



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

**Wniosek o objęcie refundacją  
leków Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu  
z Yervoy (ipilimumab) oraz chemioterapią  
w ramach programu lekowego:  
„Leczenie nie drobnokomórkowego  
raka płuca (ICD-10 C 34)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.5.2021

Data ukończenia: 30.04.2021

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2020 poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2020 poz. 1913).

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** : art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2020 poz. 2176) 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:** osoba fizyczna.

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** : art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2020 poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2020 poz. 1913).

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

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

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ADRs</b>	działania niepożądane (ang. adverse drug reactions)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>Agencja / AOTMIT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>ALK</b>	receptor kinazy tyrozynowej
<b>ALT</b>	aminotransferaza alaninowa
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AST</b>	aminotransferaza asparaginianowa
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>BRAF V600</b>	gen kodujący białko BRAF V600
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CHT</b>	chemioterapia
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CIS</b>	cisplatyna
<b>cHL</b>	klasyczny chłoniak Hodgkina
<b>CR</b>	odpowiedź całkowita
<b>CTLA-4</b>	antygen-4 cytotoksycznych limfocytów T
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DCR</b>	wskaźnik kontroli choroby
<b>DoR</b>	czas trwania odpowiedzi na leczenie
<b>ECOG</b>	skala oceny sprawności pacjenta
<b>EGFR</b>	nabłonkowy czynnik wzrostu
<b>EKG</b>	elektrokardiogram
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>GGN</b>	górną granicą normy
<b>GKS</b>	glikokortykosteroidy systemowe
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HR</b>	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
<b>HuMAb</b>	ludzie przeciwciała monoklonalne
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
<b>IgG4</b>	klasa immunoglobulin G4

<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>IPI</b>	ipilimumab
<b>IS</b>	istotne statystycznie
<b>ITT</b>	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. Intention To Treat)
<b>KAR</b>	karboplatyna
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>LDH</b>	dehydrogenaza mleczanowa
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r. poz. 944)
<b>LFTs</b>	badanie czynności wątroby
<b>MD</b>	różnica średnich (ang. mean difference)
<b>mITT</b>	zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. Modified Intention To Treat)
<b>MRI</b>	rezonans magnetyczny
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NDRP</b>	niedrobnokomórkowy rak płuca
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NIWO</b>	niwolumab
<b>NS</b>	nieistotne statystycznie
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. odds ratio)
<b>ORR</b>	ogólna odpowiedź na leczenie
<b>OS</b>	przeżycie całkowite
<b>OSCC</b>	płaskonabłonkowy rak przełyku
<b>PAC</b>	paklitaksel
<b>PBAC</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
<b>PD</b>	progresja choroby
<b>PD-1</b>	receptor programowanej śmierci komórki
<b>PD-L1/2</b>	ligand 1 i 2 receptora programowanej śmierci komórki
<b>PEMBR</b>	pembrolizumab
<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PICO</b>	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. Population, Intervention, Comparator, Outcome)
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PMX</b>	pemetreksed
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PR</b>	odpowiedź częściowa
<b>PTAC</b>	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)

<b>RB</b>	korzyść względna (ang. relative benefit)
<b>RCC</b>	rak nerkowokomórkowy
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
<b>RECIST</b>	kryteria oceny onkologicznych pacjentów
<b>ROB</b>	risk of bias
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
<b>SCCHN</b>	płaskonabłonkowy rak głowy i szyi
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
<b>SD</b>	stabilizacja choroby
<b>SE</b>	błąd standardowy (ang. standard error)
<b>SIGN</b>	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>SoC</b>	standardowe leczenie (ang. Standard of Care)
<b>T4</b>	tyroksyna (hormon tarczycy)
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TK</b>	tomografia komputerowa
<b>TSH</b>	hormon tyreotropowy
<b>TTR</b>	czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	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..)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>10</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	10
2.2. Kompletność dokumentacji .....	10
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>11</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	11
3.1.1. Informacje podstawowe .....	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	15
3.2. Problem zdrowotny .....	16
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	29
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	29
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	29
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>31</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	31
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	31
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	32
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	32
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	33
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	34
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	35
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	35
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	35
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	35
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	40
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	43
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	43

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	43
4.3.	Komentarz Agencji .....	45
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>48</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	48
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy .....	48
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	49
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	54
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	54
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	54
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości .....	55
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	58
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	60
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	60
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	61
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	61
5.4.	Komentarz Agencji .....	62
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>63</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	63
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	63
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	63
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	66
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	68
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	69
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości .....	70
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	71
6.4.	Komentarz Agencji .....	71
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>72</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>73</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>74</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>75</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>79</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>83</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>84</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>85</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>87</b>

# 1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pism z Ministerstwa Zdrowia przekazujących kopie wniosku wraz z analizami 2021.02.22 r.  
PLR.4500.1351.2020.9.PB  
PLR.4500.1352.2020.9.PB  
PLR.4500.1354.2020.9.PB  
PLR.4500.1353.2020.9.PB

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
  - Opdivo, Nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN: 05909991220518;
  - Opdivo, Nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN: 05909991220501;
  - Yervoy, Ipilimumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1, fiol. 40 ml, kod EAN: 05909990872459;
  - Yervoy, Ipilimumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN: 05909990872442;
- Wnioskowane wskazanie:  
w ramach PL: „Leczenie nie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

- Opdivo, Nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN: 05909991220518 – ██████████;
- Opdivo, Nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN: 05909991220501 – ██████████;
- Yervoy, Ipilimumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1, fiol. 40 ml, kod EAN: 05909990872459 – ██████████;
- Yervoy, Ipilimumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN: 05909990872442 – ██████████;

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK      \_ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG



Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Irlandia

---

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

---

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismami z dnia 22.02.2021, znak: PLR.4500.1351.2020.9.PB, PLR.4500.1352.2020.9.PB, PLR.4500.1354.2020.9.PB, PLR.4500.1353.2020.9.PB (data wpływu do AOTMiT 22.02.2021), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2021 poz. 523 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Opdivo, Nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN: 05909991220518;
- Opdivo, Nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN: 05909991220501;
- Yervoy, Ipilimumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1, fiol. 40 ml, kod EAN: 05909990872459;
- Yervoy, Ipilimumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN: 05909990872442;

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 25.03.2021 r., znak OT.4231.5.2021.KP.5. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 14.04.2021 r. pismem znak OT.4231.5.2021.KP.6 z dnia 08.03.2021 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leków Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z Yervoy (ipilimumab) oraz chemioterapią stosowanych w leczeniu I linii przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca, Wersja 2.0, ██████████, Kraków, listopad 2020;
- Analiza efektywności klinicznej dla leków Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z Yervoy (ipilimumab) oraz chemioterapią stosowanych w leczeniu I linii przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca, Wersja 2.0, ██████████, Kraków, listopad 2020;
- Analiza ekonomiczna leków Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z Yervoy (ipilimumab) oraz chemioterapią stosowanych w leczeniu I linii przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca, Wersja 2.0, ██████████, Kraków, wrzesień 2020;
- Analiza wpływu na system ochrony dla leków Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z Yervoy (ipilimumab) oraz chemioterapią stosowanych w leczeniu I linii przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca, Wersja 2.0, ██████████, Kraków, listopad 2020;
- Analiza racjonalizacyjna dla leków Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z Yervoy (ipilimumab) oraz chemioterapią stosowanych w leczeniu I linii przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca, ██████████, Kraków, listopad 2020;
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z Yervoy (ipilimumab) oraz chemioterapią stosowanych w leczeniu I linii przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca: „Analiza dodatkowa: przegląd systematyczny i porównanie pośrednie”, ██████████, Kraków, grudzień 2020.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianych produktów leczniczych

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Opdivo, Nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN: 05909991220518;</li> <li>Opdivo, Nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN: 05909991220501;</li> <li>Yervoy, Ipilimumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1, fiol. 40 ml, kod EAN: 05909990872459;</li> <li>Yervoy, Ipilimumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN: 05909990872442</li> </ul>
<b>Kod ATC</b>	Opdivo - L01XC17 Yervoy - L01XC11
<b>Substancja czynna</b>	Opdivo – niwolumab; Yervoy – ipilimumab;
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Leczenie I linii przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka wynosi 360 mg <b>niwolumabu</b> podawanego dożylnie w ciągu 30 minut co 3 tygodnie w skojarzeniu z 1 mg/kg mc. <b>ipilimumabu</b> podawanego dożylnie w ciągu 30 minut co 6 tygodni oraz chemioterapią opartą na pochodnych platyny podawaną co 3 tygodnie. Po zakończeniu 2 cykli chemioterapii leczenie należy kontynuować, podając 360 mg <b>niwolumabu</b> podawanego dożylnie co 3 tygodnie w skojarzeniu z 1 mg/kg mc. <b>ipilimumabu</b> co 6 tygodni. Leczenie należy kontynuować do momentu stwierdzenia progresji choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 24 miesięcy u pacjentów, u których nie stwierdzono progresji choroby.
<b>Droga podania</b>	dożylna
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p><b>Niwolumab</b> jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (HuMAb), z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest ujemnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że uczestniczy w kontroli odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T. Przyłączenie się do receptora PD-1 ligandów PD-L1 i PD-L2, które są obecne na komórkach prezentujących przeciwciała i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworów lub w innych komórkach występujących w m. krośrodowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin. <b>Niwolumab</b> nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie przyłączenia się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1. W modelach myszy syngenicznych zablokowanie aktywności receptora PD-1 powodowało zmniejszenie wzrostu guza.</p> <p>Antygen-4 cytotoksycznych limfocytów T (CTLA-4) jest podstawowym regulatorem aktywności limfocytów T. <b>Ipilimumab</b> jest inhibitorem immunologicznego punktu kontrolnego CTLA-4, który blokuje hamujące sygnały dla limfocytów T, indukowane drogą CTLA-4, zwiększając liczbę aktywowanych limfocytów T efektorowych, które mobilizują limfocyty T do bezpośredniego ataku immunologicznego przeciwko komórkom nowotworowym. Blokada CTLA-4 może również zmniejszać czynność regulacyjną limfocytów T, która może brać udział w odpowiedzi immunologicznej przeciwko guzowi. <b>Ipilimumab</b> może selektywnie zmniejszać liczbę limfocytów T regulatorowych w guzie, prowadząc do zwiększenia proporcji limfocytów T efektorowych do limfocytów T regulatorowych wewnątrz guza, co powoduje śmierć komórek nowotworowych.</p>

Źródło: ChPL Opdivo, ChPL Yervoy

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego - Opdivo

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia - 19 czerwca 2015, EMA Data ostatniego przedłużenia - 23 kwietnia 2020
---	--

<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania*</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP);</b> <u>OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem i 2 cyklami chemioterapii opartej na pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u dorosłych, u których w tkance nowotworowej nie występują mutacje aktywujące w genie EGFR lub translokacje w genie ALK;</u> OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych;</li> <li>• Czerniak;</li> <li>• Leczenie uzupełniające czerniaka;</li> <li>• Rak nerkowokomórkowy (ang. renal cell carcinoma, RCC);</li> <li>• Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. classical Hodgkin lymphoma, cHL);</li> <li>• Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi (ang. squamous cell cancer of the head and neck, SCCHN);</li> <li>• Rak urotelialny;</li> <li>• Płaskonabłonkowy rak przełyku (ang. oesophageal squamous cell carcinoma, OSCC);</li> </ul>
<b>Status leku sierocego</b>	nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unjnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

\*Ze względu na dużą liczbę wskazań zarejestrowanych, przedstawiono szczegółowe zapisy jedynie dla ocenianego wskazania. Pozostałe znajdują się w dokumencie źródłowym.

Źródło: ChPL Opdivo

**Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego - Yervoy**

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia - 13 lipca 2011, EMA Data przedłużenia pozwolenia - 21 kwietnia 2016
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP);</b> <u>YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem i 2 cyklami chemioterapii opartej na pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u dorosłych, u których w tkance nowotworowej nie występują mutacje aktywujące w genie EGFR lub translokacje w genie ALK;</u></li> <li>• Czerniak; YERVOY w monoterapii jest wskazany w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej; YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem 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;</li> <li>• Rak nerkowokomórkowy (RCC); YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem</li> </ul>
<b>Status leku sierocego</b>	nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unjnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Źródło: ChPL Yervoy

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Terapia skojarzona niwolumabem i ipilimumabem (Opdivo i Yervoy) oraz chemioterapią, stosowana w leczeniu I linii przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca, nie była dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Opdivo 1 fiolka 4ml – [redacted];</li> <li>▪ Opdivo 1 fiolka 10ml – [redacted];</li> <li>▪ Yervoy 1 fiolka 10ml – [redacted];</li> <li>▪ Yervoy 1 fiolka 40ml – [redacted];</li> </ul>
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	program lekowy
<b>Poziom odpłatności</b>	bezpłatnie
<b>Grupa limitowa</b>	istniejące grupy limitowe: niwolumab 1144.0, ipilimumab 1124.0
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	[redacted]

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	[redacted]
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	[redacted]

	<p>[Redacted]</p>
<p><b>Określenie czasu leczenia w programie</b></p>	<p>[Redacted]</p>
<p><b>Kryteria wyłączenia z programu</b></p>	<p>[Redacted]</p>
<p><b>Dawkowanie leków w programie</b></p>	<p>[Redacted]</p>
<p><b>Badania przy kwalifikowaniu do leczenia</b></p>	<p>[Redacted]</p>

<p><b>Badania w celu monitorowania bezpieczeństwa leczenia.</b></p>	<p>[Redacted]</p>
<p><b>Badania w celu monitorowania skuteczności leczenia.</b></p>	<p>[Redacted]</p>
<p><b>Monitorowanie programu</b></p>	<p>[Redacted]</p>

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

#### Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie refundacyjne definiowane jest przez kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.6 „Leczenie nie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”. W stosunku do zapisów rejestracyjnych zawężono populację pacjentów do chorych z:

- stopniem sprawności 0-1 wg klasyfikacji WHO lub ECOG;
- nieobecnością przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cechami progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym oraz nieobecnością istotnych klinicznie objawów neurologicznych wymagających zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu;
- brakiem układowego leczenia kortykosteroidami (w dawce większej niż ekwiwalent 10 mg prednizonu dziennie) i innego leczenia immunosupresyjnego w okresie ostatnich dwóch tygodni, za wyjątkiem steroidów wziewnych lub miejscowych;
- brakiem aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu I, niedoczynności tarczycy (leczonej wyłącznie suplementacją hormonalną), łuszczycy, bielactwa;
- wykluczeniem współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskaniem całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym;
- wykluczeniem współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu bez możliwości kontroli za pomocą właściwego leczenia.

#### Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Wnioskowane jest rozszerzenie programu lekowego B.6 „Leczenie nie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” o terapię skojarzoną lekami Opdivo i Yervoy oraz chemioterapią. W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leków Opdivo i Yervoy, będą one dostępne bezpłatnie. Przyjęte założenie jest zgodne z zapisem art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji.

### Grupa limitowa

Wnioskowane jest zakwalifikowanie leków Opdivo i Yervoy w ocenianym wskazaniu do istniejących grup limitowych: niwolumab - 1144.0 oraz ipilimumab - 1124.0. Niwolumab jest obecnie refundowany w ramach programów lekowych: B.6, B.10, B.52, B.59, B.100, w ramach tej samej grupy limitowej. Ipilimumab jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego B.59. Z uwagi na powyższe, wnioskowanie o zakwalifikowanie leków do istniejących grup limitowych jest zasadne.

### Instrument dzielenia ryzyka

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

Terminem rak płuca (kod C34 według klasyfikacji ICD-10) określa się raka tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) i miąższu płucnego (pęcherzyków płucnych). Brak jest odrębnego kodu ICD-10 dla poszczególnych postaci morfologicznych choroby.

### Klasyfikacja

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.

[Szczeklik 2019]

### Epidemiologia

Rak płuca stanowi ~95% wszystkich pierwotnych nowotworów płuca i jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. Średnia wieku zachorowania wynosi ~60 lat. [Szczeklik 2019]

W Polsce rak płuca stanowi 16% u mężczyzn i 9% u kobiet wszystkich nowotworów i jest przyczyną 28% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 17% u kobiet. [KRN 2021]



**Tabela 6. Dane epidemiologiczne KRN za 2018 r. obejmujące pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C34 [KRN 2021]**

	Zachorowania		Zgony	
	liczba bezwzględna	współczynnik standaryzowany per 100 000	liczba bezwzględna	współczynnik standaryzowany per 100 000
mężczyźni	13 425	57,87	15 619	67,00
kobiety	7 801	25,99	8 076	25,66

**Rokowanie**

Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów. Ocenia się, że odsetek 5-letnich przeżyć ogółu chorych wynosi ~10%. W raku niedrobnokomórkowym najważniejszym czynnikiem rokowniczym jest wyjściowe zaawansowanie nowotworu, a w zaawansowanym stadium – stan sprawności i ubytek masy ciała. Jedyną skuteczną formą leczenia pozostaje doszczętna resekcja mięszu płucnego, jednak tylko ~20% chorych kwalifikuje się do operacji. W tej grupie 5 lat przeżywa jedynie ~40% pacjentów. Wśród chorych z rozsiewem NDRP (stopień IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, a przeżycia ponad 2-letnie należą do rzadkości. [Szczeklik 2019]

**3.3. Liczebność populacji wnioskowanej**

W trakcie prac nad przedmiotową AWA nie otrzymano żadnej opinii eksperta klinicznego.

**3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne****3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne**

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK, [www.ptok.pl](http://www.ptok.pl));
- Polskie Towarzystwo Chorób Płuc (PTChP, <http://ptchp.org/>);
- European Society for Medical Oncology (ESMO, [www.esmo.org](http://www.esmo.org));
- International Society of Oncology and Biomarkers (ISOBM, <https://www.isobm.org/>);
- International Society of Oncology Pharmacy Practitioners (ISOPP, <https://www.isopp.org/>);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN, [www.nccn.org](http://www.nccn.org));
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN, <http://www.sign.ac.uk>);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE, <https://www.nice.org.uk>);
- Alberta Health Services (AHS, [www.albertahealthservices.ca](http://www.albertahealthservices.ca));
- American Society of Clinical Oncology (ASCO, [www.asco.org](http://www.asco.org));
- Cancer Care Ontario (CCO, [www.cancercare.on.ca](http://www.cancercare.on.ca));
- National Health and Medical Research Council (NHMRC, <https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ, <https://www.ahrq.gov/gam/index.html>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre (BHCKC, <https://kce.fgov.be/>);
- National Cancer Institute at the National Institutes of Health (NCI-NIH, <https://www.cancer.gov/types>);
- Trip Database – Turning Research Into Practice (<https://www.tripdatabase.com>).

Ponadto, dokonano przeszukania kontrolnego za pomocą wyszukiwarki Google oraz w BIP Agencji. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 12-13.04.2021 r. Wykorzystano słowa kluczowe: *non small cell lung cancer / niedrobnokomórkowy rak płuca*. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono wytyczne, opracowane przez 8 organizacji. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2019 (Polska)	<p>W rekomendacji nie przedstawiono żadnych zaleceń dotyczących dokładnie ocenianej technologii medycznej. Wytyczne dotyczące leczenia nowotworów płuca, opłucnej oraz śródpiersia. Poniżej przedstawiono rekomendacje dotyczące leczenia NDRP w IV stopniu zaawansowania, oraz zamieszczone w treści dokumentu szczegółowe informacje dotyczące technologii zgodnych z analizowanymi w ramach przedmiotowego wniosku: chemioterapii oraz immunoterapii.</p> <p><b>Rekomendacje</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca wybór metody leczenia zależy od charakterystyki klinicznej i patomorfologicznej oraz molekularnej (I, A).</li> <li>• Chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia z obecnością mutacji w genie EGFR powinni otrzymywać w ramach pierwszej linii leczenia jeden z inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR (I, A).</li> <li>• Chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu ALK powinni w pierwszej linii leczenia otrzymać jeden z inhibitorów kinazy tyrozynowej ALK (I, A).</li> <li>• Chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia z obecnością ekspresji PD-L1 w 50% lub większym odsetku komórek powinni w pierwszej linii leczenia otrzymywać pembrolizumab (I, A).</li> <li>• <u>Chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia bez obecności mutacji genu EGFR i niższą niż 50% ekspresją PD-L1 powinni w pierwszej linii leczenia otrzymywać chemioterapie (dwulekowe schematy z cisplatyną lub — w uzasadnionych sytuacjach — z karboplatyną, a monoterapia może być rozważana jedynie w wybranych sytuacjach klinicznych)</u> (I, A).</li> <li>• <u>U chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia nie jest uzasadnione stosowanie bewacyzumabu lub cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią</u> (I, A).</li> <li>• 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 pemetrekسد), 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 (kryzotynib w przypadku stwierdzenia rearanżacji genu ALK), immunoterapii (niwolumab lub pembrolizumab), paliatywnej radioterapii lub postępowania objawowego (I, A).</li> <li>• U wybranych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością pojedynczego przerzutu można rozważyć leczenie z założeniem radykalnym (III, B).</li> <li>• W przypadku wystąpienia progresji w pojedynczej okolicy przy jednoczesnej odpowiedzi w innych ogniskach nowotworu podczas stosowania inhibitorów EGFR lub ALK, należy rozważyć kontynuowanie dotychczasowego leczenia systemowego w skojarzeniu z postępowaniem miejscowym (resekcja lub radioterapia) (III, B).</li> <li>• U chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami w kościach zaleca się stosowanie kwasu zoledronowego (I, B).</li> <li>• U chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z dolegliwościami ze strony klatki piersiowej lub związanych z przerzutami należy zawsze rozważyć zastosowanie paliatywnej radioterapii (I, A).</li> <li>• U chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z nawracającym wysiękiem nowotworowym w opłucnej celowe jest wykonanie pleurodezy z zastosowaniem talku (II, A).</li> </ul> <p><b>Niedrobnokomórkowy rak płuca — leczenie w stopniu IV</b></p> <p>Leczenie chorych na uogólnionego NDRP ma charakter paliatywny. W zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej można rozważać zastosowanie CHT, leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR, ALK i ROS1, immunoterapii, paliatywnej RT lub jedynie leczenia objawowego. W Polsce obecnie dostępne są inhibitory EGFR I (erlotynib, gefitynib) lub II generacji (afatynib) i III generacji (ozymertynib), inhibitor ALK (kryzotynib) i inhibitor PD-1 (niwolumab, pembrolizumab). Wybór metody systemowego leczenia zależy od typu histologicznego (raki niepłaskonabłonkowe lub rak płaskonabłonkowy) i cech molekularnych nowotworu. U chorych z aktywującymi zaburzeniami genetycznymi postępowaniem z wyboru jest leczenie ukierunkowane molekularnie. W wyborze leczenia należy uwzględnić wiek i stan sprawności chorych oraz obecność współwystępujących chorób. W przypadku raków niepłaskonabłonkowych należy określić ewentualną obecność pierwotnych mutacji (aktywujących i odpowiedzialnych za oporność) w eksonach 18.–21. genu EGFR, a w następnej kolejności — obecność rearanżacji genów ALK i ROS1. Wymienione oznaczenia najlepiej wykonać w ramach jednego zlecenia lekarskiego. Określenie ekspresji PD-L1 za pomocą walidowanej metody IHC — wykonywane w celu kwalifikowania chorych na raki płaskonabłonkowe i niepłaskonabłonkowe do immunoterapii — może być przeprowadzone przy wykorzystaniu materiału tkankowego lub komórkowego (w przypadku rozpoznania raków niepłaskonabłonkowych powinno być poprzedzone oceną stanu genów EGFR i ALK). Jeżeli w przypadku nawrotu nowotworu nie można wykonać badania genetycznego w archiwalnym materiale z guza, wskazane jest wykonanie ponownej biopsji. U chorych z progresją w trakcie leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR konieczne jest ponowne pobranie materiału do badań molekularnych w celu oceny mechanizmu oporności (ewentualna obecność mutacji T790M). W pierwszej kolejności zaleca się przeprowadzenie oceny obecności tej mutacji w krążącym DNA (cfDNA, circulating free DNA; biopsja płynna), a w przypadku uzyskania ujemnego wyniku — wykonanie ponownej biopsji inwazyjnej lub igłowej. Przy wyborze postępowania należy uwzględnić preferencje chorego. U wybranych chorych z</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>pojedynczym przerzutem w nadnerczu lub w mózgu — na podstawie decyzji zespołu wielodyscyplinarnego — można rozważyć zastosowanie leczenia chirurgicznego obejmującego wycięcie ogniska pierwotnego i przerzutowego.</p> <p><b><u>Pierwsza linia leczenia systemowego - Immunoterapia</u></b></p> <p>Spośród inhibitorów punktów kontrolnych reakcji immunologicznej udowodnioną wartość w leczeniu pierwszej linii ma pembrolizumab (inhibitor PD-1). W badaniu III fazy wykazano znamienne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby i przeżycia całkowitego pod wpływem pembrolizumabu w porównaniu z CHT (schematy z zastosowaniem pochodnych platyny) u chorych z ekspresją PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu (mediana — odpowiednio — 10 i 6 miesięcy oraz 30 i 14 miesięcy). Korzyści odnosili chorzy z rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego oraz niepłaskonabłonkowego. W przypadku innego inhibitora PD-1 — <b>niwolumabu</b> — nie wykazano znamiennych korzyści podczas leczenia pierwszej linii.</p> <p>Atezolizumab (inhibitor PD-L1) oceniano w badaniu IMpower-150 u chorych na niepłaskonabłonkowego raka w pierwszej linii leczenia. W badaniu tym analizowano wartość chemioterapii (karboplatyna i pemetrekseid) stosowanej w skojarzeniu z bewacyzumabem z lub bez atezolizumabu (w obu ramionach — podtrzymujące leczenie bewacyzumabem lub bewacyzumabem i atezolizumabem). W grupie chorych otrzymujących atezolizumab uzyskano znamienne większy odsetek przeżycia całkowitego po 12 i 24 miesiącach (odpowiednio — 67% i 43% oraz 61% i 34%) oraz wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (mediana — odpowiednio 8,3 i 6,8 miesiąca). Poważne działania niepożądane występowały częściej u chorych leczonych z udziałem atezolizumabu (58% wobec 50%). Zmniejszenie ryzyka zgonu zależało od ekspresji PD-L1.</p> <p>W badaniu III fazy dodanie CHT (schemat dwulekowy z zastosowaniem pochodnej platyny) do pembrolizumabu u chorych na raka niepłaskonabłonkowego pozwoliło uzyskać wyższy wskaźnik rocznego przeżycia w porównaniu z wyłączonej CHT (69% wobec 49%). Korzyści z dodania CHT do pembrolizumabu były niezależne od ekspresji PD-L1, ale największe zmniejszenie ryzyka zgonu (58%) dotyczyło chorych z wysoką ekspresją (50% lub więcej komórek). Dodanie CHT nie zwiększyło istotnie częstości poważnych działań niepożądanych. Łączne stosowanie immunoterapii i CHT w pierwszej linii leczenia nie jest dotychczas w Polsce refundowane.</p> <p>Stosowanie immunoterapii z wykorzystaniem leków anti-PD-1 (np. pembrolizumab i <b>niwolumab</b>) lub anti-PD-L1 (np. atezolizumab) może powodować działania niepożądane, takie jak wysypka, biegunka, biegunka, dysfunkcja wątroby i niedoczynność przysadki lub tarczycy. Objawy niepożądane immunoterapii pojawiają się zwykle po 2–6 tygodniach trwania leczenia. Wczesne rozpoznanie i odpowiednie postępowanie pozwalają u większości chorych kontynuować leczenie.</p> <p><b><u>Pierwsza linia leczenia systemowego – chemioterapia</u></b></p> <p>Wydłużenie czasu przeżycia i poprawę jakości życia pod wpływem paliatywnej CHT u chorych na zaawansowanego NDRP wykazano w licznych badaniach z losowym doбором chorych oraz w metaanalizach.</p> <p>Paliatywną CHT u chorych na NDRP w IV stopniu zaawansowania klinicznego można zastosować pod warunkiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bardzo dobrego lub dobrego stanu sprawności (stopień 0. lub 1. w skali WHO);</li> <li>• należynej masy ciała lub jej ubytku nie większego niż 10% w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia;</li> <li>• nieobecności poważnych chorób współwystępujących i/lub następstw przebytego wcześniej leczenia przeciwnowotworowego;</li> <li>• odpowiedniej wydolności układu krwiotwórczego, wątroby, nerek oraz układów sercowo-naczyniowego i oddechowego;</li> <li>• możliwości dokonania obiektywnej oceny odpowiedzi na leczenie według kryteriów klasyfikacji RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) w wersji 1.1.</li> </ul> <p>Chorzy, którzy nie spełniają wszystkich wymienionych wyżej warunków, mogą — w zależności od indywidualnej sytuacji — otrzymać leczenie objawowe lub paliatywną RT. Paliatywna RT, niezależnie od obecności zmian w innych narządach, jest metodą z wyboru u chorych z uciążliwymi dolegliwościami związanymi z szerzeniem się nowotworu w klatce piersiowej (objawy zespołu żyły głównej górnej, duszność obturacyjna, krwioplucie, dysfagia, ból). Napromienianie jest również przydatne u chorych z bolesnymi lub groźącymi złamaniami przerzutami w kościach i w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN).</p> <p>W zaawansowanym NDRP stosowana jest CHT według schematu zawierającego cisplatynę (75–80 mg/m<sup>2</sup> dożylnie — dzień 1.) w skojarzeniu z jednym spośród następujących leków: etopozyd (100–120 mg/m<sup>2</sup> dożylnie — dzień 1., 2. i 3.), winorebina (25–30 mg/m<sup>2</sup> dożylnie — dzień 1. i 8. lub 25–30 mg/m<sup>2</sup> dożylnie — dzień 1. i 60–80 mg/m<sup>2</sup> doustnie — dzień 8. lub 60–80 mg/m<sup>2</sup> doustnie — dzień 1. i 8.), gemcytabina (1000–1250 mg/m<sup>2</sup> — dzień 1. i 8.), docetaksel (75 mg/m<sup>2</sup> — dzień 1.), paklitaksel (200 mg/m<sup>2</sup> — dzień 1.) lub pemetrekseid (500 mg/m<sup>2</sup> — dzień 1.), przy czym w skojarzeniu z pemetrekseidem zalecana dawka cisplatyny wynosi 75 mg/m<sup>2</sup> (1. dzień cyklu). Wyniki metaanaliz badań z losowym doбором chorych wykazały, że schematy zawierające cisplatynę w porównaniu z karboplatyną (szczególnie w skojarzeniu z taksoidami i gemcytabiną) pozwalają uzyskać dłuższy czas przeżycia całkowitego. Zastosowanie karboplatyny (AUC 5–6 — dzień 1.) w skojarzeniu z wymienionymi lekami można rozważać jedynie u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania cisplatyny (gemcytabina i pemetrekseid są zarejestrowane wyłącznie w skojarzeniu z cisplatyną).</p> <p>U chorych na NDRP o histologii innej niż z przewagą raka płaskonabłonkowego skojarzenie cisplatyny z pemetrekseidem jest skuteczniejsze od innych schematów CHT.</p> <p>Chorzy w wieku powyżej 70 lat i w dobrym stanie sprawności (stopnie 0.–1. w skali WHO) mogą otrzymywać wielolekową CHT.</p> <p>Schematy bez pochodnych platyny można rozważać jedynie w sytuacji przeciwwskazań do stosowania tej grupy leków. W przypadku bezwzględnych przeciwwskazań do stosowania dwulekowych schematów z udziałem pochodnych platyny można rozważyć jednolekową CHT (np. winorebina dożylnie lub doustnie).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Czas trwania paliatywnej CHT zależy od jej skuteczności i tolerancji, co uzasadnia ocenę efektów leczenia nie później niż po podaniu 2. cyklu. Leczenie nie powinno przekraczać 3–4 cykli, ale u chorych z postępującą odpowiedzią można zastosować dodatkowe 2 cykle (łącznie 6 cykli).</p> <p>Zastosowanie leczenia podtrzymującego lub konsolidującego (w Polsce nierefundowane) po uzyskaniu obiektywnej odpowiedzi pod wpływem wstępnej CHT może nieznacznie wydłużyć czas całkowitego przeżycia (różnica — 1–3 miesiące w porównaniu z CHT bez dalszego leczenia podtrzymującego). U chorych w bardzo dobrym lub dobrym stanie sprawności (stopnie 0.–1. w skali WHO) bez przetrwałych działań niepożądanych po wstępnej CHT i z rozpoznaniem raka niepłaskonabłonkowego zastosowanie podtrzymującego leczenia pemetreksesem wydłuża czas do progresji. Stwierdzono również, że u chorych z mutacją w genie EGFR i bez progresji po zastosowaniu CHT korzystne może być podtrzymujące leczenie erlotynibem. Dotychczas nie zdefiniowano jednak kryteriów doboru chorych do wspomnianego postępowania i jest ono przedmiotem kontrowersji.</p> <p><i>Jakość naukowych dowodów:</i> 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><i>Kategorie rekomendacji:</i> A - wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce; B - wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce; C - wskazania określone indywidualnie.</p>
<p><b>ESMO 2019 aktualizacja 2020 (Europa)</b></p>	<p>Wytyczne dotyczące diagnostyki, leczenia oraz follow-up przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca.</p> <p>Poniżej przedstawiono rekomendacje dotyczące leczenia NDRP w IV stopniu zaawansowania, oraz zamieszczone w treści dokumentu szczegółowe informacje dotyczące terapii pacjentów zgodnych z populacją z przedmiotowego wniosku refundacyjnego (bez rekomendacji dla pacjentów EGFR+ i ALK+).</p> <p><b>Zalecenia dotyczące leczenia zaawansowanego/przerzutowego NDRP</b></p> <p>Przy ustalaniu strategii terapeutycznej należy wziąć pod uwagę następujące czynniki: histologię, profil molekularny, wiek, stan pacjenta, choroby współistniejące. W idealnych warunkach leczenie powinno być koordynowane przez multidyscyplinarny zespół, który może oceniać i dowolnie zmieniać prowadzone leczenie (I, A);</p> <p>Terapię systemową powinna być oferowana wszystkim pacjentom w IV stadium zaawansowania i stanie sprawności PS: 0-2 (I, A);</p> <p>W każdym stopniu zaawansowania należy zalecać zaprzestanie palenia. Może to poprawić wyniki leczenia. Palenie może negatywnie wpływać na stosowaną terapię (II, A);</p> <p><u>Leczenie I linii EGFR- i ALK- pacjentów z ekspresją PD-L1 <math>\geq</math> 50%</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Standardowym leczeniem I linii pacjentów z zaawansowanym NDRP oraz ekspresją PD-L1 <math>\geq</math> 50% jest pembrolizumab, pod warunkiem że nie występują u nich przeciwwskazania do immunoterapii (np.: ciężka choroba o podłożu autoimmunizacyjnym lub stan po przeszczepie) (I, A; European Society for Medical Oncology-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) v1.1 score: 5);</li> <li>• Atezolizumab stanowi obiecującą opcję leczenia I linii pacjentów z NDRP i wysokim poziomem ekspresji PD-L1 (I, A; brak rejestracji EMA)</li> </ul> <p><u>Leczenie I linii EGFR- i ALK- pacjentów niezależnie od statusu PD-L1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie CHT opartą o związki platyny powinna być oferowana wszystkim pacjentom w IV stadium zaawansowania, bez obecności mutacji aktywujących dla terapii celowanych, u których nie występują przeciwwskazania i są w stanie sprawności PS: 0-2 (I, A);</li> </ul> <p>Leczenie CHT opartą o związki platyny jest rekomendowaną metodą leczenia pacjentów z NDRP w IV stadium zaawansowania, u których nie występują przeciwwskazania do tej terapii (I, A);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktualnie zalecane schematy leczenia CHT opartą o związki platyny: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 4 cykle terapii dubletem karboplatyna/cisplatyna + mniej toksyczna terapia podtrzymująca (I, A);</li> <li>○ u pacjentów, u których nie jest możliwe zastosowanie terapii podtrzymującej, od 4 (I, A), do 6 (IV, B) cykli terapii dubletem karboplatyna/cisplatyna. Schemat leczenia karboplatyna i nabpaklitaksel jest jedną z opcji leczenia pacjentów na zaawansowanego NDRP, zwłaszcza w przypadku występowania zwiększonego ryzyka wystąpienia neurotoksyczności, występującej wcześniej nadwrażliwości na paklitaksel, lub przeciwwskazań do terapii standardowym paklitaksellem (I, B);</li> </ul> </li> <li>• Pembrolizumab w połączeniu z pemetreksesem oraz CHT opartą o związki platyny, powinien być rozważany jako opcja standardowa u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP (I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 4);</li> <li>• U pacjentów z NDRP, EGFR+ (delecja exonu 19 oraz mutacja L858R), leczenie skojarzone: atezolizumab + bewacyzumab + karboplatyna + paklitaksel, może zostać zastosowane po niepowodzeniu wcześniejszych terapii celowanych (III, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 3);</li> <li>• Leczenie skojarzone: karboplatyna/cisplatyna + pemetreksesem + atezolizumab, a następnie w ramach terapii podtrzymującej: pemetreksesem + atezolizumab, jest skuteczniejsze niż terapia standardową CHT (I, B; brak rejestracji EMA);</li> <li>• Leczenie skojarzone: atezolizumab + karboplatyna i nabpaklitaksel jest jedną z standardowych terapii I linii NDRP (I, A);</li> </ul>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z przerzutowym, płaskonabłonkowym NDRP z wysokim poziomem ekspresji PD-L1 zalecany jest schemat pembrolizumab + karboplatyna + paklitaksel/nabpaklitaksel względem schematu atezolizumab + karboplatyna + nabpaklitaksel (I, B; brak rejestracji EMA);</li> <li>• Terapia skojarzona nivolumab + ipilimumab wydłuża OS u pacjentów PD-L1+ (I, A) oraz u pacjentów PD-L1- (II, A);</li> <li>• Terapia skojarzona nivolumab + ipilimumab jest jedną z opcji leczenia pacjentów z NDRP (I, A; brak rejestracji EMA);</li> <li>• <b>Nivolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i 2 cyklami chemioterapii opartej na pochodnych platyny wydłużył IS OS względem terapii standardową CHT (HR 0,69; 96,71%CI: 0.55–0.87, P=0.0006) (I, A);</b></li> </ul> <p><u>Leczenie I linii pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie skojarzone CHT opartej na związkach platyny z cytotoksycznymi lekami III generacji (winorelbina, gemcytabina, taksany) jest zalecane u pacjentów z zaawansowanym płaskonabłonkowym NDRP, u których nie występują przeciwwskazania do tej terapii i są w stanie sprawności PS: 0-2 (I, A);</li> <li>• Leczenie skojarzone: necitumumab + cisplatyna/gemcytabina nie jest w Europie standardową terapią pacjentów z zaawansowanym płaskonabłonkowym NDRP i użycie tego schematu powinno być starannie rozważone (I, C; ESMO-MCBS v1.1 score: 1);</li> <li>• Leczenie skojarzone pembrolizumab + karboplatyna + paklitaksel/nabpaklitaksel jest jedną z standardowych terapii I linii pacjentów z przerzutowym, płaskonabłonkowym NDRP (I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 4);</li> <li>• Leczenie skojarzone atezolizumab + karboplatyna + nabpaklitaksel jest jedną z opcji terapii I linii pacjentów z przerzutowym, płaskonabłonkowym NDRP (I, B; brak rejestracji EMA);</li> <li>• Inne kombinacje schematów CHT opartych na platynie z lekami z grupy inhibitorów PD-L1 wykazują przewagę nad schematami CHT opartymi tylko o związki platyny. Jeżeli istnieje możliwość ich zastosowania (brak przeciwwskazań, są zarejestrowane i dostępne), powinny być stosowane w pierwszej kolejności u pacjentów z ekspresją PD-L1 &lt;50% oraz w stanie sprawności PS: 0-1 (nie przedstawiono poziomu dowodów oraz poziomu rekomendacji);</li> <li>• Terapia skojarzona nivolumab + ipilimumab jest jedną z opcji leczenia pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP (I, A; brak rejestracji EMA);</li> </ul> <p><u>Leczenie I linii pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP zalecane są schematy CHT z pemetreksedem względem schematów CHT opartych na związkach gemcytabiny i docetakselu (II, A);</li> <li>• U pacjentów z zaawansowanym niepłaskonabłonkowym NDRP, pemetreksed można zastosować na każdym etapie terapii (II, A);</li> <li>• Leczenie skojarzone: pemetreksed + karboplatyna, może być opcją leczenia u pacjentów z przeciwwskazaniami do terapii cisplatyną (II, B);</li> <li>• Leczenie skojarzone pembrolizumab + pemetreksed + CHT oparta na związkach platyny, jest jedną z standardowych terapii I linii pacjentów z przerzutowym, niepłaskonabłonkowym NDRP (I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 4);</li> <li>• Leczenie skojarzone atezolizumab + pemetreksed + CHT oparta na związkach platyny, jest jedną z terapii I linii pacjentów z przerzutowym, niepłaskonabłonkowym NDRP (I, B; brak rejestracji EMA);</li> <li>• Leczenie skojarzone: atezolizumab + bewacyzumab + karboplatyna + paklitaksel jest jedną z opcji leczenia pacjentów: w stanie sprawności PS: 0-1 oraz z niepłaskonabłonkowym NDRP, u których nie występują przeciwwskazania do immunoterapii (I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 3);</li> <li>• Leczenie skojarzone: atezolizumab + karboplatyna i nabpaklitaksel i terapia podtrzymująca atezolizumabem jest jedną z standardowych terapii I linii (I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 3);</li> <li>• Inne kombinacje schematów CHT opartych na platynie z lekami z grupy inhibitorów PD-L1 wykazują przewagę nad schematami CHT opartymi tylko o związki platyny. Jeżeli istnieje możliwość ich zastosowania (brak przeciwwskazań, są zarejestrowane i dostępne), powinny być stosowane w pierwszej kolejności u pacjentów z ekspresją PD-L1 &lt;50% oraz w stanie sprawności PS: 0-1 (nie przedstawiono poziomu dowodów oraz poziomu rekomendacji);</li> <li>• Terapia skojarzona nivolumab + ipilimumab jest jedną z opcji leczenia pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP (I, A; brak rejestracji EMA);</li> <li>• Jeżeli nie ma możliwości zastosowania terapii skojarzonej CHT z inhibitorami PD-L1, należy u pacjentów z zaawansowanym, niepłaskonabłonkowym NDRP i w stanie sprawności PS: 0-1, rozważyć leczenie skojarzone: bewacyzumab + paklitaksel + karboplatyna (bewacyzumab należy podawać do wystąpienia progresji) (I, A);</li> <li>• U pacjentów bez przeciwwskazań, można rozważyć inne schematy oparte o bewacyzumab + CHT oparta na związkach platyny, niż paklitaksel + karboplatyna (II, B);</li> </ul> <p><u>Leczenie pacjentów NDRP z ROS1+ (przedstawiono rekomendacje dla I linii leczenia):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zalecaną terapią I linii dla pacjentów z NDRP w IV stopniu zaawansowania i rearanżacją genu ROS1 jest kryzotyrib (I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 3);</li> <li>• U pacjentów nie leczonych wcześniej za pomocą kryzotyribu, można rozważyć certyn b, choć na razie nie jest zarejestrowany przez EMA (III, A);</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lorlatynib, repotrectynib i entrectynib mają potencjalnie działanie anty ROS1 – ocena na podstawie danych przedklinicznych oraz ograniczonych danych z badań klinicznych I/II fazy (III, B);</li> <li>• Entrectynib posiada rejestrację EMA w leczeniu pacjentów NDRP z ROS1+ (pacjenci wcześniej nie leczeni inhibitorami ROS1) (III,B; ESMO-MCBS v1.1 score: 3);</li> </ul> <p><u>Leczenie pacjentów NDRP z BRAF+ (przedstawiono rekomendacje dla I linii leczenia):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zalecaną terapią I/II linii dla pacjentów z NDRP w IV stopniu zaawansowania i mutacją BRAF V600 powinno być zastosowanie inhibitorów BRAF/MEK: dabrafenib/trametytib (III, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 2);</li> </ul> <p><u>Leczenie pacjentów NDRP i obecnością innych zidentyfikowanych celi terapeutycznych (przedstawiono rekomendacje dla I linii leczenia):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapie z użyciem leków celowanych przeciw RET nie jest aktualnie rekomendowane, zaleca się udział w badaniach klinicznych (II, B);</li> <li>• Selpercatyn b (LOLX-292) i pralsetynib (BLU-667) wykazują wysoką przedkliniczną skuteczność w leczeniu pacjentów z NDRP i fuzją genów RET (III, B);</li> <li>• Terapie z użyciem leków celowanych przeciw amplifikacji MET nie jest aktualnie rekomendowane, zaleca się udział w badaniach klinicznych (III, C);</li> <li>• Terapie z użyciem leków celowanych przeciw NDRP z mutacją METex14 nie jest aktualnie rekomendowane, zaleca się udział w badaniach klinicznych (III, C);</li> <li>• Kryzotynib potencjalnie wykazuje skuteczność przeciw NDRP z mutacją METex14, wymagane jest potwierdzenie skuteczności (III, B);</li> <li>• Kapmatynib i tepotynib wykazały klinicznie istotną aktywność przeciw NDRP z mutacją METex14 (III, B);</li> <li>• Trastuzumab i deruxtecan stanowią nowatorską terapię oparta na przeciwciałach., która dotychczas była stosowana tylko w badaniach klinicznych, wyniki są obiecujące (III, B);</li> <li>• Entrectynib posiada rejestrację EMA w leczeniu pacjentów NDRP z guzami litymi i ekspresją genu fuzyjnego NTRK (III, B; ESMO-MCBS v1.1 score: 3);</li> <li>• Larotrectynib jest pierwszym zarejestrowanym przez EMA lekiem do stosowania w leczeniu pacjentów dorosłych i dzieci z guzami litymi (niezależnie od umiejscowienia), z obecnością fuzji genów neurotroficznej receptorowej kinazy tyrozynowej (NTRK);</li> <li>• Biorąc pod uwagę niedostatek solidnych danych, leczenie celowane przeciw HER2 nie jest aktualnie rekomendowane, zaleca się udział w badaniach klinicznych (III, C);</li> <li>• Zalecany jest udział w badaniach klinicznych badających terapie celowane dla mutacji KRAS(G12C) (III, C);</li> </ul> <p><i>Poziom dowodów naukowych: I – przynajmniej duże randomizowane badanie kontrolne z dobrej jakości metodyką lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności; II – małe badania randomizowane lub duże badania randomizowane z ryzykiem błędu (o niższej jakości metodycznej) lub metaanalizy takich badań lub badań z przedstawioną heterogenicznością; III – badania kohortowe prospektywne, IV – badania kohortowe retrospektywne lub kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej; opisy przypadków; opinie eksperckie.</i></p> <p><i>Stopień rekomendacji: A: silne dowody dotyczące skuteczności ze znaczną kliniczną korzyścią (silna rekomendacja); B: silne lub umiarkowane dowody dotyczące skuteczności z ograniczoną kliniczną korzyścią (generalnie rekomendowane); C: niewystarczające dowody dotyczące skuteczności lub kliniczna korzyść nie przeważa nad ryzykiem (opcjonalne); D: umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub dowodzące zdarzeń niepożądanych (generalnie nierekomendowane); E: silne dowodu przeczące skuteczności lub dowodzące zdarzeń niepożądanych (nigdy nierekomendowane)</i></p>
NCCN 2021 (USA)	<p>Wytyczne dotyczące diagnostyki, leczenia oraz follow-up przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca.</p> <p>Poniżej przedstawiono rekomendacje dotyczące leczenia I linii NDRP w IV stopniu zaawansowania, oraz zamieszczone w treści dokumentu szczegółowe informacje dotyczące terapii pacjentów zgodnych z populacją z przedmiotowego wniosku refundacyjnego (bez rekomendacji dla pacjentów EGFR+ i ALK+).</p> <p>U pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym NDRP należy przeprowadzić diagnostykę w kierunku oceny typu histologicznego (płaskonabłonkowy/niepłaskonabłonkowy NDRP) oraz oceny występowania mutacji – leczenie celowane (EGFR, ALK, ROS1, BRAF, NTRK1/2/3, MET exon 14, RET, PD-L1);</p> <p><u>Leczenie systemowe zaawansowanego i przerzutowego niepłaskonabłonkowego NDRP</u></p> <p>Pacjenci w stanie sprawności PS: 0-1 – brak przeciwwskazań do terapii inhibitorami PD-L1/PD-1:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zalecane terapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ pembrolizumab + karboplatyna + pemetreksed (kategoria 1);</li> <li>○ pembrolizumab + cisplatyna + pemetreksed (kategoria 1);</li> </ul> </li> <li>• Inne rekomendowane terapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ atezolizumab + karboplatyna + paklitaksel + bewacyzumab (kategoria 1);</li> <li>○ atezolizumab + karboplatyna + nab-paklitaksel;</li> <li>○ niwolumab + ipilimumab;</li> <li>○ <b>niwolumab + ipilimumab + pemetreksed + karboplatyna/cisplatyna (kategoria 1);</b></li> </ul> </li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Pacjenci w stanie sprawności PS: 0-1 –przeciwwskazania do terapii inh bitorami PD-L1/PD-1</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia zalecana w określonych przypadkach: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ bewacyzumab + karboplatyna + paklitaksel (kategoria 1);</li> <li>○ bewacyzumab + karboplatyna + pemetreksed;</li> <li>○ bewacyzumab + cisplatyna + pemetreksed;</li> <li>○ karboplatyna + nab-paklitaksel (kategoria 1);</li> <li>○ karboplatyna + docetaksel (kategoria 1);</li> <li>○ karboplatyna + etopozyd (kategoria 1);</li> <li>○ karboplatyna + gemcytabina (kategoria 1);</li> <li>○ karboplatyna + paklitaksel (kategoria 1);</li> <li>○ karboplatyna + pemetreksed (kategoria 1);</li> <li>○ cisplatyna + docetaksel (kategoria 1);</li> <li>○ cisplatyna + etopozyd (kategoria 1);</li> <li>○ cisplatyna + gemcytabina (kategoria 1);</li> <li>○ cisplatyna + paklitaksel (kategoria 1);</li> <li>○ cisplatyna + pemetreksed (kategoria 1);</li> <li>○ gemcytabina + docetaksel (kategoria 1);</li> <li>○ gemcytabina + winorelbina (kategoria 1);</li> </ul> </li> </ul> <p>Pacjenci w stanie sprawności PS: 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zalecane terapie: karboplatyna + pemetreksed;</li> <li>• Inne rekomendowane terapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ karboplatyna + nab-paklitaksel;</li> <li>○ karboplatyna + docetaksel;</li> <li>○ karboplatyna + etopozyd;</li> <li>○ karboplatyna + gemcytabina;</li> <li>○ karboplatyna + paklitaksel;</li> </ul> </li> <li>• Terapia zalecana w określonych przypadkach: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ nab-paklitaksel;</li> <li>○ docetaksel;</li> <li>○ gemcytabina;</li> <li>○ gemcytabina + docetaksel;</li> <li>○ gemcytabina + winorelbina;</li> <li>○ paklitaksel;</li> <li>○ pemetreksed;</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Leczenie systemowe zaawansowanego i przerzutowego płaskonabłonkowego NDRP</u></p> <p>Pacjenci w stanie sprawności PS: 0-1 – brak przeciwwskazań do terapii inhibitorami PD-L1/PD-1:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zalecane terapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ pembrolizumab + karboplatyna + paklitaksel (kategoria 1);</li> <li>○ pembrolizumab + karboplatyna + nab-paklitaksel (kategoria 1);</li> </ul> </li> <li>• Inne rekomendowane terapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ niwolumab + ipilimumab;</li> <li>○ <b>niwolumab + ipilimumab + pemetreksed + karboplatyna/cisplatyna (kategoria 1);</b></li> </ul> </li> </ul> <p>Pacjenci w stanie sprawności PS: 0-1 –przeciwwskazania do terapii inh bitorami PD-L1/PD-1</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia zalecana w określonych przypadkach: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ karboplatyna + nab-paklitaksel (kategoria 1);</li> <li>○ karboplatyna + docetaksel (kategoria 1);</li> <li>○ karboplatyna + gemcytabina (kategoria 1);</li> <li>○ karboplatyna + paklitaksel (kategoria 1);</li> <li>○ cisplatyna + docetaksel (kategoria 1);</li> <li>○ cisplatyna + etopozyd (kategoria 1);</li> <li>○ cisplatyna + gemcytabina (kategoria 1);</li> <li>○ cisplatyna + paklitaksel (kategoria 1);</li> <li>○ gemcytabina + docetaksel (kategoria 1);</li> <li>○ gemcytabina + winorelbina (kategoria 1);</li> </ul> </li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Pacjenci w stanie sprawności PS: 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zalecane terapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ karboplatyna + nab-paklitaksel;</li> <li>○ karboplatyna + gemcytabina;</li> <li>○ karboplatyna + paklitaksel;</li> </ul> </li> <li>• Inne rekomendowane terapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ karboplatyna + docetaksel;</li> <li>○ karboplatyna + etopozyd;</li> </ul> </li> <li>• Terapia zalecana w określonych przypadkach: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ nab-paklitaksel;</li> <li>○ docetaksel;</li> <li>○ gemcytabina;</li> <li>○ gemcytabina + docetaksel;</li> <li>○ gemcytabina + winorelbina;</li> <li>○ paklitaksel;</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Leczenie pacjentów z rearanżacją ROS1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zalecane terapie: entrectynib (pacjenci w stanie sprawności PS: 0-4, preferowany u pacjentów z przerzutami w mózgu) i kryzotynib (pacjenci w stanie sprawności PS: 0-4);</li> <li>• Inne rekomendowane terapie: cetytyn b (pacjenci w stanie sprawności PS: 0-4);</li> </ul> <p><u>Leczenie pacjentów z mutacją BRAF V600E:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zalecane terapie: dabrafenib + trametynib;</li> <li>• Terapia zalecana w określonych przypadkach: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ vemurafenib (u pacjentów nie tolerujących leczenia dabrafenib + trametynib);</li> <li>○ standardowa chemioterapia dla gruczolaka lub raka płaskonabłonkowego (w zależności od typu histologicznego);</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Leczenie pacjentów z fuzją genów NTRK1/2/3:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zalecane terapie: larotrectynib lub entrectynib (pacjenci w stanie sprawności PS: 0-4);</li> <li>• Terapia zalecana w określonych przypadkach: standardowa chemioterapia dla gruczolaka lub raka płaskonabłonkowego (w zależności od typu histologicznego);</li> </ul> <p><u>Leczenie pacjentów z mutacją MET exon 14:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zalecane terapie: kapmatynib lub tepoty b;</li> <li>• Terapia zalecana w określonych przypadkach: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ kryzotynib</li> <li>○ standardowa chemioterapia dla gruczolaka lub raka płaskonabłonkowego (w zależności od typu histologicznego);</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Leczenie pacjentów z rearanżacją RET:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zalecane terapie: selpercatinib lub pralsetynib;</li> <li>• Terapia zalecana w określonych przypadkach: kabozantyn b lub vandetan b;</li> <li>• Inne rekomendowane terapie: standardowa chemioterapia dla gruczolaka lub raka płaskonabłonkowego (w zależności od typu histologicznego);</li> </ul> <p><u>Leczenie pacjentów z ekspresją PD-L1 <math>\geq 50\%</math> i brakiem innych mutacji aktywujących:</u></p> <p>Niepłaskonabłonkowy NDRP</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zalecane terapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ pembrolizumab (kategoria 1);</li> <li>○ karboplatyna/cisplatyna + pemetreksed + pembrolizumab (kategoria 1);</li> <li>○ atezolizumab (kategoria 1);</li> <li>○ cemiplimab-rwlc (kategoria 1);</li> </ul> </li> <li>• Inne rekomendowane terapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ karboplatyna + paklitaksel + bewacizumab + atezolizumab (kategoria 1);</li> <li>○ karboplatyna + nab-paklitaksel + atezolizumab;</li> <li>○ <b>niwolumab + ipilimumab + pemetreksed + karboplatyna/cisplatyna (kategoria 1);</b></li> </ul> </li> <li>• Terapia zalecana w określonych przypadkach: niwolumab + ipilimumab (kategoria 1);</li> </ul> <p>Płaskonabłonkowy NDRP</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zalecane terapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ pembrolizumab (kategoria 1);</li> </ul> </li> </ul>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ karboplatyna + paklitaksel/nab-paklitaksel + pembrolizumab (kategoria 1);</li> <li>○ atezolizumab (kategoria 1);</li> <li>○ cemiplimab-rwlc (kategoria 1);</li> <li>• Inne rekomendowane terapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>niwolumab + ipilimumab + paklitaksel + karboplatyna (kategoria 1);</b></li> </ul> </li> <li>• Terapia zalecana w określonych przypadkach: niwolumab + ipilimumab (kategoria 1);</li> </ul> <p><u>Leczenie pacjentów z ekspresją PD-L1 <math>\geq 1\%</math>-49% i brakiem innych mutacji aktywujących:</u></p> <p>Nieplaskonabłonkowy NDRP</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zalecane terapie: karboplatyna/cisplatyna + pemetreksed + pembrolizumab (kategoria 1);</li> <li>• Inne rekomendowane terapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ karboplatyna + paklitaksel + bewacizumab + atezolizumab (kategoria 1);</li> <li>○ karboplatyna + nab-paklitaksel + atezolizumab;</li> <li>○ <b>niwolumab + ipilimumab + pemetreksed + karboplatyna/cisplatyna (kategoria 1);</b></li> </ul> </li> <li>• Terapia zalecana w określonych przypadkach: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ niwolumab + ipilimumab (kategoria 1);</li> <li>○ pembrolizumab – u pacjentów w ze niskim stanie sprawności lub innymi przeciwwskazaniami do złożonych schematów CHT (kategoria 2B);</li> </ul> </li> </ul> <p>Plaskonabłonkowy NDRP</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zalecane terapie: karboplatyna + paklitaksel/nab-paklitaksel + pembrolizumab (kategoria 1);</li> <li>• <b>Inne rekomendowane terapie: niwolumab + ipilimumab + paklitaksel + karboplatyna (kategoria 1);</b></li> <li>• Terapia zalecana w określonych przypadkach: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ niwolumab + ipilimumab (kategoria 1);</li> <li>○ pembrolizumab – u pacjentów w ze niskim stanie sprawności lub innymi przeciwwskazaniami do złożonych schematów CHT (kategoria 2B);</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Leczenie pacjentów z ekspresją PD-L1 <math>&lt; 1\%</math> i brakiem innych mutacji aktywujących:</u></p> <p>Pacjenci w stanie sprawności PS: 0-2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leczenie systemowe odpowiednie dla typu histologicznego nowotworu: plaskonabłonkowy i nieplaskonabłonkowy NDRP;</li> </ul> <p>Pacjenci w stanie sprawności PS: 3-4:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• najlepsze leczenie wspomagające.</li> </ul> <p><i>Kategoria: 1 – w oparciu o mocne dowody, występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności interwencji; 2A - w oparciu o dowody niższego poziomu, występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności interwencji; 2B - w oparciu o dowody niższego poziomu, występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności interwencji; 3 – w oparciu o jakiegokolwiek dowody; występuje niezgodność dotycząca poprawności interwencji.</i></p>
ASCO/CCO 2021 (USA/Kanada)	<p>Wytyczne dotyczące leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IV stopniu zaawansowania ze zmianami aktywującymi dla leczenia celowanego.</p> <p>Poniżej przedstawiono rekomendacje dotyczące leczenia I linii NDRP w IV stopniu zaawansowania, oraz zamieszczone w treści dokumentu szczegółowe informacje dotyczące terapii pacjentów zgodnych z populacją z przedmiotowego wniosku refundacyjnego (bez rekomendacji dla pacjentów EGFR+ i ALK+).</p> <p>U wszystkich pacjentach z nieplaskonabłonkowym NDRP, przed rozpoczęciem leczenia, należy przeprowadzić diagnostykę w kierunku wykrycia zmian aktywujących dla leczenia celowanego. U większości pacjentów ze zmianami aktywującymi dla leczenia celowanego, należy zastosować leczenie celowane.</p> <p><u>Leczenie pacjentów z NDRP w IV stopniu zaawansowania i z rearanżacją ROS1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• można zastosować kryzotynib lub entrectyn b (typ rekomendacji: nieformalny konsensus; jakość dowodów: niska; siła rekomendacji: umiarkowana);</li> <li>• można zastosować standardowe schematy CHT opisane w wytycznych ASCO/CCO 2020 (typ rekomendacji: nieformalny konsensus; jakość dowodów: niska; siła rekomendacji: umiarkowana);</li> <li>• można zastosować ceritinib lub lorlatinib (typ rekomendacji: nieformalny konsensus; jakość dowodów: niska; siła rekomendacji: słaba);</li> </ul> <p><u>Leczenie pacjentów z NDRP w IV stopniu zaawansowania i z mutacją BRAF V600E</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• można zastosować terapię skojarzoną: dabrafen b + trametynib (typ rekomendacji: nieformalny konsensus; jakość dowodów: niska; siła rekomendacji: umiarkowana);</li> <li>• można zastosować standardowe schematy CHT opisane w wytycznych ASCO/CCO 2020 (typ rekomendacji: nieformalny konsensus; jakość dowodów: niska; siła rekomendacji: umiarkowana);</li> </ul> <p><u>Leczenie pacjentów z NDRP w IV stopniu zaawansowania i z mutacją MET exon 14</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• można zastosować kapmatynib lub tepotynib (typ rekomendacji: nieformalny konsensus; jakość dowodów: niska; siła rekomendacji: umiarkowana);</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>można zastosować standardowe schematy CHT opisane w wytycznych ASCO/CCO 2020 (typ rekomendacji: nieformalny konsensus; jakość dowodów: niska; siła rekomendacji: umiarkowana);</li> </ul> <p><u>Leczenie pacjentów z NDRP w IV stopniu zaawansowania i z rearanżacją RET</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>można zastosować selpercatin b (typ rekomendacji: nieformalny konsensus; jakość dowodów: niska; siła rekomendacji: umiarkowana);</li> <li>można zastosować standardowe schematy CHT opisane w wytycznych ASCO/CCO 2020 (typ rekomendacji: nieformalny konsensus; jakość dowodów: niska; siła rekomendacji: umiarkowana);</li> <li>można zastosować pralsetyn b (typ rekomendacji: nieformalny konsensus; jakość dowodów: niska; siła rekomendacji: słaba);</li> </ul> <p><u>Leczenie pacjentów z NDRP w IV stopniu zaawansowania i z fuzją genów NTRK</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>można zastosować entrectin b lub larotrectin b (typ rekomendacji: nieformalny konsensus; jakość dowodów: niska; siła rekomendacji: umiarkowana);</li> <li>można zastosować standardowe schematy CHT opisane w wytycznych ASCO/CCO 2020 (typ rekomendacji: nieformalny konsensus; jakość dowodów: niska; siła rekomendacji: umiarkowana).</li> </ul>
<p><b>ASCO/CCO 2020 (USA/Kanada)</b></p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IV stopniu zaawansowania bez zmian aktywnych dla leczenia celowanego.</p> <p>Poniżej przedstawiono rekomendacje dotyczące leczenia I linii NDRP w IV stopniu zaawansowania, oraz zamieszczone w treści dokumentu szczegółowe informacje dotyczące terapii pacjentów zgodnych z populacją z przedmiotowego wniosku refundacyjnego.</p> <p><u>Niepłaskonabłonkowy NDRP</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>U pacjentów z: wysokim poziomem ekspresji PD-L1 (<math>\geq 50\%</math>), niepłaskonabłonkowym NDRP i w stanie prawności PS: 0-1, zalecana jest monoterapia pembrolizumabem (typ rekomendacji: na podstawie dowodów; jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna);</li> <li>U pacjentów z: wysokim poziomem ekspresji PD-L1 (<math>\geq 50\%</math>), niepłaskonabłonkowym NDRP i w stanie prawności PS: 0-1, można zastosować terapię skojarzoną: pembrolizumab + karboplatyna + pemetreksed (typ rekomendacji: na podstawie dowodów; jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna);</li> <li>U pacjentów z: wysokim poziomem ekspresji PD-L1 (<math>\geq 50\%</math>), niepłaskonabłonkowym NDRP, w stanie prawności PS: 0-1 i z brakiem przeciwwskazań do terapii bewacizumabem, można zastosować terapię skojarzoną: karboplatyna + paklitaksel + bewacizumab + atezolizumab (typ rekomendacji: na podstawie dowodów; jakość dowodów: średnia; siła rekomendacji: umiarkowana);</li> <li>U pacjentów z: wysokim poziomem ekspresji PD-L1 (<math>\geq 50\%</math>), niepłaskonabłonkowym NDRP i w stanie prawności PS: 0-1, można zastosować terapię skojarzoną: atezolizumab + karboplatyna + nab-paklitaksel (typ rekomendacji: na podstawie dowodów; jakość dowodów: niska; siła rekomendacji: słaba);</li> <li>Nie ma wystarczających dowodów, pozwalających na wydanie rekomendacji dla innych terapii z wykorzystaniem inhibitorów PD-L1 (monoterapii, leczenia skojarzonego bez/z CHT) w 1 linii leczenia u pacjentów z wysokim poziomem ekspresji PD-L1 (<math>\geq 50\%</math>), niepłaskonabłonkowym NDRP i w stanie prawności PS: 0-1, (typ rekomendacji: na podstawie dowodów, ocena stosunku korzyści i ryzyka; jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna);</li> <li>U pacjentów z: brakiem lub niskim (<math>\geq 1\%-49\%</math>) poziomem ekspresji PD-L1, niepłaskonabłonkowym NDRP, w stanie prawności PS: 0-1 i kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem oraz CHT, należy stosować leczenie skojarzone: pembrolizumab + karboplatyna + pemetreksed (typ rekomendacji: na podstawie dowodów; jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna);</li> <li>U pacjentów z: brakiem lub niskim (<math>\geq 1\%-49\%</math>) poziomem ekspresji PD-L1, niepłaskonabłonkowym NDRP, w stanie prawności PS: 0-1 i z brakiem przeciwwskazań do terapii bewacizumabem, można zastosować terapię skojarzoną: karboplatyna + paklitaksel + bewacizumab + atezolizumab (typ rekomendacji: na podstawie dowodów; jakość dowodów: średnia; siła rekomendacji: umiarkowana);</li> <li>U pacjentów z: brakiem lub niskim (<math>\geq 1\%-49\%</math>) poziomem ekspresji PD-L1, niepłaskonabłonkowym NDRP i w stanie prawności PS: 0-1, można zastosować terapię skojarzoną: atezolizumab + karboplatyna + nab-paklitaksel (typ rekomendacji: na podstawie dowodów; jakość dowodów: średnia; siła rekomendacji: umiarkowana);</li> <li>U pacjentów z: brakiem lub niskim (<math>\geq 1\%-49\%</math>) poziomem ekspresji PD-L1, niepłaskonabłonkowym NDRP, w stanie prawności PS: 0-1 i przeciwwskazaniami lub nietolerancją immunoterapii, można zastosować dwulekowe schematy CHT oparte o związki platyny (typ rekomendacji: na podstawie dowodów; jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna);</li> <li>U pacjentów z: brakiem lub niskim (<math>\geq 1\%-49\%</math>) poziomem ekspresji PD-L1, niepłaskonabłonkowym NDRP, w stanie prawności PS: 0-1 i przeciwwskazaniami lub nietolerancją immunoterapii oraz u których nie można zastosować CHT opartej na związkach platyny, można zastosować dwulekowe schematy CHT bez platyny (typ rekomendacji: na podstawie dowodów; jakość dowodów: średnia; siła rekomendacji: słaba);</li> <li>U pacjentów z: niskim (<math>\geq 1\%-49\%</math>) poziomem ekspresji PD-L1, niepłaskonabłonkowym NDRP, w stanie prawności PS: 0-1 i u których nie można zastosować lub wystąpiła nietolerancja dwulekowej CHT opartej na związkach platyny z/bez pembrolizumabu, można zastosować pembrolizumab w monoterapii (typ rekomendacji: na podstawie dowodów; jakość dowodów: niska; siła rekomendacji: słaba);</li> </ul> <p><u>Płaskonabłonkowy NDRP</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z: wysokim poziomem ekspresji PD-L1 (<math>\geq 50\%</math>), płaskonabłonkowym NDRP i w stanie prawności PS: 0-1, zalecana jest monoterapia pembrolizumabem (typ rekomendacji: na podstawie dowodów; jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna);</li> <li>• U pacjentów z: wysokim poziomem ekspresji PD-L1 (<math>\geq 50\%</math>), płaskonabłonkowym NDRP i w stanie prawności PS: 0-1, można zastosować terapię skojarzoną: pembrolizumab + karboplatyna + paklitaksel/nab-paklitaksel (typ rekomendacji: na podstawie dowodów; jakość dowodów: średnia; siła rekomendacji: umiarkowana);</li> <li>• Nie ma wystarczających dowodów, pozwalających na wydanie rekomendacji dla innych terapii z wykorzystaniem inhibitorów PD-L1 (monoterapii, leczenia skojarzonego bez/z CHT) w 1 linii leczenia u pacjentów z wysokim poziomem ekspresji PD-L1 (<math>\geq 50\%</math>), płaskonabłonkowym NDRP i w stanie prawności PS: 0-1, (typ rekomendacji: na podstawie dowodów; jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna);</li> <li>• U pacjentów z: brakiem lub niskim (<math>\geq 1\%</math>-49%) poziomem ekspresji PD-L1, płaskonabłonkowym NDRP, w stanie prawności PS: 0-1, zalecana jest terapia skojarzona: pembrolizumab + karboplatyna + paklitaksel/nab-paklitaksel (typ rekomendacji: na podstawie dowodów; jakość dowodów: średnia; siła rekomendacji: silna);</li> <li>• U pacjentów z: brakiem lub niskim (<math>\geq 1\%</math>-49%) poziomem ekspresji PD-L1, płaskonabłonkowym NDRP, w stanie prawności PS: 0-1 i przeciwwskazaniami do immunoterapii, zalecane jest zastosowanie dwulekowych schematów CHT opartych o związki platyny (typ rekomendacji: na podstawie dowodów; jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna);</li> <li>• U pacjentów z: brakiem lub niskim (<math>\geq 1\%</math>-49%) poziomem ekspresji PD-L1, płaskonabłonkowym NDRP, w stanie prawności PS: 0-1 i przeciwwskazaniami do immunoterapii oraz u których nie można zastosować CHT opartej na związkach platyny, można zastosować dwulekowe schematy CHT bez platyny (typ rekomendacji: na podstawie dowodów; jakość dowodów: średnia; siła rekomendacji: słaba);</li> <li>• U pacjentów z: niskim (<math>\geq 1\%</math>-49%) poziomem ekspresji PD-L1, płaskonabłonkowym NDRP, w stanie prawności PS: 0-1 i u których nie można zastosować lub wystąpiła nietolerancja dwulekowej CHT opartej na związkach platyny z/bez pembrolizumabu lub innej dwulekowej CHT, można zastosować pembrolizumab w monoterapii, jeżeli nie występują przeciwwskazania do immunoterapii (typ rekomendacji: na podstawie dowodów; jakość dowodów: niska; siła rekomendacji: słaba);</li> </ul>
<p><b>NICE 2019</b> (Wielka Brytania)</p>	<p>W ramach leczenia niepłaskonabłonkowego NDRP ROS1-dodatniego w stadium IV wymienia się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kryzotynib w ramach leczenia wstępnego;</li> <li>• pemetreksed z karboplatyną lub inną chemioterapię skojarzoną opartą na platynie w przypadku progresji;</li> <li>• podtrzymanie pemetreksedu (po zastosowaniu pemetreksedu lub innej chemioterapii skojarzonej opartej na platynie) u pacjentów, u których nie doszło do natychmiastowej progresji po zastosowaniu chemioterapii;</li> <li>• atezolizumab, niwolumab, pembrolizumab lub nintedanib z docetakselem lub monoterapia docetakselem w przypadku progresji po pierwszej linii chemioterapii.</li> </ul> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p>
<p><b>AIOM 2019</b> (Włochy)</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia zaawansowanego NDRP</p> <p>Poniżej przedstawiono rekomendacje dotyczące leczenia I linii NDRP w IV stopniu zaawansowania, oraz zamieszczone w treści dokumentu szczegółowe informacje dotyczące terapii pacjentów zgodnych z populacją z przedmiotowego wniosku refundacyjnego (bez rekomendacji dla pacjentów EGFR+ i ALK+).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z dz kim typem genów EGFR/ALK (brak mutacji aktywujących dla leczenia celowanego – komentarz analityka Agencji), zaawansowanym NDRP oraz poziomem ekspresji PD-L1 <math>\geq 50\%</math>, jako leczenie I linii należy rozważyć pembrolizumab (jakość dowodów: umiarkowana; rekomendacja: silne za);</li> <li>• U pacjentów z przerzutowym NDRP i rearanżacją ROS1 w ramach I linii leczenie z wyboru stanowi kryzotynib (jakość dowodów: bardzo niskie; rekomendacja: silne za);</li> </ul> <p><i>Jakość dowodów naukowych: wysoka – wysoki stopień pewności wyników badania; wysokie prawdopodobieństwo, że oszacowane efekty są podobne do efektów rzeczywistych; umiarkowana – umiarkowany stopień pewności wyników badania; umiarkowane prawdopodobieństwo, że oszacowane efekty są podobne do efektów rzeczywistych, ale możliwość, że są one zupełnie inne, jest ograniczona; niska – niski stopień pewności wyników badania; ograniczone prawdopodobieństwo, że oszacowane efekty są podobne do efektów rzeczywistych, z wysoką szansą, że są one zupełnie inne; bardzo niska – bardzo niski stopień pewności wyników badania; bardzo ograniczone prawdopodobieństwo, że oszacowane efekty są podobne do efektów rzeczywistych, z bardzo wysoką szansą, że są one zupełnie inne.</i></p> <p><i>Siła rekomendacji: silne za – interwencja powinna być rozważona jako leczenie z wyboru (korzyści przeważają ryzyko); warunkowe za – interwencja może być rozważona jako leczenie z wyboru (nie jest pewne, czy korzyści przeważają ryzyko); warunkowe przeciw – interwencja nie powinna być rozważana jako leczenie z wyboru, z wyjątkiem wybranych przypadków po konsultacji z pacjentem (nie jest pewne, czy korzyści przeważają ryzyko); silne przeciw – interwencji nigdy nie należy rozważać jako opcję leczenia (ryzyko przeważa korzyści).</i></p>
<p><b>SEOM 2019</b> (Hiszpania)</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia NDRP</p> <p>Poniżej przedstawiono rekomendacje dotyczące leczenia I linii NDRP w IV stopniu zaawansowania, oraz zamieszczone w treści dokumentu szczegółowe informacje dotyczące terapii pacjentów zgodnych z populacją z przedmiotowego wniosku refundacyjnego (bez rekomendacji dla pacjentów EGFR+ i ALK+).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Leczenie pacjentów bez mutacji aktywujących dla leczenia celowanego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z NDRP w IV stopniu zaawansowania, ze stanem sprawności PS: 0-1, z ekspresją PD-L1 ≥ 50%, rekomendowane jest leczenie pembrolizumabem (I, A);</li> <li>• U pacjentów z NDRP w IV stopniu zaawansowania, ze stanem sprawności PS: 0-1, z ekspresją PD-L1 na poziomie &lt; 50%, lub nieznanym poziomem PD-L1, należy rozważyć zastosowanie terapii dwulekową CHT opartą na związkach platyny (I, A);</li> <li>• W ramach meta-analizy wykazano częstsze występowanie odpowiedzi na leczenie oraz odrobinę dłuższy OS, u pacjentów leczonych schematami CHT z cisplatyną względem schematów CHT z karboplatiną (I, B);</li> <li>• Schematy CHT oparte o preparaty bez platyny są mniej skuteczne niż schematy CHT ze związkami platyny (I, A);</li> <li>• Wyniki kilku badań klinicznych III fazy wykazały korzystny wpływ dodania immunoterapii do schematów CHT opartych o związki platyny, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1 (I, A - I, B);</li> </ul> <p><u>Leczenie pacjentów bez mutacji aktywujących dla leczenia celowanego z płaskonabłonkowym NDRP:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP w IV stopniu zaawansowania, ze stanem sprawności PS: 0-1, z ekspresją PD-L1 na poziomie &lt; 50%, lub nieznanym poziomem PD-L1, rekomendowane jest leczenie za pomocą schematów CHT opartych o związki platyny w skojarzeniu z lekiem cytotoksycznym III generacji (gemcytabina, winorelbina, taksan) (I, A). Różne kombinacje wykazują porównywalną skuteczność;</li> <li>• Zalecane jest podanie 4 cykli leczenia, w wybranych przypadkach do 6 cykli (I, A);</li> <li>• Przy doborze schematu CHT należy uwzględnić spodziewany profil toksyczności terapii. W badaniach klinicznych III fazy wykazano niższą toksyczność oraz większą liczbę odpowiedzi na leczenie (zwłaszcza w płaskonabłonkowym NDRP) schematów zawierających nab-paklitaksel + karboplatyna względem schematów zawierających paklitaksel + karboplatyna (I, B);</li> <li>• W 2 badaniach klinicznych III fazy wykazano, iż dodanie immunoterapii (atezolizumab, pembrolizumab) do standardowych schematów CHT stosowanych u pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP (karboplatyna + paklitaksel/ nab-paklitaksel), dla atezolizumabu wydłuża PFS (I, B), a dla pembrolizumabu wydłuża OS i PFS (I, A), niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1. Powyższe schematy nie były zarejestrowane przez EMA w momencie powstawania przedmiotowych rekomendacji;</li> </ul> <p><u>Leczenie pacjentów bez mutacji aktywujących dla leczenia celowanego z niepłaskonabłonkowym NDRP:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP w IV stopniu zaawansowania, ze stanem sprawności PS: 0-1, z ekspresją PD-L1 na poziomie &lt; 50%, lub nieznanym poziomem PD-L1, można zastosować każdy dwulekowy schemat CHT oparty na związkach platyny w skojarzeniu z lekiem cytotoksycznym III generacji (I, A);</li> <li>• Jedną z opcji leczenia są schematy CHT z pemetrekselem. Schematy te uzyskały istotne statystycznie, odrobinę lepsze wyniki dla OS niż schematy z gemcytabiną i docetakselem (wyniki uzyskane w ramach meta-analizy oraz na podstawie analizy wyników podgrup z badań klinicznych) (II, A);</li> <li>• Leczenie skojarzone bewacizumab + paklitaksel + karboplatyna, a następnie w ramach leczenia podtrzymującego bewacizumab, wydłużało OS w ramach 2 badań RCT, w związku z czym może być zastosowane u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP w stanie sprawności PS: 1-0 i brakiem przeciwskażeń do leczenia przeciwingiogenicznego (I, A);</li> </ul> <p><u>Leczenie choroby w st. IV z mutacjami aktywującymi dla terapii celowanych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W leczeniu zaawansowanego NDRP z mutacją ROS1 wskazane jest zastosowanie kryzotynibu (III, A);</li> <li>• Przeciwno mutacji ROS aktywność wykazuje entretynib (na podstawie wczesnej fazy badań klinicznych).</li> </ul> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: Poziom dowodów i stopień rekomendacji według The Infectious Diseases Society of America (patrz. ESMO 2020)</i></p>

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej u chorych z NDRP w IV stopniu zaawansowania należy przeprowadzić szczegółową diagnostykę molekularną w kierunku identyfikacji możliwych do zastosowania terapii celowanych (poziom ekspresji PD-L1, mutacje EGFR, ALK, ROS1, BRAF V600E, NTRK1/2/3, MET exon 14, RET). W przypadku ich wykrycia należy rozpocząć leczenie z zastosowaniem terapii celowanej.

U pacjentów bez mutacji aktywujących dla terapii celowanych zalecaną metodą leczenia jest chemioterapia oraz immunoterapia. Wybór metody leczenia systemowego jest zależny od typu histologicznego NDRP (płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy).

Preferowanym sposobem leczenia pacjentów z NDRP w IV stopniu zaawansowania w I linii jest terapia składająca się z dodanego do CHT przeciwciała monoklonalnego:

- pembrolizumabu;
- **niwolumabu oraz ipilimumabu;**
- atezolizumabu (w leczeniu NDRP o typie niepłaskonabłonkowym);
- atezolizumabu i bewacizumabu (w leczeniu NDRP o typie niepłaskonabłonkowym).



W przypadku występowania przeciwwskazań do immunoterapii w I linii leczenia NDRP w IV stopniu zaawansowania zaleca się stosowanie dwulekowych schematów CTH złożonych z pochodnych platyny (cisplatyna lub karboplatyna) w skojarzeniu z jednym z poniżej wymienionych leków:

- etopozyd;
- winorelbina;
- gemcytabina;
- docetaksel;
- paklitaksel;
- pemetreksed (w leczeniu NDRP o typie niepłaskonabłonkowym).

U pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania pochodnych platyny zalecane jest zastosowanie jedno- lub dwulekowej CTH z użyciem powyższych leków.

U pacjentów z NDRP z obecnością ekspresji PD L1 w  $\geq 50\%$  komórek zalecaną formą leczenia jest immunoterapia z użyciem pembrolizumabu lub atezolizumabu w monoterapii.

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 4 ekspertów klinicznych. Nie otrzymano żadnej odpowiedzi.

## 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrov. poz. 2021.12), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc (ICD-10: C34)”:
  - afatynib, ozymertynib w I linii (mutacja w genie EGFR),
  - ozymertynib w II linii (mutacja T790M w genie EGFR),
  - kryzotylinib w I, II, III linii (rearanżacja genów ALK lub ROS1),
  - alektynib, cerytynib w I, II linii (rearanżacja genów ALK),
  - brygatynib w II linii (rearanżacja genów ALK),
  - pembrolizumab w monoterapii lub skojarzeniu z chemioterapią w I linii w zależności od poziomu ekspresji PD-L1,
  - niwolumab, atezolizumab nintedanib w II linii,
  - leczenie konsolidujące durwalumabem.
- w ramach chemioterapii w rozpoznaniu C34 (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca) dostępne są: karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, irynotekan, lanreotyd, metotreksat, mitomycyna, oktretotyd, paklitaksel, pemetreksed, topotekan (p.o., i.v.), winkrystyna, winorelbina, gefitynib, erlotynib.

## 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Chemioterapia standardowa złożona z pochodnej platyny (cisplatyna lub karboplatyna) i leku III generacji (pemetreksed / paklitaksel / winorelbina / gemcytabina / docetaksel / etopozyd).	Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej u chorych z NDRP w IV stopniu zaawansowania zalecanymi formami terapii są chemioterapia (CTH), immunoterapia i leczenie celowane (...). Aktualnie w Polsce refundacją są objęte schematy CTH zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej, obejmujące terapie złożone z pochodnej platyny (cisplatyna lub karboplatyna) w skojarzeniu z jednym z leków (etopozyd, winorelbina, gemcytabina, docetaksel, paklitaksel lub pemetreksed – ten ostatni wyłącznie w niepłaskonabłonkowym NDRP). Ww.	Wybór zasadny. Wnioskodawca przedstawił prawidłowe uzasadnienie.

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
	<p>schematy chemioterapii są powszechnie stosowane w populacji docelowej analizy (...) i stanowią komparator dla wnioskowanej interwencji.</p> <p>Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, zalecaną formą leczenia pacjentów z NDRP z obecnością ekspresji PD-L1 w <math>\geq 50\%</math> komórek jest immunoterapia. Ten rodzaj leczenia jest refundowany w Polsce w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”. Lekiem refundowanym w ramach programu w leczeniu I linii, tj. u chorych wcześniej nie poddanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu, jest pembrolizumab w monoterapii. (...) lek ten jest refundowany w zawężonej populacji chorych, u których obecna jest ekspresja PD-L1 w przynajmniej 50% komórek, zatem nie jest on dostępny dla całej populacji docelowej analiz. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, jak i opiniami ekspertów klinicznych, w omawianej subpopulacji pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 <math>\geq 50\%</math> lekiem pierwszego wyboru jest monoterapia pembrolizumabem. Wnioskowana interwencja (niwolumab + ipilimumab + CTH) wykazuje wprawdzie skuteczność wobec szerokiego spektrum pacjentów tj. niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1 (...), aczkolwiek z uwagi na bardziej skomplikowany schemat terapeutyczny nie będzie stanowić atrakcyjnej alternatywy dla monoterapii pembrolizumabem.</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED] (...)</p> <p>Populację docelową analiz stanowią chorzy, u których nie są obecne mutacje EGFR oraz rearanżacje ALK. Z kolei populacja pacjentów z ROS1 stanowi bardzo małą grupę chorych (rearanżacja ROS1 występuje w około 1 do 2% przypadków raka płuca), a ponadto lekiem pierwszego wyboru wśród tych pacjentów jest terapia celowana obejmująca kryzotynib. W związku z powyższym leki ukierunkowane molekularnie, stosowane w przypadku ww. zaburzeń cytogenetycznych nie stanowią komparatora dla analizowanej interwencji.</p>	

Wnioskodawca dostarczył do Agencji materiały dodatkowe, w których przedstawiono wyniki porównania z dodatkowym komparatorem, którego finansowanie ze środków publicznych rozpoczęło się w trakcie trwania przedmiotowego postępowania refundacyjnego: leczenia skojarzonego pembrolizumab + chemioterapia (u pacjentów z ekspresją PD-L1 < 50%). Przedstawiono jedynie wyniki dotyczące skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa. Dodatkowy komparator nie został uwzględniony w AE i BIA wnioskodawcy.

## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była „ocena skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu (Opdivo) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy) oraz 2 cyklami chemioterapii opartej na pochodnych platyny stosowanych w leczeniu I linii u dorosłych pacjentów z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP).”

W ramach AKL wnioskodawca przedstawił wyniki porównania względem 2 komparatorów: standardowej CHT (złożonej z pochodnej platyny (cisplatyna lub karboplatyna) i leku III generacji – komparator dla całej wnioskowanej populacji) oraz względem schematów PEMB + CHT (skład CHT zależny od podtypu NDRP – komparator dodatkowy dla podgrupy pacjentów z ekspresją PD-L1  $\leq$  50%).

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z: <ul style="list-style-type: none"> <li>przerzutowym (IV stadium zaawansowania) NDRP, oraz</li> <li>brakiem wcześniejszego systemowego leczenia przeciwnowotworowego, oraz</li> <li>brakiem mutacji w genie EGFR i brakiem translokacji w genie ALK;</li> </ul>	nie określono	Zastosowane przez wnioskodawcę kryteria selekcji nie dopuszczają, aby badania obejmowały pacjentów spoza populacji docelowej.
Interwencja	Niwolumab dodany do ipilimumabu i dwóch cykli chemioterapii opartej na pochodnych platyny;	nie określono	Brak uwag.
	Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą o pochodne platyny*	nie określono	Brak uwag.
Komparatory	Chemioterapia standardowa złożona z pochodnej platyny (cisplatyna lub karboplatyna) i leku III generacji (pemetreksed / paklitaksel / winorelbina / gemcytabina / docetaksel / etopozyd);	nie określono	Brak uwag.
Punkty końcowe	Przeżycie całkowite; Progresja choroby; Odpowiedź na leczenie; Jakość życia; Bezpieczeństwo terapii;	nie określono	Wybrane punkty końcowe odpowiadają celom terapii w rozpatrywanej populacji pacjentów, w tym celom określonym w wytycznych praktyki klinicznej.
Typ badań	Badania kliniczne z randomizacją; Badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej); Przeglądy systematyczne;	Badania kliniczne bez randomizacji, w tym badania jednoramienne, Opisy pojedynczych przypadków, Opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi.	Zakres analizy klinicznej wnioskodawcy obejmuje badania umożliwiające ocenę skuteczności klinicznej, ale również ocenę skuteczności praktycznej. Kryteria włączenia nie wykluczają badań o najwyższej jakości.
Inne kryteria	Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim; Badania opublikowane w postaci pełnych tekstów;	nie określono	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	Raporty z badań klinicznych, doniesienia konferencyjne – jako uzupełnienie do publikacji pełnotekstowych;		

\* wyszukiwanie na potrzeby przeprowadzenia porównania pośredniego;

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w MEDLINE (przez PubMed), EMBASE, CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials), rejestrach badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register), serwisach internetowych towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką raka płuca, serwisach internetowych z raportami z badań opublikowanymi przez producentów produktów leczniczych, serwisach internetowych wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, MHRA, FDA). Jako datę wyszukiwania podano 20.11.2020 r.

W opinii analityków Agencji strategię wyszukiwania opracowano poprawnie poprzez połączenie słów kluczowych dla interwencji i populacji.

Selekcję badań przeprowadzono dwuetapowo, w pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz streszczenia, a następnie analizowano pełne teksty publikacji. Selekcję badań przeprowadziły dwie pracujące niezależnie osoby, które niezgodności opinii uzgadniały w drodze konsensusu lub przy udziale osoby trzeciej, co jest zgodne z polskimi wytycznymi HTA. Wskazano, iż stopień zgodności pomiędzy analitykami wnioskodawcy dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji wynosił około 100%.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline przez PubMed, Embase przez Ovid oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących populacji docelowej oraz wnioskowanej technologii. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 11.03.2021 r.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza publikacjami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli pełnotekstową publikację do badania CheckMate-9LA (Paz Ares 2021), która została opublikowana po dacie złożenia przedmiotowego wniosku refundacyjnego. Wnioskodawca uwzględnił ww. publikację w ramach przekazanych uzupełnień wymagań minimalnych i zaktualizowanej AKL wnioskodawcy.

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

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy w ramach porównania bezpośredniego włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją:

- CheckMate-9LA, porównujące NIWO + IPI + CTH z CTH stosowane w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP).

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy w ramach porównania pośredniego uwzględniono dodatkowo 2 badania RCT porównujące PEMB + CTH z CTH:

- KEYNOTE-189 porównujące PEMBR + CHT z CHT stosowane w I linii leczenia u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP;
- KEYNOTE-407 porównujące PEMBR + CHT z CHT stosowane w I linii leczenia u pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono przeglądów systematycznych oraz badań efektywności rzeczywistej, obejmujących ocenę stosowania NIWO + IPI + CTH w populacji docelowej.



## 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 10. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>CheckMate-9LA</b> (Paz Ares 2021)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Bristol Myers Squ bb</p>	<p>Wieloośrodkowe (103 szpitale w 19 krajach), randomizowane, otwarte badanie kliniczne III fazy w układzie grup równoległych (badanie w toku)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zaślepienie: brak,</li> <li>typ hipotezy: <i>superiority</i>,</li> <li>planowany okres badania: 24.08.2014- 19.01.2023</li> <li>planowany okres leczenia: Długość leczenia warunkowana liczbą przewidzianych cykli leczenia (2 cykle CTH), leczenie kontynuowane do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnego poziomu toksyczności lub przez maksymalnie 2 lata dla immunoterapii.</li> <li>interwencje</li> </ul> <p><u>NIWO+IPI+CHP (n=361):</u></p> <p>NIWO w dawce 360 mg co 3 tyg. podawany w 30 min. infuzji (dzień 1. cyklu 1., 2. oraz 3.)</p> <p>IPI w dawce 1 mg/kg co 6 tyg. podawany w 30 min. infuzji co najmniej po 30 min. od podania NIWO (dzień 1. cyklu 1. oraz 3.)</p> <p>CTH co 3 tyg. (2 cykle, dawkowanie jak w ramieniu CTH) podawana co najmniej po 30 min. od podania NIWO i IPI (dzień 1. cyklu 1. oraz 2.); brak możliwości zastosowania CTH podtrzymującej</p> <p>Stosowana CTH:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>CIS 74/361 (20%),</li> <li>KAR 284/361 (79%),</li> <li>PAC 115/361 (32%),</li> <li>PMX 244/361 (68%)</li> </ul> <p><u>CHP (n=358):</u></p> <p>CTH co 3 tyg. (4 cykle):</p> <p><i>niepłaskonabłonkowy NDRP:</i> karboplatyna o docelowej wartości AUC 5 lub 6 podawana w 30 min. infuzji lub cisplatylna w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> podawana w infuzji + pemetreksed w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> podawany w 10 min. infuzji,</p> <p><i>płaskonabłonkowy NDRP:</i> karboplatyna o docelowej wartości AUC 6 podawana w 30 min. infuzji + paklitaksel w</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>Stan sprawności wg ECOG <math>\leq 1</math>;</li> <li>Oczekiwana długość życia <math>\geq 3</math> mies;</li> <li>Histologicznie potwierdzony NDRP w IV stadium zaawansowania wg klasyfikacji IASLC (ang. 7th International Association for the Study of Lung Cancer classification) o typie histologicznym płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym;</li> <li>Brak wcześniejszej terapii systemowej (w tym leczenia inhibitorami EGFR i ALK) stosowanej jako leczenie podstawowe NDRP w stadium zaawansowanym lub przerzutowym;</li> <li>Wcześniejsza definitywna chemoradioterapia choroby lokalnie zaawansowanej dozwolona, o ile ostatnie podanie chemo- lub radioterapii miało miejsce <math>\geq 6</math> mies. przed włączeniem do badania;</li> <li>Dopuszczano udział pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP (stadium zaawansowania IIIB) z nawrotem choroby po zastosowaniu chemoradioterapii, szczególnie tych bez możliwości wyleczenia;</li> <li>Wcześniejsza chemioterapia neo- lub adjuwantowa wczesnego stadium NDRP dozwolona, o ile została zakończona <math>\geq 6</math> mies. przed włączeniem do badania;</li> <li>Choroba mierzalna przy użyciu tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego wg kryteriów RECIST 1.1 z radiograficzną oceną guza wykonaną w ciągu 28 dni przed rozpoczęciem leczenia;</li> <li>Przerzuty mogą być zlokalizowane w miejscu poddanym wcześniejszej radioterapii, o ile po zakończeniu radioterapii udokumentowano w tym miejscu progresję choroby;</li> <li>Udostępnienie świeżej lub archiwalnej próbki tkanki nowotworowej w celu oceny ekspresji PD L1 (test IHC) wykonanej w okresie przesiewowym przez laboratorium centralne;</li> <li>Wcześniejsza paliatywna radioterapia zmian poza OUN ukończona <math>\geq 2</math> tyg. przed rozpoczęciem leczenia;</li> <li>Wartości laboratoryjne wg kryteriów CTCAE v4: leukocyty <math>\geq 2000/\mu\text{L}</math>, neutrofile <math>\geq 1500/\mu\text{L}</math>, płytki krwi <math>\geq 100 \times 10^3/\mu\text{L}</math>, hemoglobina <math>\geq 9,0 \text{ g/dL}</math>, kreatynina w surowicy <math>\leq 1,5 \times \text{ULN}</math>, poziom ALT/AST <math>\leq 3,0 \times \text{ULN}</math> lub <math>\leq 5 \times \text{ULN}</math> jeśli występują przerzuty do wątroby, bilirubina całkowita <math>\leq 1,5 \times \text{ULN}</math> lub <math>&lt; 3,0 \text{ mg/dL}</math> u pacjentów z zespołem Gilberta;</li> <li>U kobiet w wieku rozrodczym negatywny wynik testu ciążowego;</li> <li>Stosowanie wysoce skutecznych metod antykoncepcyjnych przez cały okres leczenia oraz po przyjęciu ostatniej dawki leku (szczegóły określone w protokole do badania);</li> <li>Świadoma chęć i zdolność do wzięcia udziału w badaniu i przestrzegania wszystkich procedur potwierdzona pisemną zgodą.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>Kryteria wykluczenia z badania zostały szczegółowo opisane w AKL wnioskodawcy ( Aneks B, rozdz B.1, str. 82 AKL wnioskodawcy)</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>NIWO+IPI+CHP: n = 361;</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS);</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival, PFS);</li> <li>odpowiedź całkowita (CR),</li> <li>odpowiedź częściowa (PR),</li> <li>progresja choroby (PD),</li> <li>stabilizacja choroby (SD);</li> <li>wskaźnik kontroli choroby (DCR, CR+PR+SD)</li> <li>obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR; CR+PR),</li> <li>czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR);</li> <li>czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR);</li> <li>toksyczność terapii;</li> <li>jakość życia;</li> </ul>

	<p>dawce 200 mg/m<sup>2</sup> podawany w 180 min. infuzji</p> <p>U pacjentów z niepełną funkcją wątroby (NDRP) dopuszczano możliwość zastosowania CTH podtrzymującej w postaci 500 mg/m<sup>2</sup> pemetreksedu w 1. dniu każdego 3 tyg. cyklu. (45% pacjentów z grupy kontrolnej; 66% spośród pacjentów z niepełną funkcją wątroby (NDRP) z grupy kontrolnej)</p> <p>Stosowana CTH:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ CIS 75/358 (21%),</li> <li>○ KAR 280/358 (78%),</li> <li>○ PAC 111/358 (31%),</li> <li>○ PMX 239/358 (67%).</li> </ul>	<p>• CHP: n = 358.</p> <p><u>Kointerwencje:</u></p> <p>Dopuszczano możliwość zastosowania kortykosteroidów, doustnej lub dożylniej difenhydraminy (lub jej odpowiednika), blokera H<sub>2</sub>, doustnego kwasu foliowego, wstrzyknięcia domięśniowego witaminy B<sub>12</sub>, premedykacji przeciwwymiotnej, a także bisfosfonianów i inhibitorów RANK L w celu zapobiegania lub zmniejszenia liczby powikłań kostnych u pacjentów z przerzutami do kości</p>	
--	---	--	--

Szczegółowy opis badania CheckMate-9LA znajduje się w rozdziale Aneks B, rozdz. B.1 i B.2, AKL wnioskodawcy. Opis badań KEYNOTE 189 i KEYNOTE 407 znajduje się w rozdziale Aneks B, rozdz. B.1-5, Analizy dodatkowej wnioskodawcy.

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

Jakość informacji badań CheckMate 9-LA, KEYNOTE-189 oraz KEYNOTE-407 oceniono zgodnie z wytycznymi Agencji – wykorzystując skalę Cochrane. Ocena jakości została zweryfikowana przez analityków Agencji jest tożsama z oceną przedstawioną przez wnioskodawcę. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 11. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Handbook**

Badanie	Błąd selekcji		Błąd wykonania	Błąd detekcji	Błąd utraty	Błąd raportowania	Inne błędy
	Randomizacja	Ukrycie kodu alokacji					
CheckMate 9-LA	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
KEYNOTE-189	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
KEYNOTE-407	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „Badanie CheckMate 9-LA stanowiło randomizowaną próbę kliniczną o charakterze otwartym (brak zaślepienia pacjentów i personelu). Jednakże analiza wyników badania odnośnie do PFS i odpowiedzi na leczenie została natomiast przeprowadzona przez zaślepioną, niezależną komisję”;
- Badanie CheckMate 9-LA nie jest opublikowane w postaci pełnotekstowej, aczkolwiek trzeba dodać, że źródła wyników badania oprócz doniesień konferencyjnych obejmują wiarygodne źródła: raport EMA oraz CSR (Clinical Study Report).” – Komentarz analityka Agencji: po dacie złożenia przedmiotowego wniosku refundacyjnego została opublikowana publikacja pełnotekstowa z analizowanego badania (Paz Ares 2021). Wnioskodawca uwzględnił ww. publikację w ramach przekazanych uzupełnień wymagań minimalnych i zaktualizowanej AKL wnioskodawcy);
- W badaniu nie dopuszczano możliwości cross-over. Niemniej jednak, pacjenci w kolejnych liniach leczenia otrzymali m.in. immunoterapię 5% vs 30% odpowiednio w grupach NIWO + IPI + CTH vs CTH, co mogło mieć potencjalny wpływ na uzyskiwany wynik OS (podkreślić jednak trzeba, że mimo leczenia stosowanego w kolejnej linii obserwowano istotną statystycznie przewagę interwencji nad komparatorem odnośnie do przeżycia całkowitego pacjentów oraz do PFS2”);

#### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Badanie CheckMate-9LA wciąż trwa, brak ostatecznych wyników;
- Krótki okres obserwacji, brak wyników skuteczności i bezpieczeństwa długoterminowego;

- Brak opublikowanych badań oceniających skuteczność praktyczną i bezpieczeństwo ocenianej technologii medycznej;
- Brak przeglądów systematycznych z/bez meta-analizy, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii medycznej;

#### 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

##### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „Brak odnalezionych przeglądów systematycznych oraz badań efektywności rzeczywistej dla interwencji. Jest to prawdopodobnie spowodowane faktem niedawnej rejestracji analizowanego schematu przez FDA i EMA”

##### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Nie odnaleziono.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wszystkie poniższe dane sprawdzono z publikacjami źródłowymi, a ich wyniki zweryfikowano przez analityka Agencji. W przypadku rozbieżności podawano wynik oszacowany przez analityka Agencji.

Wyniki, dla których między porównywanymi technologiami wykazano różnice istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

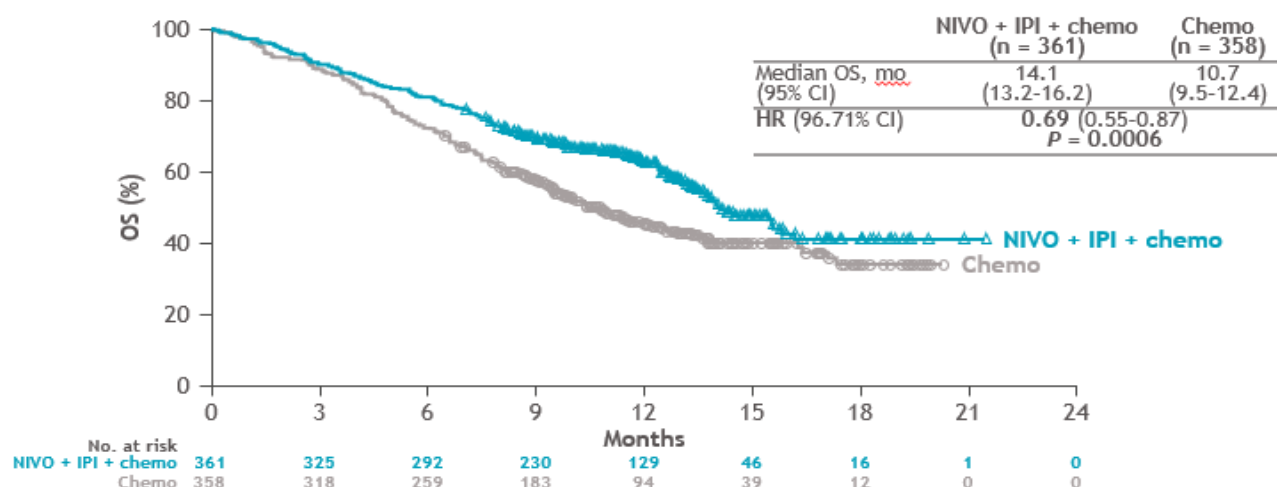
#### **Porównanie bezpośrednio NIWO + IPI + CTH vs CHT**

W ramach badania CheckMate-9LA przeprowadzono 2 analizy pośrednie (IA, *interim analysis*):

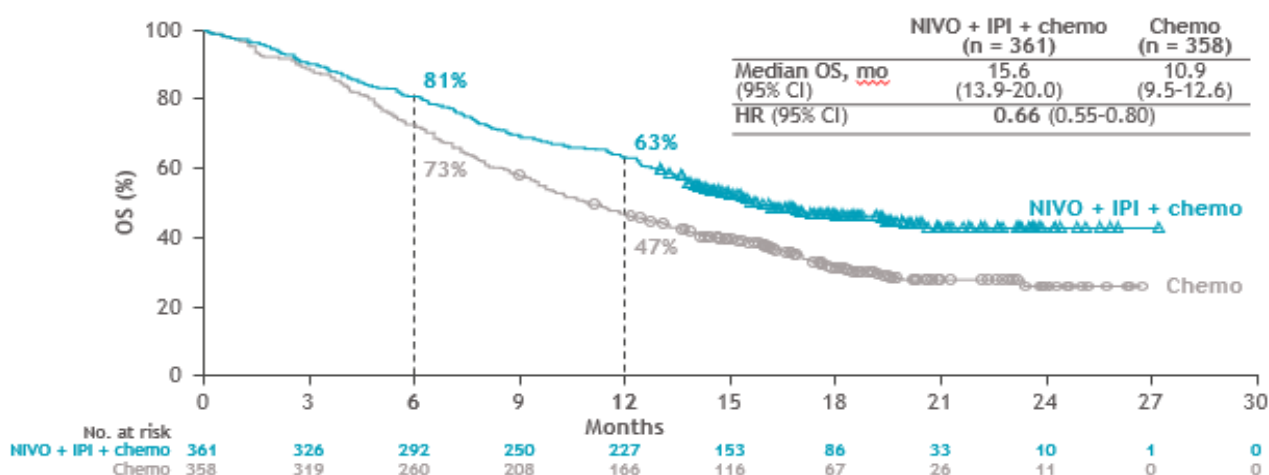
- IA1:
  - mediana okresu obserwacji 9,7 mies. (IQR 6,4-12,8, cut-off: 3 października 2019 r.);
  - mediana okresu obserwacji w grupie NIWO + IPI + CTH: 10,35 mies.:
    - minimum 8,1 mies. dla OS;
    - minimum 6,5 mies. dla pozostałych danych;
  - mediana okresu obserwacji w grupie CHT: 9,07 mies.:
    - minimum 8,1 mies. dla OS;
    - minimum 6,5 mies. dla pozostałych danych;
  - mediana czasu leczenia NIWO + IPI + CTH: 6,05 mies. (0–19,1);
  - mediana czasu leczenia CHT: : 2,43 mies. (0–19,7).
- IA2:
  - mediana okresu obserwacji 13,2 mies. (IQR 6,4-17,0, cut-off: 9 marca 2020 r.);
  - mediana okresu obserwacji w grupie NIWO + IPI + CTH: 14,9 mies.:
    - minimum 12,7 mies. dla OS;
    - minimum 12,2 mies. dla pozostałych danych;
  - mediana okresu obserwacji w grupie CHT: 10,89 mies.:
    - minimum 12,7 mies. dla OS;
    - minimum 12,2 mies. dla pozostałych danych;

- o mediana czasu leczenia NIWO + IPI + CTH: 6,1 mies. (0–23,5, IQR 2,7–13,5);
- o mediana czasu leczenia: 2,4 mies. (0–24,0, IQR 2,0–5,3);

### Przeżycie całkowite (OS)



Ryc 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS, mediana czasu obserwacji 9,7 mies. [Reck 2020a]



Ryc 2. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS, mediana czasu obserwacji 13,2 mies. [Reck 2020a]

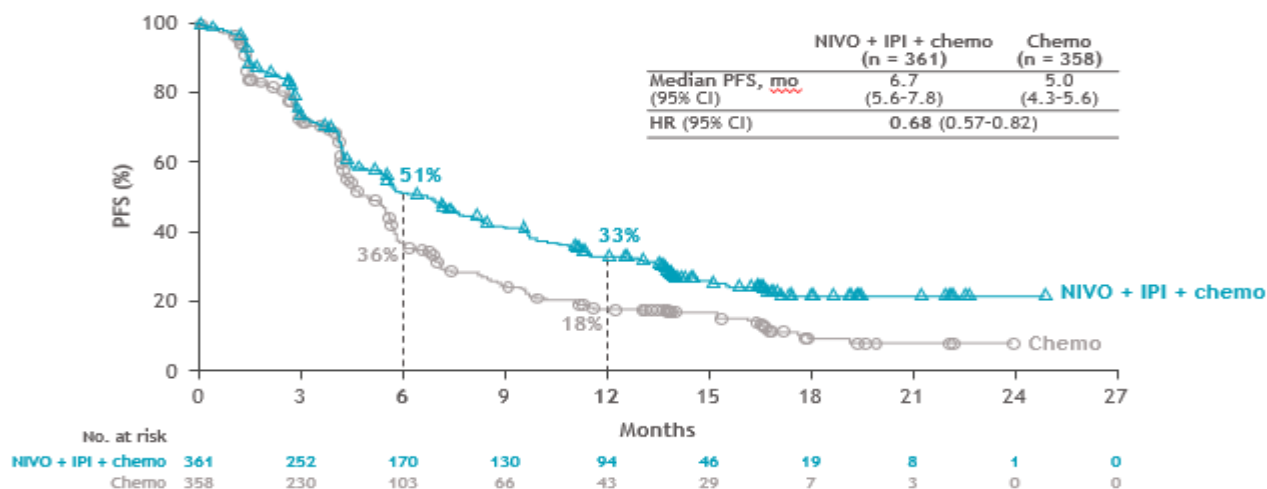
Tabela 12. Przeżycie całkowite (OS) dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CHT

Punkt końcowy	NIWO + IPI + CTH		CHT		NIWO + IPI + CTH vs CHT	
	mediana/% [95% CI]	N*	mediana/% [95% CI]	N	HR [95% CI]	p
IA1 - mediana okresu obserwacji: 9,7 mies						
OS	14,1 mies. [13,2; 16,2]	361	10,7 mies. [9,5; 12,4]	358	<b>0,69 [0,55; 0,87]</b>	<b>0,0006</b>
% 6-miesi. OS	81% [ ]		72% [ ]			
IA2 - mediana okresu obserwacji: 13,2 mies						
OS	15,6 mies. [13,9; 20,0]	361	10,9 mies. [9,5; 12,6]	358	<b>0,66 [0,55; 0,80]</b>	bd
% 12-mies. OS	63% [58; 68]		47% [42; 52]			

Różnice istotne statystycznie na korzyść NIWO + IPI + CTH w porównaniu z CHT dla OS raportowano w obydwu analizach pośrednich. W IA1 oraz IA2 wykazano odpowiednio 31% oraz 34% redukcje ryzyka zgonu u pacjentów leczonych NIWO + IPI + CTH względem CHT.

W AKL wnioskodawcy przedstawiono również wyniki dla wydzielonych subpopulacji (m.in.: ekspresja PD-L1, typ histologiczny NDRP). Dla większości z nich wykazano IS przewagę NIWO + IPI + CTH. Szczegółowe wyniki przedstawiono w AKL wnioskodawcy (rozdz. 4.1.1. AKL).

### Przeżycie wolne od progresji (PFS)



Ryc 3. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS, mediana czasu obserwacji 13,2 mies. [Reck 2020a]

Tabela 13. Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CHT

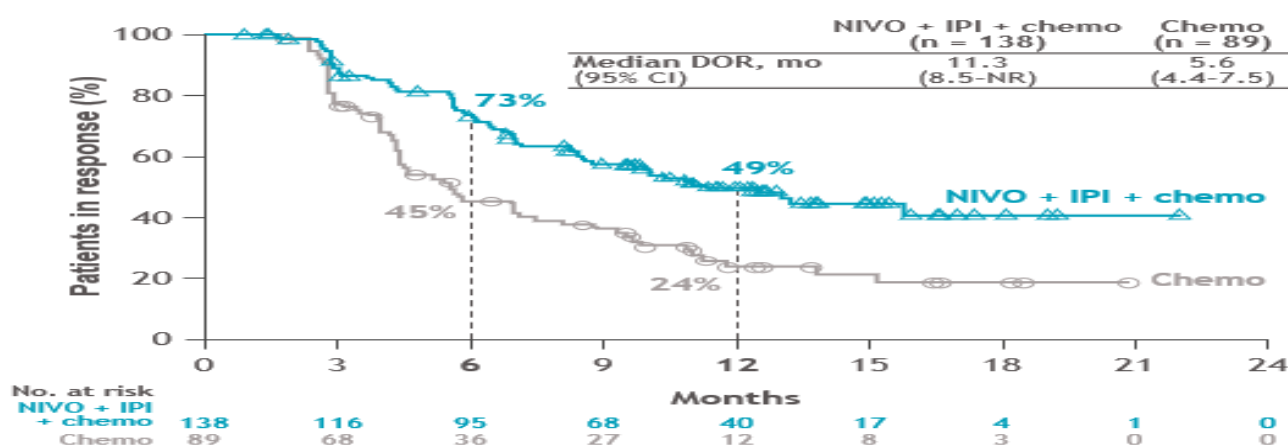
Punkt końcowy	NIWO + IPI + CTH		CHT		NIWO + IPI + CTH vs CHT	
	mediana/% [95% CI]	N*	mediana/% [95% CI]	N	HR [95% CI]	p
IA1 - mediana okresu obserwacji: 9,7 mies						
PFS*	6,8 mies. [5,6; 7,7]	361	5,0 mies. [4,3; 5,6]	358	<b>0,70 [0,57; 0,86]</b>	<b>0,0001</b>
PFS2**	13,34 mies. [11,86; 14,46]		8,71 mies. [7,43; 9,79]		<b>0,62 [0,51; 0,76]</b>	<b>bd</b>
% 6-miesi. PFS	51% [ ]		36% [ ]		nd	nd
IA2 - mediana okresu obserwacji: 13,2 mies						
PFS*	6,7 mies. [5,6; 7,8]	361	5,0 mies. [4,3; 5,6]	358	<b>0,68 [0,57; 0,82]</b>	bd
PFS2**	[ ]		[ ]		[ ]	[ ]
% 12-mies. PFS	33% [ ]		18% [ ]		nd	nd

\*ocena niezależnej zaślepionej komisji;

\*\* Przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (PFS2) definiowane jako czas od randomizacji do obiektywnie udokumentowanej progresji choroby po kolejnej linii terapii w ocenie badacza lub do zgonu;

Różnice istotne statystycznie na korzyść NIWO + IPI + CTH w porównaniu z CHT dla PFS raportowano w obydwu analizach pośrednich. W IA1 oraz IA2 wykazano odpowiednio 30% oraz 32% (ocena niezależnej zaślepionej komisji) redukcje ryzyka progresji choroby u pacjentów leczonych NIWO + IPI + CTH względem CHT.

W AKL wnioskodawcy przedstawiono również wyniki dla wydzielonych subpopulacji (m.in.: ekspresja PD-L1, typ histologiczny NDRP). Dla większości z nich wykazano IS przewagę NIWO + IPI + CTH. Szczegółowe wyniki przedstawiono w AKL wnioskodawcy (rozdz. 4.2.1. AKL).

**Odpowiedź na leczenie (ORR, TTR, DoR)**

Ryc 4. Krzywa Kaplana-Meiera dla ORR, mediana czasu obserwacji 13,2 mies. [Reck 2020a]

Tabela 14. Odpowiedź na leczenie (CR, PR, SD, PD, ORR, DCR, TTP, DoR) dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH

Punkt końcowy	NIWO + IPI + CTH	CHT	NIWO + IPI + CTH vs CHT	
	n/N (%) / miesi [95%CI] (N)	n/N (%) / miesi [95%CI]	RR [95%CI]	RD/NNT [95%CI]
IA1 - mediana okresu obserwacji: 9,7 mies				
ORR	136/361 (38%)	90/358 (25%)	<b>1,50 [1,20; 1,87]</b>	<b>NNT = 8 [6; 18]</b>
CR	7/361 (2%)	3/358 (1%)	2,31 [0,60; 8,88]	0,01 [-0,01; 0,03]
PR	129/361 (36%)	87/358 (24%)	<b>1,47 [1,17; 1,85]</b>	<b>NNT = 9 [6; 21]</b>
SD	166/361 (46%)	184/358 (51%)	0,89 [0,77; 1,04]	-0,05 [-0,13; 0,02]
PD	32/361 (9%)	45/358 (13%)	0,71 [0,46; 1,08]	-0,04 [-0,08; 0,01]
Nieznana odpowiedź	27/361 (7%)	39/358 (11%)	0,69 [0,43; 1,10]	-0,03 [-0,08; 0,01]
DCR	302/361 (84%)	274/358 (77%)	<b>1,09 [1,02; 1,18]</b>	<b>NNT = 15 [8; 77]</b>
TTR	2,5 mies. [1,1; 10,6] (N=136)	1,6 mies. [1,2; 8,3] (N=90)	nd	nd
DoR	10,0 mies. [8,2; 13,0] (N=138)	5,1 mies. [4,3; 7,0] (N=90)	nd	nd
IA2 - mediana okresu obserwacji: 13,2 mies				
ORR	138/361 (38%)	89/358 (25%)	<b>1,54 [1,23; 1,92]</b>	<b>NNT = 8 [5; 16]</b>
CR	8/361 (2%)	4/358 (1%)	1,98 [0,60; 6,53]	0,01 [-0,01; 0,03]
PR	130/361 (36%)	85/358 (24%)	<b>1,52 [1,20; 1,91]</b>	<b>NNT = 9 [6; 18]</b>
SD	164/361 (45%)	185/358 (52%)	0,88 [0,76; 1,02]	-0,06 [-0,14; 0,01]
PD	32/361 (9%)	45/358 (13%)	0,71 [0,46; 1,08]	-0,04 [-0,08; 0,01]
Nieznana odpowiedź	27/361 (7%)	39/358 (11%)	0,69 [0,43; 1,10]	-0,03 [-0,08; 0,01]
DCR	302/361 (84%)	274/358 (76%)	<b>1,09 [1,02; 1,18]</b>	<b>NNT = 15 [8; 77]</b>
TTR	2,6 mies. [1,4-3,1] (N=136)	1,5 mies. [1,4-2,8] (N=89)	nd	nd
DoR	11,3 mies. [8,5; NR] (N=138)	5,6 mies. [4,4; 7,5] (N=89)	nd	nd

Różnice istotne statystycznie na korzyść NIWO + IPI + CTH w porównaniu z CHT wykazano w obydwu analizach pośrednich dla wystąpienia: obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR), częściowej odpowiedzi na leczenie (PR) oraz uzyskania wskaźnika kontroli choroby (DCR).

Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie była dłuższa w grupie NIWO + IPI + CTH w porównaniu z grupą CHT (2,6 mies. vs 1,5 mies.). W grupie NIWO + IPI + CTH odpowiedź na leczenie utrzymywała się dłużej niż w ramieniu CHT (11,3 mies. vs 5,6 mies.).



W AKL wnioskodawcy przedstawiono również wyniki dla wydzielonych subpopulacji (m.in.: ekspresja PD-L1, typ histologiczny NDRP). Dla większości z nich dla ORR wykazano IS przewagę NIWO + IPI + CTH (z wyjątkiem subpopulacji pacjentów nigdy nie palących tytoniu). Szczegółowe wyniki przedstawiono w AKL wnioskodawcy (rozdz. 4.3.1. AKL).

### Zaprzestanie terapii

Tabela 15. Zaprzestanie terapii dla porównania między NIWO + IPI + CTH vs CTH w terapii NDRP

Przyczyna zaprzestania terapii	NIWO + IPI + CTH	CTH	NIWO + IPI + CTH vs CTH	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH/NNH [95%CI]
IA1 - mediana okresu obserwacji: 9,7 mies				
Ogółem*	237/361 (66%)**	203/358 (58%)	<b>1,16 [1,03; 1,30]</b>	<b>NNH = 11 [6; 54]</b>
Progresja choroby	150/361 (42%)	142/358 (41%)	1,05 [0,88; 1,25]	0,02 [-0,05; 0,09]
AE	53/361 (15%)	21/358 (6%)	<b>2,50 [1,54; 4,06]</b>	<b>NNH = 11 [7; 22]</b>
Zgon	2/361 (1%)	1/358 (<1%)	1,98 [0,18; 21,78]	0,003 [-0,01; 0,01]
IA2 - mediana okresu obserwacji: 13,2 mies				
Ogółem	281/361 (78%)	221/358 (62%)	<b>1,26 [1,14; 1,39]</b>	<b>NNH = 6 [4; 10]</b>
Progresja choroby	175/361 (48%)	160/358 (45%)	1,08 [0,93; 1,27]	0,04 [-0,04; 0,11]
AE	65/361 (18%)	21/358 (6%)	<b>3,07 [1,92; 4,91]</b>	<b>NNH = 8 [5; 13]</b>
Zgon	3/361 (1%)	1/358 (<1%)	2,98 [0,31; 28,47]	0,01 [-0,01; 0,02]

Ryzyko zaprzestania terapii niezależnie od przyczyny oraz z powodu AE, było IS wyższe w grupie NIWO + IPI + CTH niż w grupie pacjentów leczonych CTH.

### Porównanie pośrednie NIWO + IPI + CTH vs PEMB + CTH

Poniżej przedstawiono wyniki z przeprowadzonego przez wnioskodawcę porównania pośredniego dla na stępujących PK: OS, PFS, ORR i zaprzestanie terapii. Przedstawiono oddzielnie wyniki dla pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP (badanie KEYNOTE-407) i niepłaskonabłonkowym NDRP (badanie KEYNOTE-189) oraz w zależności od ekspresji PD-L1 (<1% oraz 1-49%).

Tabela 16. Wyniki analizy klinicznej dla porównania pośredniego NIWO + IPI + CTH vs PEMBR + CTH

Porównywane badania	Mediana okresu obserwacji	Ekspresja PD-L1	NIWO + IPI + CTH vs. CTH	PEMBR + CTH vs. CTH	NIWO + IPI + CTH vs PEMB + CTH
			HR [95%CI]		
OS					
CheckMate 9LA vs KEYNOTE-189	9,7 vs 10,5	PD L1 <1%	<b>0,65 [0,46; 0,92]</b>	<b>0,59 [0,38; 0,92]</b>	1,10 [0,63; 1,93]
		PD L1 1–49%	<b>0,69 [0,48; 0,98]</b>	<b>0,55 [0,34; 0,90]</b>	1,25 [0,69; 2,29]
	13,2 vs 10,5	PD L1 <1%	<b>0,62 [0,45; 0,85]</b>	<b>0,59 [0,38; 0,92]</b>	1,05 [0,61; 1,81]
		PD L1 1–49%	<b>0,61 [0,44; 0,84]</b>	<b>0,55 [0,34; 0,90]</b>	1,11 [0,62; 1,99]
CheckMate 9LA vs KEYNOTE-407	9,7 vs 7,8	PD L1 <1%	<b>0,65 [0,46; 0,92]</b>	<b>0,61 [0,38; 0,98]</b>	1,07 [0,59; 1,92]
		PD L1 1–49%	<b>0,69 [0,48; 0,98]</b>	<b>0,57 [0,36; 0,90]</b>	1,21 [0,68; 2,16]
	13,2 vs 14,3	PD L1 <1%	<b>0,62 [0,45; 0,85]</b>	<b>0,79 [0,56; 1,11]</b>	0,78 [0,49; 1,25]
		PD L1 1–49%	<b>0,61 [0,44; 0,84]</b>	<b>0,59 [0,42; 0,84]</b>	1,03 [0,64; 1,66]
PFS					
CheckMate 9LA vs KEYNOTE-189	9,7 vs 10,5	PD L1 <1%	<b>0,77 [0,57; 1,03]</b>	<b>0,75 [0,53; 1,05]</b>	1,03 [0,65; 1,61]
		PD L1 1–49%	<b>0,71 [0,52; 0,97]</b>	<b>0,55 [0,37; 0,81]</b>	1,29 [0,78; 2,13]
	13,2 vs 10,5	PD L1 <1%	<b>0,71 [0,53; 0,94]</b>	<b>0,75 [0,53; 1,05]</b>	0,95 [0,61; 1,48]
		PD L1 1–49%	<b>0,69 [0,51; 0,94]</b>	<b>0,55 [0,37; 0,81]</b>	1,25 [0,76; 2,06]

CheckMate 9LA vs KEYNOTE-407	9,7 vs 7,8	PD L1 <1%	<b>0,77 [0,57; 1,03]</b>	<b>0,68 [0,47; 0,98]</b>	1,13 [0,71; 1,81]
		PD L1 1–49%	<b>0,71 [0,52; 0,97]</b>	<b>0,56 [0,39; 0,80]</b>	1,27 [0,79; 2,04]
	13,2 vs 14,3	PD L1 <1%	<b>0,71 [0,53; 0,94]</b>	<b>0,67 [0,49; 0,91]</b>	1,06 [0,70; 1,62]
		PD L1 1–49%	<b>0,69 [0,51; 0,94]</b>	bd	bd
ORR					
CheckMate 9LA vs KEYNOTE-189	9,7 vs 10,5	PD L1 <1%	<b>1,49 [0,98; 2,26]</b>	<b>2,26 [1,17; 4,35]</b>	0,66 [0,30; 1,44]
		PD L1 1–49%	<b>1,54 [1,03; 2,30]</b>	<b>2,34 [1,37; 4,00]</b>	0,66 [0,34; 1,29]
	13,2 vs 10,5	PD L1 <1%	<b>1,54 [1,01; 2,36]</b>	<b>2,26 [1,17; 4,35]</b>	0,68 [0,31; 1,49]
		PD L1 1–49%	<b>1,61 [1,08; 2,39]</b>	<b>2,34 [1,37; 4,00]</b>	0,69 [0,35; 1,34]
CheckMate 9LA vs KEYNOTE-407	9,7 vs 7,8	PD L1 <1%	<b>1,49 [0,98; 2,26]</b>	<b>1,56 [1,18; 2,08]</b>	0,96 [0,58; 1,58]
		PD L1 1–49%	<b>1,54 [1,03; 2,30]</b>	<b>1,20 [0,89; 1,62]</b>	1,28 [0,78; 2,12]
	13,2 vs 14,3	PD L1 <1%	<b>1,54 [1,01; 2,36]</b>	<b>1,63 [1,24; 2,14]</b>	0,94 [0,57; 1,56]
		PD L1 1–49%	<b>1,61 [1,08; 2,39]</b>	bd	bd
Zaprzestanie terapii ogółem					
CheckMate 9LA vs KEYNOTE-189	9,7 vs 10,5	nd	<b>1,16 [1,03; 1,30]</b>	<b>0,81 [0,73; 0,89]</b>	<b>1,43 [1,23; 1,67]</b>
	13,2 vs 10,5		<b>1,26 [1,14; 1,39]</b>	<b>0,81 [0,73; 0,89]</b>	<b>1,56 [1,35; 1,79]</b>
	13,2 vs 23,1		<b>1,26 [1,14; 1,39]</b>	<b>0,88 [0,85; 0,92]</b>	<b>1,43 [1,29; 1,59]</b>
CheckMate 9LA vs KEYNOTE-407	9,7 vs 7,8		<b>1,16 [1,03; 1,30]</b>	<b>0,76 [0,67; 0,86]</b>	<b>1,53 [1,29; 1,81]</b>
	13,2 vs 14,3		<b>1,26 [1,14; 1,39]</b>	<b>0,79 [0,74; 0,85]</b>	<b>1,59 [1,41; 1,80]</b>
Zaprzestanie terapii z powodu AE					
CheckMate 9LA vs KEYNOTE-189	9,7 vs 10,5	nd	<b>2,50 [1,54; 4,06]</b>	<b>1,85 [1,18; 2,91]</b>	1,35 [0,70; 2,62]
	13,2 vs 10,5		<b>3,07 [1,92; 4,91]</b>	<b>1,85 [1,18; 2,91]</b>	1,66 [0,87; 3,18]
CheckMate 9LA vs KEYNOTE-407	9,7 vs 7,8		<b>2,50 [1,54; 4,06]</b>	<b>1,93 [1,23; 3,05]</b>	1,30 [0,67; 2,52]
	13,2 vs 7,8		<b>3,07 [1,92; 4,91]</b>	<b>1,93 [1,23; 3,05]</b>	1,59 [0,83; 3,06]

W ramach przeprowadzonego porównania pośredniego NIWO + IPI + CTH vs PEMB + CTH nie wykazano występowania IS różnic dla OS, PFS i ORR pomiędzy porównywanymi interwencjami. Wykazano IS różnice na korzyść PEMB + CTH dla zaprzestania terapii ogółem.

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

##### **Porównanie bezpośrednie NIWO + IPI + CTH vs CHT**

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CHT dla następujących punktów końcowych: zdarzenia niepożądane ogółem (AE), zdarzenia niepożądane powiązane z leczeniem (TRAE), ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE).

**Tabela 17. Analiza bezpieczeństwa dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CHT**

Punkt końcowy	NIWO + IPI + CTH	CHT	NIWO + IPI + CTH vs CHT	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNT [95%CI]
IA1 - mediana okresu obserwacji: 9,7 mies				
AE ogółem	355/358 (99%)	341/349 (98%)	1,01 [0,996; 1,03]	0,01 [-0,004; 0,03]
AE 3–4. stopnia	228/358 (64%)	184/349 (53%)	<b>1,21 [1,06; 1,37]</b>	<b>NNH = 9 [5; 26]</b>
TRAE ogółem	322/358 (90%)	304/349 (87%)	1,03 [0,98; 1,09]	0,03 [-0,02; 0,08]
TRAE 3–4. stopnia	159/358 (44%)	129/349 (37%)	<b>1,20 [1,004; 1,44]</b>	<b>NNH = 13 [6; 434]</b>



SAE ogółem	203/358 (57%)	144/349 (41%)	<b>1,37 [1,18; 1,60]</b>	<b>NNH = 6 [4; 12]</b>
SAE 3–4. stopnia	157/358 (44%)	111/349 (32%)	<b>1,38 [1,14; 1,67]</b>	<b>NNH = 8 [5; 20]</b>
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
AE prowadzące do zaprzestania terapii	100/358 (28%)	59/349 (17%)	<b>1,65 [1,24; 2,20]</b>	<b>NNH = 9 [5; 20]</b>
AE 3–4. stopnia prowadzące do zaprzestania terapii	77/358 (22%)	38/349 (11%)	<b>1,98 [1,38; 2,83]</b>	<b>NNH = 9 [6; 19]</b>
TRAE prowadzące do zaprzestania terapii	68/358 (19%)	26/349 (7%)	<b>2,55 [1,66; 3,91]</b>	<b>NNH = 8 [6; 15]</b>
TRAE 3–4. stopnia prowadzące do zaprzestania terapii	54/358 (15%)	14/349 (4%)	<b>3,76 [2,13; 6,64]</b>	<b>NNH = 9 [6; 14]</b>
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
IA2 - mediana okresu obserwacji: 13,2 mies				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
TRAE ogółem	328/358 (92%)	306/349 (88%)	1,04 [0,99; 1,10]	0,04 [-0,01; 0,08]
TRAE 3–4. stopnia	168/358 (47%)	132/349 (38%)	<b>1,24 [1,04; 1,48]</b>	<b>NNH = 10 [6; 54]</b>
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SAE uznane za związane z leczeniem	106/358 (30%)	62/349 (18%)	<b>1,67 [1,26; 2,20]</b>	<b>NNH = 8 [5; 17]</b>
SAE 3–4. stopnia uznane za związane z leczeniem	356/358 (99%)	342/349 (98%)	<b>1,01 [0,998; 1,03]</b>	<b>0,01 [-0,002; 0,03]</b>
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
TRAE prowadzące do zaprzestania terapii	81/358 (23%)	43/349 (12%)	<b>1,84 [1,31; 2,58]</b>	<b>NNH = 9 [6; 20]</b>
TRAE 3–4. stopnia prowadzące do zaprzestania terapii	69/358 (19%)	26/349 (7%)	<b>2,59 [1,69; 3,96]</b>	<b>NNH = 8 [5; 14]</b>
TRAE prowadzące do zgonu	58/358 (16%)	16/349 (5%)	3,53 [2,07; 6,02]	NNH = 8 [6; 13]

Leczenie NIWO + IPI + CTH w porównaniu z terapią CTH wiązało się z IS wzrostem ryzyka wystąpienia:

- [REDACTED] oraz TRAE 3–4. stopnia;
- [REDACTED]
- SAE uznanych za związane z leczeniem oraz SAE 3–4. stopnia uznanych za związane z leczeniem;
- [REDACTED] i TRAE prowadzących do zaprzestania terapii oraz [REDACTED] i TRAE. stopnia prowadzących do zaprzestania terapii.

W AKL wnioskodawcy przedstawiono również informacje na temat występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych. Leczenie NIWO + IPI + CTH w porównaniu z CTH wiązało się z IS wzrostem ryzyka wystąpienia:

- TRAE o potencjalnej etiologii immunologicznej, które wymagały częstego monitorowania lub częstej interwencji:
  - TRAE skórnych, endokrynologicznych oraz żołądkowo jelitowych 1-2. stopnia oraz 3. stopnia;
  - TRAE wątrobowych 3. stopnia;
  - TRAE płucnych oraz związanych z nadwrażliwością/reakcją związaną z infuzją 1-2. stopnia.
- Poszczególnych zdarzeń niepożądanych:

[Redacted text]

- szczegółowych TRAE 1–2. stopnia: przewlekłego zmęczenia, świądu, biegunki, wysypki, niedoczynności tarczycy i wysypki plamkowo grudkowatej oraz szczegółowych TRAE 3. stopnia: biegunki, zwiększenia poziomu lipazy oraz zwiększenia poziomu amylazy;

[Redacted text]

[Redacted text]

- [Redacted text]

Terapia NIWO + IPI + CTH w porównaniu z CTH wiązała się z IS mniejszym ryzykiem wystąpienia:

- [Redacted text]
- szczegółowych TRAE: nudności 1–2. stopnia, anemii 1–2. stopnia oraz 3. stopnia, neutropenii 1–2. stopnia oraz 3. stopnia oraz trombocytopenii 1–2. stopnia;
- szczegółowych TRAE typowo związanych ze stosowaniem CTH: anemii (w tym także 3–4. stopnia), neutropenii oraz trombocytopenii.

Szczegółowe wyniki dla wszystkich AE przedstawiono w rozdz. 4.5 AKL wnioskodawcy.

#### **Porównanie pośrednie NIWO + IPI + CTH vs PEMB + CTH**

Poniżej przedstawiono wyniki z przeprowadzonego przez wnioskodawcę porównania pośredniego dla na stępujących PK: OS, PFS i ORR. Przedstawiono oddzielnie wyniki dla pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP (badanie KEYNOTE-407) i niepłaskonabłonkowym NDRP (badanie KEYNOTE-189) oraz w zależności od ekspresji PD-L1 (<1% oraz 1-49%).

**Tabela 18. Analiza bezpieczeństwa dla porównania pośredniego NIWO + IPI + CTH vs PEMBR + CTH**

Porównywane badania	Mediana okresu obserwacji	NIWO + IPI + CTH vs. CHT	PEMBR + CHT vs. CHT	NIWO + IPI + CTH vs PEMB + CTH
		RRR [95%CI]		
AE ogółem				
CheckMate 9LA vs KEYNOTE-189	9,7 vs 10,5	1,01 [0,996; 1,03]	1,01 [0,99; 1,02]	1,00 [0,98; 1,02]
	[Redacted] vs 10,5	[Redacted]	1,01 [0,99; 1,02]	[Redacted]
	[Redacted] vs 23,1	[Redacted]	1,01 [0,99; 1,02]	[Redacted]
CheckMate 9LA vs KEYNOTE-407	9,7 vs 7,8	1,01 [0,996; 1,03]	<sup>a</sup> 1,00 [0,97; 1,03]	<sup>a</sup> 1,01 [0,98; 1,05]
	[Redacted] vs 14,3	[Redacted]	1,00 [0,98; 1,03]	[Redacted]
AE prowadzące do zaprzestania terapii				
CheckMate 9LA vs KEYNOTE-189	9,7 vs 10,5	<b>1,65 [1,24; 2,20]</b>	<b>1,75 [1,03; 2,96]</b>	0,94 [0,52; 1,72]
	[Redacted] vs 10,5	[Redacted]	<b>1,75 [1,03; 2,96]</b>	[Redacted]
	9,7 vs 7,8	1,65 [1,24; 2,20]	1,62 [0,87; 3,05]a	1,02 [0,51; 2,03]a

CheckMate 9LA vs KEYNOTE-407	vs 14,3		<b>2,27 [1,37; 3,74]</b>	
AE 5. stopnia				
CheckMate 9LA vs KEYNOTE 407	vs 14,3		1,64 [0,95; 2,84]	
TRAE ogółem				
CheckMate 9LA vs KEYNOTE-189	9,7 vs 10,5	1,03 [0,98; 1,09]	1,01 [0,96; 1,07]	1,02 [0,95; 1,10]
	13,2 vs 10,5	1,04 [0,99; 1,10]	1,01 [0,96; 1,07]	1,03 [0,95; 1,11]
	13,2 vs 46,3	1,04 [0,99; 1,10]	1,02 [0,97; 1,08]	1,02 [0,95; 1,10]
CheckMate 9LA vs KEYNOTE-407	9,7 vs 7,8	1,03 [0,98; 1,09]	<b>1,07 [1,02; 1,13]</b>	0,96 [0,89; 1,04]
TRAE prowadzące do zaprzestania terapii				
CheckMate 9LA vs KEYNOTE 189	13,2 vs 46,3	<b>2,59 [1,69; 3,96]</b>	<b>2,77 [1,77; 4,32]</b>	0,94 [0,50; 1,73]
TRAE prowadzące do zgonu				
CheckMate 9LA vs KEYNOTE 189	vs 10,5		2,24 [0,49; 10,29]	
	13,2 vs 10,5	1,14 [0,39; 3,35]	2,24 [0,49; 10,29]	0,51 [0,08; 3,28]
	13,2 vs 46,3	1,14 [0,39; 3,35]	2,00 [0,43; 9,31]	0,57 [0,09; 3,72]

a - Wynik dla podgrupy pacjentów otrzymujących paklitaksel w badaniu KEYNOTE 407 (ogółem w badaniu pacjenci w ramach CTH otrzymywali paklitaksel lub nierefundowany w Polsce nab paklitaksel);

Porównanie pośrednie NIWO + IPI + CTH vs PEMB + CTH wykazało brak występowania IS różnic między ocenianym interwencjami pod względem ogólnego profilu bezpieczeństwa.

Wnioskodawca przedstawił również wyniki porównania pośredniego NIWO + IPI + CTH vs PEMB + CTH dla występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych (m.in.: zmęczenie, gorączka, nudności, biegunka) i w nim również wykazało brak występowania IS różnic między ocenianym interwencjami.

#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

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

W ramach wyszukiwania własnego analitycy nie odnaleźli innych publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii lekowej.

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

**Profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL Opdivo** (ostatnia aktualizacja: 28.04.2021) i **ChPL Yervoy** (ostatnia aktualizacja: 18.01.2021)

##### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności (Opdivo)

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

Przed rozpoczęciem leczenia niwolumabem w skojarzeniu należy zapoznać się z ChPL innych produktów leczniczych stosowanych w leczeniu skojarzonym. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego występowały częściej w przypadku podawania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem niż niwolumabu w monoterapii. (...) Większość działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego uległa poprawie lub ustąpiła po rozpoczęciu odpowiedniego leczenia doraźnego, w tym po podaniu kortykosteroidów lub modyfikacji leczenia.

W przypadku leczenia skojarzonego zgłaszano także działania niepożądane dotyczące serca i płuc, w tym zatorowość płucną. Należy stale monitorować pacjentów w celu wykrycia działań niepożądanych dotyczących serca i płuc oraz w celu wykrycia objawów podmiotowych, przedmiotowych i nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych wskazujących na zaburzenia równowagi elektrolitowej i odwodnienie przed leczeniem oraz okresowo w czasie leczenia. Należy przerwać podawanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w przypadku zagrażających życiu lub nawracających ciężkich działań niepożądanych dotyczących serca i płuc.

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

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

Nie należy ponownie rozpoczynać leczenia niwolumabem lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem, jeśli pacjent otrzymuje immunosupresyjne dawki kortykosteroidów lub inne leczenie immunosupresyjne. U pacjentów otrzymujących leczenie immunosupresyjne należy stosować profilaktykę antybiotykową w celu zapobiegania zakażeniom oportunistycznym.

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

Należy trwale przerwać stosowanie niwolumabu, w przypadku:

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

### **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności (Yervoy)**

Według ChPL Yervoy, ipilimumab najczęściej powoduje działania niepożądane wynikające ze zwiększenia lub nadmiernej aktywności układu immunologicznego. Większość z nich, w tym ciężkie działania, ustępują po włączeniu odpowiedniego leczenia lub zaprzestaniu podawania ipilimumabu. Najczęstsze działania niepożądane zidentyfikowane w badaniach klinicznych ipilimumabu w monoterapii w leczeniu zaawansowanego czerniaka w dawce 3 mg/kg m.c. obejmowały: zmniejszenie apetytu, biegunkę, wymioty, nudności, wysypkę, świąd, zmęczenie, reakcję w miejscu wstrzyknięcia, gorączkę (częstość występowania: bardzo często ( $\geq 1/10$ )).

Przed rozpoczęciem leczenia ipilimumabem w skojarzeniu należy zapoznać się z Charakterystykami Produktów Leczniczych będących składnikami leczenia skojarzonego. Aby uzyskać dodatkowe informacje dotyczące specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności związanych z leczeniem niwolumabem należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego niwolumabu. Większość działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego uległa poprawie lub ustąpiła po rozpoczęciu odpowiedniego leczenia doraźnego, w tym po podaniu kortykosteroidów lub modyfikacji leczenia. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego

występowały częściej w przypadku podawania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem niż niwolumabu w monoterapii.

W przypadku leczenia skojarzonego zgłaszano także zdarzenia niepożądane dotyczące serca oraz zatorowość płucną. Należy stale monitorować pacjentów w celu wykrycia działań niepożądanych dotyczących serca i płuc oraz w celu wykrycia objawów podmiotowych, przedmiotowych i nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych wskazujących na zaburzenia równowagi elektrolitowej i odwodnienie przed leczeniem oraz okresowo w czasie leczenia. Należy przerwać podawanie ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem w przypadku zagrażających życiu lub nawracających ciężkich działań niepożądanych dotyczących serca i płuc.

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

Ipilimumab jest związany z występowaniem zapalnych działań niepożądanych, spowodowanych zwiększoną lub nadmierną aktywnością układu immunologicznego (działania niepożądane pochodzenia immunologicznego), prawdopodobnie wynikającą z jego mechanizmu działania. Działania niepożądane związane z układem immunologicznym, które mogą być ciężkie lub zagrażające życiu, mogą dotyczyć przewodu pokarmowego, wątroby, skóry, narządów dokrewnych lub innych narządów. Chociaż większość działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego występowało w okresie indukcji, zgłaszano również ich wystąpienie kilka miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki ipilimumabu. Dopóki nie stwierdzi się innej przyczyny biegunki, zwiększenia częstości wypróżnień, krwi w stolcu, wzrostu wartości wskaźników czynności wątroby, wysypki i endokrynopatii należy rozważyć pochodzenie zapalne i związane z ipilimumabem. Wczesna diagnoza i odpowiednie leczenie są bardzo istotne dla zminimalizowania powikłań zagrażających życiu.

W leczeniu ciężkich działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego konieczne może być ogólne podanie dużych dawek kortykosteroidów z podaniem lub bez podania innych leków immunosupresyjnych.

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

Nie należy ponownie rozpoczynać leczenia ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem, jeśli pacjent otrzymuje immunosupresyjne dawki kortykosteroidów lub inne leczenie immunosupresyjne. U pacjentów otrzymujących leczenie immunosupresyjne należy stosować profilaktykę antybiotykową w celu zapobiegania zakażeniom oportunistycznym.

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

### **EMA, FDA, URPLWMIPIB**

Na stronach Agencji rządowych, w ramach wyszukiwania przeprowadzonego dnia 12.04.2021 r., nie zidentyfikowano nowych komunikatów bezpieczeństwa, które nie zostałyby uwzględnione w zaktualizowanej Charakterystyce Produktu Leczniczego.

## **4.3. Komentarz Agencji**

W trakcie prac nad AWA nie odnaleziono przeglądów systematycznych oraz publikacji dotyczących skuteczności praktycznej, uwzględniających ocenianą technologię medyczną. Wynika to prawdopodobnie z niedawnej rejestracji technologii.

W AKL wnioskodawcy uwzględniono w ramach porównania bezpośredniego 1 pierwotne badanie z randomizacją:

- CheckMate-9LA, porównujące NIWO + IPI + CTH z CTH stosowane w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP).

W ramach porównania pośredniego uwzględniono dodatkowo 2 badania RCT porównujące PEMB + CTH z CTH:

- KEYNOTE-189 porównujące PEMBR + CHT z CHT stosowane w I linii leczenia u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP;
- KEYNOTE-407 porównujące PEMBR + CHT z CHT stosowane w I linii leczenia u pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP.

#### Porównanie bezpośrednio NIWO + IPI + CTH vs CHT

W ramach badania CheckMate-9LA przeprowadzono 2 analizy pośrednie (IA, interim analysis): IA1 z medianą okresu obserwacji 9,7 mies. oraz IA2 z medianą okresu obserwacji 13,2 mies.

Różnice IS na korzyść NIWO + IPI + CTH w porównaniu z CHT dla OS raportowano w obydwu analizach pośrednich. W IA1 oraz IA2 wykazano odpowiednio 31% oraz 34% redukcje ryzyka zgonu u pacjentów leczonych NIWO + IPI + CTH względem CHT.

Różnice IS na korzyść NIWO + IPI + CTH w porównaniu z CHT dla PFS raportowano w obydwu analizach pośrednich. W IA1 oraz IA2 wykazano odpowiednio 30% oraz 32% (w ocena niezależnej zaślepionej komisji) redukcje ryzyka progresji choroby u pacjentów leczonych NIWO + IPI + CTH względem CHT.

Różnice IS na korzyść NIWO + IPI + CTH w porównaniu z CHT wykazano w obydwu analizach pośrednich dla wystąpienia: obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR), częściowej odpowiedzi na leczenie (PR) oraz uzyskania wskaźnika kontroli choroby (DCR).

Leczenie NIWO + IPI + CTH w porównaniu z terapią CTH wiązało się z IS wzrostem ryzyka wystąpienia:

- [redacted] oraz TRAE 3–4. stopnia;
- [redacted];
- SAE uznanych za związane z leczeniem oraz SAE 3–4. stopnia uznanych za związane z leczeniem;
- [redacted] i TRAE prowadzących do zaprzestania terapii oraz [redacted] i TRAE 3–4. stopnia prowadzących do zaprzestania terapii.
- TRAE o potencjalnej etiologii immunologicznej, które wymagały częstego monitorowania lub częstej interwencji:
  - TRAE skórnych, endokrynologicznych oraz żołądkowo jelitowych 1-2. stopnia oraz 3. stopnia;
  - TRAE wątrobowych 3. stopnia;
  - TRAE płucnych oraz związanych z nadwrażliwością/reakcją związaną z infuzją 1-2. stopnia.
- Poszczególnych zdarzeń niepożądanych:
  - [redacted];
  - szczegółowych TRAE 1–2. stopnia: przewlekłego zmęczenia, świądu, biegunki, wysypki, niedoczynności tarczycy i wysypki plamkowo grudkowatej oraz szczegółowych TRAE 3. stopnia: biegunki, zwiększenia poziomu lipazy oraz zwiększenia poziomu amylazy;

Terapia NIWO + IPI + CTH w porównaniu z CTH wiązała się z IS mniejszym ryzykiem wystąpienia:

- [redacted];
- szczegółowych TRAE: nudności 1–2. stopnia, anemii 1–2. stopnia oraz 3. stopnia, neutropenii 1–2. stopnia oraz 3. stopnia oraz trombocytopenii 1–2. stopnia;



- szczegółowych TRAE typowo związanych ze stosowaniem CTH: anemii (w tym także 3–4. stopnia), neutropenii oraz trombocytopenii.

#### Porównanie pośrednie NIWO + IPI + CTH vs PEMB + CTH

W ramach przeprowadzonego porównania pośredniego NIWO + IPI + CTH vs PEMB + CTH nie wykazano występowania IS różnic dla OS, PFS i ORR pomiędzy porównywanymi interwencjami. Porównanie pośrednie wykazało również brak występowania IS różnic między ocenianymi interwencjami pod względem ogólnego i szczegółowego profilu bezpieczeństwa.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

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

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem przygotowanej przez wnioskodawcę analizy ekonomicznej (AE) była „ocena opłacalności finansowania terapii niwolumabem (NIWO, produkt leczniczy Opdivo) w skojarzeniu z ipilimumabem (IPI, produkt leczniczy Yervoy) oraz chemioterapią (CTH) w leczeniu systemowym I linii dorosłych pacjentów z przerzutowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) bez obecności mutacji EGFR (receptor naskórkowego czynnika wzrostu, ang. epidermal growth factor receptor) oraz rearanżacji ALK (kinaza chłoniaka anaplastycznego, ang. anaplastic lymphoma kinase), w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” o zmodyfikowanych zapisach uwzględniających wnioskowaną terapię”.

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono porównanie NIWO + IPI + CTH z CTH obejmującą różne schematy chemioterapeutyczne oparte na pochodnych platyny (uwzględnione schematy CTH: pochodna platyny + pemetreksed / winorelbina / paklitaksel / etopozyd / gemcytabina / docetaksel).

Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), natomiast model ekonomiczny wnioskodawcy umożliwia przedstawienie wyników również z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta). Jako uzasadnienie takiego podejścia wskazano, iż „Kosztami różnicującymi wyniki z perspektywy NFZ oraz łącznej perspektywy NFZ i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki są koszty leków dodatkowych (kortykosteroidów, kwasu foliowego i witaminy B12) stosowanych podczas terapii z zastosowaniem PMX. Uwzględnione dla tej kategorii koszty pacjentów stanowią znikomą część całkowitych kosztów ponoszonych na leczenie analizowanej jednostki chorobowej i uwzględnienie ich pozostaje bez istotnego wpływu na wyniki (w przypadku ich uwzględnienia całkowite koszty inkrementalne są niższe o 0,02% w odniesieniu do odpowiednich wyników z perspektywy NFZ). W związku z tym pominięto prezentację wyników dla perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów, uznając obie perspektywy za zbieżne.”

Zastosowano analizę kosztów użyteczności (ang. cost-utility analysis, CUA).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym wynoszącym 25 lat. Jako uzasadnienie wnioskodawca wskazał, iż „estymowane przeżycie pacjentów leczonych NIWO + IPI + CTH po 25 latach wynosi 3,5%, a pacjentów leczonych CTH jest mniejsze niż 1%”. Ponadto: „Dożywotni horyzont czasowy pozwala na ujęcie pełnego czasu życia pacjentów uwzględnionych w analizie. Założony horyzont czasowy jest zgodny z charakterem analizowanej jednostki chorobowej i pozwoli na ujęcie wszystkich różnic w efektach zdrowotnych i kosztach wynikających z zastosowania uwzględnionych technologii. Podejście to jest zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych.”

Analizę ekonomiczną wnioskodawcy przeprowadzono przy wykorzystaniu programu Microsoft Excel (Office 365), z wykorzystaniem programowania VBA. Wnioskodawca wskazał, iż w AE wykorzystano zaadaptowany do warunków polskich model ekonomiczny, w którym zastosowano: „implementację odpowiednich danych wejściowych i modyfikację zakresu uwzględnionych obliczeń, w tym uzupełnienie ich o kalkulacje ceny progowej zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia. (...) Poza powyższymi uzupełnieniami nie ingerowano w strukturę modelu, tj. kod programu oraz formuły zastosowane w obliczeniach.”

„Model opracowano przy zastosowaniu techniki *partitioned survival* znanej również jako model AUC (ang. *Area Under the Curve*)”. W modelu uwzględniono 3 wykluczające się stany zdrowia:

- „brak progresji choroby” (ang. progression-free) – zdefiniowany jako stan od rozpoczęcia terapii do progresji choroby lub zgonu; jest to stan startowy modelu;
- „progresja choroby” (ang. progressed disease) – zdefiniowany jako stan, w którym znajdują się żywi pacjenci, u których nastąpiła progresja choroby’
- „zgon” (ang. death).

Do każdego z powyższych stanów przypisano koszty oraz użyteczności stanu zdrowia.

„W momencie rozpoczęcia symulacji 100% modelowanej kohorty pacjentów przypisywane jest do stanu „brak progresji choroby”. W kolejnych cyklach analizy pacjenci mogą pozostać w tym stanie lub przejść do jednego z pozostałych stanów modelu. Odsetek pacjentów przebywających w poszczególnych stanach zdrowia określono na podstawie parametrycznych krzywych przeżycia wolnego od progresji (PFS, ang. *progression free survival*) oraz przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) wyznaczonych w dożywotnim horyzoncie czasowym. W danym punkcie czasowym do stanu „brak progresji choroby” przypisany zostaje odsetek osób wyznaczony jako wartość krzywej PFS dla tego punktu czasowego, do stanu „progresja choroby” – odsetek osób wyznaczony jako różnica wartości pomiędzy krzywą OS a krzywą PFS dla tego punktu czasowego, natomiast do stanu „zgon” – pozostała część kohorty.”

Pojedynczy cykl modelu przez pierwsze 28 tygodni trwa 1 tydzień, a w kolejnych tygodniach (tj. począwszy od 29 tygodnia) trwa 4 tygodnie. W modelowaniu zaimplementowano korektę połowy cyklu.

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Skuteczność kliniczna

Skuteczność oraz bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych ustalono na podstawie wyników badań klinicznych uwzględnionych w AKL wnioskodawcy (badanie CheckMate-9LA). Dodatkowo wykorzystano wyniki z części badania CheckMate-227, które nie spełniało kryteriów włączenia do AKL wnioskodawcy (inna interwencja: porównanie NIWO + IPI vs CTH). Jako uzasadnienie takie podejścia wskazano:

Porównanie charakterystyki badań CheckMate-9LA i CheckMate-227 przedstawiono w rozdz. 3.2.1. AE wnioskodawcy.

Włączono dane dotyczące następujących punktów końcowych: przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji (PFS).

Wnioskodawca wskazał, iż autorzy modelu ekonomicznego, w oparciu o dane z badania CheckMate-9LA (o okresie obserwacji wynoszącym około 12 mies.)

Dla OS i PFS, w analizie podstawowej AE, uwzględniono:

- 
- 

W ramach analizy wrażliwości testowano możliwość

### Uwzględnione koszty

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków: NIWO, IPI, chemioterapii;
- koszty leków dodatkowych: deksametazon (u pacjentów stosujących pemetreksed (PMX) lub deksametazon) oraz suplementacja witaminowa zawierająca kwas foliowy i podawaną domięśniowo witaminę B12 (u pacjentów stosujących PMX);
- koszty podania;
- koszty kwalifikacji do leczenia;
- koszty monitorowania terapii i progresji choroby;
- koszty terapii podtrzymującej PMX w grupie komparatora;
- koszty kolejnej linii leczenia;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych: anemii i neutropenii;
- koszty opieki terminalnej.

Geny zbytu produktów leczniczych Opdivo (niwolumab) i Yervoy (ipilimumab) przyjęto na podstawie danych dostarczonych przez wnioskodawcę.

W AE wnioskodawcy uwzględniono ceny następujących leków chemioterapeutycznych: winorelbiny (WIN), gemcitabiny (GEM), paklitakselu (PAC), cisplatyny (CIS), pemetreksedu (PMX), karboplatyny (CRB), docetakselu (DCT) oraz etopozydu. Dawkowanie ww. substancji określono na podstawie ChPL oraz wytycznych PTOK z 2019 r.

### Użyteczności stanów zdrowia

W AE wnioskodawcy wskazano, iż „w analizie uwzględniono użyteczności stanów zdrowia zgodnie ze strukturą oryginalnego modelu. Wartości użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o dane pacjenckie z badania CheckMate-9LA.” Wykorzystano wartości użyteczności stanów zdrowia (dane z 12 miesięcy) oszacowane na podstawie wyników kwestionariusza EQ-5D-3L. W wariantcie podstawowym analizy ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono użyteczności uzależnione od stanów zdrowia: stan „brak progresji choroby” i stan „po progresji choroby”. Wartości użyteczności oszacowano z uwzględnieniem zastosowanego leczenia (osobno dla interwencji i komparatora).

W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne wartości użyteczności.



Parametr		Wartość / założenie	Źródło									
	kolejne linie – średnia [mies.]											
<b>Skuteczność i bezpieczeństwo</b>												
Sposób modelowania OS i PFS												
Krzywe parametryczne	OS	NIWO + IPI + CTH	założenie wnioskodawcy, opinie ekspertów wnioskodawcy									
		CTH										
	PFS	NIWO + IPI + CTH										
		CTH	założenie wnioskodawcy									
	Skuteczność interwencji: OS	w 1 roku terapii										
		w latach 1-2										
		w latach 2-3										
		w latach 3-5										
w latach 5-10												
w latach 10-15												
Częstość występowania AEs		<b>Tabela 25. Częstość występowania AEs w modelu</b> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Zdarzenie</th> <th>NIWO + IPI + CTH [n/N]</th> <th>CTH [n/N]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>anemia</td> <td>29/358 (8%)</td> <td>61/349 (17%)</td> </tr> <tr> <td>neutropenia</td> <td>25/358 (7%)</td> <td>34/349 (10%)</td> </tr> </tbody> </table>	Zdarzenie	NIWO + IPI + CTH [n/N]	CTH [n/N]	anemia	29/358 (8%)	61/349 (17%)	neutropenia	25/358 (7%)	34/349 (10%)	AKL wnioskodawcy, założenie wnioskodawcy
Zdarzenie	NIWO + IPI + CTH [n/N]	CTH [n/N]										
anemia	29/358 (8%)	61/349 (17%)										
neutropenia	25/358 (7%)	34/349 (10%)										

<sup>1</sup> DCT, GEM, WIN, WIN+CIS, WIN+CRB, GEM+CIS, GEM+CRB, PAC+CIS, PAC+CRB, DCT+CIS, DCT+CRB, etopozyd+CIS, etopozyd+CRB



Parametr		Wartość / założenie	Źródło	
<b>Koszty i zużycie zasobów</b>				
niwolumab	dawkowanie	w skojarzeniu: 360 mg, raz na 3 tyg. w monoterapii: 240 mg, raz na 2 tyg.	ChPL Opdivo, PTOK 2013	
	koszt	cena zbytu netto	opakowanie 40 mg (10 mg/ml, 1 fiol. á 4 mg): ██████████ opakowanie 100 mg (10 mg/ml, 1 fiol. á 10 mg): ██████████	██████████
		cena hurtowa z RSS	opakowanie 40 mg (10 mg/ml, 1 fiol. á 4 mg): ██████████ opakowanie 100 mg (10 mg/ml, 1 fiol. á 10 mg): ██████████	założenie wnioskodawcy
ipilimumab	dawkowanie	w skojarzeniu: 1 mg/kg, raz na 6 tyg.	ChPL Yervoy, PTOK 2013	
	koszt	cena zbytu netto	opakowanie 50 mg (5 mg/ml, 1 fiol. á 10 mg): ██████████ opakowanie 200 mg (5 mg/ml, 1 fiol. á 40 mg): ██████████	██████████
		cena hurtowa z RSS	opakowanie 50 mg (5 mg/ml, 1 fiol. á 10 mg): ██████████ opakowanie 200 mg (5 mg/ml, 1 fiol. á 40 mg): ██████████	założenie wnioskodawcy
CTH	dawkowanie	Tabele 37. i 41. AE wnioskodawcy	ChPL, PTOK 2013	
	koszt	Tabele 42. i 45. AE wnioskodawcy	IkarPro , Obwieszczenie MZ z 21.10.2020 r.	
Koszty leków dodatkowych: deksametazonu, kwasu foliowego i witaminy B12		Tabela 44. AE wnioskodawcy	Obwieszczenie MZ z 21.10.2020 r., portal Medycyna Praktyczna	
Koszty podania (koszt 3-tygodniowy)		NIWO + IPI + CTH: ██████████ CTH: ██████████	Zarządzenie Nr 162/2019/DGL Prezesa NFZ, Zarządzenie Nr 180/2019/DGL, założenia wnioskodawcy	
Koszt kwalifikacji do leczenia		3 543,00 PLN	Zarządzenie Nr 97/2020/DSOZ Prezesa NFZ, założenia wnioskodawcy	
Koszty monitorowania terapii (tygodniowy)	NIWO + IPI + CTH	75,26 PLN	Obwieszczenie MZ, Zarządzenie Nr 180/2019/DGL, założenia wnioskodawcy	
	CTH	31,09 PLN		
Koszty monitorowania progresji choroby (tygodniowy)		75,26 PLN		
Koszt terapii podtrzymującej PMX		3-tygodniowy koszt terapii: NFZ: 479,28 PLN, NFZ + pacjent: 497,73 PLN 3-tygodniowy koszt podania: 389,92 PLN 4-tygodniowy koszt monitorowania: 124,37 PLN	ikarPro, Zarządzenie Nr 180/2019/DGL	
Koszty kolejnej linii leczenia	NIWO + IPI + CTH	koszt leków: NFZ ██████████ koszt leków: NFZ + pacjent: ██████████ koszt podania: ██████████	Zarządzenie Nr 162/2019/DGL, Obwieszczenie MZ z 21.10.2020 r., portal Medycyna Praktyczna, dane z przetargów na zakup leków	
	CTH	koszt leków: NFZ: ██████████ koszt leków: NFZ + pacjent: ██████████ koszt podania: ██████████		
Koszty leczenia AEs	anemia (średnia ważona)	2 225,97 PLN	Statystyka NFZ, Ługowska 2012, Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych od 1950 roku GUS	
	neutropenia	6 081,26 PLN		
Koszty opieki terminalnej (30-dniowy)		10 308,70 PLN	Zarządzenie Nr 74/2018/DSOZ,	

Parametr		Wartość / założenie		Źródło
				Informator o umowach NFZ
<b>Użyteczności</b>				
Stan „brak progresji choroby”	NIWO + IPI + CTH			badanie CheckMate-9LA
	CTH			
Stan „progresja choroby”	NIWO + IPI + CTH			
	CTH			

„Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego (PL) stosowanie niwolumabu i ipilimumabu w połączeniu z dwoma cyklami chemioterapii jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych, jednak nie dłużej niż przez 24 miesiące. Analogiczne kryteria stosowania NIWO + IPI + CTH uwzględniono w badaniach klinicznych stanowiących źródło danych o skuteczności porównywanych terapii. Zarówno czas trwania leczenia NIWO + IPI + CTH, jak i CTH, określono zgodnie z przebiegiem krzywych czasu trwania leczenia (DoT, ang. *duration of treatment*) z badania CheckMate-9LA.”

„W analizie podstawowej wykorzystano bezpośrednio krzywe Kaplana-Meiera do określenia czasu trwania leczenia. Ze względu na ograniczenia czasu trwania leczenia w PL do maksymalnie 24 miesięcy odstąpiono od ekstrapolacji krzywych na dłuższy okres. Proporcjonalnie do czasu trwania terapii naliczane są koszty terapii NIWO + IPI + CTH oraz koszty terapii CTH.”

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 26. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Perspektywa NFZ bez RSS / z RSS		Perspektywa wspólna bez RSS / z RSS	
	NIWO + IPI + CTH	CTH	NIWO + IPI + CTH	NIWO + IPI + CTH
Koszt leczenia [PLN]			Koszt leczenia [PLN]	
Koszt inkrementalny [PLN]				
Efekt [QALY]			Efekt [QALY]	
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [PLN / QALY]				

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie NIWO + IPI + CTH w miejsce CTH jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH, z perspektywy NFZ wyniósł [redacted] w wariantcie bez RSS i [redacted] w wariantcie z RSS, natomiast z perspektywy wspólnej wyniósł: [redacted] w wariantcie bez RSS i [redacted] w wariantcie z RSS. Wartości te, niezależnie od uwzględnienia/nieuwzględnienia RSS, znajdują się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej przeprowadzonej dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progowej<sup>2</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

- z perspektywy NFZ:

<sup>2</sup> 155 514 PLN

- Opdivo (niwolumab), 10 mg/ml, 1 fiol. á 4 ml: [REDACTED] (z RSS: [REDACTED]), tj. [REDACTED] (z RSS: [REDACTED]);
- Opdivo (niwolumab), 10 mg/ml, 1 fiol. á 10 ml: [REDACTED] (z RSS: [REDACTED]), tj. [REDACTED] (z RSS: [REDACTED]);
- Yervoy (ipilimumab), 5 mg/ml, 1 fiol. á 10 ml: [REDACTED] (z RSS: [REDACTED]), tj. [REDACTED] (z RSS: [REDACTED]);
- Yervoy (ipilimumab), 5 mg/ml, 1 fiol. á 40 ml: [REDACTED] (z RSS: [REDACTED]), tj. [REDACTED] (z RSS: [REDACTED]);
- [REDACTED]:
  - Opdivo (niwolumab), 10 mg/ml, 1 fiol. á 4 ml: [REDACTED] (z RSS: [REDACTED]), tj. 1 395,60 PLN (z RSS: 1 236,40 PLN);
  - Opdivo (niwolumab), 10 mg/ml, 1 fiol. á 10 ml: [REDACTED] (z RSS: [REDACTED]), tj. [REDACTED] (z RSS: [REDACTED]);
  - Yervoy (ipilimumab), 5 mg/ml, 1 fiol. á 10 ml: [REDACTED] (z RSS: [REDACTED]), tj. [REDACTED] (z RSS: [REDACTED]);
  - Yervoy (ipilimumab), 5 mg/ml, 1 fiol. á 40 ml: [REDACTED] (z RSS: [REDACTED]), tj. [REDACTED] (z RSS: [REDACTED]);
- z perspektywy wspólnej:
  - Opdivo (niwolumab), 10 mg/ml, 1 fiol. á 4 ml: [REDACTED] (z RSS: [REDACTED]), tj. [REDACTED] (z RSS: [REDACTED]);
  - Opdivo (niwolumab), 10 mg/ml, 1 fiol. á 10 ml: [REDACTED] (z RSS: [REDACTED]), tj. [REDACTED] (z RSS: [REDACTED]);
  - Yervoy (ipilimumab), 5 mg/ml, 1 fiol. á 10 ml: [REDACTED] (z RSS: [REDACTED]), tj. [REDACTED] (z RSS: [REDACTED]);
  - Yervoy (ipilimumab), 5 mg/ml, 1 fiol. á 40 ml: [REDACTED] (z RSS: [REDACTED]), tj. [REDACTED] (z RSS: [REDACTED]);
  - [REDACTED]:
    - Opdivo (niwolumab), 10 mg/ml, 1 fiol. á 4 ml: [REDACTED] (z RSS: [REDACTED]), tj. [REDACTED] (z RSS: [REDACTED]);
    - Opdivo (niwolumab), 10 mg/ml, 1 fiol. á 10 ml: [REDACTED] (z RSS: [REDACTED]), tj. [REDACTED] (z RSS: [REDACTED]);
    - Yervoy (ipilimumab), 5 mg/ml, 1 fiol. á 10 ml: [REDACTED] (z RSS: [REDACTED]), tj. [REDACTED] (z RSS: [REDACTED]);
    - Yervoy (ipilimumab), 5 mg/ml, 1 fiol. á 40 ml: [REDACTED] (z RSS: [REDACTED]), tj. [REDACTED] (z RSS: [REDACTED]).

Niezależnie od przyjętej perspektywy (NFZ, wspólnej) oraz uwzględnienia RSS, oszacowane wartości progowe są [REDACTED] od wnioskowanych cen zbytu netto.

W ramach AKL wnioskodawcy odnaleziono randomizowane badanie CheckMate-9LA (porównanie: NIWO + IPI + CTH vs CTH), w którym wykazano przewagę NIWO + IPI + CTH nad komparatorem. W związku z tym, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W AE wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

#### Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano następujące parametry i założenia:

- brak dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych;
- horyzont czasowy wynoszący 10 lat;
- alternatywne wartości masy ciała pacjentów (-20% i +20% względem wartości uwzględnionej w analizie podstawowej);
- alternatywny [redacted];
- wykorzystanie [redacted];
- alternatywne [redacted];
- uwzględnienie [redacted];
- alternatywne wartości użyteczności;
- alternatywy [redacted];
- alternatywne udziały terapii stosowanych w ramach CTH w I linii leczenia;
- alternatywne udziały terapii stosowanych w ramach II linii leczenia;
- alternatywny tryb podawania leków (tryb ambulatoryjny);
- uwzględnienie kosztu badań genetycznych wykonywanych podczas kwalifikacji do programu lekowego.

W poniższej tabeli przedstawiono warianty, których testowanie powodowało najwyższe i najniższe zmiany w porównaniu z wynikami z analizy podstawowej (zmiany  $\geq$  lub  $\leq$  10%). Pogrubioną czcionką zaznaczono wartości ICUR, które są poniżej progu opłacalności.

Wyniki dla wszystkich testowanych parametrów z perspektywy NFZ przedstawiono w rozdz. 6.2. AE wnioskodawcy.

**Tabela 27. Wybrane wyniki analizy wrażliwości**

Testowany parametr / założenie	Wartość parametru	Perspektywa NFZ bez RSS / z RSS		Perspektywa wspólna bez RSS / z RSS	
		ICUR [PLN/QALY]	% zmiana względem analizy podstawowej	ICUR [PLN/QALY]	% zmiana względem analizy podstawowej
Wynik z analizy podstawowej		[redacted]	1	[redacted]	1
Scenariusz D – dyskontowanie	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz H – horyzont czasowy	10 lat	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz E6 – [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz E7 – [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz U3 – wartości użyteczności	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Przeprowadzona jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała, że, niezależnie od przyjętej perspektywy (NFZ, wspólnej), w większości z testowanych założeń [redacted]

Jedynie w przypadku braku uwzględnienia dyskontowania (tj. przyjęcia stóp dyskontowych: 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych), niezależnie od przyjętej perspektywy, w wariantach z RSS oszacowane wartości ICUR znajdowały się [redacted] progu opłacalności.

Niezależnie od rozpatrywanej perspektywy oraz uwzględnienia / nieuwzględnienia RSS, największy wzrost wartości ICUR względem analizy podstawowej powodowało [REDACTED]

[REDACTED]. Natomiast największe zmniejszenie wartości ICUR względem analizy podstawowej powodowało [REDACTED]

### **Probabilistyczna analiza wrażliwości**

Zgodnie z przeprowadzoną przez wnioskodawcę analizą probabilistyczną, [REDACTED]

..

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 28. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	W opisie AE populację określono zgodnie z wnioskiem, w tym z treścią wnioskowanego programu lekowego.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Wnioskodawca w analizie ekonomicznej przedstawił porównanie wnioskowanej technologii z CTH. Podejście to jest zgodne z podejściem zaprezentowanym w pozostałych analizach wnioskodawcy (patrz również weryfikacja spójności wyboru komparatorów)



Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		w poszczególnych analizach załączonych do wniosku – rozdz. 3.6. niniejszej AWA)
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, rozporządzeniem ws. wymagań minimalnych oraz ustawą o refundacji.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK/?	W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączyło badanie randomizowane CheckMate-9LA (porównanie: NIWO + IPI + CTH vs CTH). Część wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa z badania CheckMate-9LA pochodziła z materiałów niepublikowanych dostarczonych przez wnioskodawcę.  W ramach AE wnioskodawcy nie wskazano, czy wyniki badania CheckMate-227 zostały włączone do modelu wnioskodawcy w oparciu o przegląd systematyczny.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W AE wnioskodawcy przyjęto dożywni horyzont czasowy (25 lat). Jest to podejście zasadne.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	NIE	W ramach AE wnioskodawcy nie przeprowadzono przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia. Wskazano natomiast, że „potrzeby analizy posłużono się przeglądem systematycznym przeprowadzonym w ramach analizy ekonomicznej dla produktu Keytruda <sup>3</sup> w leczeniu I linii dorosłych pacjentów z przerzutowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie płaskonabłonkowym (przegląd przeprowadzony 25 marca 2019 roku oceniony pozytywnie przez AOTMiT).” Jako uzasadnienie takiego podejścia powołano się na zapis w polskich wytycznych HTA (Wytyczne AOTMiT): „Jeżeli odnaleziony przegląd systematyczny użyteczności nie budzi wątpliwości metodologicznych (co do systematyczności wyszukiwania), jest aktualny (do 5 lat od momentu publikacji) i zawiera użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu, można zaniechać dalszego wyszukiwania publikacji pierwotnych badań użyteczności.” Natomiast nie przedstawiono żadnej strategii wyboru wtórnych źródeł informacji o użytecznościach: nie wskazano w jaki sposób odnaleziono ww. przegląd dot. produktu leczniczego Keytruda (brak wskazania przeszukanych źródeł) i według jakich kryteriów został włączony, nie wskazano czy odnaleziono inne przeglądy systematyczne i na podstawie jakich kryteriów nie zostały włączone do AE wnioskodawcy.  Ostatecznie w modelu, w ramach analizy podstawowej uwzględniono wartości użyteczności z badania CheckMate-9LA. Natomiast w ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne wartości użyteczności zaczerpnięte z publikacji Chouaid 2013 (odnalezionej w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach analizy ekonomicznej dla produktu leczniczego Keytruda.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	W podstawowym wariacie AE zastosowano użyteczności oszacowane na podstawie danych z uwzględnionego w AKL badania klinicznego CheckMate-9LA.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono probabilistyczną oraz jednokierunkową analizę wrażliwości.

### **Ograniczenia według wnioskodawcy:**

- „Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o model dostarczony przez Zamawiającego. Wszelkie ograniczenia oryginalnego modelu stanowią jednocześnie ograniczenia niniejszej analizy.”
- „Przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji oraz czas trwania leczenia dla NIWO + IPI + CTH i komparatora modelowane jest na podstawie krzywych przeżycia estymowanych w oryginalnym modelu NDRP na podstawie danych surowych z badań CheckMate-9LA oraz CheckMate-227, niezależnie dla analizowanych interwencji. Im dłuższy okres ekstrapolacji wyników poza okres obserwacji badań, tym bardziej wzrasta niepewność uzyskiwanych wyników.”
- „Ze względu na krótki okres obserwacji w badaniu CheckMate-9LA, ekstrapolację PFS i OS po 13 miesiącu od rozpoczęcia leczenia przeprowadzono z wykorzystaniem krzywych parametrycznych dopasowanych do danych z badania CheckMate-227. Oba badania są jednak bardzo zbliżone w zakresie metodyki, charakterystyki pacjentów oraz wyników w zakresie PFS i OS (w okresie, dla którego dostępne są dane w obu badaniach). Badanie CheckMate-227 w opinii ekspertów, z którymi konsultowano założenia modelu, jest najlepszym dostępnym źródłem danych o efektywności ocenianych interwencji (w okresie wykraczającym poza 13 miesięcy do rozpoczęcia terapii).”
- „W analizie podstawowej udziału chemioterapii i immunoterapii zaczerpnięto z badania klinicznego CheckMate-9LA (aby w możliwie najlepszy sposób odwzorować leczenie w kontekście długoterminowych efektów zdrowotnych), zaś udziału leków wewnątrz grupy immunoterapeutyków i chemoterapeutyków ustalono w oparciu o dane polskie (aby w możliwie najlepszy sposób odzwierciedlić dane kosztowe).”

„Koszty kolejnej linii leczenia naliczane są w postaci średniego kosztu terapii drugiej linii leczenia i przypisywane są pacjentom przerywającym leczenie pierwszej linii. Podejście takie związane jest z ograniczoną dostępnością danych oraz ograniczeniami w strukturze obliczeniowej pliku.”

### **5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy**

W analizie wnioskodawcy wykonano analizę kosztów-użyteczności, powołując się na wyniki analizy klinicznej. Zdaniem analityków Agencji dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH wykonano prawidłowy typ analizy (wyboru dokonano na podstawie wyników uzyskanych z bezpośredniego badania klinicznego dla ocenianej interwencji).

Uwzględniono właściwy horyzont czasowy analizy oraz prawidłowy rodzaj i zakres danych wejściowych do modelu. W sposób szczegółowy omówiono poszczególne włączane do modelu dane i ich źródła. W przypadku braku dostępu do danych empirycznych, szczegółowo omówiono sposób ich pozyskania/oszacowania i implementacji w modelu. Jedynie w odniesieniu do badania CheckMate-227 [redacted] oraz uwzględnionego w AE wnioskodawcy przeglądu użyteczności (przeгляд systematycznym przeprowadzonym w ramach analizy ekonomicznej dla produktu leczniczego Keytruda) nie przedstawiono sposobu ich pozyskania (patrz rozdz. 5.3. niniejszej AWA: Tab. nr 28. *Ocena metodyki analizy ekonomicznej*).

W AE wnioskodawcy przedstawiono właściwe uzasadnienia dla uwzględnienia poszczególnych danych oraz założeń.

Nie zidentyfikowano istotnych błędów z strukturze ani formułach w dostarczonym modelu ekonomicznym

### **5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu**

W AE wnioskodawca wskazał, iż w związku [redacted]

[redacted]. Wnioskodawca wskazał, iż [redacted]

Niemniej jednak,

wpływa na ograniczenie ich wiarygodności.

Założenia oraz wartości parametrów testowanych w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości, zostały ustalone na podstawie: wytycznych Agencji, arbitralnych założeń wnioskodawcy oraz danych literaturowych.

Ekstrakcja danych do modelu wnioskodawcy została przeprowadzona prawidłowo. W modelu korzystano z obwieszczenia MZ aktualnego na dzień złożenia wniosku. Po dacie złożenia wniosku nastąpiła zmiana obwieszczenia MZ (obwieszczenie MZ z dnia 21.04.2021 r.), jednakże ceny refundowanych preparatów NIWO, IPI, a także preparatów: pemetreksedu, paklitakselu, docetakselu, etopozydu, gemcytabiny i winorelbiny oraz większości preparatów karboplatyny i cisplatyny refundowanych w ramach chemioterapii nie uległy zmianie. Zmieniły się ceny 3 preparatów (spośród 16 refundowanych) karboplatyny (Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, kod EAN: 05909990816156 – wzrost WLF z 16,35 PLN do 19,16 PLN; Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, kod EAN: 05909990450015 – wzrost WLF z 16,35 PLN do 25,85 PLN; Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, kod EAN: 05909990477418 – wzrost WLF z 16,35 PLN do 26,08 PLN) oraz 1 preparatu (z 6 refundowanych) cisplatyny (Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, kod EAN: 05909990958535 – zmniejszenie WLF z 75,89 PLN na 74,84 PLN). Ponadto 1 preparat pemetreksedu (Pemetrexed Sandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1000 mg, kod EAN: 05907626706093) został usunięty z listy leków refundowanych w Polsce (pozostałe 9 nadal są refundowane). Ze względu na fakt, iż zmiany cen są nieznaczące, a w oszacowanie kosztu CTH przeprowadzono na podstawie wyliczonych średnich kosztów za mg poszczególnych substancji, w opinii analityków Agencji nie było konieczności przeprowadzania obliczeń własnych Agencji.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną, zewnętrzną oraz konwergencji.

W ramach walidacji wewnętrznej wnioskodawca przeprowadził następujące działania:

- przeprowadzono systematyczne testowanie modelu,
- przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów,
- sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych.

„Podczas walidacji wewnętrznej błędy nie zostały wykryte”.

W AE wnioskodawcy wskazano, iż „walidacja zewnętrzna została przeprowadzona przez autorów modelu na etapie wyboru krzywych parametrycznych PFS i OS”.

W ramach walidacji konwergencji nie odnaleziono żadnych analiz ekonomicznych dla ocenianej interwencji we wnioskowanym wskazaniu.

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający. W toku prac nad weryfikacją analiz wnioskodawcy analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów obliczeniowych w elektronicznej wersji modelu wnioskodawcy.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych

## 5.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy wskazały, że terapia NIWO + IPI + CTH w porównaniu z leczeniem standardowym jest technologią [REDACTED].

Największe niepewności związane z AE wnioskodawcy wynikają z [REDACTED], w związku z czym wykorzystano dane z [REDACTED]. Ponadto, jak wykazały wyniki analizy wrażliwości, największy wzrost wartości ICUR względem analizy podstawowej powodowało [REDACTED].

W ramach AE wnioskodawcy przeprowadzono przegląd analiz ekonomicznych, w ramach którego nie odnaleziono żadnych analiz ekonomicznych odpowiadających ocenianemu problemowi decyzyjnemu. Analitycy Agencji również nie odnaleźli żadnych analiz ekonomicznych, które można by włączyć do niniejszej AWA.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

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

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych terapii niwolumumabem (Opdivo) (NIWO) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy) (IPI) oraz 2 cyklami chemioterapii (CTH) opartej na pochodnych platyny stosowanych w leczeniu I linii dorosłych pacjentów z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Założono, że wnioskowana technologia będzie finansowana w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Uwzględniono 2-letni horyzont czasowy analizy (w AWB określone jako I i II rok refundacji, obejmujący okres od 1 stycznia 2021 roku do 31 grudnia 2022 roku).

W ABW wnioskodawcy porównano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. W scenariuszu istniejącym założono utrzymanie aktualnego statusu refundacyjnego, tj. brak finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych. Z kolei w scenariuszu nowym przyjęto finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych w analizowanej populacji chorych.

Założono, że niwolumab we wnioskowanym wskazaniu będzie refundowany w ramach istniejącej grupy limitowej „1144.0, Niwolumab”.

W ramach analizy wrażliwości testowano niepewne parametry, które mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. Założono zmienność następujących parametrów populacyjnych: liczebność populacji docelowej, odsetek pacjentów, u których wykonuje się testy na stopień ekspresji PD-L1, rozkład pacjentów ze względu na ekspresję PD-L1, rozpowszechnienie NIWO+IPI+CTH w populacji pacjentów z ekspresją PD L1<50% i pacjentów nietestowanych ze względu na PD-L1, rozpowszechnienie NIWO+IPI+CTH w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1≥50%; oraz parametrów kosztowych: udział schematów stosowanych w ramach chemioterapii w I linii leczenia, udział terapii stosowanych w II linii leczenia, czas trwania leczenia II linii chemioterapii, koszt badań genetycznych wykonywanych podczas kwalifikacji do PL, a także koszt podania. Szczegóły oszacowań w ramach analizy wrażliwości przedstawiono w rozdziale 6.3.2. niniejszej AWA.

Obliczenia analizy przeprowadzono w programie MS Excel 2016.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populację docelową w AWB stanowią pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, spełniający kryteria wnioskowanego programu lekowego (łącznie):

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

<sup>4</sup>Za wyjątkiem wcześniejszej chemioradioterapii w przypadku choroby zaawansowanej miejscowo, o ile ostatnia dawka radioterapii lub chemioterapii została podana przed 6 miesiącami lub wcześniej, o wcześniejszej chemioterapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej, o ile została ona zakończona przed 6 miesiącami lub wcześniej.

- [redacted]
  - [redacted]
  - [redacted]
  - [redacted]
  - [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

Rozpowszechnienie terapii w scenariuszu nowym wyznaczono [redacted]

[redacted]

W przypadku oszacowania liczebności populacji docelowej na podstawie danych literaturowych wnioskodawca zapisał, iż dokonano aktualizacji przeszukań zamieszczonych w analizach wpływu na budżet dla leków Keytruda oraz Alecensa odnalezionych na stronach AOTMiT<sup>56</sup>. W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 108 nowych publikacji, w tym powtarzające się tytuły. Finalnie do dalszej analizy wnioskodawca postanowił włączyć 11 badań. Na podstawie odnalezionych publikacji wnioskodawca uwzględnił następujące parametry:

- zachorowalność: dane dotyczące zapadalności na raka płuc w Polsce zaczerpnięto z Krajowego Rejestru Nowotworów; wnioskodawca do prognozowania liczby pacjentów z rakiem płuca i oskrzela w kolejnych latach wziął pod uwagę trendy: liniowy, wykładniczy oraz logarytmiczny; jako najlepiej dopasowany do danych do dalszych obliczeń został wybrany trend liniowy, otrzymując prognozę na lata 2018-2022; szczegółowe dane przedstawiono tabeli 10, w rozdziale 2.5.1.1. AWB wnioskodawcy;
- odsetek pacjentów z rakiem niedrobnokomórkowym wśród pacjentów z nowotworami płuca: dane zaczerpnięto z publikacji Sukiennicki 2019 oraz Wolny-Rokicka 2018, w których raportowano dane polskie; w ABW wnioskodawcy przyjęto, że średni odsetek pacjentów z NDRP wśród pacjentów z rakiem płuca wynosi 85,2%;
- stadium zaawansowania choroby: w obliczeniach uwzględniono dane z badania Ramlau 2017, obejmującego także polskich pacjentów z NDRP, w obliczeniach przyjęto odsetki pacjentów z NDRP w stadium I-III i IV wynoszące odpowiednio: 39,5% oraz 60,5%;
- progresja ze stadium I-III do IV: „w analizie podstawowej przyjęto dane z badania Moore 2019 ze względu na najliczniejszą próbę badanych pacjentów oraz uwzględnienie pacjentów w stadium I-III”; przyjęty odsetek pacjentów z progresją choroby wynosi 45,7%;
- testowanie na obecność mutacji EGFR lub rearanżacji ALK [redacted]

<sup>5</sup> [redacted]

<sup>6</sup> **Komentarz Analityka Agencji:** wnioskodawca nie podał informacji, czy przeszukane analizy wpływu na budżet na stronie AOTMiT są analizami AOTMiT, czy analizami wnioskodawcy.

- brak obecności mutacji EGFR lub rearanżacji ALK: „w obliczeniach liczebności populacji docelowej uwzględniono średni odsetek pacjentów na podstawie badań McKay 2016, Abernethy 2017, Schuette 2015 i Lee 2018”, wynoszący 85,4%;
- leczenie NDRP w I linii: w obliczeniach uwzględniono średnią ważoną odsetka pacjentów z zaawansowanym NDRP leczonych w I linii, wyznaczoną na podstawie badań (Gridelli 2011, McKay 2016, Reinmunth 2013, Abernethy 2017) – 77,9% ;
- stopień sprawności w skali ECOG 0-1: w AWB wnioskodawcy przyjęto wartość średnią wynikającą z badań dla stadiów IIIB/IV, które odnaleziono w ramach analizy wpływu na budżet dla leku Keytruda; wynosi ona 74,6% (badania: Barni 2015, Carrato 2014, Schuette 2015, Lee 2018, de Castro 2017, Peters 2017, Czyżykowski 2016);

Zestawienie wszystkich wartości przyjętych w oszacowaniu liczebności populacji docelowej na podstawie wymienionych danych zaprezentowano w tabeli 27., w rozdziale 2.5.1.9. AWB wnioskodawcy.

Z kolei oszacowanie liczby pacjentów kwalifikujących się do populacji docelowej na podstawie opinii ekspertów oraz danych literaturowych przedstawiono w tabeli 29., w rozdziale 2.5.3. AWB wnioskodawcy.

Ze względu na fakt, iż

W AWB wnioskodawcy wskazano, iż aktualnie w Polsce w populacji pacjentów z PD-L1 < 50% refundowana jest tylko chemioterapia, natomiast w populacji pacjentów z PD-L1 ≥ 50% oprócz chemioterapii dostępna jest również terapia pembrolizumabem stosowanym w monoterapii<sup>7</sup>.

Zestawienie udziałów poszczególnych terapii stosowanych w populacji docelowej w scenariuszu istniejącym przedstawiono poniżej.

**Tabela 29. Dane wejściowe – rozpowszechnienie opcji terapeutycznych, scenariusz istniejący**

Terapia	I rok	II rok
<b>Populacja z ekspresją PD-L1 &lt; 50%</b>		
NIWO + IPI + CTH	■	■
CTH	■	■
<b>Populacja z ekspresją PD-L1 ≥ 50%</b>		
NIWO + IPI + CTH	■	■
CTH	■	■
Monoterapia PEMBR	■	■
<b>Populacja pacjentów bez wykonanego testu PD-L1</b>		
NIWO + IPI + CTH	■	■
CTH	■	■

W scenariuszu nowym rozpowszechnienie NIWO+IPI+CTH określono w oparciu

<sup>7</sup>

<sup>8</sup> „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD 10 C34)”



Zestawienie udziałów poszczególnych terapii stosowanych w populacji docelowej w scenariuszu nowym w horyzoncie czasowym analizy przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 30. Dane wejściowe – rozpowszechnienie opcji terapeutycznych, scenariusz nowy**

Terapia	I rok	II rok
<b>Populacja z ekspresją PD-L1 &lt; 50%</b>		
NIWO + IPI + CTH	■	■
CTH	■	■
<b>Populacja z ekspresją PD-L1 ≥ 50%</b>		
NIWO + IPI + CTH	■	■
CTH	■	■
Monoterapia PEMBR	■	■
<b>Populacja pacjentów bez wykonanego testu PD-L1</b>		
NIWO + IPI + CTH	■	■
CTH	■	■

Udziały poszczególnych terapii stosowanych w ramach chemioterapii opartej na pochodnych platyny w I linii leczenia NDRP zaczerpnięto z kolejnych udziałów poszczególnych terapii stosowanych w kolejnej linii leczenia po niepowodzeniu terapii NIWO+IPI + CTH oraz CTH oszacowano

W AWB wnioskodawcy nie podano informacji o tym, w jaki sposób szacowano dawkowanie NIWO oraz IPI. Natomiast dawkowanie PEMBR określono w oparciu o ChPL (podawany w dawce 200 mg co 3 tygodnie).

W AWB wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty leków:
- pozostałe: 3-tygodniowy koszt podania, 4-tygodniowy koszt monitorowania terapii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych na cykl, koszt terapii podtrzymującej PMX w ramieniu CTH, całkowite koszty leczenia w kolejnych liniach terapii, tygodniowy koszt monitorowania pacjentów po progresji, 30-dniowy koszt opieki terminalnej.

Koszty i założenia z nimi związane zaczerpnięto z analizy ekonomicznej wnioskodawcy (patrz rozdz. 5.1.2. niniejszej AWA). Szczegółowe zestawienie źródeł danych i wartości poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie wnioskodawcy znajdują się w rozdz. 2.7.2. AWB wnioskodawcy.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

**Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji**

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	■	■
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana <sup>9</sup>	■	■
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	■	■

<sup>9</sup>



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

Tabela 33. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca powołał się na zapisy w wytycznych Agencji oraz ustawy refundacyjnej, według której pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Na podstawie danych NFZ nie można jednoznacznie stwierdzić, jak będzie kształtowała się sprzedaż wnioskowanego leku.

Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	–
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek będzie dostępny dla pacjenta bezpłatnie, w ramach programu lekowego.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskowany lek miałby być dostępny w ramach istniejącej grupy limitowej 1144.0, Niwolumab.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości, w której przedstawiono parametry podlegające zmianie w poszczególnych wariantach analizy.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

### Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (rozdz. 7. AWB wnioskodawcy):

- „Oszacowanie kosztów na cykl analizy wpływu na budżet oparto na podstawie analizy ekonomicznej, w związku z tym ograniczenia analizy ekonomicznej w zakresie metodyki wyznaczenia kosztów oraz danych wejściowych dotyczą również niniejszej analizy.”
- „Oszacowania liczebności populacji docelowej obarczone są niepewnością, gdyż oparte są na opinii ekspertów klinicznych. Niepewność związana z oszacowaniem liczebności populacji docelowej przetestowano w ramach analizy wrażliwości.”
- „Rozpowszechnienie terapii w scenariuszu nowym określono na podstawie opinii ekspertów. Przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie.”
- „Udziały schematów wchodzących w skład chemioterapii w I linii leczenia oraz schematów stosowanych w II linii leczenia oszacowano na podstawie badania ankietowego oraz danych literaturowych, które odzwierciedlają rzeczywistą praktykę kliniczną. Przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie.”
- „W analizie przyjęto, że rok ma 364 dni (13 cykli 28-dniowych), co pozostaje bez istotnego wpływu na wyniki analizy.”
- „W analizie zastosowano uproszczone podejście dotyczące szacowania kosztów pembrolizumabu oraz nie uwzględniono innych kategorii kosztowych niż koszty leku. Ze względu na przyjęty brak zastępowania PEMBR przez terapię wnioskowaną takie założenie nie ma wpływu na inkrementalne wydatki analizy, ponieważ koszty ponoszone przez płatnika są takie same zarówno w scenariuszu istniejącym, jak i scenariuszu nowym.”

#### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Analicyści Agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną modelu wnioskodawcy poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie analizy oraz sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy. Niemniej jednak według aktualnego obwieszczenia MZ (z dnia 21.04.2019 r.) zmianie uległy ceny niektórych produktów uwzględnionych w AWB wnioskodawcy. W większości przypadków zmiany wynosiły kilkanaście złotych i nie wpływały znacząco na wyniki analizy. Podsumowanie zmian cen leków znajduje się w rozdziale 5.3.2. niniejszej analizy.

Uwzględniona przez wnioskodawcę liczebność populacji wnioskowanej jest zgodna z danymi NFZ dotyczącymi liczebności pacjentów z przedmiotowym wskazaniem leczonych w Polsce.

Ponadto w AWB wnioskodawcy wskazano ograniczenia, które mogą mieć wpływ na wyniki niniejszej analizy (patrz także rozdz. 6.3. niniejszej AWA).

W związku z faktem, że wszystkie koszty analizy wpływu na budżet opierały się na oszacowaniach w analizie ekonomicznej wnioskodawcy, wszelkie nieprawidłowości i ograniczenia AE mają również wpływ na opisaną w niniejszym rozdziale AWB.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości przedstawił, w jakim zakresie mogą się zmieniać wydatki płatnika (NFZ) i pacjentów, jeśli zmianie będą podlegały parametry, których nie udało się oszacować z wystarczającą precyzją lub pewnością w podstawowe wersji AWB.

Tabela 34. Wyniki analizy wrażliwości według wnioskodawcy – koszty inkrementalne

Parametr	Perspektywa NFZ bez RSS / z RSS [mln PLN]		Perspektywa wspólna bez RSS / z RSS [mln PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant podstawowy				
A1: Liczebność populacji docelowej: I rok 7091, II rok 7135				
B1: Odsetek pacjentów, u których wykonuje się testy na stopień ekspresji PD-L1: 80,5%				
B2: Odsetek pacjentów, u których wykonuje się testy na stopień ekspresji PD-L1: 100%				
C1: Odsetek pacjentów z ekspresją PD-L1 w komórkach NDRP $\geq 50\%$ : 23,2%				
C2: Odsetek pacjentów z ekspresją PD-L1 w komórkach NDRP $\geq 50\%$ : 30,2%				
D1: Rozpowszechnienie NIWO+IPI+CTH w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 < 50% i pacjentów nietestowanych ze względu na PD-L1: I rok – 8,3%, II rok – 16,7% (min)				
D2: Rozpowszechnienie NIWO+IPI+CTH w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 < 50% i pacjentów nietestowanych ze względu na PD-L1: I rok – 26,7%, II rok – 53,3% (max)				
E1: Rozpowszechnienie NIWO+IPI+CTH w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ : I rok – 5,0%, II rok – 5,0%				
F1: Udziały schematów stosowanych w ramach chemioterapii w I linii leczenia: Uwzględnienie najtańszego schematu CTH				
F2: Udziały schematów stosowanych w ramach chemioterapii w I linii leczenia: Uwzględnienie najdroższego schematu CTH				
F3: Udziały schematów stosowanych w ramach chemioterapii w I linii leczenia: Oszacowanie w oparciu o dane z badania klinicznego				
G1: Udziały terapii stosowanych w II linii leczenia: Oszacowanie w oparciu o dane z badania klinicznego, opinie ekspertów i badania epidemiologiczne				
H1: Czas trwania leczenia II linii chemioterapii: 5,5 miesięcy dla PMX oraz 4,14 miesięcy dla pozostałych schematów				
I1: Koszt badań genetycznych wykonywanych podczas kwalifikacji do PL: Uwzględniony				
J1: Podanie leków stosowanych w PL oraz z katalogu chemioterapii: W trybie ambulatoryjnym				

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzenia dodatkowych obliczeń własnych.

### 6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy jest przedstawienie rozwiązań, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o objęciu refundacją terapii niwolumumabem w skojarzeniu z ipilimumabem oraz 2 cyklami chemioterapii opartej na pochodnych platyny stosowanych w leczeniu I linii dorosłych pacjentów z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca.



Szczegółowy opis rozwiązań zaproponowanych przez wnioskodawcę, przedstawiono w rozdziale 3. oraz 4. analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy.



## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Leczenie zaawansowanego NDRP jest aktualnie finansowane w Polsce w ramach programów lekowych: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD 10 C34)”. Zasadne wydaje połączenie wnioskowanego programu z obowiązującym już programem B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” (Obwieszczenie MZ z dnia 21.04.2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2021 r.) obejmującym pozostałe leki finansowane w niedrobnokomórkowym raku płuca. Wymaga to jednak ujednoczenia zapisów obu programów.

Proponuje się dodanie oceny jakości życia pacjentów przy kwalifikacji i podczas monitorowania leczenia w programie, by uzyskać rzeczywiste dane z polskiej praktyki klinicznej oraz dane niezbędne do wykazania wystąpienia jednego z kryteriów wyłączenia z programu, jakim jest „pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza” (pkt. 3.8 ocenianego programu lekowego).

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania terapii skojarzonej niwolumabem i ipilimumabem (Opdivo i Yervoy) oraz chemioterapią, stosowana w leczeniu I linii przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 26 kwietnia 2021 r przy zastosowaniu słów kluczowych Opdivo, Yervoy, nivolumab, ipilimumab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację pozytywną z ograniczeniem. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 35. Rekomendacje refundacyjne dla terapii skojarzonej niwolumabem i ipilimumabem (Opdivo, Yervoy) oraz chemioterapią**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2021	niedrobnokomórkowy rak płuca	<p><b>Rekomendacja pozytywna z ograniczeniem</b></p> <p>Komisja ekspertów (pERC) rekomenduje warunkowo finansowanie terapii skojarzonej niwolumabem, ipilimumabem oraz chemioterapią w pierwszej linii leczenia chorych ze stwierdzonym przerzutowym lub nawracającym niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Warunkiem refundacji jest poprawa efektywności kosztowej do zadawalającego poziomu.</p>

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 36. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Lek/dawka	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Opdivo 4 ml	100%	Wszystkie zarejestrowane wskazania, brak ograniczeń	nie
	Opdivo 10 ml			
	Yervoy 10 ml	100%	Refundowane wskazania: Yervoy mono, Yervoy + Opdivo (MM 1L), Yervoy + Opdivo (RCC 1L).	nie
	Yervoy 40 ml			
Belgia	Opdivo 4 ml	100%	Refundowane wskazania: Opdivo mono, Opdivo + Yervoy (MM 1L), Opdivo (AdjMel), Opdivo mono (RCC 2L), Opdivo + Yervoy (RCC 1L), Rak głowy i szyi, Chłoniak Hodgkina, NDRP (2L), Rak pęcherza moczowego. Brak ograniczeń.	tak
	Opdivo 10 ml			
	Yervoy 10 ml	100%	Refundowane wskazania: Yervoy mono, Yervoy + Opdivo (MM 1L), Yervoy + Opdivo (RCC 1L).	tak
	Yervoy 40 ml			
Bułgaria	Opdivo 4 ml	100%	Refundowane wskazania: Opdivo mono, Opdivo + Yervoy (MM 1L), Opdivo mono (RCC 2L), Rak głowy i szyi, Chłoniak Hodgkina, NDRP (2L). Brak ograniczeń	nie
	Opdivo 10 ml			
	Yervoy 10 ml	100%	Refundowane wskazania: Yervoy mono, Yervoy + Opdivo (MM 1L)	nie
	Yervoy 40 ml			
Chorwacja	Opdivo 4 ml	100%	Refundowane wskazania: Opdivo mono, Opdivo mono (RCC 2L), Rak pęcherza moczowego, NDRP (2L). Brak ograniczeń.	nie
	Opdivo 10 ml			
	Yervoy 10 ml	100%	Refundowane wskazania: Yervoy mono	nie
	Yervoy 40 ml			
Cypr	Opdivo 4 ml	100%	Refundowane wskazania: Opdivo mono, Opdivo + Yervoy (MM 1L), Opdivo (AdjMel), Opdivo + Yervoy (RCC 1L), Rak głowy i szyi, Chłoniak Hodgkina, NDRP (2L), Rak pęcherza moczowego. Brak ograniczeń.	nie
	Opdivo 10 ml			
	Yervoy 10 ml	100%	Refundowane wskazania: Yervoy mono, Yervoy + Opdivo (MM 1L), Yervoy + Opdivo (RCC 1L).	nie
	Yervoy 40 ml			
Czechy	Opdivo 4 ml	100%	Refundowane wskazania: Opdivo mono, Opdivo + Yervoy (MM 1L), Opdivo (AdjMel), Opdivo mono (RCC 2L), Opdivo + Yervoy (RCC 1L), Rak głowy i szyi, Chłoniak Hodgkina, NDRP (2L), Rak pęcherza moczowego. Brak ograniczeń.	nie
	Opdivo 10 ml			
	Yervoy 10 ml	100%	Refundowane wskazania: Yervoy mono, Yervoy + Opdivo (MM 1L), Yervoy + Opdivo (RCC 1L).	nie
	Yervoy 40 ml			
Dania	Opdivo 4 ml	100%	Refundowane wskazania: Opdivo mono, Opdivo + Yervoy (MM 1L), Opdivo (AdjMel), Opdivo mono (RCC 2L), Opdivo + Yervoy (RCC 1L), Rak głowy i szyi, Chłoniak Hodgkina, NDRP (2L), Rak pęcherza moczowego. Brak ograniczeń	nie
	Opdivo 10 ml			
	Yervoy 10 ml	100%	Refundowane wskazania: Yervoy mono, Yervoy + Opdivo (MM 1L), Yervoy + Opdivo (RCC 1L)	nie
	Yervoy 40 ml			
Estonia	Opdivo 4 ml	100%	Refundowane wskazania: Opdivo mono, Opdivo mono (RCC 2L), Rak głowy i szyi, Chłoniak Hodgkina. Brak ograniczeń.	nie
	Opdivo 10 ml			
	Yervoy 10 ml	100%	Refundowane wskazania: Yervoy mono	nie
	Yervoy 40 ml			

Państwo	Lek/dawka	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka	
Finlandia	Opdivo 4 ml	100%	Refundowane wskazania: Opdivo mono, Opdivo + Yervoy (MM 1L), Opdivo (AdjMel), Opdivo mono (RCC 2L), Opdivo + Yervoy (RCC 1L), Rak głowy i szyi, Chłoniak Hodgkina, NDRP (1&2L), Rak pęcherza moczowego. Brak ograniczeń.	nie	
	Opdivo 10 ml				
	Yervoy 10 ml	100%		Refundowane wskazania: Yervoy mono, Yervoy + Opdivo (MM 1L), Yervoy + Opdivo (RCC 1L).	nie
	Yervoy 40 ml				
Francja	Opdivo 4 ml	100%	Refundowane wskazania: Opdivo mono, Opdivo + Yervoy (MM 1L), Opdivo (AdjMel), Opdivo mono (RCC 2L), Opdivo + Yervoy (RCC 1L), Rak głowy i szyi, Chłoniak Hodgkina, NDRP (2L). Brak ograniczeń.		nie
	Opdivo 10 ml				
	Yervoy 10 ml	100%		Refundowane wskazania: Yervoy mono, Yervoy + Opdivo (MM 1L), Yervoy + Opdivo (RCC 1L).	nie
	Yervoy 40 ml				
Grecja	Opdivo 4 ml	100%	Refundowane wskazania: Opdivo mono, Opdivo + Yervoy (MM 1L), Opdivo (AdjMel), Opdivo mono (RCC 2L), Opdivo + Yervoy (RCC 1L), Rak głowy i szyi, Chłoniak Hodgkina, NDRP (2L). Brak ograniczeń		nie
	Opdivo 10 ml				
	Yervoy 10 ml	100%		Refundowane wskazania: Yervoy mono, Yervoy + Opdivo (MM 1L), Yervoy + Opdivo (RCC 1L).	nie
	Yervoy 40 ml				
Hiszpania	Opdivo 4 ml	100%	Refundowane wskazania: Opdivo mono, Opdivo + Yervoy (RCC 1L), Opdivo + Yervoy (MM 1L), Opdivo mono (RCC 2L), Rak głowy i szyi, Chłoniak Hodgkina, NDRP (2L). Brak ograniczeń		nie
	Opdivo 10 ml				
	Yervoy 10 ml	100%		Refundowane wskazania: Yervoy mono, Yervoy + Opdivo (MM 1L), Yervoy + Opdivo (RCC 1L)	nie
	Yervoy 40 ml				
Holandia	Opdivo 4 ml	100%	Refundowane wskazania: Opdivo mono, Opdivo + Yervoy (MM 1L), Opdivo (AdjMel), Opdivo mono (RCC 2L), Opdivo + Yervoy (RCC 1L), Rak głowy i szyi, Chłoniak Hodgkina, NDRP (2L), Rak pęcherza moczowego. Brak ograniczeń		tak
	Opdivo 10 ml				
	Yervoy 10 ml	100%		Refundowane wskazania: Yervoy mono, Yervoy + Opdivo (MM 1L), Yervoy + Opdivo (RCC 1L).	nie
	Yervoy 40 ml				
Irlandia	Opdivo 4 ml	100%	Refundowane wskazania: Opdivo mono, Opdivo + Yervoy (MM 1L), Opdivo mono (RCC 2L), Rak głowy i szyi, Chłoniak Hodgkina, NDRP (2L). Brak ograniczeń		nie
	Opdivo 10 ml				
	Yervoy 10 ml	nie dostępny		nd	nd
	Yervoy 40 ml				
Islandia	Opdivo 4 ml	100%	Refundowane wskazania: Opdivo mono, Opdivo + Yervoy (MM 1L), Opdivo (AdjMel), Opdivo mono (RCC 2L), Opdivo + Yervoy (RCC 1L), Rak głowy i szyi, Chłoniak Hodgkina, NDRP (2L), Rak pęcherza moczowego. Brak ograniczeń.		nie
	Opdivo 10 ml				
	Yervoy 10 ml	100%		Refundowane wskazania: Yervoy mono, Yervoy + Opdivo (MM 1L), Yervoy + Opdivo (RCC 1L).	nie
	Yervoy 40 ml				
Liechtenstein	Opdivo 4 ml	nie dostępny	nd		nd
	Opdivo 10 ml				
	Yervoy 10 ml	100%		Refundowane wskazania: Yervoy mono, Yervoy + Opdivo (MM 1L), Yervoy + Opdivo (RCC 1L).	nie
	Yervoy 40 ml				
Litwa	Opdivo 4 ml	100%			nie

Państwo	Lek/dawka	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
	Opdivo 10 ml	100%	Refundowane wskazania: Opdivo mono, Opdivo mono (RCC 2L), Rak głowy i szyi, NDRP (2L). Brak ograniczeń	nie
	Yervoy 10 ml		Refundowane wskazania: Yervoy mono	
	Yervoy 40 ml			
Luksemburg	Opdivo 4 ml	100%	Refundowane wskazania: Opdivo mono, Opdivo + Yervoy (MM 1L), Opdivo (AdjMel), Opdivo mono (RCC 2L), Opdivo + Yervoy (RCC 1L), Rak głowy i szyi, Chłoniak Hodgkina, NDRP (2L), Rak pęcherza moczowego. Brak ograniczeń.	nie
	Opdivo 10 ml			
	Yervoy 10 ml	100%	Refundowane wskazania: Yervoy mono, Yervoy + Opdivo (MM 1L), Yervoy + Opdivo (RCC 1L).	nie
	Yervoy 40 ml			
Łotwa	Opdivo 4 ml	nie	nd	nd
	Opdivo 10 ml			
	Yervoy 10 ml	100%	Refundowane wskazania: Yervoy mono	nie
	Yervoy 40 ml			
Malta	Opdivo 4 ml	100%	Refundowane wskazania: Opdivo mono, Opdivo (AdjMel), Opdivo mono (RCC 2L), Rak głowy i szyi, Chłoniak Hodgkina, NDRP (2L), Rak pęcherza moczowego. Brak ograniczeń	nie
	Opdivo 10 ml			
	Yervoy 10 ml	100%	Refundowane wskazania: Yervoy mono, Yervoy + Opdivo (MM 1L), Yervoy + Opdivo (RCC 1L).	nie
	Yervoy 40 ml			
Niemcy	Opdivo 4 ml	100%	Refundowane wskazania: Opdivo mono, Opdivo + Yervoy (MM 1L), Opdivo (AdjMel), Opdivo mono (RCC 2L), Opdivo + Yervoy (RCC 1L), Rak głowy i szyi, Chłoniak Hodgkina, NDRP (2L), Rak pęcherza moczowego. Brak ograniczeń	nie
	Opdivo 10 ml			
	Yervoy 10 ml	100%	Refundowane wskazania: Yervoy mono, Yervoy + Opdivo (MM 1L), Yervoy + Opdivo (RCC 1L)	nie
	Yervoy 40 ml			
Norwegia	Opdivo 4 ml	100%	Refundowane wskazania: Opdivo mono, Opdivo + Yervoy (MM 1L), Opdivo (AdjMel), Opdivo mono (RCC 2L), Opdivo + Yervoy (RCC 1L), Rak głowy i szyi, Chłoniak Hodgkina, NDRP (2L), Rak pęcherza moczowego. Brak ograniczeń.	nie
	Opdivo 10 ml			
	Yervoy 10 ml	100%	Refundowane wskazania: Yervoy mono, Yervoy + Opdivo (MM 1L), Yervoy + Opdivo (RCC 1L).	nie
	Yervoy 40 ml			
Portugalia	Opdivo 4 ml	100%	Refundowane wskazania: Opdivo mono, Opdivo (AdjMel), Opdivo mono (RCC 2L), Rak głowy i szyi, NDRP (2L), Brak ograniczeń.	nie
	Opdivo 10 ml			
	Yervoy 10 ml	100%	Refundowane wskazania: Yervoy mono	nie
	Yervoy 40 ml			
Rumunia	Opdivo 4 ml	100%	Refundowane wskazania: Opdivo mono, Opdivo + Yervoy (MM 1L), Opdivo (AdjMel), Opdivo mono (RCC 2L), Rak głowy i szyi, Chłoniak Hodgkina, NDRP (2L). Brak ograniczeń	nie
	Opdivo 10 ml			
	Yervoy 10 ml	100%	Refundowane wskazania: Yervoy mono, Yervoy + Opdivo (MM 1L), Yervoy + Opdivo (RCC 1L).	nie
	Yervoy 40 ml			
Słowacja	Opdivo 4 ml	nie	nd	nd
	Opdivo 10 ml			
	Yervoy 10 ml	100%	Refundowane wskazania: Yervoy mono	nie
	Yervoy 40 ml			

Państwo	Lek/dawka	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka	
Słowenia	Opdivo 4 ml	100%	Refundowane wskazania: Opdivo mono, Opdivo + Yervoy (MM 1L), Opdivo (AdjMel), Opdivo mono (RCC 2L), Opdivo + Yervoy (RCC 1L), Rak głowy i szyi, Chłoniak Hodgkina, NDRP (2L), Rak pęcherza moczowego. Brak ograniczeń	nie	
	Opdivo 10 ml				
	Yervoy 10 ml	100%		Refundowane wskazania: Yervoy mono, Yervoy + Opdivo (MM 1L), Yervoy + Opdivo (RCC 1L).	nie
	Yervoy 40 ml				
Szwajcaria	Opdivo 4 ml	100%	Refundowane wskazania: Opdivo mono, Opdivo + Yervoy (MM 1L), Opdivo (AdjMel), Opdivo mono (RCC 2L), Rak głowy i szyi, Chłoniak Hodgkina, NDRP (2L). Brak ograniczeń		nie
	Opdivo 10 ml				
	Yervoy 10 ml	100%		Refundowane wskazania: Yervoy mono, Yervoy + Opdivo (MM 1L), Yervoy + Opdivo (RCC 1L).	nie
	Yervoy 40 ml				
Szwecja	Opdivo 4 ml	100%	Refundowane wskazania: Opdivo mono, Opdivo + Yervoy (MM 1L), Opdivo (AdjMel), Opdivo mono (RCC 2L), Opdivo + Yervoy (RCC 1L), Rak głowy i szyi, Chłoniak Hodgkina, NDRP (2L), Rak pęcherza moczowego. Brak ograniczeń		nie
	Opdivo 10 ml				
	Yervoy 10 ml	100%		Refundowane wskazania: Yervoy mono, Yervoy + Opdivo (MM 1L), Yervoy + Opdivo (RCC 1L).	nie
	Yervoy 40 ml				
Węgry	Opdivo 4 ml	100%	Refundowane wskazania: Opdivo mono, Opdivo + Yervoy (MM 1L), Opdivo (AdjMel), Opdivo mono (RCC 2L), Opdivo + Yervoy (RCC 1L), Rak głowy i szyi, Chłoniak Hodgkina, NDRP (2L), Rak pęcherza moczowego. Brak ograniczeń		nie
	Opdivo 10 ml				
	Yervoy 10 ml	100%		Refundowane wskazania: Yervoy mono, Yervoy + Opdivo (MM 1L), Yervoy + Opdivo (RCC 1L).	nie
	Yervoy 40 ml				
Wielka Brytania	Opdivo 4 ml	100%	Refundowane wskazania: Opdivo mono, Opdivo + Yervoy (MM 1L), Opdivo (AdjMel), Opdivo mono (RCC 2L), Opdivo + Yervoy (RCC 1L), Rak głowy i szyi, Chłoniak Hodgkina, NDRP (2L), Rak pęcherza moczowego. Brak ograniczeń		nie
	Opdivo 10 ml				
	Yervoy 10 ml	100%		Refundowane wskazania: Yervoy mono, Yervoy + Opdivo (MM 1L), Yervoy + Opdivo (RCC 1L).	nie
	Yervoy 40 ml				
Włochy	Opdivo 4 ml	100%	Refundowane wskazania: Opdivo mono, Opdivo (AdjMel), Opdivo mono (RCC 2L), Rak głowy i szyi, Chłoniak Hodgkina, NDRP (2L). Brak ograniczeń		nie
	Opdivo 10 ml				
	Yervoy 10 ml	100%		Refundowane wskazania: Yervoy mono, Yervoy + Opdivo (MM 1L), Yervoy + Opdivo (RCC 1L).	nie
	Yervoy 40 ml				

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Opdivo jest finansowany w 28 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W większości krajów finansowanie Opdivo jest ograniczone do szczegółowo wymienionych wskazań. W 2 krajach stosowane są instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Yervoy jest finansowany w 30 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W większości krajów finansowanie Opdivo jest ograniczone do szczegółowo wymienionych wskazań. W 1 kraju stosowane są instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismami z dnia 22.02.2021, znak: PLR.4500.1351.2020.9.PB, PLR.4500.1352.2020.9.PB, PLR.4500.1354.2020.9.PB, PLR.4500.1353.2020.9.PB (data wpływu do AOTMiT 22.02.2021), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2021 poz. 523 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Opdivo, Nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN: 05909991220518;
- Opdivo, Nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN: 05909991220501;
- Yervoy, Ipilimumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1, fiol. 40 ml, kod EAN: 05909990872459;
- Yervoy, Ipilimumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN: 05909990872442;

Zgodne z kryteriami włączenia do programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”.

### Problem zdrowotny

Rak płuca jest jednym z najczęstszych nowotworów złośliwym na świecie. W Polsce stanowi przyczynę 28% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 18% u kobiet. Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów. Ocenia się, że odsetek 5-letnich przeżyć ogółu chorych wynosi ok. 14%. Najważniejszymi czynnikami rokowniczymi są: wyjściowe zaawansowanie nowotworu, a w zaawansowanym stadium – stan sprawności i ubytek masy ciała.

### Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparator dla ocenianej interwencji wybrał standardowe schematy chemioterapii finansowane w leczeniu przedmiotowej populacji: terapie złożone z pochodnej platyny (cisplatyna lub karboplatyna) w skojarzeniu z jednym z leków cytotoksycznych 3 generacji (etopozyd, winorelbina, gemcytabina, docetaksel, paklitaksel lub pemetreksed).

Wnioskodawca dostarczył do Agencji materiały dodatkowe, w których przedstawiono wyniki porównania z dodatkowym komparatorem, którego finansowanie ze środków publicznych rozpoczęło się w trakcie trwania przedmiotowego postępowania refundacyjnego: leczenia skojarzonego pembrolizumab + chemioterapia (u pacjentów z ekspresją PD-L1 < 50%). Przedstawiono jedynie wyniki dotyczące skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa. Dodatkowy komparator nie został uwzględniony w AE i BIA wnioskodawcy.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwa

W trakcie prac nad AWA nie odnaleziono przeglądów systematycznych oraz publikacji dotyczących skuteczności praktycznej, uwzględniających ocenianą technologię medyczną. Wynika to prawdopodobnie z niedawnej rejestracji technologii.

W AKL wnioskodawcy uwzględniono w ramach porównania bezpośredniego 1 pierwotne badanie z randomizacją:

- CheckMate-9LA, porównujące NIWO + IPI + CTH z CTH stosowane w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP).

W ramach porównania pośredniego uwzględniono dodatkowo 2 badania RCT porównujące PEMB + CTH z CTH:

- KEYNOTE-189 porównujące PEMBR + CHT z CHT stosowane w I linii leczenia u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP;
- KEYNOTE-407 porównujące PEMBR + CHT z CHT stosowane w I linii leczenia u pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP.

### Porównanie bezpośrednie NIWO + IPI + CTH vs CHT



W ramach badania CheckMate-9LA przeprowadzono 2 analizy pośrednie (IA, interim analysis): IA1 z medianą okresu obserwacji 9,7 mies. oraz IA2 z medianą okresu obserwacji 13,2 mies.

Różnice IS na korzyść NIWO + IPI + CTH w porównaniu z CHT dla OS raportowano w obydwu analizach pośrednich. W IA1 oraz IA2 wykazano odpowiednio 31% oraz 34% redukcje ryzyka zgonu u pacjentów leczonych NIWO + IPI + CTH względem CHT.

Różnice IS na korzyść NIWO + IPI + CTH w porównaniu z CHT dla PFS raportowano w obydwu analizach pośrednich. W IA1 oraz IA2 wykazano odpowiednio 30% oraz 32% (w ocena niezależnej zaślepionej komisji) redukcje ryzyka progresji choroby u pacjentów leczonych NIWO + IPI + CTH względem CHT.

Różnice IS na korzyść NIWO + IPI + CTH w porównaniu z CHT wykazano w obydwu analizach pośrednich dla wystąpienia: obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR), częściowej odpowiedzi na leczenie (PR) oraz uzyskania wskaźnika kontroli choroby (DCR).

Leczenie NIWO + IPI + CTH w porównaniu z terapią CTH wiązało się z IS wzrostem ryzyka wystąpienia:

- [redacted] oraz TRAE 3–4. stopnia;
- [redacted];
- SAE uznanych za związane z leczeniem oraz SAE 3–4. stopnia uznanych za związane z leczeniem;
- [redacted] i TRAE prowadzących do zaprzestania terapii oraz [redacted] i TRAE 3–4. stopnia prowadzących do zaprzestania terapii.
- TRAE o potencjalnej etiologii immunologicznej, które wymagały częstego monitorowania lub częstej interwencji:
  - TRAE skórnych, endokrynologicznych oraz żołądkowo jelitowych 1-2. stopnia oraz 3. stopnia;
  - TRAE wątrobowych 3. stopnia;
  - TRAE płucnych oraz związanych z nadwrażliwością/reakcją związaną z infuzją 1-2. stopnia.
- Poszczególnych zdarzeń niepożądanych:
  - [redacted];
  - szczegółowych TRAE 1–2. stopnia: przewlekłego zmęczenia, świądu, biegunki, wysypki, niedoczynności tarczycy i wysypki plamkowo grudkowatej oraz szczegółowych TRAE 3. stopnia: biegunki, zwiększenia poziomu lipazy oraz zwiększenia poziomu amylazy;

Terapia NIWO + IPI + CTH w porównaniu z CTH wiązała się z IS mniejszym ryzykiem wystąpienia:

- [redacted];
- szczegółowych TRAE: nudności 1–2. stopnia, anemii 1–2. stopnia oraz 3. stopnia, neutropenii 1–2. stopnia oraz 3. stopnia oraz trombocytopenii 1–2. stopnia;
- szczegółowych TRAE typowo związanych ze stosowaniem CTH: anemii (w tym także 3–4. stopnia), neutropenii oraz trombocytopenii.

#### Porównanie pośrednie NIWO + IPI + CTH vs PEMB + CTH

W ramach przeprowadzonego porównania pośredniego NIWO + IPI + CTH vs PEMB + CTH nie wykazano występowania IS różnic dla OS, PFS i ORR pomiędzy porównywanymi interwencjami. Porównanie pośrednie

wykazało również brak występowania IS różnic między ocenianymi interwencjami pod względem ogólnego i szczegółowego profilu bezpieczeństwa.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Celem przeprowadzonej analizy ekonomicznej (AE) była ocena opłacalności finansowania terapii NIWO + IPI + CTH w leczeniu systemowym I linii dorosłych pacjentów z przerzutowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) bez obecności mutacji EGFR oraz rearanżacji ALK, w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” o zmodyfikowanych zapisach uwzględniających wnioskowaną terapię.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy ICUR dla NIWO + IPI + CTH w porównaniu z CTH wyniósł:

- z perspektywy NFZ: [redacted] w wariantcie bez RSS i [redacted] w wariantcie z RSS;
- z perspektywy wspólnej: [redacted] w wariantcie bez RSS i [redacted] w wariantcie z RSS.

Wyniki AE wskazały, że oceniana technologia jest [redacted] z obu perspektyw (NFZ i wspólnej). Oszacowane wartości ICUR, niezależnie od uwzględnienia/nieuwzględnienia RSS, znajdują się [redacted] proggu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Największe niepewności związane z AE wnioskodawcy wynikają z [redacted], w związku z czym [redacted]. Dodatkowe niepewności wiążą się z uwzględnieniem [redacted]

[redacted] (testowanie tych parametrów w ramach analizy wrażliwości, niezależnie od przyjętej perspektywy i uwzględnienia RSS) powodowało największy wzrost oszacowanych wartości ICUR).

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych terapii niwolumumabem w skojarzeniu z ipilimumumabem oraz 2 cyklami chemioterapii opartej na pochodnych platyny stosowanych w leczeniu I linii dorosłych pacjentów z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Założono, że wnioskowana technologia będzie finansowana w ramach wnioskowanego programu lekowego.

[redacted] Przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

Według oszacowań wnioskodawcy objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej [redacted]

Wnioskodawca przeprowadził także analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzuje się największą niepewnością. [redacted]

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Proponuje się dodanie oceny jakości życia pacjentów przy kwalifikacji i podczas monitorowania leczenia w programie, by uzyskać rzeczywiste dane z polskiej praktyki klinicznej oraz dane niezbędne do wykazania wystąpienia jednego z kryteriów wyłączenia z programu, jakim jest „pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza” (pkt. 3.8 ocenianego programu lekowego).

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

Odnaleziono 1 rekomendację refundacyjną CADTH 2021. Komisja ekspertów (pERC) warunkowo rekomenduje finansowanie terapii skojarzonej niwolumumabem, ipilimumumabem oraz chemioterapią w pierwszej linii leczenia

chorych ze stwierdzonym przerzutowym lub nawracającym niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Warunkiem refundacji jest poprawa efektywności kosztowej do zadawalającego poziomu.

## **12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych**

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

### **13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA**

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Analiza problemu decyzyjnego: brak uwag;

Analiza kliniczna: brak uwag;

Analiza ekonomiczna: brak uwag;

Analiza wpływu na budżet: brak uwag;

## 14. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- John T, Sakai H, Ikeda S, Cheng Y, Kasahara K, Sato Y, Nakahara Y, Takeda M, Kaneda H, Zhang H, Maemondo M, Minato K, Hisada T, Misumi Y, Satouchi M, i in. (2020) 1311P First-line (1L) nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) + chemotherapy (chemo) in Asian patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) from CheckMate 9LA. *Annals of Oncology* 31:S847–S848
- Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, Esteban E, Felip E, Dómine M, Hui R, Hochmair MJ, Clingan P, Powell SF, Cheng SY-S, Bischoff HG, Peled N, Grossi F, Jennens RR, i in. (2020) Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 38(14):1505–1517
- Gadgeel SM, Garassino MC, Esteban E, Speranza G, Felip E, Hochmair MJ, Powell SF, Cheng SY, Bischoff H, Peled N, Hui R, Reck M, Kurata T, Garon EB, Boyer MJ, i in. (2019) KEYNOTE-189: Updated OS and progression after the next line of therapy (PFS2) with pembrolizumab (pembro) plus chemo with pemetrexed and platinum vs placebo plus chemo for metastatic nonsquamous NSCLC. *JCO* 37(15\_suppl):9013–9013.
- Garassino MC, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, Speranza G, Domine M, Hochmair MJ, Powell S, Cheng SY-S, Bischoff HG, Peled N, Reck M, Hui R, Garon EB, Boyer M, i in. (2020) Patient-reported outcomes following pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum in patients with previously untreated, metastatic, non-squamous non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-189): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 21(3):387–397
- Mazieres J, Kowalski D, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Laktionov K, Hermes B, Cicin I, Rodríguez-Cid J, Wilson J, Kato T, Ramlau R, Novello S, Reddy S, i in. (2020) Health-Related Quality of Life With Carboplatin-Paclitaxel or nab-Paclitaxel With or Without Pembrolizumab in Patients With Metastatic Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 38(3):271–280
- Paz-Ares L, Ciuleanu T-E, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, Richardet E, Bennouna J, Felip E, Juan-Vidal O, Alexandru A, Sakai H, Lingua A, Salman P, Souquet P-J, i in. (2021) First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 22(2):198–211.
- Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, Robinson A, Soto Parra H, Mazières J, Hermes B, Cicin I, Medgyasszay B, Rodríguez-Cid J, Okamoto I, Lee S, Ramlau R, Vladimirov V, Cheng Y, i in. (2020) A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. *J Thorac Oncol* 15(10):1657–1669.
- Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, Hermes B, Çay Şenler F, Csösz T, Fülöp A, Rodríguez-Cid J, Wilson J, Sugawara S, Kato T, Lee KH, i in. (2018) Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 379(21):2040–2051
- Reck M, Ciuleanu T-E, Dols MC, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, Richardet E, Bennouna J, Felip E, Juan-Vidal O, Alexandru A, Sakai H, Scherpereel A, Lu S, John T, i in. (2020) Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) + 2 cycles of platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs 4 cycles chemo as first-line (1L) treatment (tx) for stage IV/recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC): CheckMate 9LA. *JCO* 38(15\_suppl):9501–9501
- Reck M, Ciuleanu T-E, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, Richardet E, Bennouna J, Cheng Y, Paz-Ares L, Lu S, John T, Padilla B, Sun X, Moisei A, i in. (2020) LBA59 First-line nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) combined with 2 cycles of platinum-based chemotherapy (chemo) vs 4 cycles of chemo in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Patient-reported outcomes (PROs) from CheckMate 9LA. *Annals of Oncology* 31:S1187–S1188.

**Rekomendacje kliniczne i finansowe**

AIOM 2019	Passiglia F, et al., Treatment of advanced non-small-cell lung cancer: The 2019 AIOM (Italian Association of Medical Oncology) clinical practice guidelines, Crit Rev Oncol Hematol. 2020 Feb;146:102858.<pełne dane bibliograficzne wg wzorów powyżej>
ASCO CCO 2020	Hanna NH, et al., Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update, J Clin Oncol. 2020 May 10;38(14):1608-1632.
ASCO CCO 2021	Hanna NH, et al., Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update, J Clin Oncol. 2021 Mar 20;39(9):1040-1091.
CADTH 2021	pCODR EXPERT REVIEW COMMITTEE (pERC)FINAL RECOMMENDATION, <a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2021/10218Nivolumab-IpilimumabNSCLC_FnRec_pERC%20Chair%20Approved_redact%20Post04Mar2021_final.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2021/10218Nivolumab-IpilimumabNSCLC_FnRec_pERC%20Chair%20Approved_redact%20Post04Mar2021_final.pdf</a>
ESMO 2017	Postmus PE, et al., Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Ann Oncol. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv1-iv21.
ESMO 2018	Planchard D, et al., 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.
ESMO 2020	Planchard D, et al., Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Updated version published 18 September 2019 by the ESMO Guidelines Committee <a href="https://www.esmo.org/content/download/227453/3874538/1/ESMO-CPG-mNSCLC-18SEPT2019.pdf">https://www.esmo.org/content/download/227453/3874538/1/ESMO-CPG-mNSCLC-18SEPT2019.pdf</a>
NCCN 2021	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Non-Small Cell Lung Cancer, version 4.2021 –March 3, 2021
NICE 2021	NICE guideline NG122, Lung cancer: diagnosis and management, NICE 2021 <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ng122">https://www.nice.org.uk/guidance/ng122</a>
PTOK 2019	Krzakowski M, Jassem J, Antczak A et al. Cancer of the lung, pleura and mediastinum. Oncol Clin Pract2019; 15. DOI: 10.5603/OCP.2018.0056.
SEOM 2019	Majem M, et al., SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018), Clin Transl Oncol. 2019 Jan;21(1):3-17

**Pozostałe publikacje**

ChPL Opdivo	<a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf</a>
ChPL Yervoy	<a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_pl.pdf</a>
KRN 2020	Wojciechowska U, Didkowska J, Michałek I, Olasek P, Ciuba A, Nowotwory Złośliwe w Polsce w 2018 roku. Cancer in Poland in 2018, Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy, Ministerstwo Zdrowia, Warszawa 2020.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), Wersja 3.0, Warszawa, sierpień 2016
Zarządzenie NFZ dot. programów lekowych	Zarządzenie Nr 50/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 1 kwietnia 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe
Zarządzenie NFZ dot. chemioterapii	Zarządzenie nr 24/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 28 lutego 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia
Zarządzenie NFZ dot. ambulatoryjnej opieki specjalistycznej	Zarządzenie Nr 25/2020/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 28 lutego 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna Zarządzenie Nr 182/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 grudnia 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna



## 15. Załączniki

- Załącznik 1. Uzgodniony projekt programu lekowego
- Załącznik 2. Analiza problemu decyzyjnego dla leków Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z Yervoy (ipilimumab) oraz chemioterapią stosowanych w leczeniu I linii przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca, [REDACTED], Kraków, listopad 2020;
- Załącznik 3. Analiza efektywności klinicznej dla leków Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z Yervoy (ipilimumab) oraz chemioterapią stosowanych w leczeniu I linii przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca, [REDACTED], Kraków, listopad 2020;
- Załącznik 4. Analiza ekonomiczna leków Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z Yervoy (ipilimumab) oraz chemioterapią stosowanych w leczeniu I linii przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca, [REDACTED], Kraków, wrzesień 2020;
- Załącznik 5. Analiza wpływu na system ochrony dla leków Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z Yervoy (ipilimumab) oraz chemioterapią stosowanych w leczeniu I linii przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca, [REDACTED], Kraków, listopad 2020;
- Załącznik 6. Analiza racjonalizacyjna dla leków Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z Yervoy (ipilimumab) oraz chemioterapią stosowanych w leczeniu I linii przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca, [REDACTED], Kraków, listopad 2020;
- Załącznik 7. Uzupełnienie do raportu HTA dla Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z Yervoy (ipilimumab) oraz chemioterapią stosowanych w leczeniu I linii przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca: „Analiza dodatkowa: przegląd systematyczny i porównanie pośrednie”, [REDACTED] Kraków, grudzień 2020.