skuteczności lub dowodzące zdarzeń niepożądanych (nigdy nierekomendowane).</i></p>

Skróty: PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; NICE - National Institute for Health and Care Excellence; ESMO - European Society for Medical Oncology; DRP – drobnokomórkowy rak płuc; CAV – schemat oparty na skojarzeniu cyklofosfamidu, doksorubicyny i winkrystyny

W odnalezionych wytycznych klinicznych w leczeniu pacjentów z DRP w ramach drugiej linii leczenia wskazuje się na możliwość ponownego zastosowania pierwotnego schematu chemioterapii, przede wszystkim zgodnie ze schematem PE (cisplatyna + etopozyd). Po niepowodzeniu schematu PE zalecane jest podanie topotekanu. Jednakże wszystkie wytyczne wskazują, iż chorych, u których nie było odpowiedzi na leczenie pierwszego rzutu, istnieją bardzo ograniczone dowody, że chemioterapia drugiego rzutu przyniesie korzyści.

Zgodnie z polskimi wytycznymi u pacjentów z nawrotem choroby postępowanie zależy od charakterystyki klinicznej oraz korzyści uzyskanych podczas pierwotnego leczenia. U tych pacjentów można zastosować ponownie chemioterapię wg pierwotnego schematu, paliatywną radioterapię lub opiekę objawową. Natomiast europejskie wytyczne u pacjentów z DRP w stopniu IV opornych na leczenie zalecają BSC lub udział w badaniu klinicznym. Ponadto wskazują na możliwość zastosowanie topotekanu u pacjentów z opornym lub nawrotem po stosowaniu CAV.

W żadnym z odnalezionych wytycznych nie odniesiono się do wnioskowanej technologii lekowej.

Należy jednak zwrócić uwagę, iż wymieniane w wytycznych terapie (PE i topotekan) zostały już zastosowane w terapii pacjenta, którego dotyczy zlecenie MZ.

Zgodnie z opinią eksperta ankietowanego przez Agencję, prof. dr hab. n. med. Pawła Krawczyka (Kierownika Pracowni Immunologii i Genetyki, UM w Lublinie):

„Wśród chorych na DRP w IV stopniu zaawansowania po niepowodzeniu terapii 2. linii za pomocą topotekanu, większość pacjentów będzie w złym stanie sprawności, z przetrwałą toksycznością chemioterapii, niewydolnością wielu narządów, niekontrolowanymi przerzutami do OUN itp. Chorzy poddani są wówczas najlepszemu leczeniu wspomagającemu (BSC) i ewentualnie paliatywnej radioterapii lub innym zabiegom paliatywnym (np. stentowanie żyły głównej górnej). W niewielkiej grupie chorych, którzy odnoszą korzyść z chemioterapii wcześniejszych linii możliwe jest stosowanie kolejnych schematów chemioterapii lub powrót do schematów wcześniejszych. Każdorazowo jest to jednak leczenie niestandardowe i wymaga rozważenia czy korzyści z jego stosowania przewyższają ryzyko powikłań i pogorszenia jakości życia chorych.”<sup>3</sup>

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis, odnalezione wytyczne kliniczne oraz opinię eksperta klinicznego można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

---

<sup>3</sup> Bibliografia wskazana przez eksperta: szacunki własne oraz Krzakowski M., Jassem J., Antczak A. et al. *Cancer of the lung, pleura and mediastinum*. *Oncol Clin Pract* 2019;15 DOI: 10.5603/OCP.2018.0056

## 6. Konkurencyjność cenowa

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych – zgodnie z zapisami ustawy o świadczeniach.

Na podstawie analizy wytycznych klinicznych oraz opinii eksperta klinicznego można stwierdzić, że brak jest obecnie, poza finansowanymi ze środków publicznych, alternatywnych opcji leczenia.

### Aktualny stan finansowania produktu leczniczego Opdivo

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ (z dnia 18.02.2020 r.) produkt leczniczy Opdivo (niwolumab) jest obecnie refundowany w ramach programów lekowych: B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”, B.10. „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”, B.52. „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi”, B.59. „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” oraz B.100. „Leczenie odpornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumab (ICD-10 C81)”.

Obecnie, zgodnie z obwieszczeniem MZ, dostępne są 2 refundowane prezentacje leku Opdivo:

- koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. á 4 ml (prezentacja zgodna z wnioskowaną): cena hurtowa brutto za opakowanie wynosi: 2 683,32 PLN;
- koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. á 10 ml: cena hurtowa brutto za opakowanie wynosi: 6 708,30 PLN.

Koszt za 1 ml koncentratu dla obu aktualnie refundowanych prezentacji leku Opdivo jest jednakowy, w związku z czym w poniższych obliczeniach uwzględniono cenę za opakowanie jednostkowe prezentacji zgodnej z wnioskowaną (1 fiol. á 4 ml).

W załączniku do Zlecenia MZ podano, że koszt brutto 3. miesięcznej terapii wynosi: ██████████ PLN (42 opakowania leku á 1 fiołka).

Dawkowanie wnioskowanej technologii wskazane w załączniku do Zlecenia MZ (240 mg podawane co 2 tygodnie) jest zgodne z zapisami w ChPL Opdivo (w odniesieniu do wskazań zarejestrowanych).

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej.

**Tabela 9. Ceny i koszty produktu leczniczego Opdivo (niwolumab)**

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt brutto 3 mies. terapii [PLN]	Koszt brutto rocznej* terapii [PLN]
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████ <sup>A</sup>	██████████ <sup>A</sup>	██████████
według obwieszczenia MZ z dnia 18.02.2020 r.	2 683,32 <sup>B</sup>	112 699,44 <sup>B</sup>	450 797,76

\* Za koszt rocznej terapii przyjęto czterokrotność kosztu 3 miesięcznej terapii.

<sup>A</sup> Wartość brutto 1 opakowania oszacowana na podstawie wskazanego w Zleceniu MZ kosztu brutto wnioskowanej terapii (uwzględniająca VAT (8%) i marżę hurtową (5%)).

<sup>B</sup> Cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględniająca VAT (8%) i marżę hurtową (5%)).

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3. miesięcznej terapii wynosi: ██████████ PLN brutto. Koszt 3 miesięcznej terapii wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ wynosi: 112,70 tys. PLN brutto.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny (w tym RSS).

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianej technologii lekowej, w związku z czym odstąpiono od przedstawienia jej kosztu.

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

Ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję, prof. Paweł Krawczyk, liczbę pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową (liczbę „chorych na DRP poddanych dwóm liniom chemioterapii, którzy mogliby być leczeni niwolumabem w 3. linii leczenia”) w ramach RDTL oszacował na około 70 pacjentów rocznie. Dodatkowo wskazał: „oczywiście jeśli założymy, że chorzy mogą otrzymać dokładnie 3 cykle topotekanu, to będzie ich jeszcze mniej”.

W związku z powyższym, w niniejszym opracowaniu liczebność populacji docelowej określono na 70 pacjentów rocznie.

**Tabela 10. Wpływ na budżet płatnika publicznego w przypadku refundacji ocenianej technologii lekowej**

Źródła danych	Koszt brutto 3. miesięcznej terapii w populacji docelowej na 70 pacjentów [PLN]
wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████
wg obwieszczenia MZ z dnia 18.02.2020 r.	7 888 960,80

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 70 pacjentów przez 3 miesiące według danych ze zlecenia MZ wyniesie: ██████████ PLN brutto, natomiast według danych z obwieszczenia MZ wyniesie: 7,89 mln PLN brutto.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej: ceny leku, liczby pacjentów, czy czasu leczenia.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

## 8. Piśmiennictwo

### Badania pierwotne i wtórne

- Antonina 2016 Antonia SJ, López-Martin JA, Bendell J, Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Jul;17(7):883-895. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30098-5. Epub 2016 Jun 4.
- Ready 2018 Ready N, Farago AF, de Braud F Third-Line Nivolumab Monotherapy in Recurrent SCLC: CheckMate 032., *J Thorac Oncol.* 2019 Feb;14(2):237-244. doi: 10.1016/j.jtho.2018.10.003. Epub 2018 Oct 10.
- Ready 2020 Ready NE, Ott PA, Hellmann MD Nivolumab Monotherapy and Nivolumab Plus Ipilimumab in Recurrent Small Cell Lung Cancer: Results From the CheckMate 032 Randomized Cohort., *J Thorac Oncol.* 2020 Mar;15(3):426-435. doi: 10.1016/j.jtho.2019.10.004. Epub 2019 Oct 17.

### Rekomendacje kliniczne

- ESMO 2013 Früh M., et al.: Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and *follow-up*. *Annals of Oncology* 2013; 24 (Supplement 6): vi99-vi105.
- NICE 2019 National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Lung cancer: diagnosis and management. NICE guideline. Published: 28 March 2019. [www.nice.org.uk/guidance/ng122](http://www.nice.org.uk/guidance/ng122)
- NICE 2020 National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Treating small-cell lung cancer. <http://pathways.nice.org.uk/pathways/lung-cancer> NICE Pathway last updated: 21 January 2020
- PTOK 2019 Krzakowski M., Jassem J., Antczak A., et al.: Cancer of the lung, pleura and mediastinum. *Oncol Clin Pract* 2019; 15. DOI: 10.5603/OCP.2018.0056.

### Pozostałe publikacje

- ChPL Opdivo Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 30.01.2020 r.)
- Obwieszczenie MZ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r.

## 9. Załączniki

### 9.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 26 marca 2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#35	Search (((((((metastat*[Title/Abstract] OR advanced*[Title/Abstract]) AND (((((((smallcell[Title/Abstract] OR small cell[Title/Abstract] OR small-cell[Title/Abstract] OR Oat Cell[Title/Abstract] OR Oat-Cell[Title/Abstract] OR OatCell[Title/Abstract]) AND (((((((neoplasm*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract] OR carcinoma*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract]) OR "Neoplasms"[Mesh]) AND (("Lung"[Mesh] OR lung*[Title/Abstract])) OR "Small Cell Lung Carcinoma"[Mesh])) AND (((((((BMS-936558[Title/Abstract] OR BMS 936558[Title/Abstract] OR BMS936558[Title/Abstract]) OR (((MDX-1106[Title/Abstract] OR MDX 1106[Title/Abstract] OR MDX1106[Title/Abstract]) OR (((ONO-4538[Title/Abstract] OR ONO 4538[Title/Abstract] OR ONO4538[Title/Abstract]) OR Nivolumab[Title/Abstract] OR opdivo[Title/Abstract]) OR "Nivolumab"[Mesh])) AND (((((((guideline*[Title/Abstract] OR (Guidance*[Title/Abstract]) OR (recommendation*[Title/Abstract]) OR (standard*[Title/Abstract]) OR (consensus*[Title/Abstract])) OR (((("Health Planning Guidelines"[Mesh] OR ("Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Guideline"[Publication Type] OR "standards"[Subheading]) OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[Publication Type])) OR (((("Evidence-Based Medicine"[Mesh] OR (Evidence-Based[Title/Abstract]) OR (Evidence Based[Title/Abstract]) OR (EvidenceBased[Title/Abstract])) OR (((((((study*[Title/Abstract] OR (trial*[Title/Abstract]) OR (trail*[Title/Abstract]) OR (experiment*[Title/Abstract])) AND (((control[Title/Abstract] OR (random*[Title/Abstract]) OR (blind*[Title/Abstract]) OR (mask*[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial"[Publication Type])) OR (((("Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR (Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR (Meta Analysis[Title/Abstract]) OR (MetaAnalysis[Title/Abstract])) OR (((systematic*[Title/Abstract]) AND (review*[Title/Abstract])) OR ("Review"[Publication Type]))	367
#34	Search (((((((metastat*[Title/Abstract] OR advanced*[Title/Abstract]) AND (((((((smallcell[Title/Abstract] OR small cell[Title/Abstract] OR small-cell[Title/Abstract] OR Oat Cell[Title/Abstract] OR Oat-Cell[Title/Abstract] OR OatCell[Title/Abstract]) AND (((((((neoplasm*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract] OR carcinoma*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract]) OR "Neoplasms"[Mesh]) AND (("Lung"[Mesh] OR lung*[Title/Abstract])) OR "Small Cell Lung Carcinoma"[Mesh])) AND (((((((BMS-936558[Title/Abstract] OR BMS 936558[Title/Abstract] OR BMS936558[Title/Abstract]) OR (((MDX-1106[Title/Abstract] OR MDX 1106[Title/Abstract] OR MDX1106[Title/Abstract]) OR (((ONO-4538[Title/Abstract] OR ONO 4538[Title/Abstract] OR ONO4538[Title/Abstract]) OR Nivolumab[Title/Abstract] OR opdivo[Title/Abstract]) OR "Nivolumab"[Mesh]	685
#33	Search (((((((metastat*[Title/Abstract] OR advanced*[Title/Abstract]) AND (((((((smallcell[Title/Abstract] OR small cell[Title/Abstract] OR small-cell[Title/Abstract] OR Oat Cell[Title/Abstract] OR Oat-Cell[Title/Abstract] OR OatCell[Title/Abstract]) AND (((((((neoplasm*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract] OR carcinoma*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract]) OR "Neoplasms"[Mesh]) AND (("Lung"[Mesh] OR lung*[Title/Abstract])) OR "Small Cell Lung Carcinoma"[Mesh]	22464
#32	Search (metastat*[Title/Abstract] OR advanced*[Title/Abstract]	606147
#31	Search (((((((((((guideline*[Title/Abstract]) OR (Guidance*[Title/Abstract]) OR (recommendation*[Title/Abstract]) OR (standard*[Title/Abstract]) OR (consensus*[Title/Abstract])) OR (((("Health Planning Guidelines"[Mesh] OR ("Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Guideline"[Publication Type] OR "standards"[Subheading]) OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[Publication Type])) OR (((("Evidence-Based Medicine"[Mesh] OR (Evidence-Based[Title/Abstract]) OR (Evidence Based[Title/Abstract]) OR (EvidenceBased[Title/Abstract])) OR (((((((study*[Title/Abstract] OR (trial*[Title/Abstract]) OR (trail*[Title/Abstract]) OR (experiment*[Title/Abstract])) AND (((control[Title/Abstract] OR (random*[Title/Abstract]) OR (blind*[Title/Abstract]) OR (mask*[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial"[Publication Type])) OR (((("Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR (Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR (Meta Analysis[Title/Abstract]) OR (MetaAnalysis[Title/Abstract])) OR (((systematic*[Title/Abstract]) AND (review*[Title/Abstract])) OR ("Review"[Publication Type]))	6790695
#29	Search (((((((smallcell[Title/Abstract] OR small cell[Title/Abstract] OR small-cell[Title/Abstract] OR Oat Cell[Title/Abstract] OR Oat-Cell[Title/Abstract] OR OatCell[Title/Abstract]) AND (((((((neoplasm*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract] OR carcinoma*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract]) OR "Neoplasms"[Mesh]) AND (("Lung"[Mesh] OR lung*[Title/Abstract])) OR "Small Cell Lung Carcinoma"[Mesh]	78203

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#28	Search (((((((smallcell[Title/Abstract] OR small cell[Title/Abstract] OR small-cell[Title/Abstract] OR Oat Cell[Title/Abstract] OR Oat-Cell[Title/Abstract] OR OatCell[Title/Abstract])) AND (((((((neoplasm*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract] OR carcinoma*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract])) OR "Neoplasms"[Mesh])) AND ("Lung"[Mesh] OR lung*[Title/Abstract])))))))	77446
#27	Search (((((((smallcell[Title/Abstract] OR small cell[Title/Abstract] OR small-cell[Title/Abstract] OR Oat Cell[Title/Abstract] OR Oat-Cell[Title/Abstract] OR OatCell[Title/Abstract] OR OatCell[Title/Abstract])) AND (((((((neoplasm*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract] OR carcinoma*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract])) OR "Neoplasms"[Mesh])) AND ("Lung"[Mesh] OR lung*[Title/Abstract])))))))	85264
#26	Search (((((((neoplasm*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract] OR carcinoma*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract])) OR "Neoplasms"[Mesh])) AND ("Lung"[Mesh] OR lung*[Title/Abstract]))))	305287
#25	Search (((((((neoplasm*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract] OR carcinoma*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR "Neoplasms"[Mesh] OR "Neoplasms"[Mesh])) AND ("Lung"[Mesh] OR lung*[Title/Abstract]))))	4119556
#24	Search (((neoplasm*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract] OR carcinoma*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR "Neoplasms"[Mesh])) AND ("Lung"[Mesh] OR lung*[Title/Abstract]))	2953007
#23	Search "Neoplasms"[Mesh]	3298541
#20	Search ("Lung"[Mesh] OR lung*[Title/Abstract])	766859
#19	Search lung*[Title/Abstract]	662305
#17	Search "Lung"[Mesh]	269910
#14	Search "Small Cell Lung Carcinoma"[Mesh]	3876
#9	Search (((((((BMS-936558[Title/Abstract] OR BMS 936558[Title/Abstract] OR BMS936558[Title/Abstract])) OR ((MDX-1106[Title/Abstract] OR MDX 1106[Title/Abstract] OR MDX1106[Title/Abstract])) OR ((ONO-4538[Title/Abstract] OR ONO 4538[Title/Abstract] OR ONO4538[Title/Abstract])) OR Nivolumab[Title/Abstract] OR opdivo[Title/Abstract] OR "Nivolumab"[Mesh]))))	4622
#8	Search (((((((BMS-936558[Title/Abstract] OR BMS 936558[Title/Abstract] OR BMS936558[Title/Abstract])) OR ((MDX-1106[Title/Abstract] OR MDX 1106[Title/Abstract] OR MDX1106[Title/Abstract])) OR ((ONO-4538[Title/Abstract] OR ONO 4538[Title/Abstract] OR ONO4538[Title/Abstract])) OR Nivolumab[Title/Abstract] OR opdivo[Title/Abstract] OR "Nivolumab"[Mesh]))))	4180
#7	Search ((BMS-936558[Title/Abstract] OR BMS 936558[Title/Abstract] OR BMS936558[Title/Abstract]))	24
#6	Search ((MDX-1106[Title/Abstract] OR MDX 1106[Title/Abstract] OR MDX1106[Title/Abstract]))	6
#5	Search ((ONO-4538[Title/Abstract] OR ONO 4538[Title/Abstract] OR ONO4538[Title/Abstract]))	16
#4	Search Nivolumab[Title/Abstract]	4164
#3	Search opdivo[Title/Abstract]	62
#2	Search "Nivolumab"[Mesh]	2112

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 26 marca 2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
2	nivolumab.ab,kw,ti.	9857
3	opdivo.ab,kw,ti.	113
4	bms 936558.ab,kw,ti.	143
5	bms936558.ab,kw,ti.	0
6	cmab 819.ab,kw,ti.	0
7	cmab819.ab,kw,ti.	0
8	mdx 1106.ab,kw,ti.	33
9	mdx1106.ab,kw,ti.	3
10	ono 4538.ab,kw,ti.	118
11	ono4538.ab,kw,ti.	2
12	2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	9926
13	1 or 12	16449

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
14	exp small cell lung cancer/	9308
15	exp lung/	253382
16	"lung*".ab,kw,ti.	830062
17	15 or 16	875522
18	exp malignant neoplasm/	3056354
19	"cancer*".ab,kw,ti.	2368664
20	"neoplasm*".ab,kw,ti.	239489
21	"carcinoma*".ab,kw,ti.	775925
22	"tumor*".ab,kw,ti.	1756761
23	19 or 20 or 21 or 22	3571886
24	18 or 23	4307655
25	17 and 24	404153
26	smallcell.ab,kw,ti.	334
27	small cell.ab,kw,ti.	127713
28	Oat Cell.ab,kw,ti.	433
29	OatCell.ab,kw,ti.	5
30	26 or 27 or 28 or 29	128071
31	25 and 30	119336
32	"metastat*".ab,kw,ti.	327674
33	"advanced*".ab,kw,ti.	589823
34	32 or 33	861745
35	14 or 31	121808
36	34 and 35	40075
37	13 and 36	2271
38	exp "systematic review"/	237227
39	(systematic* and review*).ti,ab,kw.	265871
40	exp meta analysis/	183038
41	(metaanalysis or meta-analysis or meta analysis).ti,ab,kw.	194554
42	40 or 41	245716
43	exp randomized controlled trial/ or exp controlled clinical trial/	765829
44	(random* or mask* or blind* or control*).ti,ab,kw.	5492616
45	(trial or study or experiment).ti,ab,kw.	9930847
46	44 and 45	3080463
47	43 or 46	3337832
48	38 or 39 or 42 or 47	3666408
49	37 and 48	601
50	limit 49 to human	585



**Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 26 marca 2020 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Nivolumab] explode all trees	372
2	(Nivolumab):ti,ab,kw OR (opdivo):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1499
3	(bms 936558):ti,ab,kw OR (bms936558):ti,ab,kw OR (cmab 819):ti,ab,kw OR (cmab819):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	121
4	(mdx 1106):ti,ab,kw OR (mdx1106):ti,ab,kw OR (ono 4538):ti,ab,kw OR (ono4538):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	74
5	#2 OR #3 OR #4	1508
6	#5 OR #1	1508
7	MeSH descriptor: [Small Cell Lung Carcinoma] explode all trees	355
8	MeSH descriptor: [Lung] explode all trees	4078
9	(lung*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	66860
10	#9 OR #8	67605
11	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	76182
12	(cancer*):ti,ab,kw OR (tumor*):ti,ab,kw OR (carcinoma*):ti,ab,kw OR (neoplasm*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	194817
13	#11 OR #12	204249
14	#10 AND #10	67605
15	(smallcell):ti,ab,kw OR (small cell):ti,ab,kw OR (Oat Cell):ti,ab,kw OR (OatCell):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	20906
16	#15 AND #14	15105
17	#7 OR #16	15105
18	(metastat*):ti,ab,kw OR (advanced):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	78417
19	#17 AND #18	7632
20	#19 AND #6	298