



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Opdivo (niwolumab)
we wskazaniu:
rak gruczołowy płuca w IV stadium zaawansowania
(T4N2M1) – leczenie podtrzymujące (ICD-10: C34)

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

Nr: OT.422.121.2020

Data ukończenia: 14 października 2020

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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 z późn. zm.) 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 przedsiębiorców Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG 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 z późn. zm.) 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: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

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 z późn. zm.) 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

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATEZ	atezolizumab
CI	Przedział ufności
DOC	docetaksel
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
HR	Hazard względny (ang. hazard ratio)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944 z późn. zm.)
m.c.	Masa ciała
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NIVO	niwolumab
OS	Przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PEMBR	pembrolizumab
p.c.	Powierzchnia ciała
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression free survival)
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RPA	rekomendacja Prezesa Agencji
SRP	stanowisko Rady Przejrzystości
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	4
1. Podsumowanie	5
2. Problem decyzyjny	13
2.1. Problem zdrowotny.....	17
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	17
2.3. Oceniana technologia.....	18
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	19
3.1. Przegląd Agencji	19
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	19
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	19
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	22
3.2. Dodatkowe informacje.....	45
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	45
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....	46
6. Konkurencyjność cenowa	48
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	49
8. Piśmiennictwo	50
9. Załączniki.....	52
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji.....	52

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 16.09.2020 r., znak PLD.4530.2612.2020.AK (data wpływu do Agencji 17.09.2020 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 infuzji, fiolka à 10 mg/ml, we wskazaniu: rak gruczołowy płuca w IV stadium zaawansowania (T4N2M1) – leczenie podtrzymujące (ICD-10: C34), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Jednocześnie we wniosku dołączonym do przedmiotowego zlecenia zawarto następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

- Wniosek dotyczy raka gruczołowego płuca prawego z przerzutami do węzłów chłonnych śródpiersia i opłucnej;
- Dotychczasowe leczenie: chth pemetreksed + cisplatyna, następnie pemetreksed w monoterapii (łącznie 12 cykli od 06.06.2017), od 09.01.2018 do 29.04.2019 31x niwolumab – terapia w USA, z uzyskaniem całkowitej regresji nowotworu w płucu;
- Pacjentka otrzymała 2 zgody na leczenie niwolumabem w dawce 40 mg w ramach RDTL – wnioskowany koszt terapii niwolumabem w dawce 40 mg nie przekraczał ¼ wartości PKB (przypis analityka: brak uzasadnienia o zwiększeniu dawki);
- W dotychczasowym leczeniu niwolumabem stan pacjentki dobry, bez odchyień w badaniach laboratoryjnych, bez efektów ubocznych leczenia.

Wniosek opiniowany był przez Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie chorób płuc w dniu 29.07.2020 r. i uzyskał jego akceptację.

W 2017 roku w Agencji oceniano niniejszy produkt leczniczy we wskazaniu zbliżonym do wnioskowanego (AWA OT.4351.2.2017 w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 – C34)”. Zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji uznali za niezasadne finansowanie niwolumabu we wnioskowanym wskazaniu.

[Źródło: SRP 33/2017; 34/2017, RPA 23/2017].

Jednocześnie zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 24.08.2020 r. dotyczącego wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01 września 2020 r. (Dz. U. MZ z 2020 r, poz. 60) produkt leczniczy Opdivo obecnie jest refundowany w 5 programach lekowych, w tym od września 2020 r. w zmienionym programie lekowym B.6 dotyczącym leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34). Zgodnie z programem lekowym B.6 (dot. leczenia niwolumabem):

- Kryteria kwalifikowania chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia drugiej linii (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu) z zastosowaniem **niwolumabu** w raku płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym (niezależnie od stopnia ekspresji PDL1) oraz atezolizumabu w raku płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym (niezależnie od stopnia ekspresji PDL1)
 - Rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym;
 - Wykluczenie mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK w przypadku raka gruczołowego, wielkomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu;
 - Zaawansowanie miejscowe (stopień III - z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV);
 - Obecność zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1 lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;

- Nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu;
- Wiek powyżej 18. roku życia;
- Sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;
- Wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu bez możliwości kontroli za pomocą właściwego leczenia;
- Nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy w trakcie wyłącznej suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa;
- Czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;
- Czynność nerek umożliwiającą leczenie (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy);
- Czynność wątroby umożliwiającą leczenie:
 - stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,
 - aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy;
- Nieobecność przeciwwskazań do stosowania niwolumabu lub atezolizumabu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;
- Wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz leków ukierunkowanych molekularnie;
- Ustąpienie lub zmniejszenie do 1. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem (wyjątek: utrata włosów);
- Wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym.
- Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.
- Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z zasadami terapii określonymi w punktach 7.2.1., 7.2.2., 7.2.3. oraz z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w punkcie 8.
 - 7.2.1. Stosowanie pembrolizumabu (I linia leczenia), **niwolumabu (II linia leczenia)** lub atezolizumabu (II linia leczenia) jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych. Podczas stosowania w/w leków możliwe jest okresowe przerwanie leczenia w przypadkach wystąpienia:
 - zapalenia płuc w stopniu 2. lub większym;
 - biegunki lub objawów zapalenia jelita grubego w stopniu 2. lub większym;
 - aktywności transaminaz większej niż 3-krotna i mniejszej niż 5-krotna wartość górnej granicy normy lub stężenia bilirubiny całkowitej większej niż 1,5-krotna i mniejszej niż 3-krotna wartość górnej granicy normy;
 - stężenia kreatyniny większego niż 1,5-krotna i mniejszego niż 6-krotna wartość górnej granicy normy lub zwiększenia powyżej 1,5-krotności wartości stwierdzonej przed leczeniem;
 - innych niepożądanych działań w stopniu 3. lub większym;
 - 7.2.2 W czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):
 - przed leczeniem - nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku;
 - w czasie leczenia - co 3 miesiące (ważność badania - 14 dni);
 - Badania obrazowe obejmują ocenę według kryteriów RECIST 1.1.:
 - zmiany pierwotnej - badanie tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza (jeżeli pierwotny guz płuca nie istnieje w przypadku stanu po resekcji miąższu płuca lub rozpoznania nowotworu płuca bez ustalenia ogniska pierwotnego, to konieczne jest wykazanie w badaniach obrazowych przerzutowych zmian mierzalnych lub policzalnych zmian niemierzalnych);
 - zmian przerzutowych - badanie TK lub inne badania obrazowe (np. ultrasonografia - USG, magnetyczny rezonans - MR, scyntygrafia kości i inne), przy czym badania obrazowe podczas leczenia powinny obejmować ocenę zmian stwierdzonych przed rozpoczęciem leczenia.
- 8. Kryteria wyłączenia z programu:

- Wystąpienie progresji choroby potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub/i obrazowym ocenionej według kryteriów skali RECIST 1.1.:
 - powiększenie się istniejących zmian o przynajmniej 20%, lub
 - pojawienie się przynajmniej jednej nowej zmiany z wyjątkiem chorych z progresją w obrębie OUN leczonych kryzotynibem albo alektynibem albo cerytynibem albo brygatynibem, u których dopuszcza się kontynuowanie leczenia w skojarzeniu z radioterapią OUN (wówczas w okresie 3 dni przed oraz podczas radioterapii OUN konieczność przerwania leczenia kryzotynibem lub alektynibem lub cerytynibem lub brygatynibem);
- Pogorszenie (istotne klinicznie) stanu chorego w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;
- Wystąpienie klinicznie istotnej toksyczności leczenia lub wystąpienie przynajmniej jednego działania niepożądanego będącego zagrożeniem życia według kryteriów klasyfikacji CTC-AE w wersji 4.03. (ang. common terminology criteria for adverse events - version 4.03.);
- Wystąpienie nawracającej lub nieakceptowalnej toksyczności leczenia w stopniu 3. lub 4. według kryteriów klasyfikacji CTC-AE w wersji 4.03. (wznowienie leczenia możliwe po ustąpieniu objawów toksyczności lub zmniejszeniu nasilenia do stopnia 1. lub 2. według kryteriów klasyfikacji CTC-AE w wersji 4.03.);
- Wystąpienie nadwrażliwości na lek lub na substancję pomocniczą;
- Wystąpienie autoimmunologicznego zapalenia narządowego o nasileniu w stopniach wyższych niż wymienione w punkcie 7.2.1. podczas stosowania inhibitorów PD1 lub PDL1;
- Obniżenie sprawności do stopnia 3-4 według kryteriów WHO lub ECOG;
- Przerwanie stosowania inhibitorów EGFR i ALK oraz ROS1 dłuższe niż 3 tygodnie wskutek wystąpienia niepożądanych działań leczenia;
- Pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;
- Wycofanie zgody na udział w programie (rezygnacja chorego).

Problem zdrowotny

Terminem raka płuca (ICD-10: C34) określa się raka tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) i mięszu płucnego (pęcherzyków płucnych). Pierwotne nowotwory płuca ze względu na postaci morfologiczne, cechy biologiczne, przebieg kliniczny i sposoby leczenia dzieli się na:

- raki niedrobnokomórkowe (NDRP) –grupa nowotworów płuca rozpoznawana u 80-85% przypadków,
- raki drobnokomórkowe –nowotwory płuca rozpoznawane w 15% przypadków,
- rzadkie nowotwory płuca –rozpoznawane w <5% przypadków.

Raki niedrobnokomórkowe rozwijają się wolniej i charakteryzują się ograniczoną chemiowrażliwością.

Bardziej szczegółowy podział raka płuca obejmuje następujące podtypy:

- rak gruczołowy (45% —wzrost częstości w ostatnim okresie; występuje częściej w obwodowych częściach płuca);
- rak płaskonabłonkowy (30%);
- rak drobnokomórkowy (15%);
- rak wielkokomórkowy (10%).

Rak płuca stanowi ok. 95% wszystkich pierwotnych nowotworów płuca i jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. Średnia wieku zachorowania wynosi ok. 60 lat. Niedrobnokomórkowe raki płuca występują u około 80-85% chorych na raka płuca. PTOK podaje, że rak gruczołowy to najczęściej występujący typ histologiczny raka płuca, rozpoznaje się go u 45% chorych na raka płuca.

W Polsce rak płuca stanowi ok. 20% wszystkich nowotworów u mężczyzn i 10% u kobiet oraz jest przyczyną 30% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 17% u kobiet.

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 przeżycia ponad 2-letnie należą do rzadkości.**

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Skutkiem następstw ocenianej choroby jest: przedwczesny zgon i obniżenie jakości życia [PTOK 2019].

Efektywność kliniczna i praktyczna

Do niniejszego opracowania włączono następujące badania:

- badanie CheckMate 057 (publikacja: *Borghaei 2015, Horn 2017 i Reck 2018*) – badanie RCT,
- *Weis 2019* - badanie retrospektywne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania niwolumabu, pembrolizumabu i atezolizumabu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca,
- *Calpe-Armero 2017* - obserwacyjne, retrospektywne badanie kohortowe porównujące skuteczność stosowania docetakselu z niwolumabem, stosowanych jako druga linia leczenia u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca,
- 2 metaanalizy sieciowe badań RCT: *Armoiry 2018 i Crequit 2017*.

Skuteczność kliniczna

❖ *Badanie CheckMate 057*

Przeżycie całkowite – minimalny okres obserwacji 13,2 mies. (publikacja Borghaei 2015)

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.).

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).

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].

Przeżycie całkowite – minimalny okres obserwacji 17,2 mies. (publikacja Borghaei 2015)

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.).

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

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).

Przeżycie całkowite – minimalny okres obserwacji 24 mies. (publikacja Horn 2017)

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

Odsetek chorych, którzy przeżyli 24 mies. był wyższy w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu i wyniósł odpowiednio 29% oraz 16%.

Przeżycie wolne od progresji – minimalny okres obserwacji 13,2 mies. (publikacja Borghaei 2015)

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.).

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).

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).

Przeżycie wolne od progresji – minimalny okres obserwacji 24 mies. (publikacja Horn 2017)

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.).

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%.

Obiektywna odpowiedź na leczenie – min. okres obserwacji 13,2 mies. (publikacja Borghaei 2015)

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 (19 % vs 12 %, p=0,02).

Chorobę stabilną raportowano rzadziej w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu (25% vs 42%).

Progresja choroby występowała częściej w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu (44% vs 29%).

Dodatkowo w publikacji *Horn 2017* zawarto informację, że odsetki odpowiedzi na leczenie nie zmieniły się i były wyższe w grupie niwolumabu vs docetakselu. Ponadto, 34% pacjentów z niepłaskonabłonkowym rakiem płuca miało odpowiedzi na leczenie trwające po minimum 2 lata obserwacji, natomiast żaden z pacjentów w grupie docetakselu nie wykazał ciągłej odpowiedzi na leczenie.

Jednocześnie mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była dłuższa w grupie niwolumabu vs docetakselu (17,2 m-ca [95%CI: 8,4 m-ca; ne] vs 5,6 m-ca [95%CI: 4,4; 6,9 m-ca]).

Jakość życia (publikacja Reck 2018)

Jakość życia w badaniu CheckMate 057 została oceniona za pomocą kwestionariusza EQ-5D oraz LCSS. Skala LCSS

Wyższe wartości oznaczają większe obciążone objawami choroby.

W grupie NIVO wynik ASBI w 4. tygodniu znacznie się pogorszył (średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej 2,3; p=0,033); znaczącą poprawę zaobserwowano w prawie wszystkich późniejszych ocenach.

Natomiast w grupie DOC wynik ASBI znacznie pogorszył się w 9. tygodniu (średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej 3,0; p=0,018); następnie do 54 tygodnia wyniki ASBI pozostawały wyższe niż wyjściowe, z wyjątkiem 36 tygodnia, ale zmiany te nie były istotne statystycznie i były niższe niż MID, co sugeruje stabilne objawy.

W grupie NIVO wyniki w skali LCSS 3-IGI znacząco pogorszyły się w 4. tygodniu (średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej 10,6; p=0,005), ale średnia zmiana nie przekroczyła MID. W późniejszych ocenach nastąpiła znaczna poprawa jakości życia pacjentów.

W grupie DOC wyniki nie były ani statystycznie ani klinicznie istotne

Ponadto, różnice w średnich zmianach w wynikach 3-IGI w stosunku do wartości wyjściowych przemawiają na korzyść NIVO vs DOC od 12 tygodnia, z istotnymi różnicami w późniejszych ocenach.

Nie zaobserwowano żadnych istotnych zmian w wynikach kwestionariusza EQ-5D UI w stosunku do wartości wyjściowych w żadnej z grup leczenia, z wyjątkiem istotnego pogorszenia w 4. tygodniu w grupie NIVO (średnia zmiana od wartości wyjściowej -0,050; p=0,008).

W grupie NIVO wystąpiło znaczące pogorszenie w 4. tygodniu wg EQ-5D VAS (średnia zmiana od wartości wyjściowej -2,9; p=0,035); znaczącą poprawę, przekraczającą MID (siedem punktów), zaobserwowano w późniejszych ocenach.

W grupie DOC zmiany wyników EQ-5D VAS w stosunku do wartości wyjściowych nie były istotne i nie przekraczały wartości średniej, z wyjątkiem 54. tygodnia; nie było istotnych różnic między ramionami leczenia z EQ-5D UI lub VAS.

Model efektów mieszanych dla powtarzanych pomiarów

Analiza wykazała, że pacjenci z ramienia NIVO doświadczyli znacznej poprawy w stosunku do wartości wyjściowych w zakresie zmęczenia LCSS, kaszlu, 3-IGI i dwóch jego składników (wpływu na poziom aktywności i HRQoL) oraz EQ-5D VAS.

Pacjenci w ramieniu z DOC mieli istotne pogorszenie ASBI, zmęczenia, duszności, 3-IGI i HRQoL.

Żadna zmiana w stosunku do wartości wyjściowej nie przekroczyła MID w żadnej grupie leczenia. Wystąpiły istotne różnice między ramionami na korzyść niwolumabu w ASBI, zmęczeniu, duszności, bólu, 3-IGI i dwóch jego poszczególnych składnikach (wpływ na poziom aktywności i HRQoL) oraz w skali EQ-5D VAS.

Czas do pierwszego pogorszenia stanu związanego z chorobą

Pogorszenie związane z chorobą było istotnie opóźnione w przypadku niwolumabu w porównaniu z docetakselem na podstawie LCSS ASBI (HR=0,65 [95%CI: 0,49-0,85], p=0,002) i 3-IGI (HR=0,63 [95%CI: 0,48-0,82], p<0,001). Pogorszenie wskaźnika użyteczności (UI) w EQ-5D było wolniejsze w przypadku niwolumabu niż docetakselu (HT=0,90 [95%CI: 0,69-1,17], p=0,424).

Powiązane z chorobą pogorszenie było istotnie opóźnione w przypadku niwolumabu w porównaniu z docetakselem na podstawie EQ-5D VAS (HR=0,76 [95%CI: 0,59-0,98], p=0,032).

Współczynniki ryzyka faworyzowały niwolumab nad docetakselem w odniesieniu do czasu do pierwszego pogorszenia związanego z chorobą dla wszystkich pomiarów LCSS i EQ-5D. Różnice między ramionami były istotne dla wszystkich pomiarów z wyjątkiem utraty apetytu, bólu i UI EQ-5D.

❖ *Metaanaliza sieciowa Armoiry 2018*

Na podstawie rankingów SUCRA dla OS, najskuteczniejsze interwencje stanowiły inhibitory punktów kontrolnych PEMBRO, ATEZO i NIVO (odpowiednio 0,94, 0,75 i 0,67), a następnie PEME (0,59), NIN+DOC (0,46), RAM+DOC (0,46) i DOC (0,15), przy czym ERLO (0,0) zajął ostatnie miejsce.

Wśród czterech leków z najwyższymi rankingami OS nie stwierdzono istotnej różnicy.

W przypadku PFS wykres sieciowy obejmował jedną zamkniętą pętlę umożliwiającą mieszane porównanie pomiędzy DOC, ERLO i PEME.

Nie było dowodów na niespójność w porównaniu mieszanym (porównania DOC, ERLO, PEME) w ramach tej pętli (p=0,07).

Rankingi SUCRA z NMA sugerują, że najskuteczniejsze interwencje to RAM+DOC (0,85) i NIN+DOC (0,83), a następnie PEMBRO (0,58) i NIVO (0,49), PEME (0,49) i DOC (0,16) oraz ERLO (0,10) jako ostatni w rankingu.

Wśród czterech leków o najwyższych rankingach PFS nie stwierdzono istotnej różnicy.

❖ *Metaanaliza sieciowa Crequit 2017*

Na podstawie rankingów SUCRA dla OS, najskuteczniejsze interwencje to: pembrolizumab (94,2), atezolizumab (88,9) oraz nivolumab (87,6).

Na podstawie rankingów SUCRA dla PFS, najskuteczniejsze interwencje to: erlotinib+cabozantinib (89,8), cabozantinib (88,7) i docetaxel+vandetanib (74,2).

Skuteczność praktyczna

❖ *Weis 2019*

Obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. objective response rate, ORR)

Obiektywna odpowiedź na leczenie była podobna pomiędzy porównywanymi grupami, NIVO vs ATEZ (14,8% vs 13,9%; p=0,897). Żaden z pacjentów nie osiągnął całkowitej odpowiedzi na leczenie. Spośród pacjentów, którzy osiągnęli obiektywną odpowiedź na leczenie, mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 5,1 miesiąca w grupie NIVO i 6,7 miesiąca w grupie ATEZ.

Przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS)

Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 8,4 miesiąca [95%CI: 6,3; 11,2] w grupie NIVO, oraz 6,5 miesiąca [95%CI: 4,7; n.o.] w grupie ATEZ (HR=0,84 [0,50; 1,40], p=NS).

Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS)

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 2,2 miesiąca [95%CI: 1,7; 2,8] w grupie NIVO oraz 2,0 miesiąca [95%CI: 1,8; 2,7] w grupie ATEZ (HR=0,96 [95%CI: 0,63; 1,46]).

❖ *Calpe-Armero 2017**Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS)*

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 84 dni [95%CI: 39; 300] w grupie pacjentów leczonych NIVO oraz 61 dni [95%CI: 48; 76] w grupie pacjentów leczonych DOC.

Ryzyko progresji choroby w grupie przyjmującej NIVO było 60% niższe w porównaniu do grupy przyjmującej DOC (HR=0,40 [95%CI: 0,16; 0,97]; p=0,043).

Przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS)

Mediana przeżycia całkowitego w grupie pacjentów przyjmujących DOC wyniosła 129 dni [95%CI: 106; 300]. Dla grupy przyjmującej NIVO mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta (tzn. kalkulacja nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na to, że na koniec okresu obserwacji więcej niż 50% pacjentów w tej grupie pozostawało żywych).

Różnica ryzyka nie była istotna statystycznie (HR=0,55 [95%CI: 0,20; 1,51]; p=0,244). Nie mniej jednak zaobserwowano korzystną tendencję w grupie pacjentów leczonych NIVO.

Bezpieczeństwo❖ *Weis 2019*

Podczas immunoterapii, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 70,4% pacjentów w grupie NIVO oraz u 65,1% pacjentów w grupie ATEZ. Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do zgonu, nie mniej jednak 19,8% pacjentów w grupie NIVO oraz 14,0% pacjentów w grupie ATEZ doświadczyło zdarzenia niepożądanego, które doprowadziło do dyskontynuacji leczenia.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były:

- zmęczenie (w grupie przyjmującej NIVO – 38,3%, a w grupie przyjmującej ATEZ – 37,2%),
- wysypka (w grupie przyjmującej NIVO – 11,1%, a w grupie przyjmującej ATEZ – 9,3%),
- biegunka (w grupie przyjmującej NIVO – 9,9%, a w grupie przyjmującej ATEZ – 7,0%),
- nudności (w grupie przyjmującej NIVO – 8,6%, a w grupie przyjmującej ATEZ – 7,0%),
- utrata masy ciała (w grupie przyjmującej NIVO – 4,9%, a w grupie przyjmującej ATEZ – 9,3%),
- ból stawów (w grupie przyjmującej NIVO – 14,8%, a w grupie przyjmującej ATEZ – 4,6%).

❖ *Calpe-Armero 2017*

W badaniu Calpe-Armero 2017 nie oceniano bezpieczeństwa.

Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w rozważanym wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna

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.

Zgodnie ze wskazaniem zawartym we wniosku MZ, tj. rak gruczołowy płuca w IV stadium zaawansowania (T4N2M1) – **leczenie podtrzymujące** (ICD-10: C34), leczenie pacjenta należałoby kontynuować niwolumabem, gdyż zapis „leczenie podtrzymujące” determinuje zastosowanie wyłącznie niwolumabu jako kontynuacji leczenia i uniemożliwia rozpatrywanie innych substancji jako komparatora.

W związku z powyższym uznano, że brak jest komparatora dla ocenianej technologii.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcznej terapii wynosi: ██████ zł brutto. Koszt ten jest ██████ wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące dawkowania niwolumabu, gdyż jest ono uzależnione od masy ciała pacjenta.

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

W oparciu o dane pochodzące z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) przedstawione w rozdziale 2.1 niniejszego opracowania jak również pochodzące z AWA dotyczącej leku Opdivo w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu¹, można założyć, że populacja pacjentów kwalifikujących się do leczenia niwolumabem w II linii może wynieść ok. ██████.

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u ██████ przez 3 mies. okres terapii wyniesie: ok. ██████.

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.

Uwagi dodatkowe

Bez uwag.

¹ AWA OT.4351.2.2017 Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 - C 34), data ukończenia: 31.03.2017 r.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 16.09.2020 r., znak PLD.4530.2612.2020.AK (data wpływu do Agencji 17.09.2020 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 infuzji, fiolka à 10 mg/ml, we wskazaniu: rak gruczołowy płuca w IV stadium zaawansowania (T4N2M1) – leczenie podtrzymujące (ICD-10: C34), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Jednocześnie we wniosku dołączonym do przedmiotowego zlecenia zawarto następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

- Wniosek dotyczy raka gruczołowego płuca prawego z przerzutami do węzłów chłonnych śródpiersia i opłucnej;
- Dotychczasowe leczenie: chth pemetreksed + cisplatyna, następnie pemetreksed w monoterapii (łącznie 12 cykli od 06.06.2017), od 09.01.2018 do 29.04.2019 31x niwolumab – terapia w USA, z uzyskaniem całkowitej regresji nowotworu w płucu;
- Pacjentka otrzymała 2 zgody na leczenie niwolumabem w dawce 40 mg w ramach RDTL – wnioskowany koszt terapii niwolumabem w dawce 40 mg nie przekraczał ¼ wartości PKB (przypis analityka: brak uzasadnienia o zwiększeniu dawki);
- W dotychczasowym leczeniu niwolumabem stan pacjentki dobry, bez odchyłeń w badaniach laboratoryjnych, bez efektów ubocznych leczenia.

Wniosek opiniowany był przez Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie chorób płuc w dniu 29.07.2020 r. i uzyskał jego akceptację.

W 2017 roku w Agencji oceniano niniejszy produkt leczniczy we wskazaniu zbliżonym do wnioskowanego (AWA OT.4351.2.2017 w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 – C34)”. Zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji uznali za niezasadne finansowanie niwolumabu we wnioskowanym wskazaniu.

[Źródło: SRP 33/2017; 34/2017, RPA 23/2017].

Jednocześnie zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 24.08.2020 r. dotyczącego wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01 września 2020 r. (Dz. U. MZ z 2020 r, poz. 60) produkt leczniczy Opdivo obecnie jest refundowany w 5 programach lekowych, w tym od września 2020 r. w zmienionym programie lekowym B.6 dotyczącym leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34). Zgodnie z programem lekowym B.6 (dot. leczenia niwolumabem):

- Kryteria kwalifikowania chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia drugiej linii (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu) z zastosowaniem **niwolumabu** w raku płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym (niezależnie od stopnia ekspresji PDL1) oraz atezolizumabu w raku płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym (niezależnie od stopnia ekspresji PDL1)
 - Rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym;
 - Wykluczenie mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK w przypadku raka gruczołowego, wielkomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu;
 - Zaawansowanie miejscowe (stpień III - z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stpień IV);
 - Obecność zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1 lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;
 - Nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych

- i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu;
- Wiek powyżej 18. roku życia;
 - Sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;
 - Wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu bez możliwości kontroli za pomocą właściwego leczenia;
 - Nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy w trakcie wyłącznej suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa;
 - Czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;
 - Czynność nerek umożliwiającą leczenie (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy);
 - Czynność wątroby umożliwiającą leczenie:
 - stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,
 - aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy;
 - Nieobecność przeciwwskazań do stosowania niwolumabu lub atezolizumabu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;
 - Wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz leków ukierunkowanych molekularnie;
 - Ustąpienie lub zmniejszenie do 1. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem (wyjątek: utrata włosów);
 - Wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym.
- Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.
 - Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z zasadami terapii określonymi w punktach 7.2.1., 7.2.2., 7.2.3. oraz z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w punkcie 8.
 - 7.2.1. Stosowanie pembrolizumabu (I linia leczenia), **niwolumabu (II linia leczenia)** lub atezolizumabu (II linia leczenia) jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych. Podczas stosowania w/w leków możliwe jest okresowe przerwanie leczenia w przypadkach wystąpienia:
 - zapalenia płuc w stopniu 2. lub większym;
 - biegunki lub objawów zapalenia jelita grubego w stopniu 2. lub większym;
 - aktywności transaminaz większej niż 3-krotna i mniejszej niż 5-krotna wartość górnej granicy normy lub stężenia bilirubiny całkowitej większej niż 1,5-krotna i mniejszej niż 3-krotna wartość górnej granicy normy;
 - stężenia kreatyniny większego niż 1,5-krotna i mniejszego niż 6-krotna wartość górnej granicy normy lub zwiększenia powyżej 1,5-krotności wartości stwierdzonej przed leczeniem;
 - innych niepożądanych działań w stopniu 3. lub większym;
 - 7.2.2 W czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):
 - przed leczeniem - nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku;
 - w czasie leczenia - co 3 miesiące (ważność badania - 14 dni);
 - Badania obrazowe obejmują ocenę według kryteriów RECIST 1.1.:
 - zmiany pierwotnej - badanie tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza (jeżeli pierwotny guz płuca nie istnieje w przypadku stanu po resekcji mięszu płuca lub rozpoznania nowotworu płuca bez ustalenia ogniska pierwotnego, to konieczne jest wykazanie w badaniach obrazowych przerzutowych zmian mierzalnych lub policzalnych zmian niemierzalnych);
 - zmian przerzutowych - badanie TK lub inne badania obrazowe (np. ultrasonografia - USG, magnetyczny rezonans - MR, scyntygrafia kości i inne), przy czym badania obrazowe podczas leczenia powinny obejmować ocenę zmian stwierdzonych przed rozpoczęciem leczenia.
 - 8. Kryteria wyłączenia z programu:
 - Wystąpienie progresji choroby potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub/i obrazowym ocenionej według kryteriów skali RECIST 1.1.:
 - powiększenie się istniejących zmian o przynajmniej 20%, lub

- pojawienie się przynajmniej jednej nowej zmiany z wyjątkiem chorych z progresją obrzębie OUN leczonych kryzotynibem albo alektynibem albo cerytynibem albo brygatynibem, u których dopuszcza się kontynuowanie leczenia w skojarzeniu z radioterapią OUN (wówczas w okresie 3 dni przed oraz podczas radioterapii OUN konieczność przerwania leczenia kryzotynibem lub alektynibem lub cerytynibem lub brygatynibem);
- Pogorszenie (istotne klinicznie) stanu chorego w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;
- Wystąpienie klinicznie istotnej toksyczności leczenia lub wystąpienie przynajmniej jednego działania niepożądanego będącego zagrożeniem życia według kryteriów klasyfikacji CTC-AE w wersji 4.03. (ang. common terminology criteria for adverse events - version 4.03.);
- Wystąpienie nawracającej lub nieakceptowalnej toksyczności leczenia w stopniu 3. lub 4. według kryteriów klasyfikacji CTC-AE w wersji 4.03. (wznowienie leczenia możliwe po ustąpieniu objawów toksyczności lub zmniejszeniu nasilenia do stopnia 1. lub 2. według kryteriów klasyfikacji CTC-AE w wersji 4.03.);
- Wystąpienie nadwrażliwości na lek lub na substancję pomocniczą;
- Wystąpienie autoimmunologicznego zapalenia narządowego o nasileniu w stopniach wyższych niż wymienione w punkcie 7.2.1. podczas stosowania inhibitorów PD1 lub PDL1;
- Obniżenie sprawności do stopnia 3-4 według kryteriów WHO lub ECOG;
- Przerwanie stosowania inhibitorów EGFR i ALK oraz ROS1 dłuższe niż 3 tygodnie wskutek wystąpienia niepożądanych działań leczenia;
- Pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;
- Wycofanie zgody na udział w programie (rezygnacja chorego).

Kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.6 przed 01.09.2020 r. (dot. leczenia niwolumabem):

- Kryteria kwalifikowania chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia drugiej linii (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu) z zastosowaniem niwolumabu w raku płaskonabłonkowym (niezależnie od stopnia ekspresji PDL1) oraz atezolizumabu w raku płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym (niezależnie od stopnia ekspresji PDL1).
 - Rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym w przypadku kwalifikowania do leczenia niwolumabem oraz płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym w przypadku kwalifikowania do leczenia atezolizumabem;
 - Wykluczenie mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK w przypadku raka gruczołowego, wielkomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu;
 - Zaawansowanie miejscowe (stopień III - z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV);
 - Obecność zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1 lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;
 - Nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu;
 - Wiek powyżej 18. roku życia;
 - Sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;
 - Wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu bez możliwości kontroli za pomocą właściwego leczenia;
 - Nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy w trakcie wyłącznej suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa;
 - Czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;
 - Czynność nerek umożliwiającą leczenie (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy);
 - Czynność wątroby umożliwiającą leczenie:

- stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,
- aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy;
- Nieobecność przeciwwskazań do stosowania niwolumabu lub atezolizumabu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;
- Wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz leków ukierunkowanych molekularnie;
- Ustąpienie lub zmniejszenie do 1. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem (wyjątek: utrata włosów);
- Wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym;
- Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.

2.1. Problem zdrowotny

Definicja

ICD10: C34 –Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca

Terminem raka płuca (ICD-10: C34) określa się raka tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) i mięszu płucnego (pęcherzyków płucnych). Pierwotne nowotwory płuca ze względu na postaci morfologiczne, cechy biologiczne, przebieg kliniczny i sposoby leczenia dzieli się na:

- raki niedrobnokomórkowe (NDRP) –grupa nowotworów płuca rozpoznawana u 80-85% przypadków,
- raki drobnokomórkowe –nowotwory płuca rozpoznawane w 15% przypadków,
- rzadkie nowotwory płuca –rozpoznawane w <5% przypadków.

Raki niedrobnokomórkowe rozwijają się wolniej i charakteryzują się ograniczoną chemiowrażliwością.

Bardziej szczegółowy podział raka płuca obejmuje następujące podtypy:

- rak gruczołowy (45% — wzrost częstości w ostatnim okresie; występuje częściej w obwodowych częściach płuca);
- rak płaskonabłonkowy (30%);
- rak drobnokomórkowy (15%);
- rak wielkokomórkowy (10%).

[Źródło: Opracowanie OT.422.46.2020]

Epidemiologia

Rak płuca stanowi ok. 95% wszystkich pierwotnych nowotworów płuca i jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. Średnia wieku zachorowania wynosi ok. 60 lat. Niedrobnokomórkowe raki płuca występują u około 80-85% chorych na raka płuca. PTOK podaje, że rak gruczołowy to najczęściej występujący typ histologiczny raka płuca, rozpoznaje się go u 45% chorych na raka płuca.

W Polsce rak płuca stanowi ok. 20% wszystkich nowotworów u mężczyzn i 10% u kobiet oraz jest przyczyną 30% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 17% u kobiet.

Tabela 1. Dane epidemiologiczne KRN za 2017 r. obejmujące pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C34 [KRN 2020]

Płeć	Zachorowania			Zgony		
	liczba bezwzględna	współczynnik rzeczywisty per 100 000	współczynnik standaryzowany (standaryzacja –populacja świata)per 100 000	liczba bezwzględna	współczynnik rzeczywisty per 100 000	współczynnik standaryzowany (standaryzacja –populacja świata)per 100 000
mężczyźni	13 798	74,2	41,1	15 499	83,4	45,27
kobiety	7 747	39,1	18,56	7 825	39,5	17,81

[Źródło: Opracowanie OT.422.46.2020]

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 przeżycia ponad 2-letnie należą do rzadkości.**

[Źródło: Opracowanie OT.422.27.2019]

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek

Skutkiem następstw ocenianej choroby jest: przedwczesny zgon i obniżenie jakości życia [PTOK 2019].

2.3. Oceniana technologia

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

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 10 mg/ml
Wnioskowane wskazanie	Rak gruczołowy płuca w IV stadium zaawansowania (T4N2M1) – leczenie podtrzymujące (ICD-10: C34)
Wskazania zarejestrowane	<p><i>Czerniak</i> 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) i przeżycia całkowitego (OS) dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem został stwierdzony tylko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza.</p> <p><i>Leczenie uzupełniające czerniaka</i> OPDIVO w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji.</p> <p><i>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)</i> OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych.</p> <p><i>Rak nerkowokomórkowy (ang. renal cell carcinoma, RCC)</i> OPDIVO w monoterapii jest wskazany do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych.</p> <p>OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem.</p> <p><i>Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. classical Hodgkin lymphoma, cHL)</i> OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. autologous stem cell transplant, ASCT) i leczeniu brentuksymabem z wedotyną.</p> <p><i>Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi (ang. squamous cell cancer of the head and neck, SCCHN)</i> 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><i>Rak urotelialny</i> 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>
Wnioskowane dawkowanie	240 mg co 14 dni
Droga podania	dożylnie
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące

Wnioskowane wskazanie, tj. rak gruczołowy płuca w IV stadium zaawansowania (T4N2M1) – leczenie podtrzymujące (ICD-10: C34) zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Opdivo.

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących raka gruczołowego płuca w IV stadium zaawansowania – leczenie podtrzymujące, wykonano przeszukanie w bazie informacji medycznej PubMed. Odstąpiono od zawężania populacji wyłącznie do stopnia zaawansowania T4N2M1 (określone w zleceniu), z uwagi na brak badań z tak precyzyjnie określonym stadium zaawansowania (szczegóły w poniższej tabeli). Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 02.10.2020 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)	Rak gruczołowy płuca w IV stadium zaawansowania w II linii leczenia*	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	niwolumab	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	dowolny	niezgodny z tym wskazanym w kryteriach włączenia
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	badania z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności z grupą kontrolną	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Inne	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w pełnym tekście, publikacje w języku angielskim lub polskim 	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w postaci abstraktu, publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

*W ramach przeprowadzenia wstępnej strategii wyszukiwania uwzględniającej jako hasło kluczowe wyłącznie stopień zaawansowania „T4N2M1” nie otrzymano żadnych wyników, stąd podjęto decyzję o poszerzeniu strategii o terminy odwołujące się do stopnia IV („stage IV”) oraz zaawansowania („advanced”).

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do niniejszego opracowania włączono następujące badania:

- badanie CheckMate 057 (publikacja: *Borghaei 2015, Horn 2017 i Reck 2018*) – badanie RCT,
- *Weis 2019* - badanie retrospektywne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania niwolumabu, pembrolizumabu i atezolizumabu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca,
- *Calpe-Armero 2017* - obserwacyjne, retrospektywne badanie kohortowe porównujące skuteczność stosowania docetakselu z niwolumabem, stosowanych jako druga linia leczenia u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca,
- 2 metaanalizy sieciowe badań RCT: *Armoiry 2018 i Crequit 2017*.

Tabela 4. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja
<p>CheckMate057 (publikacje: <i>Borghaei 2015, Horn 2017 i Reck 2018</i>)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Bristol-Myers Squibb</p>	<ul style="list-style-type: none"> - wieloośrodkowe, międzynarodowe, - kontrolowane, - randomizowane badanie kliniczne III fazy, - w schemacie otwartym, - zaślepienie: brak, - okres obserwacji 13,2 mies, dalsza obserwacja min. 17,2 mies – <i>Borghaei 2015</i> (min. 24,2 mies. – <i>Horn 2017</i>, jakość życia min. 22 mies.– <i>Reck 2018</i>) - hipoteza: <i>superiority</i>, - <u>interwencje:</u> Grupa NIVO: niwolumab 3 mg/kg m.c. co 2 tygodnie Grupa DOC: docetaksel 75 mg/m² pc. co 3 tygodnie 	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u></p> <ul 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) • 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 <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przebyta terapia przeciwciałami anty-PD-1, anty-PD-L1, anty-PD-L2 lub CTLA-4 • choroba autoimmunologiczna • objawowa śródmiąższowa choroba płuc • ogólnoustrojowa immunosupresja • wcześniejsze leczenie docetakselem • choroba autoimmunologiczna lub udokumentowana choroba autoimmunologiczna albo inna choroba wymagająca przyjmowania systemowych steroidów/immunosupresantów w wywiadzie. <p>•</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa NIVO: 292 pacjentów Grupa DOC: 290 pacjentów</p> <p><u>Wcześniejsze leczenie:</u> Pacjenci leczeni wcześniej chemioterapią dwulekową z udziałem pochodnych platyny</p>
<p>Weis 2019</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji (autorzy zgłosili potencjalne konflikty interesów).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Badanie retrospektywne, • jednoośrodkowe, • interwencja: <ul style="list-style-type: none"> ✓ niwolumab (NIVO) (240 mg lub 3 mg/kg m.c. co 2 tygodnie), ✓ pembrolizumab (PEMBR), ✓ atezolizumab (ATEZ) (1200 mg co 3 tygodnie), • włączani byli pacjenci leczeni pomiędzy marcem 2015 roku, a grudniem 2017 roku, <p>mediana okresu obserwacji wyniosła 7,5 miesiąca (zakres: 0,5-35,4) w grupie NIVO oraz 4,9 miesiąca (zakres: 0,6-13,5) w grupie ATEZ.</p>	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci w wieku ≥ 18 lat, • niedrobnokomórkowy rak płuca – nawrót lub IV stopień zaawansowania. <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • niwolumab, N=81 os. • docetaksel, N=43 os. • pembrolizumab, N=9 os. (w publikacji wskazano, że w związku z małą liczebnością próby pacjentów przyjmujących pembrolizumab, został on wykluczony z analizy) <p><u>Wcześniejsze leczenie:</u> do badania włączano pacjentów, u których zaobserwowano progresję choroby podczas lub po leczeniu chemioterapią opartą o związki platyny.</p>

Badanie	Metodyka	Populacja
<p>Calpe-Armero 2017</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Obserwacyjne, retrospektywne badanie kohortowe, • interwencje: <ul style="list-style-type: none"> ✓ docetaksel (DOC) (75 mg/m² p.c. co 3 tygodnie), ✓ niwolumab (NIVO) (3 mg/kg m.c. co 2 tygodnie), • włączani byli pacjenci leczeni pomiędzy styczniem 2014 roku, a lipcem 2016 roku, okres obserwacji wyniósł: 116,0±87,3 dni. 	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci w wieku > 18 lat, • zdiagnozowanie niedrobnokomórkowego raka płuca, • III-IV poziom zaawansowania nowotworu. <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • niwolumab, N=14 os. • docetaksel, N=19 os. <p><u>Wcześniejsze leczenie:</u> do badania włączano wszystkich pacjentów, u których zaobserwowano progresję choroby po zastosowaniu leczenia opartego na związkach platyny lub leczenia erlotynibem.</p>
<p>Skróty: NIVO – niwolumab, DOC - docetaksel</p>		

Tabela 5. Charakterystyka metaanaliz włączonych do przeglądu

Badanie	Metodyka	Badania
<p>Armoiry 2018</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> NIHR CLAHRC West Midlands+</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> MEDLINE, EMBASE i Web of Science od stycznia 2000 do lipca 2017.</p> <p><u>Główne kryteria włączenia badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • badania RCT pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym (stoper IIIIB lub IV) NDRP z histologią płaskonabłonkową, niepłaskonabłonkową lub mieszaną, którzy doświadczyli niepowodzenia leczenia w 1. linii chemioterapii • pacjenci z negatywną lub w przeważającym stopniu negatywną ekspresją ALK lub EGFR (nie włączano pacjentów z ekspresją ALK i/lub EGFR) • interwencje posiadające rejestrację w EMA zgodną z powyższym opisem wg stanu na czerwiec 2017 r.: docetaxel, pemetrexed, ramucirumab plus docetaxel, erlotinib, nintedan b plus docetaxel, afatin b, nivolumab, pembrolizumab i atezolizumab (ATEZO). <p><u>Oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS), • czas przeżycia wolnego od progresji (PFS), • odsetek pacjentów raportujących co najmniej jedno działanie niepożądane w st. 3-5 • odsetek pacjentów, którzy przegrali leczenie z powodu wystąpienia działania niepożądanego związanego z lekiem 	<p>Do analizy ilościowej włączono 11 badań RCT (7 581 pacjentów), w tym 1 badanie dla niwolumabu – CheckMate 057 (niwolumab vs docetaxel)</p> <p>Autorzy przeprowadzili porównania pośrednie w ramach metaanalizy sieciowej, gdzie ramię referencyjne stanowił docetaxel</p>

Badanie	Metodyka	Badania
<p>Crequit 2017</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Granty Institut National du Cancer i Chancellerie des Universités de Paris</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> CENTRAL, MEDLINE I EMBASE w dniu 6 czerwca 2017 r.</p> <p><u>Główne kryteria włączenia badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • badania RCT oceniające leczenie 2. linii u pacjentów z zaawansowanym NDRP (stopień IIIB nieodpowiedni do radykalnej radioterapii lub operacji oraz stopień IV) z EGFR typu dzikiego lub nieznanego • badania, w których pacjenci w ramieniu kontrolnym otrzymywali chemioterapię (np. docetaksel lub pemetreksed) według uznania badaczy włączono do analizy wtórnej uwzględniającej kategorii leczenia. • badania obejmujące 2. i 3. linię leczenia <p><u>Oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • I-rzędowe: przeżycie całkowite (OS) i czas przeżycia wolny od progresji (PFS). • II-rzędowe: odpowiedź obiektywna (ObR), liczba poważnych zdarzeń niepożądanych (SAE), jakość życia (QoL) 	<p>Do analizy ilościowej włączono 102 badania (36 058 pacjentów), w tym 1 badanie dla niwolumabu – CheckMate 057 (niwolumab vs docetaksel)</p> <p>Autorzy przeprowadzili porównania pośrednie w ramach metaanalizy sieciowej, gdzie ramię referencyjne stanowił docetaksel</p>

Ograniczenia odnalezionych badań:

- Brak badań z rakiem gruczołowym płuca w stopniu zaawansowania T4N2M1;
- Badanie CheckMate 057 nie było zaślepienie, co stwarza wysokie ryzyko wypaczenia (zwłaszcza w przypadku oceny innych punktów końcowych niż przeżycie. Ponadto, w ramieniu niwolumabu 24% pacjentów w rzeczywistości kontynuowało leczenie po wstępnym stwierdzeniu progresji. Mogło to mieć wpływ na uzyskiwane wyniki.
- W 2 metaanalizach główne ograniczenia to: pośredni charakter porównań (ramię referencyjne stanowił docetaksel) oraz fakt, że włączono tylko jedno badanie z niwolumabem stosowanym w raku niepłaskonabłonkowym, tj. badanie CheckMate 057;
- W badaniu Weis 2019: 60,5% pacjentów w grupie NIVO oraz 67,4% pacjentów w grupie ATEZ miało raka niepłaskonabłonkowego, 32,1% pacjentów w grupie NIVO oraz 29,7% pacjentów w grupie ATEZ miało raka płaskonabłonkowego (pozostali pacjenci mieli raka o innym lub nieznanym typie histologicznym). W badaniu Calpe-Armero 2017: 79% pacjentów zarówno w grupie NIVO, jak i w grupie DOC miało raka niepłaskonabłonkowego, natomiast pozostali pacjenci w tym badaniu (po 21% pacjentów w każdej z grup) mieli raka płaskonabłonkowego.

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono pogrubioną czcionką.

Skuteczność kliniczna

❖ CheckMate 057

Analiza skuteczności

- **Przeżycie całkowite (OS, ang. overall survival) – minimalny okres obserwacji 13,2 mies. (publikacja Borghaei 2015)**

Tabela 6. Wyniki analizy skuteczności – przeżycie całkowite (OS) po min. 13,2 mies. obserwacji (publikacja Borghaei 2015)

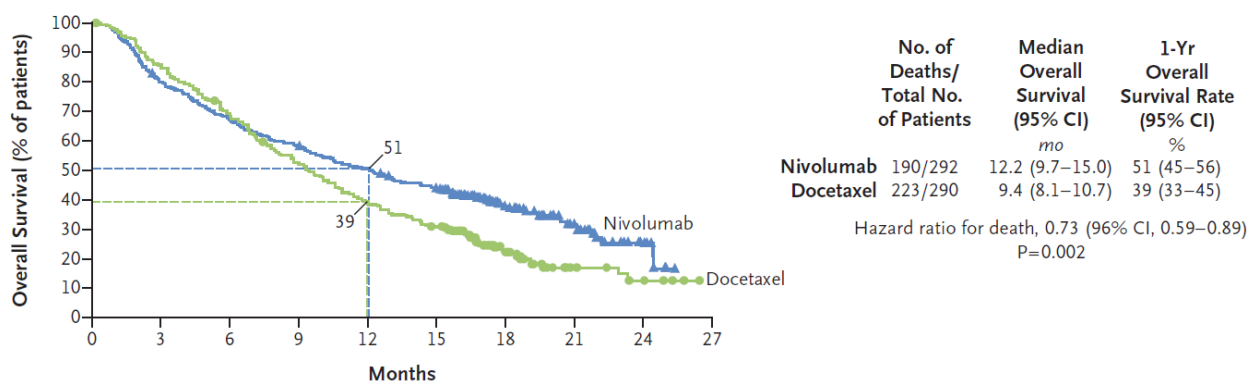
NIVO, mediana [95% CI], mies.	DOC, mediana [95% CI], mies.	HR [95% CI]	p
12,2 [9,7; 15,0]	9,4 [8,1; 10,7]	0,73 [0,59; 0,89]	0,002
Skróty: NIVO – niwolumab, DOC - docetaksel			

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]**, $p=0,002$).

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]. Szczegóły przedstawia rysunek poniżej.



No. at Risk										
Nivolumab	292	232	194	169	146	123	62	32	9	0
Docetaxel	290	244	194	150	111	88	34	10	5	0

Rysunek 1. Wyniki porównania NIVO vs DOC - przeżycie całkowite (OS) po min. 13,2 mies. obserwacji (*publikacja Borghaei 2015*).

➤ **Przeżycie całkowite (OS, ang. overall survival) – minimalny okres obserwacji 17,2 mies. (publikacja Borghaei 2015)**

Tabela 7. Wyniki analizy skuteczności – przeżycie całkowite (OS) po min. 17,2 mies. obserwacji (*publikacja 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

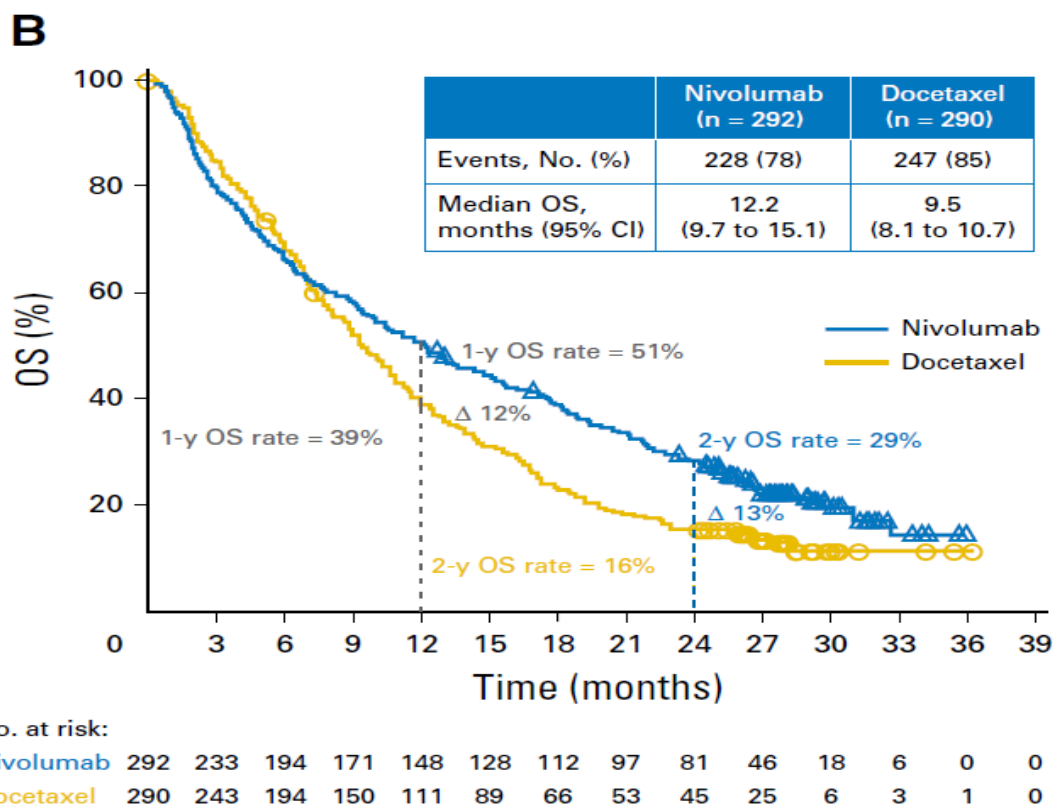
Skróty: NIVO – niwolumab, DOC - docetaxel

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 docetakselem o 28% (**HR=0,72 [95% CI: 0,60; 0,88]**, $p<0,001$).

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). Szczegóły przedstawia rysunek poniżej.



Rysunek 3. Wyniki analizy skuteczności - przeżycie całkowite (OS) po min. 24 mies. obserwacji (publikacja Horn 2017).

Odsetek chorych, którzy przeżyli 24 mies. był wyższy w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu i wyniósł odpowiednio 29% oraz 16%.

➤ **Przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. progression free survival) – minimalny okres obserwacji 13,2 mies. (publikacja Borghaei 2015)**

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**.

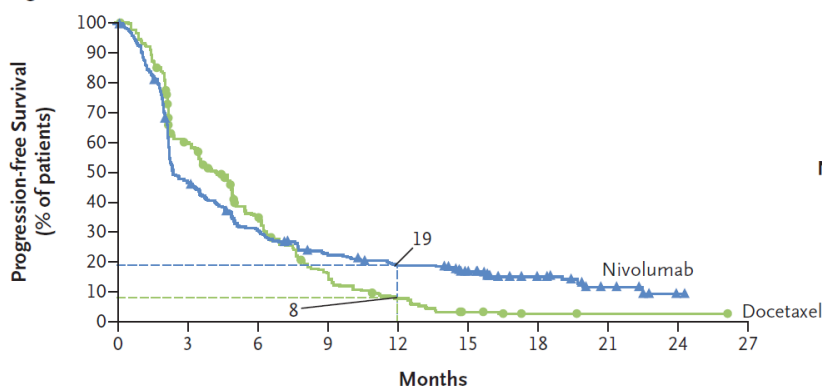
Po min. 13,2 mies. nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy stosowaniem niwolumabu i docetakselu pod względem redukcji ryzyka progresji choroby lub zgonu (HR=0,92 [95% CI: 0,77; 1,11], p=0,39).

Tabela 9. Wyniki analizy skuteczności – przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) po min. 13,2 mies. obserwacji (publikacja 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

Skróty: NIVO – niwolumab, DOC - docetaxel

Progression-free Survival



	No. of Events/ Total No. of Patients	Median Progression-free Survival (95% CI) mo	1-Yr Progression-free Survival Rate (95% CI) %
Nivolumab	234/292	2.3 (2.2–3.3)	19 (14–23)
Docetaxel	245/290	4.2 (3.5–4.9)	8 (5–12)

Hazard ratio for disease progression or death, 0.92 (95% CI, 0.77–1.11); P=0.39

No. at Risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Nivolumab	292	128	82	58	46	35	17	7	2	0
Docetaxel	290	156	87	38	18	6	2	1	1	0

Rysunek 4. Wyniki analizy skuteczności – przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) po min. 13,2 mies. obserwacji (publikacja 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).

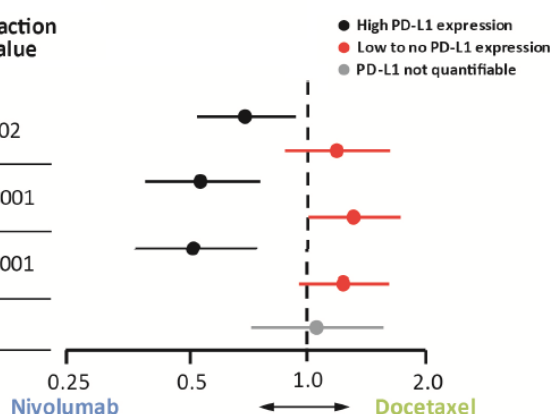
U 455 (78%) z 582 randomizowanych pacjentów określono ilościowo ekspresję liganda receptora programowanej śmierci PD-L1. Udział pacjentów z określonym poziomem ekspresji PD-L1 w obu leczonych grupach był podobny. Na podstawie różnic w zakresie skuteczności leczenia w podgrupach podzielonych ze względu 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**.

PD-L1 expression level	Nivolumab n	Docetaxel n	Unstratified HR (95% CI)	Interaction P-value
PFS				
$\geq 1\%$	123	123	0.70 (0.53, 0.94)	0.02
$< 1\%$	108	101	1.19 (0.88, 1.61)	
$\geq 5\%$	95	86	0.54 (0.39, 0.76)	< 0.001
$< 5\%$	136	138	1.31 (1.01, 1.71)	
$\geq 10\%$	86	79	0.52 (0.37, 0.75)	< 0.001
$< 10\%$	145	145	1.24 (0.96, 1.61)	
Not quantifiable at baseline	61	66	1.06 (0.73, 1.56)	



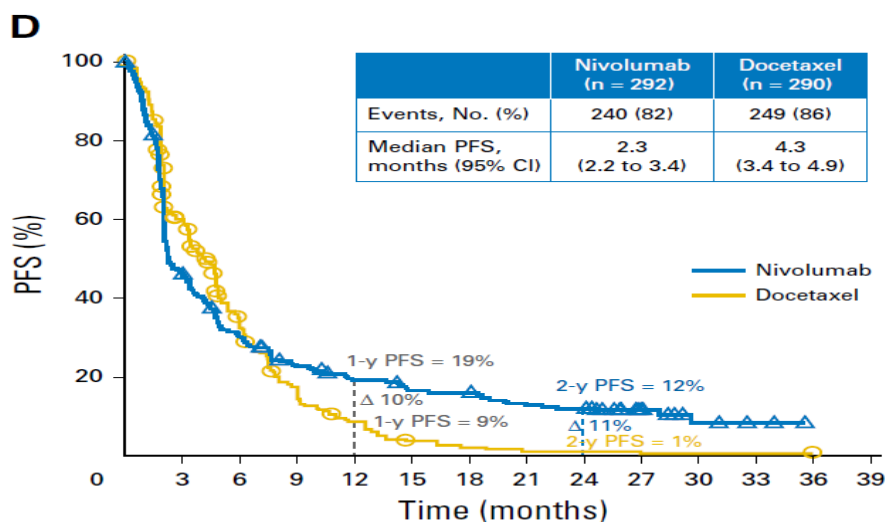
Rysunek 5. Wyniki analizy skuteczności – przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w subpopulacjach chorych w zależności od ekspresji PD-L1 po min. 13,2 mies. obserwacji (publikacja Borghaei 2015).

➤ **Przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. progression free survival) – minimalny okres obserwacji 24 mies. (publikacja Horn 2017)**

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.).

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%. Szczegóły przedstawia rysunek poniżej.



No. at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
Nivolumab	292	128	82	59	47	40	38	30	27	13	4	2	0	-
Docetaxel	290	155	87	39	19	7	4	2	1	1	1	0	0	-

Rysunek 6. Wyniki analizy skuteczności – przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) po min. 24 mies. obserwacji (publikacja Horn 2017).

➤ **Obiektywna odpowiedź na leczenie (OR, ang. objective response) – minimalny okres obserwacji 13,2 mies. (publikacja Borghaei 2015)**

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 (19 % vs 12 %, p=0,02).

Chorobę stabilną raportowano rzadziej w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu (25% vs 42%).

Progresja choroby występowała częściej w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu (44% vs 29%).

Tabela 10. Wyniki analizy skuteczności – odpowiedź na leczenie (publikacja Borghaei 2015)

Punkt końcowy		NIVO, n/N (%)	DOC, n/N (%)	p
odsetek obiektywnych odpowiedzi		56/292 (19%) [95%CI: 15; 24]	36/290 (12%) [95%CI: 15;24]	0,02
najlepsza odpowiedź na leczenie	całkowita odpowiedź na leczenie	4/292 (1%)	1/290 (<1%)	-
	częściowa odpowiedź na leczenie	52/292 (18%)	35/290 (12%)	
	choroba stabilna	74/292 (25%)	122/290 (42%)	
	progresja choroby	129/292 (44%)	85/290 (29%)	
	niemożliwe do określenia	33/292 (11%)	47/290 (16%)	

Odsetek odpowiedzi obiektywnych raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu u chorych z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, $\geq 5\%$ oraz $\geq 10\%$, p=0,001, 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 11. Wyniki analizy skuteczności – odsetek obiektywnych odpowiedzi w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 (publikacja Borghaei 2015)

PD-L1	NIVO, n/N (%)	DOC, n/N (%)	p
<1%	10/108 (9%)	15/101 (15%)	ns
≥1%	38/123 (31%)	15/123 (12%)	0,0008
<5%	14/136 (10%)	19/138 (14%)	ns
≥5%	34/95 (36%)	11/86 (13%)	0,001
<10%	16/145 (11%)	20/145 (14%)	ns
≥10%	32/86 (37%)	10/79 (13%)	0,001
bd	8/61 (13%)	6/66 (9%)	ns

Odsetek odpowiedzi obiektywnych raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu u chorych z ekspresją PD-L1 ≥50%. Natomiast nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w subpopulacjach chorych z ekspresją PD-L1: ≥1% i <10%.

Dodatkowo w publikacji Horn 2017 zawarto informację, że odsetki odpowiedzi na leczenie nie zmieniły się i były wyższe w grupie niwolumabu vs docetakselu. Ponadto, 34% pacjentów z niepłaskonabłonkowym rakiem płuca miało odpowiedzi na leczenie trwające po minimum 2 lata obserwacji, natomiast żaden z pacjentów w grupie docetakselu nie wykazał ciągłej odpowiedzi na leczenie.

Jednocześnie mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była dłuższa w grupie niwolumabu vs docetakselu (17,2 m-ca [95%CI: 8,4 m-ca; ne] vs 5,6 m-ca [95%CI: 4,4; 6,9 m-ca]).

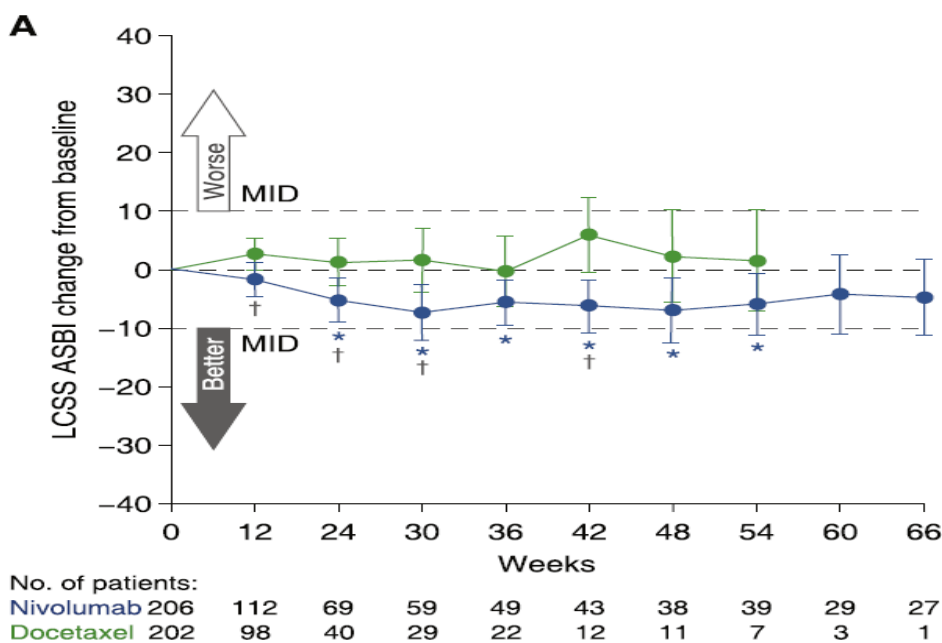
➤ **Jakość życia (publikacja Reck 2018)**

Jakość życia w badaniu CheckMate 057 została oceniona za pomocą kwestionariusza EQ-5D oraz LCSS. W tabeli poniżej przedstawiono opis kwestionariusza oraz skali.

Tabela 12. Opis skali i kwestionariusza EQ-5D stosowanego w badaniu CheckMate 057 (AWA OT.4351.2.2016)

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.
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. Domena objawowo-specyficzna (Average Symptom Burden Index, ASBI) w skali LCSS (<i>Lung Cancer Symptom Scale</i>) ocenia intensywność 6 objawów choroby: jadłowstrętu, zmęczenia, kaszlu, duszności, krwioplucia 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.

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące jakości życia na podstawie publikacji Reck 2018.

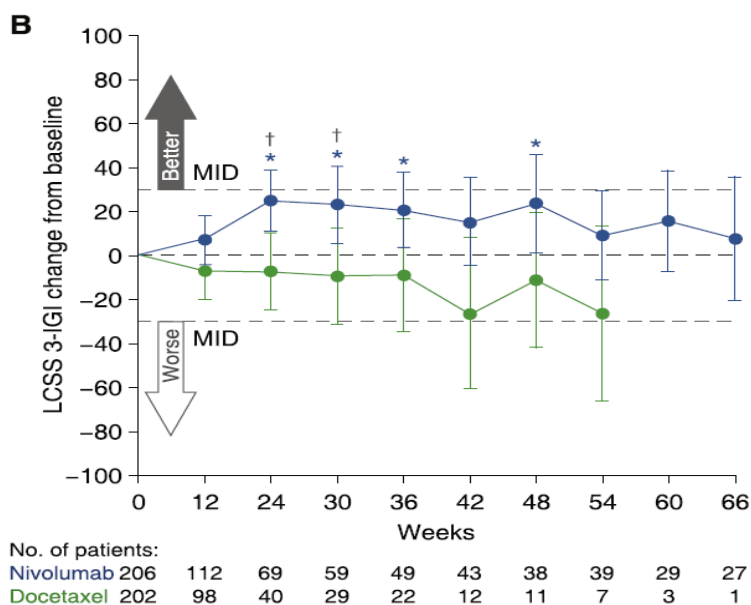
Skala LCSS

Rysunek 7. Wyniki analizy skuteczności - zmiana objawów choroby w skali LCSS ASBI (Reck 2018).

Wyższe wartości oznaczają większe obciążone objawami choroby.

W grupie NIVO wynik ASBI w 4. tygodniu znacznie się pogorszył (średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej 2,3; $p=0,033$); znaczącą poprawę zaobserwowano w prawie wszystkich późniejszych ocenach.

Natomiast w grupie DOC wynik ASBI znacznie pogorszył się w 9. tygodniu (średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej 3,0; $p=0,018$); następnie do 54 tygodnia wyniki ASBI pozostawały wyższe niż wyjściowe, z wyjątkiem 36 tygodnia, ale zmiany te nie były istotne statystycznie i były niższe niż MID, co sugeruje stabilne objawy.

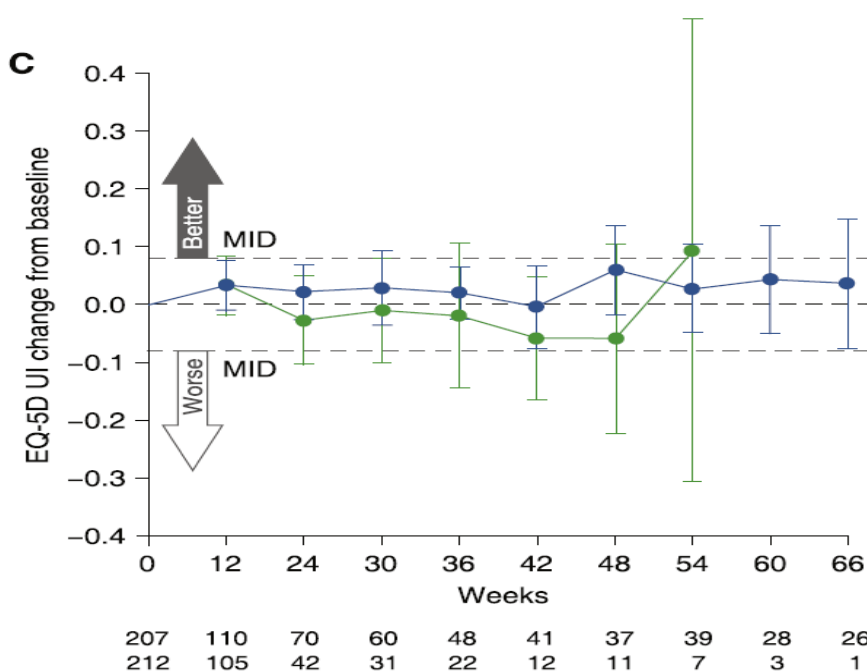


Rysunek 8. Wyniki analizy skuteczności - zmiana objawów choroby w skali LCSS 3-IGI (Reck 2018).

W grupie NIVO wyniki w skali LCSS 3-IGI znacząco pogorszyły się w 4. tygodniu (średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej 10,6; $p=0,005$), ale średnia zmiana nie przekroczyła MID. W późniejszych ocenach nastąpiła znaczna poprawa jakości życia pacjentów.

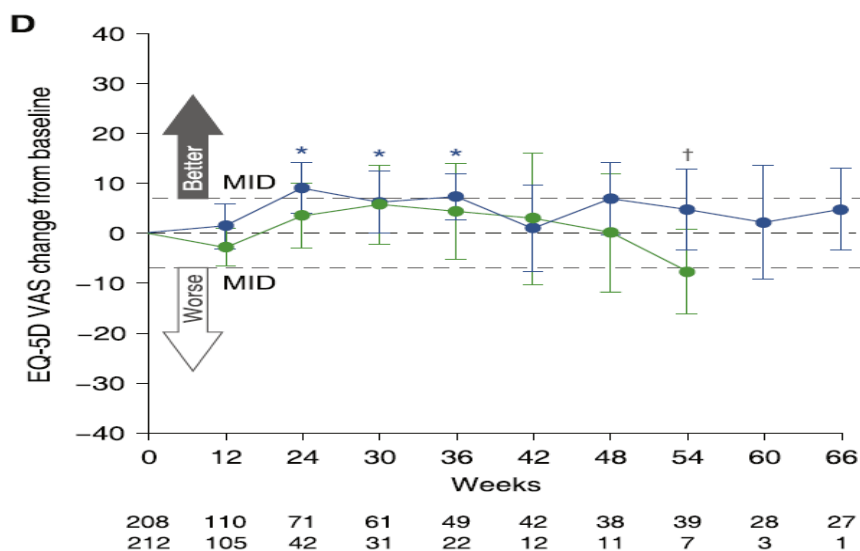
W grupie DOC wyniki nie były ani statystycznie ani klinicznie istotne.

Ponadto, różnice w średnich zmianach w wynikach 3-IGI w stosunku do wartości wyjściowych przemawiają na korzyść NIVO vs DOC od 12 tygodnia, z istotnymi różnicami w późniejszych ocenach.



Rysunek 9. Wyniki analizy skuteczności - zmiana objawów choroby w EQ-5D UI (Reck 2018).

Nie zaobserwowano żadnych istotnych zmian w wynikach kwestionariusza EQ-5D UI w stosunku do wartości wyjściowych w żadnej z grup leczenia, z wyjątkiem istotnego pogorszenia w 4. tygodniu w grupie NIVO (średnia zmiana od wartości wyjściowej -0,050; $p=0,008$).



Rysunek 10. Wyniki analizy skuteczności - zmiana objawów choroby w EQ-5D VAS (Reck 2018).

W grupie NIVO wystąpiło znaczące pogorszenie w 4. tygodniu wg EQ-5D VAS (średnia zmiana od wartości wyjściowej -2,9; $p=0,035$); znaczącą poprawę, przekraczającą MID (siedem punktów), zaobserwowano w późniejszych ocenach.

W grupie DOC zmiany wyników EQ-5D VAS w stosunku do wartości wyjściowych nie były istotne i nie przekraczały wartości średniej, z wyjątkiem 54. tygodnia; **nie było istotnych różnic między ramionami leczenia z EQ-5D UI lub VAS.**

Model efektów mieszanych dla powtarzanych pomiarów

Analiza wykazała, że pacjenci z ramienia NIVO doświadczyli znacznej poprawy w stosunku do wartości wyjściowych w zakresie zmęczenia LCSS, kaszlu, 3-IGI i dwóch jego składników (wpływu na poziom aktywności i HRQoL) oraz EQ-5D VAS.

Pacjenci w ramieniu z DOC mieli istotne pogorszenie ASBI, zmęczenia, duszności, 3-IGI i HRQoL.

Żadna zmiana w stosunku do wartości wyjściowej nie przekroczyła MID w żadnej grupie leczenia. Wystąpiły istotne różnice między ramionami na korzyść niwolumabu w ASBI, zmęczeniu, duszności, bólu, 3-IGI i dwóch jego poszczególnych składnikach (wpływ na poziom aktywności i HRQoL) oraz w skali EQ-5D VAS.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 13. Model efektów mieszanych dla powtarzanych pomiarów (Reck 2018).

Kwestionariusz	Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej, Średnia (SE); p		Różnica w średniej zmianie (95%CI) ^a ; p
	NIVO (n=196)	DOC (n=195)	
LCSS ASBI	-1,6 (1,2); 0,180	4,1 (1,3); 0,001	-5,8 (-8,5; -3,0); <0,001
Utrata apetytu	0,1 (2,0); 0,970	0,8 (2,2); 0,703	-0,8 (-5,7; 4,2); 0,762
Zmęczenie	-4,4 (2,0); 0,032	8,4 (2,2); <0,001	-12,7 (-17,6; -7,9); <0,001
Kaszel	-3,6 (1,8); 0,046	-0,4 (2,0); 0,860	-3,3 (-7,7; 1,1); 0,144
Duszność	-3,5 (1,8); 0,051	8,1 (2,0); <0,001	-11,7 (-16,1; -7,3); <0,001
Krwiotoczenie	-0,2 (0,9); 0,793	0,6 (0,9); 0,510	-0,8 (-3,0; 1,3); 0,442
Ból	-2,7 (2,0); 0,175	3,0 (2,1); 0,159	-5,6 (-10,3; -1,0); 0,018
LCSS 3-IGI	9,3 (4,6); 0,044	-10,9 (5,0); 0,028	20,3 (9,6; 31,0); <0,001
Objawowy niepokój	2,1 (1,8); 0,241	-2,2 (2,0); 0,268	4,3 (0,0; 8,6); 0,051
Wpływ na poziom aktywności	5,8 (1,9); 0,003	-2,1 (2,1); 0,326	7,9 (3,2; 12,5); <0,001
HRQoL	3,8 (1,8); 0,032	-5,3 (1,9); 0,006	9,1 (4,9; 13,3); <0,001
-	NIVO (n=197)	DOC (n=206)	-
EQ-5D UI	0,035 (0,018); 0,053	0,002 (0,019); 0,936	0,034 (-0,009 to 0,076); 0,120
EQ-5D VAS	3,8 (1,6); 0,021	-2,1 (1,7); 0,221	5,9 (2,2; 9,7); 0,002

^a Ujemna różnica faworyzuje NIVO nad DOC w przypadku LCSS ASBI i poszczególnych objawów. Dodatnia różnica faworyzuje NIVO nad DOC w LCSS 3-IGI i EQ-5D 3L.

Czas do pierwszego pogorszenia stanu związanego z chorobą

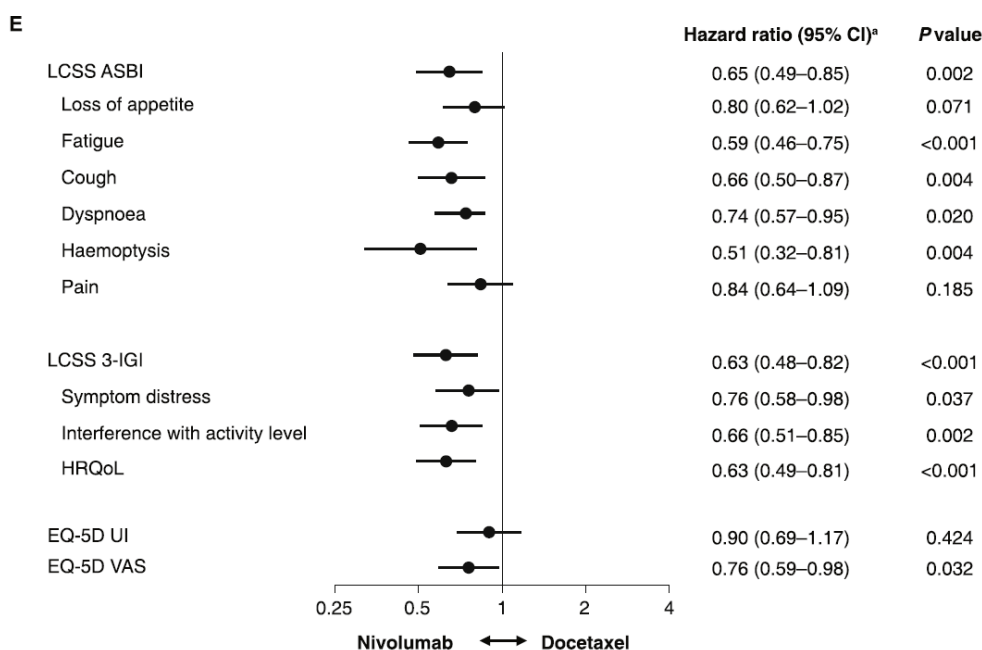


Fig. 2. Time to first disease-related deterioration. Kaplan-Meier estimates of median time to deterioration in (A) LCSS ASBI, (B) LCSS 3-IGI, (C) EQ-5D UI, (D) EQ-5D VAS scores and (E) hazard ratios for all measures. ^a Cox proportional hazards model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is for nivolumab over docetaxel. Patients with PRO data at baseline and one or more post-baseline visits were included. 3-IGI, 3-item global index; ASBI, average symptom burden index; CI, confidence interval; EQ-5D, European Quality of Life Five Dimensions; HR, hazard ratio; HRQoL, health-related quality of life; LCSS, Lung Cancer Symptom Scale; PRO, patient-reported outcome; UI, utility index; VAS, visual analogue scale.

Rysunek 11. Czas do pierwszego pogorszenia stanu związanego z chorobą (Reck 2018).

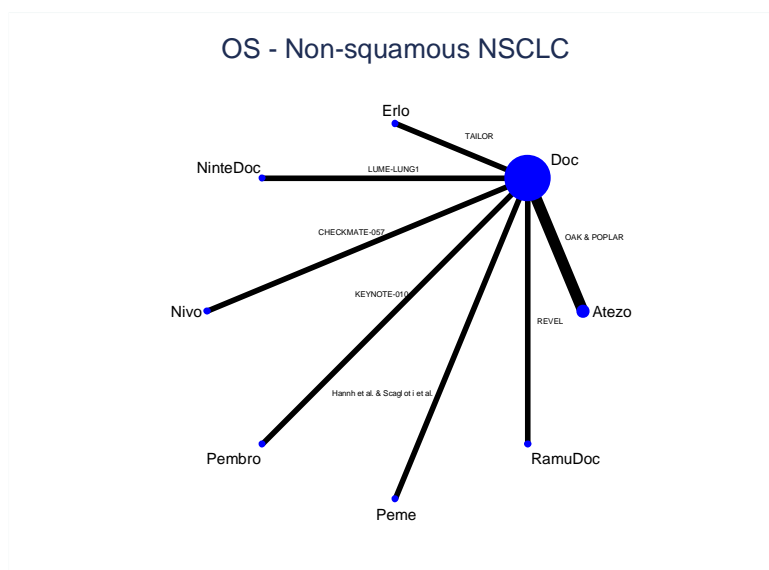
Pogorszenie związane z chorobą było istotnie opóźnione w przypadku niwolumabu w porównaniu z docetakselem na podstawie LCSS ASBI (HR=0,65 [95%CI: 0,49-0,85], p=0,002) i 3-IGI (HR=0,63 [95%CI: 0,48-0,82], p<0,001). Pogorszenie wskaźnika użyteczności (UI) w EQ-5D było wolniejsze w przypadku niwolumabu niż docetakselu (HT=0,90 [95%CI: 0,69-1,17], p=0,424).

Powiązane z chorobą pogorszenie było istotnie opóźnione w przypadku niwolumabu w porównaniu z docetakselem na podstawie EQ-5D VAS (HR=0,76 [95%CI: 0,59-0,98], p=0,032).

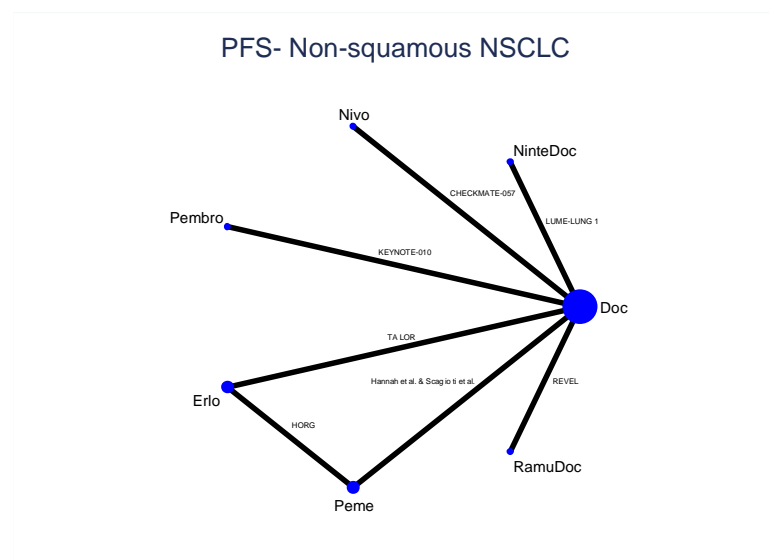
Współczynniki ryzyka faworyzowały niwolumab nad docetakselem w odniesieniu do czasu do pierwszego pogorszenia związanego z chorobą dla wszystkich pomiarów LCSS i EQ-5D. Różnice między ramionami były istotne dla wszystkich pomiarów z wyjątkiem utraty apetytu, bólu i UI EQ-5D.

❖ Metaanaliza sieciowa Armoiry 2018

Schemat porównań w metaanalizie sieciowej Armoiry 2018 przedstawiono na poniższej rycinie.



(1)



(2)

Rysunek 12. Schemat porównań w metaanalizie sieciowej Armoiry 2018. Populacja pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym. Oceniane punkty końcowe: OS (1) i PFS (2).

Tabela 14. Ranking SUCRA dla OS w populacji z rakiem nieplaskonablonkowym w metaanalizie sieciowej Armoiry 2018.

Lek	SUCRA	Pembro	Atezo	Nivo	Peme	Nin-Doc	Ram-Doc	Doc	Erlo
Pembro	0.94		0.88 (0.66,1.17)	0.84 (0.63,1.13)	0.81 (0.58,1.13)	0.76 (0.57,1.01)	0.76 (0.57,1.00)	0.63 (0.50,0.79)	0.42 (0.28,0.64)
Atezo	0.75			0.96 (0.75,1.24)	0.92 (0.68,1.25)	0.87 (0.68,1.11)	0.87 (0.69,1.09)	0.72 (0.61,0.86)	0.48 (0.33,0.71)
Nivo	0.67				0.96 (0.71,1.31)	0.90 (0.70,1.16)	0.90 (0.71,1.15)	0.75 (0.62,0.90)	0.50 (0.34,0.74)
Peme	0.59					0.94 (0.70,1.27)	0.94 (0.70,1.26)	0.78 (0.61,1.00)	0.52 (0.34,0.80)
Nin-Doc	0.46						1.00 (0.79,1.26)	0.83 (0.70,0.99)	0.56 (0.38,0.82)
Ram-Doc	0.46							0.83 (0.71,0.97)	0.56 (0.38,0.81)
Doc	0.15								0.67 (0.48,0.94)
Erlo	0								

Wyniki prezentowane jako HR (95% CI), zastosowano model efektów losowych

Tabela 15. Ranking SUCRA dla PFS w populacji z rakiem nieplaskonablonkowym w metaanalizie sieciowej Armoiry 2018.

Lek	SUCRA	Ram-Doc	Nin-Doc	Pembro	Nivo	Peme	Doc	Erlo
Ram-Doc	0.85		1.00 (0.77,1.30)	0.90 (0.71,1.13)	0.87 (0.69,1.08)	0.86 (0.67,1.08)	0.77 (0.67,0.88)	0.73 (0.55,0.96)
Nin-Doc	0.83			0.90 (0.67,1.19)	0.87 (0.65,1.15)	0.86 (0.64,1.15)	0.77 (0.62,0.96)	0.73 (0.53,1.00)
Pembro	0.58				0.97 (0.75,1.25)	0.96 (0.73,1.25)	0.86 (0.71,1.04)	0.81 (0.60,1.10)
Nivo	0.49					0.99 (0.76,1.29)	0.89 (0.74,1.06)	0.84 (0.62,1.13)
Peme	0.49						0.90 (0.74,1.09)	0.85 (0.68,1.06)
Doc	0.16							0.94 (0.74,1.20)
Erlo	0.1							

Wyniki prezentowane jako HR (95% CI), zastosowano model efektów stałych

Na podstawie rankingów SUCRA dla OS, najskuteczniejsze interwencje stanowiły inhibitory punktów kontrolnych PEMBRO, ATEZO i NIVO (odpowiednio 0,94, 0,75 i 0,67), a następnie PEME (0,59), NIN+DOC (0,46), RAM+DOC (0,46) i DOC (0,15), przy czym ERLO (0,0) zajął ostatnie miejsce.

Wśród czterech leków z najwyższymi rankingami OS nie stwierdzono istotnej różnicy.

W przypadku PFS wykres sieciowy obejmował jedną zamkniętą pętlę umożliwiającą mieszane porównanie pomiędzy DOC, ERLO i PEME.

Nie było dowodów na niespójność w porównaniu mieszanym (porównania DOC, ERLO, PEME) w ramach tej pętli ($p=0,07$).

Rankingi SUCRA z NMA sugerują, że najskuteczniejsze interwencje to RAM+DOC (0,85) i NIN+DOC (0,83), a następnie PEMBRO (0,58) i NIVO (0,49), PEME (0,49) i DOC (0,16) oraz ERLO (0,10) jako ostatni w rankingu. Wśród czterech leków o najwyższych rankingach PFS nie stwierdzono istotnej różnicy.

❖ Metaanaliza sieciowa Crequit 2017

Schemat porównań w metaanalizie sieciowej *Crequit 2017* przedstawiono na poniższej rycinie.

Rysunek 13. Schemat porównań w metaanalizie sieciowej Crequit 2017. Populacja pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym.

Przeżycie całkowite (OS)

Na podstawie rankingów SUCRA dla OS, najskuteczniejsze interwencje to: pembrolizumab (94,2), atezolizumab (88,9) oraz nivolumab (87,6).

Ranking zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 16. Ranking SUCRA dla OS w populacji z rakiem niepłaskonabłonkowym w metaanalizie sieciowej Crequit 2017.

Interwencja	SUCRA
Pembrolizumab	94,2
Atezolizumab	88,9
Nivolumab	87,6
Erlotinib+Cabozantinib	80,2
Docetaxel+Nintedan b	78,7

Docetaxel+Ramucirumab	78,7
Docetaxel+Vandetanib	72,8
Pralatrexate	67,5
Trametinib	64,5
Cabozantinib	62,9
Docetaxel	62,5
Amrubicin	61,9
Docetaxel+Aflibercept	61,5
Docetaxel+Selumetinib	60,7
Pemetrexed+Erlotinib	54,9
Pemetrexed+Vandetanib	41,1
Erlotinib+Tivantinib	39,6
Gefitin b+Tegafur-uracil	38,6
Erlotinib+Sunitinib	36,9
Dacomitinib	31,6
Vandetan b	31,3
Erlotinib	29,9
Pemetrexed+Cetuximab	28,2
Erlotinib+Bevacizumab	23,8
Pemetrexed+Nintedanib	20,8
Pemetrexed	20,6
Gefitin b	17,6
Erlotinib+Onartuzumab	7,8
Placebo	4,6

Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Na podstawie rankingów SUCRA dla PFS, najskuteczniejsze interwencje to: erlotinib+cabozantinib (89,8), cabozantinib (88,7) i docetaxel+vandetanib (74,2).

Ranking zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 17. Ranking SUCRA dla PFS w populacji z rakiem niepłaskonabłonkowym w metaanalizie sieciowej Crequit 2017.

Leczenie	SUCRA
Erlotinib+Cabozantinib	89,8
Cabozantinib	88,7
Docetaxel+Vandetanib	74,2
Pralatrexate	71,3
Docetaxel+Ramucirumab	67,6
Docetaxel+Erlotinib	67,5
Pemetrexed+Erlotinib	63,4
Docetaxel+Aflibercept	62,6
Docetaxel+Nintedan b	60,4
Pembrolizumab	58,4
Erlotinib+Tivantinib	57,8
Gefitin b+Tegafur-uracil	54,7
Docetaxel+Selumetinib	54,3
Amrubicin	53,1
Nivolumab	52,3
Dacomitinib	51,0
Docetaxel	43,8
Erlotinib+Sunitinib	43,2
Vandetan b	40,9
Pemetrexed+Vandetanib	39,4
Pemetrexed+Nintedanib	35,2
Erlotinib+Onartuzumab	30,0
Icotin b	29,9
Trametinib	29,0

Pemetrexed+Cetuximab	25,1
Erlotinib	24,6
Pemetrexed	16,9
Gefitin b	15,3

Skuteczność praktyczna

❖ Weis 2019

Obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. objective response rate, ORR)

Obiektywna odpowiedź na leczenie była podobna pomiędzy porównywanymi grupami, NIVO vs ATEZ (14,8% vs 13,9%; $p=0,897$). Żaden z pacjentów nie osiągnął całkowitej odpowiedzi na leczenie. Spośród pacjentów, którzy osiągnęli obiektywną odpowiedź na leczenie, mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 5,1 miesiąca w grupie NIVO i 6,7 miesiąca w grupie ATEZ. Wskaźniki kontroli choroby (odpowiedź na leczenie + choroba stabilna) również było podobne pomiędzy porównywanymi grupami, NIVO vs ATEZ (29,6% vs 25,6%; $p=0,645$). Spośród 35 pacjentów, którzy otrzymywali dodatkowo kortykosteroidy, obiektywna odpowiedź na leczenie wyniosła 17,4% w grupie NIVO oraz 0% w grupie ATEZ ($p=0,275$), a wskaźnik kontroli choroby wyniósł 34,8% w grupie NIVO i 16,7% w grupie ATEZ ($p=0,434$).

Szczegóły zostały przedstawione w poniżej tabeli.

Tabela 18. Najlepsza odpowiedź na immunoterapię (Weis 2019)

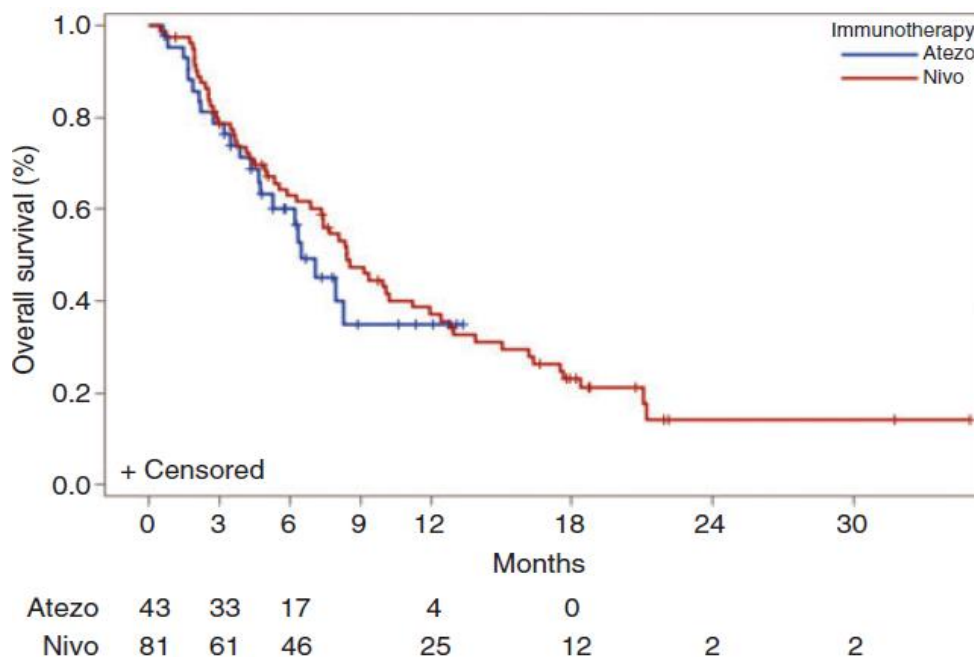
Punkt końcowy	NIVO (N=81)	ATEZ (N=43)	p-wartość
Obiektywna odpowiedź na leczenie, n (%)	12 (14,8)	6 (13,9)	0,897
Czas trwania odpowiedzi, mediana (zakres) [miesiące]	5,1 (1,3; 30,5)	6,7 (1,5; 11,3)	0,606
Kontrola choroby, n (%)	24 (29,6)	11 (25,6)	0,645
Odpowiedź całkowita, n (%)	0 (0)	0 (0)	-
Odpowiedź częściowa, n (%)	12 (14,8)	6 (13,9)	-
Choroba stabilna, n (%)	12 (14,8)	5 (11,6)	-
Choroba postępująca, n (%)	48 (59,3)	24 (55,8)	-
Odpowiedź na leczenie niemożliwa do oceny, n (%)	9 (11,1)	8 (18,6)	-
Mediana cykli leczenia: NIVO: 3 (zakres: 1-18); ATEZ: 4 (zakres: 1-36).			

Przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS)

Do 12.04.2018 r. (ostateczna data odcięcia danych), zmarło 81 pacjentów uczestniczących w badaniu: 59 osób w grupie NIVO (73%) oraz 22 osoby w grupie ATEZ (51%).

Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 8,4 miesiąca [95%CI: 6,3; 11,2] w grupie NIVO, oraz 6,5 miesiąca [95%CI: 4,7; n.o.] w grupie ATEZ (HR=0,84 [0,50; 1,40], $p=NS$).

Szczegóły zostały przedstawione na poniższej rycinie.

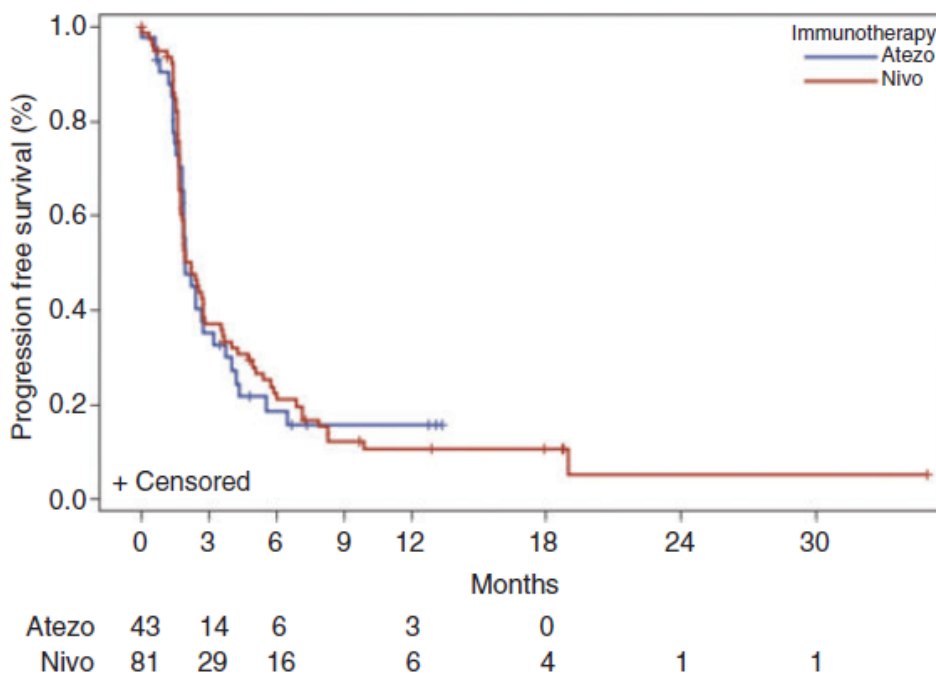


Rysunek 14. Przeżycie całkowite (Weis 2019)

Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS)

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 2,2 miesiąca [95%CI: 1,7; 2,8] w grupie NIVO oraz 2,0 miesiąca [95%CI: 1,8; 2,7] w grupie ATEZ (HR=0,96 [95%CI: 0,63; 1,46]).

Szczegóły zostały przedstawione na poniższej rycinie.



Rysunek 15. Przeżycie wolne od progresji choroby (Weis 2019)

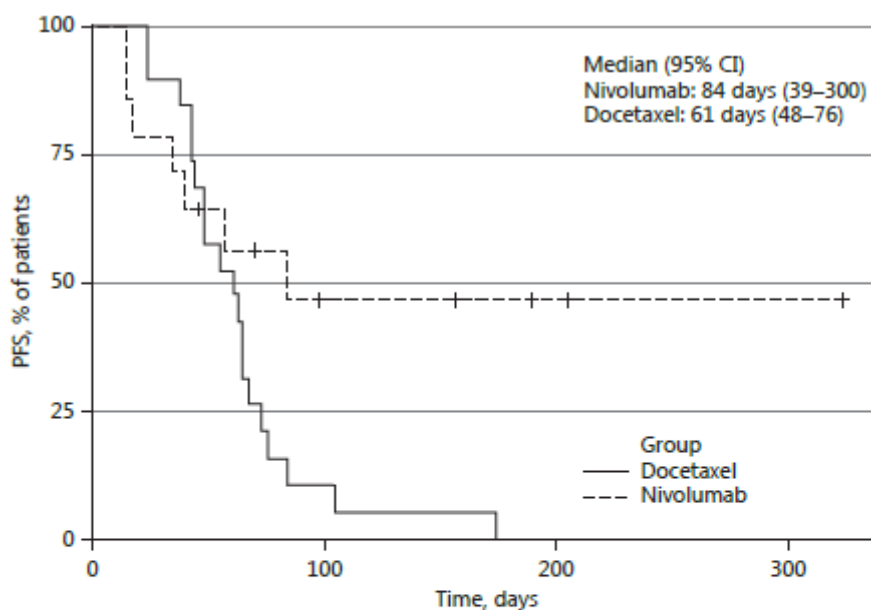
❖ **Calpe-Armero 2017****Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS)**

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 84 dni [95%CI: 39; 300] w grupie pacjentów leczonych NIVO oraz 61 dni [95%CI: 48; 76] w grupie pacjentów leczonych DOC.

Odsetek pacjentów wolnych od progresji choroby po 1, 2, 3 i 5 miesiącach od rozpoczęcia leczenia wyniósł odpowiednio:

- w grupie NIVO: 78,6% [95%CI: 59,6; 100,0], 56,2% [95%CI: 35,2; 90,0], 46,9% [95%CI: 26,0; 84,6] oraz 46,9% [95%CI: 26,0; 84,6],
- w grupie DOC: 89,5% [95%CI: 76,7; 100,0], 52,6% [95%CI: 34,4; 80,6], 10,5% [95%CI: 2,8; 39,0] oraz 5,3% [95%CI: 0,8; 35,5].

Szczegóły zostały przedstawione na poniższej rycinie.



	Time	n. risk	n. event	Survival	std. err	95% CI
Docetaxel	30	17	2	0.8947	0.0704	0.76686–1.000
	60	10	7	0.5263	0.1145	0.34355–0.806
	90	2	8	0.1053	0.0704	0.02838–0.390
	150	1	1	0.0526	0.0512	0.00781–0.355
Nivolumab	30	11	3	0.786	0.110	0.598–1.000
	60	7	3	0.562	0.135	0.352–0.900
	90	5	1	0.469	0.141	0.260–0.846
	150	4	0	0.469	0.141	0.260–0.846

Rysunek 16. Przeżycie wolne od progresji choroby (Calpe-Armero 2017)

Ryzyko progresji choroby w grupie przyjmującej NIVO było 60% niższe w porównaniu do grupy przyjmującej DOC (HR=0,40 [95%CI: 0,16; 0,97]; p=0,043).

Przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS)

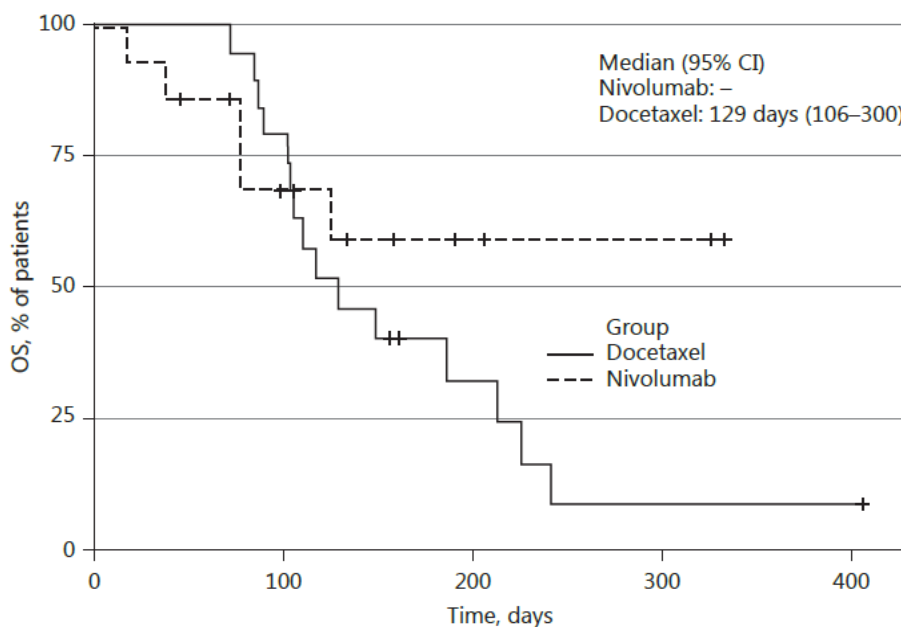
Mediana przeżycia całkowitego w grupie pacjentów przyjmujących DOC wyniosła 129 dni [95%CI: 106; 300]. Dla grupy przyjmującej NIVO mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta (tzn. kalkulacja nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na to, że na koniec okresu obserwacji więcej niż 50% pacjentów w tej grupie pozostawało żywych).

Różnica ryzyka nie była istotna statystycznie (HR=0,55 [95%CI: 0,20; 1,51]; p=0,244). Nie mniej jednak zaobserwowano korzystną tendencję w grupie pacjentów leczonych NIVO.

Obserwowane odsetki przeżycia całkowitego w 2, 5 i 8 miesiącu od rozpoczęcia leczenia wyniosły odpowiednio:

- w grupie NIVO: 85,7% [95%CI: 69,2; 100,0], 58,8% [95%CI: 36,3; 95,3] i 58,8% [95%CI: 36,3; 95,3],
- w grupie DOC: 100% [95%CI: 100,0; 100,0], 40% [95%CI: 22,6; 70,4] i 16% [95%CI: 0,78; 35,5].

Szczegóły zostały przedstawione na poniższej rycinie.



	Time	n. risk	n. event	Survival	std. err	95% CI
Docetaxel	60	19	0	1.000	0.0000	1.0000–1.000
	150	7	11	0.399	0.1155	0.2263–0.704
	240	2	3	0.160	0.0989	0.0474–0.538
Nivolumab	60	11	2	0.857	0.0935	0.692–1.000
	150	5	3	0.588	0.1448	0.363–0.953
	240	2	0	0.588	0.1448	0.363–0.953

Rysunek 17. Przeżycie całkowite (Calpe-Armero 2017)

Bezpieczeństwo

❖ Badanie CheckMate 057

ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA – MINIMALNY OKRES OBSERWACJI 13,2 MIES.

Tabela 19. Wyniki analizy bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane występujące łącznie u $\geq 5\%$ pacjentów (Borghaei 2015 supp)

Punkt końcowy	NIVO			DOC		
	n	N	%	n	N	%
AE łącznie	280	287	98%	265	268	99%
AE łącznie – 3-4 stopnia	132	287	46%	180	268	67%
Ciężkie AE łącznie	21	287	7%	53	268	20%
Ciężkie AE łącznie – 3-4 stopnia	15	287	5%	48	268	18%
Zmęczenie	91	287	32%	102	268	38%

Punkt końcowy	NIVO			DOC		
	n	N	%	n	N	%
Zmęczenie – 3-4 stopnia	9	287	3%	18	268	7%
Zmniejszony apetyt	83	287	29%	58	268	22%
Kaszel	76	287	26%	62	268	23%
Zaparcia	66	287	23%	45	268	17%
Duszność	65	287	23%	63	268	24%
Duszność – 3-4 stopnia	14	287	5%	10	268	4%
Nudności	63	287	22%	80	268	30%
Astenia	59	287	21%	62	268	23%
Ból stawów	46	287	16%	32	268	12%
Biegunka	45	287	16%	73	268	27%
Ból mięśniowo-szkieletowy	39	287	14%	12	268	4%
Ból pleców	36	287	13%	17	268	6%
Wysypka	36	287	13%	13	268	5%
Wymioty	36	287	13%	30	268	11%
Gorączka	35	287	12%	42	268	16%
Niedokrwistość	34	287	12%	68	268	25%
Świąd	33	287	11%	5	268	2%
Obrzęk obwodowy	31	287	11%	45	268	17%
Ból głowy	29	287	10%	32	268	12%
Ból kończyn	27	287	9%	27	268	10%
Progresja nowotworu złośliwego	25	287	9%	8	268	3%
Progresja nowotworu złośliwego – 3-4 stopnia	14	287	5%	1	268	<1%
Zawroty głowy	25	287	9%	24	268	9%
Ból	23	287	8%	21	268	8%
Zmniejszenie masy ciała	22	287	8%	16	268	6%
Suchość skóry	20	287	7%	8	268	3%
Bezsenna	20	287	7%	22	268	8%
Niedoczynność tarczycy	19	287	7%	0	268	0%
Ból mięśni	18	287	6%	35	268	13%
Zapalenie płuc	17	287	6%	23	268	9%
Zapalenie płuc – 3-4 stopnia	10	287	3%	14	268	5%
Infekcje górnych dróg oddechowych	17	287	6%	12	268	4%
Wysięk opłucnowy	16	287	6%	7	268	3%

Punkt końcowy	NIVO			DOC		
	n	N	%	n	N	%
Krwiopłucie	16	287	6%	16	268	6%
Niesercowy ból w klatce piersiowej	16	287	6%	15	268	6%
Podwyższony poziom AIAT	16	287	6%	5	268	2%
Niepokój	16	287	6%	5	268	2%
Ból brzucha	15	287	5%	17	268	6%
Produktywny kaszel	15	287	5%	10	268	4%
Mięś.-szkieł. ból w klatce piersiowej	15	287	5%	12	268	4%
Hipergl kemia	13	287	5%	15	268	6%
Parestezje	12	287	4%	23	268	9%
Ból gardła	11	287	4%	15	268	6%
Neuropatia obwodowa	9	287	3%	25	268	9%
Duszność wysiłkowa	8	287	3%	16	268	6%
Zaburzenia smaku	7	287	2%	27	268	10%
Zapalenie jamy ustnej	6	287	2%	24	268	9%
Zapalenie błon śluzowych	6	287	2%	21	268	8%
Rumień	6	287	2%	18	268	7%
Łysienie	4	287	1%	70	268	26%
Łzawienie	3	287	1%	22	268	8%
Neutropenia	2	287	1%	87	268	32%
Neutropenia – 3-4 stopnia	1	287	<1%	75	268	28%
Zmniejszona liczba neutrofilii	1	287	<1%	19	268	7%
Zmniejszona liczba neutrofilii – 3-4 stopnia	1	287	<1%	16	268	6%
Gorączka neutropeniczna	0	287	0%	30	268	11%
Gorączka neutropeniczna – 3-4 stopnia	0	287	0%	29	268	11%
Ciężka gorączka neutropeniczna	0	287	0%	22	268	8%
Ciężka gorączka neutropeniczna – 3-4 stopnia	0	287	0%	22	268	8%
Leukopenia	0	287	0%	29	268	11%
Leukopenia – 3-4 stopnia	0	287	0%	23	268	9%
Zmniejszona liczba leukocytów	0	287	0%	22	268	8%

AE – zdarzenia niepożądane

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:

- **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 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.

Tabela 20. Wyniki analizy bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące u $\geq 5\%$ pacjentów (Borghaei 2015 supp)

Punkt końcowy	NIVO			DOC		
	n	N	%	n	N	%
AE łącznie	199	287	69%	236	268	88%
AE łącznie – 3-4 stopnia	30	287	10%	144	268	54%
AE prow. do przerw. leczenia	14	287	5%	40	268	15%
AE prow. do przerw. leczenia – 3-4 stopnia	11	287	4%	18	268	7%
Zmęczenie	46	287	16%	78	268	29%
Zmęczenie – 3-4 stopnia	3	287	1%	13	268	5%
Nudności	34	287	12%	70	268	26%
Zmniejszony apetyt	30	287	10%	42	268	16%
Astenia	29	287	10%	47	268	18%
Wysypka	27	287	9%	8	268	3%
Świąd	24	287	8%	4	268	1%
Biegunka	22	287	8%	62	268	23%
Niedoczynność tarczycy	19	287	7%	0	268	0%
Ból stawów	16	287	6%	16	268	6%
Wymioty	15	287	5%	20	268	8%
Zaparcia	13	287	5%	21	268	8%
Obrzęk obwodowy	8	287	3%	28	268	10%
Gorączka	8	287	3%	17	268	6%
Ból mięśni	7	287	2%	30	268	11%
Niedokrwistość	6	287	2%	53	268	20%
Zaburzenia smaku	5	287	2%	25	268	9%
Parestezje	5	287	2%	20	268	7%
Ból	4	287	1%	14	268	5%
Neuropatia obwodowa	3	287	1%	25	268	9%
Zapalenie jamy ustnej	3	287	1%	23	268	9%
Zapalenie błon śluzowych	2	287	1%	20	268	7%

Punkt końcowy	NIVO			DOC		
	n	N	%	n	N	%
Łzawienie	1	287	<1%	14	268	5%
Łysienie	1	287	<1%	67	268	25%
Zmniejszona liczba neutrofilii	1	287	<1%	19	268	7%
Zmniejszona liczba neutrofilii – 3-4 stopnia	1	287	<1%	16	268	6%
Neutropenia	1	287	<1%	83	268	31%
Neutropenia – 3-4 stopnia	0	287	0%	73	268	27%
Gorączka neutropeniczna	0	287	0%	27	268	10%
Gorączka neutropeniczna – 3-4 stopnia	0	287	0%	26	268	10%
Leukopenia	0	287	0%	27	268	10%
Leukopenia – 3-4 stopnia	0	287	0%	22	268	8%
Zmniejszona liczba leukocytów	0	287	0%	22	268	8%

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:

- **mniej**szym 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.
- **wyższ**ym ryzykiem wystąpienia wysypki, świądu, niedoczynności tarczycy.

ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA – MINIMALNY OKRES OBSERWACJI 24 MIES.

Tabela 21. Wyniki analizy bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane po min. 24 mies. obserwacji

Punkt końcowy	NIVO			DOC		
	n	N	%	n	N	%
Zgony związane z leczeniem	1	287	<1%	1	268	<1%
AE związane z leczeniem łącznie	204	287	71%	236	268	88%
AE związane z leczeniem – 3-4 stopnia	32	287	11%	145	268	54%
AE związane z leczeniem pow. przerw. leczenia łącznie	17	287	6%	40	268	15%
AE związane z leczeniem pow. przerw. leczenia – 3-4 stopnia	11	287	4%	19	268	7%
Łysienie	1	287	<1%	67	268	25%
Niedokrwistość	6	287	2%	54	268	20%
Astenia	29	287	10%	48	268	18%
Zmniejszony apetyt	32	287	11%	43	268	16%

Punkt końcowy	NIVO			DOC		
	n	N	%	n	N	%
Biegunka	26	287	9%	62	268	23%
Zmęczenie	49	287	17%	78	268	29%
Gorączka neutropeniczna	0	287	0%	27	268	10%
Leukopenia	0	287	0%	27	268	10%
Ból mięśni	6	287	2%	29	268	11%
Nudności	34	287	12%	70	268	26%
Neutropenia	1	287	<1%	83	268	31%
Obrzęk obwodowy	9	287	3%	27	268	10%

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:

- **mniej** 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.

❖ Weis 2019

Podczas immunoterapii, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 70,4% pacjentów w grupie NIVO oraz u 65,1% pacjentów w grupie ATEZ. Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do zgonu, nie mniej jednak 19,8% pacjentów w grupie NIVO oraz 14,0% pacjentów w grupie ATEZ doświadczyło zdarzenia niepożądanego, które doprowadziło do dyskontynuacji leczenia.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były:

- zmęczenie (w grupie przyjmującej NIVO – 38,3%, a w grupie przyjmującej ATEZ – 37,2%),
- wysypka (w grupie przyjmującej NIVO – 11,1%, a w grupie przyjmującej ATEZ – 9,3%),
- biegunka (w grupie przyjmującej NIVO – 9,9%, a w grupie przyjmującej ATEZ – 7,0%),
- nudności (w grupie przyjmującej NIVO – 8,6%, a w grupie przyjmującej ATEZ – 7,0%),
- utrata masy ciała (w grupie przyjmującej NIVO – 4,9%, a w grupie przyjmującej ATEZ – 9,3%),
- ból stawów (w grupie przyjmującej NIVO – 14,8%, a w grupie przyjmującej ATEZ – 4,6%).

Częstość występowania bólu stawów była wyższa w grupie NIVO, niż w grupie ATEZ, jednak nie osiągnęła istotności statystycznej.

Najczęstszym ciężkim zdarzeniem niepożądanym o podłożu immunologicznym obserwowanym w badaniu było zapalenie płuc (5,6%), zapalenie tarczycy (4%) oraz zapalenie wątroby (4%).

Szczegóły zostały przedstawione w poniżej tabeli.

Tabela 22. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (Weis 2019)

Zdarzenie niepożądane	NIVO (N=81 os.), n (%)	ATEZ (N=43 os.), n (%)
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	57 (70,4)	28 (65,1)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do śmierci	0 (0)	0 (0)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do dyskontynuacji leczenia	16 (19,8)	6 (14,0)
Zmęczenie	31 (38,3)	16 (37,2)
Nudności	7 (8,6)	3 (7,0)
Wysypka	8 (9,9)	4 (9,3)
Biegunka	8 (9,9)	3 (7,0)

Zdarzenie niepożądane	NIVO (N=81 os.), n (%)	ATEZ (N=43 os.), n (%)
Utrata masy ciała	4 (4,9)	4 (9,3)
Obrzęki obwodowe	3 (3,7)	2 (4,7)
Ból głowy	2 (2,5)	2 (4,7)
Ból mięśni	1 (1,2)	2 (4,7)
Ból stawów	12 (14,8)	2 (4,7)
Zapalenie jelita grubego	1 (1,2)	0 (0)
Zapalenie płuc	4 (4,9)	3 (7,0)
Zapalenie wątroby	5 (6,2)	0 (0)
Zapalenie nerek	0 (0)	0 (0)
Niedoczynność tarczycy	2 (2,5)	1 (2,3)
Nadczynność tarczycy	1 (1,2)	1 (2,3)

❖ Calpe-Armero 2017

W badaniu Calpe-Armero 2017 nie oceniano bezpieczeństwa.

3.2. Dodatkowe informacje

Informacje na podstawie ChPL

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

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w rozważanym wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W 01.10.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- polskie: PTOK, https://ptok.pl/strona_glowna
- ogólnoeuropejskie: ESMO, <https://www.esmo.org/>
- amerykańskie: NCCN, <https://www.nccn.org/>.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2019	<u>Wytyczne dotyczą m. in. leczenia raka płuca</u>
	<p>Postępowanie w drugiej linii leczenia chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca zależy od charakterystyki kliniczno-patomorfologicznej, efektów wcześniejszego leczenia systemowego oraz charakterystyki molekularnej. W tej grupie należy rozważyć zastosowanie chemioterapii (docetaksel lub pemetreksed), docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem, inhibitorów EGFR pierwszej lub drugiej generacji u chorych, którzy nie otrzymali tych leków w pierwszej linii, bądź ozymertynibu u chorych poprzednio leczonych inhibitorami EGFR pierwszej lub drugiej generacji, inhibitorów ALK (kryzotyn b w przypadku stwierdzenia rearanżacji genu ALK), immunoterapii (niwolumab lub pembrolizumab), paliatywnej radioterapii lub postępowania objawowego (I, A).</p> <p>Metodyka: przegląd literatury i panel ekspertów Źródło finansowania: nie wskazano Siła dowodów:</p> <p>1. Jakość naukowych 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</p> <p>2. 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</p>
ESMO 2019	<p style="text-align: center;"><u>Wytyczne dotyczą diagnostyki, leczenia i diagnostyki niedrobnokomórkowego raka płuca</u></p> <p>W drugiej linii leczenia nie drobnokomórkowego raka płuca (NSCLC) bez działającego czynnik onkogenego wytyczne m. in. wskazują:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjentom z progresją kliniczną lub radiologiczną po leczeniu pierwszej linii w stanie sprawności 0-2 należy zaproponować leczenie drugiej linii niezależnie od terapii podtrzymującej [I, A] • U chorych z progresją po immunoterapii w pierwszej linii pembrolizumabem, chemioterapia oparta na pochodnych platyny jest rekomendowana jako leczenie drugiej linii [V, B] • W każdym z badań III fazy w drugiej linii leczenia (niwolumab, pembrolizumab i atezolizumab w porównaniu z docetakselem) występuje ogólna tendencja do zwiększonej skuteczności leków anty-PD-1/PD-L1 u pacjentów z wyższą ekspresją PD-L1 w porównaniu z bez/mniej ekspresji PD-L1. Jednak niewyselekcjonowani pacjenci mogą nadal mieć lepsze przeżycie i tolerancję leków anty-PD-1/ PD-L1 w porównaniu z docetakselem. [I, A] • Inhibitory PD-L1 i PD-1 (niwolumab, pembrolizumab i atezolizumab) są leczeniem z wyboru u większości pacjentów z zaawansowanym, wcześniej leczonym PD-L1-naive NSCLC, niezależnie od ekspresji PD-L1. [1, A] • Niwolumab jest zalecany zarówno w przypadku płaskonabłonkowego jak i niepłaskonabłonkowego raka płuca [I, A] • Pembrolizumab jest zalecany u pacjentów z wcześniej leczonym NSCLC z ekspresją PD-L1 > 1%. [I, A] • Atezolizumab jest zalecany u pacjentów z zaawansowanym NSCLC, leczonych wcześniej jedną lub dwiema liniami chemioterapii. [I, A] • Leczenie można przedłużyć, jeśli choroba jest pod kontrolą, a toksyczność na akceptowalnym poziomie. [II, B]

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Metodyka: <i>systematyczny przegląd literatury i panel ekspertów</i> Źródło finansowania: <i>nie wskazano</i> Poziom dowodów: I – Dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby; dobra jakość metodologiczna (niski potencjał błędów) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności II – Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędów (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy tych badań lub badań z wykazaną heterogenicznością IV – Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne Siła rekomendacji: A – Silne dowody na skuteczność przy istotnej korzyści klinicznej, zdecydowanie zalecane B – Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonym obrazem klinicznym korzyści, ogólnie zalecane C – Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższające ryzyka lub wady (zdarzenia niepożądane, koszty itp.)</p>
NCCN 2020	<p style="text-align: center;"><u>Wytyczne dotyczą leczenia nie drobnokomórkowego raka płuca</u></p> <p>W drugiej linii leczenia raka gruczołowego płuca (w stanie sprawności pacjenta 0-2) wytyczne wskazują jako rekomendowane interwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niwolumab (kategoria 1) • pembrolizumab (kategoria 1) • atezolizumab (kategoria 1) • jeśli wcześniej nie zastosowano to: docetaksel lub pemetreksed lub gemcytabina lub ramucirumab + docetaksel. <p>Dodatkowo w wytycznych zawarto informację, że w przypadku pacjentów, którzy w drugiej linii leczenia otrzymali immunoterapię (tj. niwolumab lub pembrolizumab lub atezolizumab), terapię podtrzymującą należy kontynuować do progresji choroby.</p> <p>Metodyka: <i>przegląd literatury i panel ekspertów</i> Źródło finansowania: <i>nie wskazano</i> Siła dowodów: Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A chyba, że wskazano inaczej. 1 – jednogłośny konsensus zalecający interwencję (w oparciu o wysokiej jakości dowody) 2A – jednogłośny konsensus ekspertów zalecający interwencję (w oparciu o dowody niższej jakości niż 1) 2B – konsensus ekspertów zalecający interwencję (w oparciu o dowody niższej jakości niż 2A) 3 – konsensus ekspertów zalecający interwencję (w oparciu o dowody niższej jakości niż 2B)</p>
<p>Skróty: ESMO - European Society for Medical Oncology; NCCN – National Comprehensive Cancer Network; NSCLC – nie drobnokomórkowy rak płuca (ang. <i>non-small-cell lung cancer</i>); PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej.</p>	

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologią lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

Zgodnie ze wskazaniem zawartym we wniosku MZ, tj. rak gruczołowy płuca w IV stadium zaawansowania (T4N2M1) – **leczenie podtrzymujące** (ICD-10: C34), leczenie pacjenta należałoby kontynuować niwolumabem, gdyż zapis „leczenie podtrzymujące” determinuje zastosowanie wyłącznie niwolumabu jako kontynuacji leczenia i uniemożliwia rozpatrywanie innych substancji jako komparatora.

W związku z powyższym uznano, że brak jest komparatora dla ocenianej technologii.

6. Konkurencyjność cenowa

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej. Dodatkowo podano ww. wartości dla produktu leczniczego Opdivo, który jest aktualnie refundowany m. in. w ramach programu lekowego B.6 dotyczącym leczenia nie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34).

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i ust 2 ustawy o świadczeniach, w przypadku gdy zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z RSS, jeżeli został zawarty.

Tabela 24. Ceny i koszty produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml.

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3 mies. terapii [PLN]
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████ ^A	██████████ (brutto) ^A
wg Obwieszczenia MZ z dnia 24.08.2020 r.	6 708,30 ^B	93 916,20 (brutto) ^B

^A podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%)

^B cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnienia VAT (8%) i marżę hurtową (5%)).

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcznej terapii wynosi: ██████████ zł brutto. Koszt ten jest ██████████ wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące dawkowania niwolumabu, gdyż jest ono uzależnione od masy ciała pacjenta.

Oceniany produkt leczniczy Opdivo nie posiada leków biopodobnych/generycznych, które dopuszczono do obrotu centralnego/narodowego w innym lub tym samym wskazaniu niż oceniane.

Jak wskazano w rozdziale 5 niniejszego opracowania 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

W oparciu o dane pochodzące z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) przedstawione w rozdziale 2.1 niniejszego opracowania jak również pochodzące z AWA dotyczącej leku Opdivo w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu², można założyć, że populacja pacjentów kwalifikujących się do leczenia niwolumabem w II linii może wynieść ok. [REDACTED].

Tabela 25. Wpływ na budżet płatnika publicznego w przypadku refundacji ocenianej technologii lekowej

Źródła danych	Koszt 3 mies. brutto terapii w populacji docelowej [PLN] na [REDACTED] pacjentów
wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ	[REDACTED]
wg Obwieszczenia MZ z dnia 24.08.2020 r	[REDACTED]

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u [REDACTED] przez 3 mies. okres terapii wyniesie: ok. [REDACTED].

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.

² AWA OT.4351.2.2017 Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 - C 34), data ukończenia: 31.03.2017 r.

8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne	
Armoiry 2018	Armoiry X, Tsertsvadze A, Connock M, Royle P, Melendez-Torres GJ, Souquet PJ, Clarke A. Comparative efficacy and safety of licensed treatments for previously treated non-small cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis. PLoS One. 2018 Jul 25;13(7):e0199575. doi: 10.1371/journal.pone.0199575. PMID: 30044785; PMCID: PMC6059384.
Créquit 2017	Créquit P, Chaimani A, Yavchitz A, Attiche N, Cadranel J, Trinquart L, Ravaud P. Comparative efficacy and safety of second-line treatments for advanced non-small cell lung cancer with wild-type or unknown status for epidermal growth factor receptor: a systematic review and network meta-analysis. BMC Med. 2017 Oct 30;15(1):193. doi: 10.1186/s12916-017-0954-x. PMID: 29082855; PMCID: PMC5662096.
Calpe-Armero 2017	Calpe-Almero P. et al., Effectiveness of Nivolumab versus Docetaxel as Second-Line Treatment in Non-Small Cell Lung Cancer Patients in Clinical Practice, Chemotherapy 2017;62:374–380 DOI: 10.1159/000475803
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. N Engl J Med. 2015 Oct 22;373(17):1627-39. doi: 10.1056/NEJMoa1507643. Epub 2015 Sep 27. PMID: 26412456; PMCID: PMC5705936.
CheckMate 057	Horn L, Spigel DR, Vokes EE, Holgado E, Ready N, Steins M, Poddubskaya E, Borghaei H, Felip E, Paz-Ares L, Pluzanski A, Reckamp KL, Burgio MA, Kohlhäufel M, Waterhouse D, Barlesi F, Antonia S, Arrieta O, Fayette J, Crinò L, Rizvi N, Reck M, Hellmann MD, Geese WJ, Li A, Blackwood-Chirchir A, Healey D, Brahmer J, Eberhardt WEE. Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Two-Year Outcomes From Two Randomized, Open-Label, Phase III Trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). J Clin Oncol. 2017 Dec 10;35(35):3924-3933. doi: 10.1200/JCO.2017.74.3062. Epub 2017 Oct 12. PMID: 29023213; PMCID: PMC6075826.
	Reck M, Brahmer J, Bennett B, Taylor F, Penrod JR, DeRosa M, Dastani H, Spigel DR, Gralla RJ. Evaluation of health-related quality of life and symptoms in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer treated with nivolumab or docetaxel in CheckMate 057. Eur J Cancer. 2018 Oct;102:23-30. doi: 10.1016/j.ejca.2018.05.005. Epub 2018 Aug 10. PMID: 30103096.
Weis 2019	Weis T.M. et al., Real-world comparison of immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer following platinum-based chemotherapy, J Oncol Pharm Practice, DOI: 10.1177/1078155219855127
Rekomendacje kliniczne	
ESMO 2019	European Society for Medical Oncology. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 29 (Supplement 4): iv192–iv237, 2018 doi:10.1093/annonc/mdy275 Published online 3 October 2018; updated 26 January 2019.
NCCN 2020	National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 6.2020 – June 15, 2020. www.nccn.org
PTOK 2019	Krzakowski M, et al. Cancer of the lung, pleura and mediastinum. Oncol Clin Pract 2019; 15. DOI: 10.5603/OCP.2018.0056.
Pozostałe publikacje	
ChPL Lek Opdivo	Charakterystyka Produktu Leczniczego X (data ostatniej aktualizacji przez EMA 24.08.2020 r.)
AWA OT.4351.2.2016	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, Warszawa 31.03.2017 r. https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4865-020-2017-zlc
OT.422.46.2020	Imfinzi(durwalumab)we wskazaniu:niedrobnokomórkowy rak płuca (ICD-10: C34)Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. NR OT.422.46.2020, Warszawa 26.05.20 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/110/RPT/ot.422.46.2020_imfinzi_durwalumab_bjp.pdf
OT.422.27.2019	Alecensa(alektynib)we wskazaniu:gruczolakorak płuca ALK+(ICD-10: C34.8). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr OT.422.27.2019, Warszawa 03.04.2019 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/058/RPT/58_OT.422.27.2019_opracowanie_R_DTL_Alecensa_alektynib.pdf
RPA 23/2017	Rekomendacja nr 23/2017 z dnia 13 kwietnia 2017r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryf kacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiołka 10 ml, Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, koncentratu o sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiołka 4 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 - C 34” https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/020/REK/RP_Opdivo_23_2017.pdf

SRP 33/2017

Stanowisko Rady Przejrzystości nr 33/2017z dnia 10kwietnia2017roku w sprawie oceny leku OPDIVO (niwolumab)kod EAN: 5909991220501, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 -C 34)”

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/020/SRP/U_14_116_170410_stanowisko_33_Opdivo_4ml_art_35_zacz.pdf

SRP 34/2017

Stanowisko Rady Przejrzystości nr 34/2017z dnia 10kwietnia2017roku w sprawie oceny leku OPDIVO (niwolumab)kod EAN: 5909991220518, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 -C 34)”

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/020/SRP/U_14_117_170410_stanowisko_34_Opdivo_10ml_art_35_zacz.pdf

9. Załączniki

9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 26. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 02.10.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#33	Search: #4 and #28 and #29 Filters: Humans, English, Polish	429
#32	Search: #4 and #28 and #29 Filters: Humans, English	428
#31	Search: #4 and #28 and #29 Filters: Humans	451
#30	Search: #4 and #28 and #29	703
#29	Search: ((T4N2M1) OR (stage IV)) OR (advanced[Title/Abstract])	483 601
#28	Search: #5 or #27	115 421
#27	Search: #25 and #26	61 106
#26	Search: lung[Title/Abstract] OR pulmonary[Title/Abstract]	1 014 356
#25	Search: #6 or #7 or #24	507 527
#24	Search: malignant adenoma[Title/Abstract] OR adenoma* [Title/Abstract]	86 296
#7	Search: adenocarcinoma[Title/Abstract]	135 107
#6	Search: adenocarcinoma[MeSH Terms]	382 128
#5	Search: (non-small-lung[Title/Abstract] OR non-small cell lung[Title/Abstract] OR nonsmall cell lung[Title/Abstract]) AND (carcinoma[Title/Abstract] OR cancer[Title/Abstract])	66 095
#4	Search: #1 or #2 or #3	5 487
#3	Search: opdivo[Title/Abstract]	70
#2	Search: nivolumab[MeSH Terms]	2 623
#1	Search: nivolumab[Title/Abstract]	4 928