



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku **Opdivo (nivolumabum)**
w ramach programu lekowego:
**PL: B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34
oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”**
Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.1.2.2024

Data ukończenia: 20.03.2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) 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.

Wykaz wybranych skrótów

adjCT	Terapia adjuwantowa chemioterapią
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CR	Odpowiedź całkowita (ang. complete response)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DFS	Przeżycie wolne od choroby (ang. disease-free survival)
EFS	Przeżycie wolne od zdarzeń (ang. event-free survival)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICI	Inhibitory immunologicznego punktu kontrolnego (ang. immune checkpoint inhibitors)
ICI	Inhibitory immunologicznego punktu kontrolnego (ang. immune checkpoint inhibitors)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MPR	Duża odpowiedź patomorfologiczna (ang. major pathological response)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NDRP (NSCLC)	niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. non-small cell lung cancer)
neoCRT	neoadjuwantowa chemioradioterapia
neoCT	Terapia neoadjuwantowa chemioterapią
neoNIVO-CT	Terapia neoadjuwantowa niwolumab + chemioterapia
neoNIVO-IPI	Terapia neoadjuwantowa niwolumab + ipilimumab
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Meta-analiza sieciowa (ang. network meta-analysis)
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
ORR	Obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. objective response rate)
OS	Przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
pCR	Całkowita odpowiedź patomorfologiczna (ang. pathologic complete response)
PD	Progresja choroby (ang. progression of disease)
PD-L1	ligand receptora programowanej śmierci 1
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PK	Punkt końcowy
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RD	Różnica ryzyka (ang. risk difference)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)

Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2021 poz. 74)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
S	Operacja (ang. surgery)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SoC	Opieka standardowa (ang. Standard of Care)
Technologia	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
TTDM	Czas do zgonu lub przerzutów odległych (ang. time to death or metastasis)
TTLR	Czas do nawrotu lokoregionalnego (ang. time to locoregional relapse)
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 poz. 826, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2022 poz. 2561, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	19
3.5. Refundowane technologie medyczne	20
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	21
4. Ocena analizy klinicznej	22
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	22
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	22
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	23
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	28
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	29
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	29
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	29
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	45
4.3.	Komentarz Agencji	50
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	51
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	51
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	51
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	53
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	55
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	55
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	56
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	57
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	60
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	61
5.4.	Komentarz Agencji	61
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	62
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	62
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	62
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	62
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	64
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	65
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	65
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	66
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	67
6.4.	Komentarz Agencji	67
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	68
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	69
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	70
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	72
11.	Kluczowe informacje i wnioski	78
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	82
13.	Źródła.....	83
14.	Załączniki.....	85

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 25.01.2024
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1890.2023.15.MKO
PLR.4500.1891.2023.13.MKO

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. 4 ml, kod GTIN: 05909991220501,
 - Opdivo, Nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod GTIN: 05909991220518,

Wnioskowane wskazanie:

„Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”

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. 4 ml, GTIN: 05909991220501: ██████████
 - Opdivo, Nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod GTIN: 05909991220518: ██████████
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

██████████

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza problemu decyzyjnego
 - analiza racjonalizacyjna
 - uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań (Aneks)
-

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

Pismem z dnia 25.01.2024 r., znak PLR.4500.1890.2023.15.MKO, PLR.4500.1891.2023.13.MKO (data wpływu do AOTMiT 25.01.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 poz. 826, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Opdivo, Nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 4 ml; kod GTIN: 05909991220501;
- Opdivo, Nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod GTIN: 05909991220518,

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 16.02.2024 r., znak OT.423.1.2.2024.3.MC Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 27.02.2024 r. pismem znak OT.423.1.2.2024.9.MC z dnia 27.02.2024 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Niwolumab (Opdivo) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$, [REDACTED], Warszawa 2023
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Niwolumab (Opdivo) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$, [REDACTED], Warszawa 2023
- Analiza ekonomiczna dla leku Niwolumab (Opdivo) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$, [REDACTED], Warszawa 2023
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Niwolumab (Opdivo) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$, [REDACTED], Warszawa 2023
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Niwolumab (Opdivo) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$, [REDACTED], Warszawa 2023
- Odpowiedź na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych: Niwolumab (Opdivo) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$ - Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań, %, [REDACTED], Warszawa 2024 – dalej zwany w dokumencie AWA „Aneksem wnioskodawcy”

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Opdivo, Nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, GTIN: 05909991220501, Opdivo, Nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod GTIN: 05909991220518,
Kod ATC	L01FF02: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory PD-1/PDL-1 (białko programowanej śmierci komórki 1/ligand śmierci 1).
Substancja czynna	Nivolumabum
Droga podania	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy). Podanie dożylnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Nivolumab 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 mikrośrodowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin. Nivolumab 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. Skojarzone działanie hamujące nivolumabu (anty-PD-1) i ipilimumabu (anty-CTLA-4) powoduje lepszą odpowiedź przeciwnowotworową w czerniaku z przerzutami. W mysich syngenicznych modelach nowotworów podwójna blokada PD-1 i CTLA-4 skutkowała synergistycznym działaniem przeciwnowotworowym.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	OPDIVO w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego, niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 1\%$
Dawkowanie	OPDIVO w skojarzeniu z chemioterapią Leczenie neoadjuwantowe niedrobnokomórkowego raka płuca Zalecana dawka wynosi 360 mg nivolumabu podawanego dożylnie w ciągu 30 minut w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny co 3 tygodnie przez 3 cykle

Źródło: ChPL Opdivo

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/15/1014/001 EU/1/15/1014/002 EU/1/15/1014/003 EU/1/15/1014/004 Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 czerwca 2015 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 kwietnia 2020
---------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Produkt leczniczy Opdivo jest wskazany do stosowania w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ czerniaka (w monoterapii, lub w skojarzeniu z ipilimumabem) – zaawansowany i uzupełniające, ▪ niedrobnokomórkowego raka płuc (NDRP) w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapii, ▪ klasycznych chłoniaków Hodgkina (ang. cHL, classical Hodgkin lymphoma), ▪ rak nerwowokomórkowy, ▪ złośliwy międzybłoniak opłucnej, ▪ raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (ang. HNSCC, head and neck squamous cell carcinoma), ▪ rak urotelialny (również w ramach leczenia uzupełniającego), ▪ rak jelita grubego w tym odbyticy (ang. colorectal cancer, CRC) z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (ang. mismatch repair deficient, dMMR) lub z wysoką niestabinością mikrosatelitarną (ang. microsatellite instability-high, MSI-H), ▪ płaskonabłonkowy rak przełyku (również w ramach leczenia uzupełniającego), ▪ gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. GEJ, gastro-oesophageal junction).
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	<p>Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs). Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p>

Źródło: ChPL Opdivo

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Opdivo wielokrotnie podlegał ocenie Agencji, a oceny te dotyczyły zasadności finansowania niwolumabu w leczeniu raka obejmującego m.in. płuco, nerki, pęcherz moczowy, drogi żółciowe, skórę, trzustkę i jelito grube.

W zakresie ocenianych w ramach niniejszego wniosku wskazań, nie zidentyfikowano stanowisk i rekomendacji dotyczących leku Opdivo w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca, u pacjentów kwalifikujących się do radykalnej resekcji chirurgicznej do leczenia wstępnego. W zakresie terapii niedrobnokomórkowego raka płuca, niwolumab był przedmiotem oceny Agencji w latach 2021/2022 (zlecenia w BIP Agencji nr 14/2022, 39/2021) – kluczowe elementy stanowisk i rekomendacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanego leku w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca

Nr i data wydania	Stanowisko RP oraz Rekomendacja Prezesa AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 65/2022 z dnia 18 lipca 2022 r.	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 4 ml, kod EAN 5909991220501, • Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 10 ml, kod EAN 5909991220518, <p>w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34) oraz leczenie międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”, w ramach istniejącej grupy limitowej 1144.0 Niwolumab i wydawanie ich bezpłatnie.</p> <p>Rada Przejrzystości zgłasza konieczność obniżenia ceny leku Opdivo (niwolumab) w ocenianym wskazaniu, który umożliwi [redacted].</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Głównym argumentem pozytywnej decyzji Rady jest wyższa skuteczność kliniczna zastosowania leków Opdivo i Yervoy, w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka opłucnej, przy czym Rada zwraca uwagę, że wykazano różnice w uzyskiwanych wynikach pomiędzy pacjentami o różnych typach histologicznych guza (typ nabłonkowy vs. typ nienabłonkowy). Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest bardzo kosztowne i konieczne jest obniżenie ceny leku [redacted].</p>
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 68/2022 z dnia 22 lipca 2022 r.	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z Yervoy (ipilimumab) w programie lekowym „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34) oraz leczenie międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” pod warunkiem [redacted] oraz dostosowania kryteriów w opisie programu lekowego.</p>
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 51/2021 z dnia 10 maja 2021 r.	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Opdivo (nivolumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN: 05909991220501, • Opdivo (nivolumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN: 05909991220518,

	<p>w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”, pod warunkiem obniżenia kosztów (poprawy efektywności kosztowej) zaproponowanej terapii. Rada uznaje, że zaproponowane w schemacie leki dostępne powinny być w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawane bezpłatnie. Rada Przejrzystości uważa, że zaproponowany instrument dzielenia ryzyka jest niewystarczający. Konieczne jest opracowanie kompleksowej analizy dostępu do terapii onkologicznej u pacjentów z rakiem płuca, w różnych stopniach zaawansowania, z uwzględnieniem kolejnych linii leczenia, pozwalającej optymalnie zaplanować priorytety wdrażania poszczególnych form terapii. Rada zgłasza następujące uwagi do programu lekowego - konieczne jest dodanie do procesu kwalifikacji i monitorowania leczenia [redacted]. Takie działanie pozwoli efektywnie monitorować jedno z kryteriów wyłączenia z programu, jakim jest [redacted].</p> <p><u>Główne argumenty decyzji</u> Głównym argumentem pozytywnej opinii Rady jest skuteczność kliniczna proponowanej interwencji. Niezbędne jednak jest obniżenie kosztów terapii.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 52/2021 z dnia 11 maja 2021 r.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> Opdivo, Nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, kod EAN: 05909991220518 proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted] zł; Opdivo, Nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, kod EAN: 05909991220501, proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted] zł; <p>we wskazaniu: w skojarzeniu z Yervoy (ipilimumab) oraz chemioterapią w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”, na dotychczas proponowanych warunkach.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

<p>Proponowana cena zbytu netto</p>	<p>Opdivo, Nivolumab 10 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiolka 4 ml – [redacted]</p> <p>Opdivo, Nivolumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml – [redacted]</p>
<p>Kategoria dostępności refundacyjnej</p>	<p>program lekowy</p>
<p>Poziom odpłatności</p>	<p>bezpłatnie</p>
<p>Grupa limitowa</p>	<p>istniejąca grupa limitowa 1144.0 niwolumab</p>
<p>[redacted]</p>	<p>[redacted]</p>

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

<p>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</p>	<p>LECZENIE CHORYCH NA RAKA PŁUCA (ICD-10: C34) ORAZ MIĘDZYBŁONIAKA OPŁUCNEJ (ICD-10: C45)</p>
<p>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</p>	<p>(...)</p>

	<p>1.5 Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, kwalifikujących się do radykalnej resekcji chirurgicznej, do leczenia wstępnego z zastosowaniem niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca; 2) stopień zaawansowania klinicznego: II – IIIA + IIIB (tylko dla T2-T4 N2, pod warunkiem możliwości wykonania doszczętniej resekcji)*; 3) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 na komórkach nowotworowych $\geq 1\%$ potwierdzony na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu; 4) brak obecności mutacji aktywujących w genie <i>EGFR</i> oraz rearanzacji w obrębie genów <i>ALK</i> i <i>ROS1</i> w przypadku raków innych niż rak płaskonabłonkowy, potwierdzonej na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu; 5) wiek powyżej 18 roku życia; 6) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; 7) brak czynników klinicznych uniemożliwiających przeprowadzenie resekcji chirurgicznej; 8) wydolność układu oddechowego umożliwiającą kwalifikację do resekcji chirurgicznej; 9) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących; 10) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych stanowiących przeciwwskazanie do immunoterapii lub chemioterapii; 11) czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 12) czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 13) nieobecność przeciwwskazań do stosowania niwolumabu określonych w ChPL; 14) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem. <p>Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie. (...)</p>
<p>Określenie czasu leczenia w programie</p>	<p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z zasadami terapii oraz z kryteriami wyłączenia z programu.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) w przypadku leczenia wstępnego z zastosowaniem niwolumabu terapia jest prowadzona zgodnie z ChPL lub do wystąpienia poważnych działań niepożądanych uniemożliwiających leczenie;
<p>Kryteria wyłączenia z programu</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) wystąpienie progresji choroby potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym, ocenionej według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST, w trakcie lub po leczeniu wstępnym; 2) pogorszenie (istotne klinicznie) stanu chorego bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym; 3) wystąpienie klinicznie istotnej toksyczności leczenia lub wystąpienie przynajmniej jednego działania niepożądanego będącego zagrożeniem życia według oceny lekarza prowadzącego; 4) wystąpienie toksyczności leczenia wymagającej zakończenia leczenia zgodnie z aktualnie obowiązującą ChPL; 5) wystąpienie istotnej klinicznie nadwrażliwości na lek lub na substancję pomocniczą; 6) obniżenie stanu sprawności do stopnia 3-4 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG; 7) pogorszenie jakości życia chorego o istotnym znaczeniu według oceny lekarza; 8) wycofanie zgody na udział w programie (rezygnacja chorego).
<p>Schemat dawkowania leków w programie</p>	<p>Dawkowanie oraz sposób modyfikacji dawkowania należy prowadzić zgodnie z zapisami aktualnych na dzień wydania decyzji Charakterystyk Produktów Leczniczych (ChPL).</p>
<p>Badania przy kwalifikacji do leczenia</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie niedrobnokomórkowego raka płuca; 2) potwierdzenie obecności odpowiednich czynników molekularnych (stan genów <i>EGFR</i>, <i>ALK</i> i <i>ROS1</i>) oraz immunohistochemicznych (stopień ekspresji PD-L1) zgodnie z kryteriami kwalifikowania chorych; 3) morfologia krwi z rozmazem; 4) oznaczenia stężenia kreatyniny; 5) oznaczenie stężenia bilirubiny; 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 8) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej; 9) oznaczenie T3, T4 i TSH w przypadku stosowania inhibitorów PD-1 lub PD-L1; 10) elektrokardiografia (EKG); 11) badanie pozytonowej tomografii emisyjnej; 12) badanie MR lub TK ośrodkowego układu nerwowego; 13) badanie TK klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza; 14) inne badania obrazowe w zależności od sytuacji klinicznej.

Monitorowanie leczenia	1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenia stężenia kreatyniny; 3) oznaczenie stężenia bilirubiny; 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 6) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej; 7) oznaczenie T3, T4 i TSH w przypadku stosowania inhibitorów PD1 lub PD L1; 8) EKG. W przypadku leczenia wstępnego z zastosowaniem niwolumabu – wymienione badania powinny być wykonane przed każdym podaniem niwolumabu.
-------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

*Do rejestracyjnego badania klinicznego CheckMate 816 włączano pacjentów w stadium raka IB-III A. W ramach edycji 8. TNM zmieniono kwalifikacje – rak T3 N2 M0 zaczął być kwalifikowany do stadium IIIB (w edycji 7. kwalifikowany był do stadium IIIA). Należy zwrócić uwagę, iż zarówno w edycji 7., jak i 8. rak T4 N2 M0 kwalifikowany był jako stadium IIIB. Zgodnie z treścią kryterium włączenia pacjentów do badania klinicznego CheckMate 816 chorzy z rakiem T4 N2 M0 nie byli leczeni za pomocą wnioskowanej technologii.

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie, kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Analitycy nie zgłaszają uwag względem wnioskowanego wskazania, kategorii refundacyjnej i poziomu odpłatności. Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Wnioskowane jest włączenie do istniejącej grupy limitowej oraz włączenie do istniejącego programu lekowego.

Grupa limitowa

Biorąc pod uwagę treść wnioskowanego wskazania dla terapii neoNIVO-CT, analitycy nie zgłaszają uwag względem kwalifikacji ocenianego produktu leczniczego do już istniejącej grupy limitowej.

Proponowana cena

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

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

Tabela 5. Klasyfikacja TNM (edycja 8. Z 2017 r.) w nie drobnokomórkowym raku płuca (źródło: mp.pl)

Cecha	Charakterystyka
Guz pierwotny	
TX	guz rozpoznawany na podstawie stwierdzenia komórek nowotworowych w popłuczynach oskrzelowych, ale niewidoczny radiologicznie lub bronchoskopowo
T0	nie ma cech guza pierwotnego
Tis	rak przedinwazyjny (<i>in situ</i>)
T1	guz o największym wymiarze ≤3 cm, otoczony mięszem płucnym lub opłucną trzewną, w badaniu bronchoskopowym nie nacieka oskrzela głównego

Cecha	Charakterystyka
T2	guz o największym wymiarze >3 cm, ale ≤5 cm lub o ≥1 z następujących cech: – naciekający główne oskrzele, ale nie dochodzący do rozwidlenia tchawicy – naciekający opłucną trzewną – guz powodujący niedodmę lub obturacyjne zapalenie płuca sięgające okolicy wnęki, obejmujące część płuca lub całe płuco
T3	guz o największym wymiarze >5 cm, ale ≤7 cm lub o ≥1 z następujących cech: – bezpośrednio naciekający opłucną ścienną, ścianę klatki piersiowej (w tym guz szczytu płuca), nerw przeponowy lub osierdzie – guz z odrębnymi ogniskami raka w obrębie tego samego płata płuca
T4	guz o największym wymiarze >7 cm lub o ≥1 z następujących cech: – naciekający przeponę, śródpiersie, serce, duże naczynia, tchawicę, nerw kraniowy wsteczny, przetyk, rozwidlenie tchawicy lub trzon kręgu – guz z odrębnymi ogniskami raka w obrębie innego płata tego samego płuca
Węzły chłonne	
NX	Przerzuty w węzłach chłonnych nie mogą być ocenione
N0	Nieobecność przerzutów w węzłach chłonnych
N1	przerzuty w węzłach przyoskrzelowych lub wnękowych po stronie guza lub ich bezpośrednie naciekanie
N2	przerzuty w węzłach śródpiersiowych po stronie guza i/lub w węzłach pod ostrogą główną
N3	przerzuty w przeciwległych węzłach wnękowych lub śródpiersiowych przerzuty w węzłach nadobojczykowych
Przerzuty	
Mx	nie można ocenić obecności przerzutów odległych
M0	Przerzuty w odległych narządach nieobecne
M1	Przerzuty w odległych narządach obecne

Tabela 6. Stopień zaawansowania raka płuca określony na podstawie klasyfikacji TNM 8. (źródło: mp.pl)

Stopień	Stopień zaawansowania
IA	T1 N0 M0
IB	T2a N0 M0
IIA	T2b N0 M0
IIB	T1a,c,T2a,b N1 M0 lub T3 N0 M0
IIIA	T1a,c,T2a,b N2 M0 lub T3 N1 M0 lub T4 N0,N1 M0
IIIB	T1a,c,T2a,b N3 M0 lub T3,T4 N2 M0
IIIC	T3,T4 N3 M0
IV	każdy T każdy N M1

Epidemiologia

Rak płuca stanowi ~95% wszystkich pierwotnych nowotworów płuca i jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. Średnia wieku zachorowania wynosi ~60 lat. [Szczeklik 2022]

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].

Obraz kliniczny

Wczesne stadium raka płuc może początkowo przebiegać bezobjawowo, co przyczynia się późnego rozpoznania i niedostatecznie wczesnego wdrożenia odpowiedniej terapii. Zazwyczaj pierwsze objawy NDRP związane są z guzem w oskrzelach. Symptomy te są charakterystyczne dla wielu innych dolegliwości, stąd zwykle dość późno zostaje podjęta decyzja o diagnostyce w kierunku raka płuc. Należą do nich między innymi częste stany zapalne, kaszel, duszności, a także ból w klatce piersiowej spowodowany naciekaniem śródpiersia, ściany klatki piersiowej oraz opłucnej.

Około 20-50% pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca może uskarżać się na krwioplucie. Dość niebezpiecznym objawem jest chrypka, bowiem jej pojawienie się może być oznaką naciekania nerwu

kraniowego wstecznego i stanowić oznakę nieoperacyjności raka płuc. Wystąpienie pierwszych objawów może się także wiązać z tzw. zespołami paranaoplastycznymi, a także z występowaniem przerzutów, szczególnie w wątrobie, mózgu i kościach.

Źródło: PTOK 2021, <https://www.damian.pl/zdrowie/niedrobnokomorkowy-rak-pluc,5521,n,4722>

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.

Źródło: raport OT.4321.5.2021, PTOK 2021, KRN 2019.

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Liczebność pacjentów ze stwierdzonym nowotworem złośliwym oskrzela lub płuca (ICD-10: C34), u których sprawozdano świadczenia D01 „Złożone zabiegi klatki piersiowej” oraz D02 „Kompleksowe zabiegi klatki piersiowej” przedstawiono w tabeli poniżej. Dane dotyczą okresu 2018 r. - 06.2023 r.

Tabela 7. Liczebność populacji, w której realizowano świadczenia D01 oraz D02, zgodnie z danymi od NFZ na lata 2018-06.2023

	2018	2019	2020	2021	2022	06.2023
D01	2968	3266	2849	2996	3477	1902
D02	1848	1862	1450	1435	1646	828
Suma	4816	5128	4299	4431	5123	2730

Należy zwrócić uwagę, że w zależności od sposobu rozliczania i sytuacji pacjenta, jeden pacjent może być rozliczany w obu świadczeniach z osobna, zatem możliwe są zduplikowane rekordy.

Otrzymano jedną opinię od eksperta klinicznego, będącego Konsultantem Krajowym, dotyczącą epidemiologii niedrobnokomórkowego raka płuca.

Tabela 8. Dane epidemiologiczne wskazane przez Konsultanta Krajowego

Populacja	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Dorośli chorzy z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, kwalifikujący się do radykalnej resekcji chirurgicznej, ze stopniem zaawansowania klinicznego: II-III A (klasyfikacja TNM 8. edycja), z ekspresją PD-L1 \geq 1%, przy braku mutacji aktywujących w genie EGFR oraz rearanżacji w genach ALK i ROS1	2500	3000	70%	Oszacowanie własne na podstawie struktury pierwotnego zaawansowania niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) w Polsce, częstości ekspresji PD-L1 \geq 1%, częstości występowania zaburzeń aktywujących EGFR oraz ALK i ROS1, medycznych przeciwwskazań do resekcji mięszu płucnego oraz immunoterapii i chemioterapii.
Dorośli chorzy z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, kwalifikujący się do radykalnej resekcji chirurgicznej, ze stopniem zaawansowania klinicznego: IIIB (T2-T4, N2) (klasyfikacja TNM 8. edycja), z ekspresją PD-L1 \geq 1%, przy braku mutacji aktywujących w genie	800	1000	10%	Oszacowanie własne na podstawie struktury pierwotnego zaawansowania niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) w Polsce, częstości

EGFR oraz rearanżacji w genach ALK i ROS1				<p>ekspresji PD-L1 \geq 1%, częstości występowania zaburzeń aktywujących EGFR oraz ALK i ROS1, medycznych przeciwwskazań do resekcji mięszu płucnego oraz immunoterapii i chemioterapii.</p> <p>Uwaga! Wskazany odsetek 10% wynika z faktu, że wykonywanie resekcji mięszu płucnego nie jest uzasadnione u większości chorych w stopniu zaawansowania IIIB (szczególnie chorzy cecha N2). Wymienieni chorzy powinni otrzymywać radykalną radiochemioterapię.</p>
-------------------------------------------	--	--	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Zdaniem Konsultanta Krajowego obecnie w Polsce liczba osób chorych z ekspresją PD-L1 \geq 1%, w stadium raka II-IIIa wynosi ok. 2500, a w ciągu roku odnotowuje się ok. 3 000 nowych zachorowań. Po objęciu refundacją nowej technologii, byłaby ona stosowana u ok. 70% osób w stadium raka II-IIIa. Populację w stadium raka IIIB (T2-T4, N2 wg TNM 8. edycja) stanowi 800 pacjentów, przy 1000 nowo diagnozowanych pacjentach rocznie. Po objęciu refundacją nowej technologii, byłaby ona stosowana u ok. 10% osób w stadium IIIB (T2-T4, N2 wg TNM 8. edycja), z zastrzeżeniem, iż wykonanie resekcji u tych pacjentów jest rzadko uzasadnione.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK; <https://ptok.pl/>);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN, <https://www.nccn.org/>);
- National Cancer Institute (NCI, <https://www.cancer.gov/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE; <https://www.nice.org.uk/>);
- British Thoracic Society (BTS, <https://www.brit-thoracic.org.uk/>);
- American Society of Clinical Oncology (ASCO, <https://www.asco.org/>);
- European Society for Medical Oncology (ESMO, <https://www.esmo.org/>).

Korzystano również z wyszukiwarki Google.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 28.02.2024 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych po dacie rejestracji ocenianej interwencji we wnioskowanym wskazaniu, to jest do wytycznych opublikowanych po 06.2023 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

W poniższym rozdziale przedstawiono informacje z wytycznych, w których uwzględniono ocenianą technologię medyczną. Informacje ze starszych wytycznych znajdują się w APD wnioskodawcy.

Zidentyfikowano i opisano 3 wytyczne kliniczne, w których uwzględniono zastosowanie niwolumabu w ramach terapii neoadjuwantowej w leczeniu NSCLC w stadiach IB-IIIb (ASCO 2023, NCCN 2023, NCI 2023).

Oceniana technologia medyczna jest wskazana jako leczenie pierwszego wyboru populacji docelowej (NCCN 2023, ASCO 2023), natomiast w wytycznej NCI 2023 oceniana technologia została wymieniona jako jedna z metod leczenia.

Dodatkowo w dokumentach wskazano, iż stosuje się również w ramach terapii neoadjuwantowej chemioterapię, terapię chemioradiacyjną oraz pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią.

Szczegółowe informacje przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NCCN 2023 (USA)	<p><u>Wytyczne dotyczą zalecanych schematów leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca.</u> <u>Zalecenia ogólne dotyczące systemowej terapii neoadjuwantowej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wszyscy pacjenci powinni zostać poddani ocenie w celu określenia możliwości wprowadzenia leczenia przedoperacyjnego, opierającego się na niwolumabie + chemioterapia lub pembrolizumabie + chemioterapia, u pacjentów, u których stwierdzono wielkość guza ≥ 4 cm lub przerzutami do węzłów chłonnych oraz z brakiem przeciwwskazań do zastosowania inhibitorów punktu kontrolnego układu odpornościowego (ICI); Należy wykonać testy na ekspresję PD-L1, obecność mutacji EGFR, reanżacje genów ALK (dotyczy stadium IB-IIA, IIIB [T3, N2]). Status PD-L1 można uwzględnić w połączeniu z innymi czynnikami klinicznymi w celu zdiagnozowania tych pacjentów, którzy mogą odnieść korzyść z chemioterapii indukcyjnej i immunoterapii; W związku z kryterium kwalifikacji do badania rejestracyjnego niwolumabu + chemioterapia, przed rozpoczęciem leczenia za pomocą tej terapii należy wykluczyć u pacjenta mutacje EGFR i reanżacje w genie ALK; Po ocenie chirurgicznej/operacyjnej pacjentów, którzy prawdopodobnie otrzymają chemioterapię uzupełniającą, można alternatywnie zastosować indukcyjną terapię ogólnoustrojową. <p><u>Systemowa terapia neoadjuwantowa u pacjentów którzy kwalifikują się do leczenia za pomocą ICI:</u> Niwolumab 360 mg w skojarzeniu z dubletową chemioterapią opartą na platynie, podawane co 3 tygodnie w 3 cyklach:</p> <ul style="list-style-type: none"> Chemioterapia dubletowa platyny obejmuje: <ul style="list-style-type: none"> karboplatyna AUC 5 lub AUC 6 dnia 1., paklitaksel 175 mg/m² lub 200 mg/m² dnia 1. (niezależnie od histologii); cisplatyna 75 mg/m² dnia 1., pemetrekset 500mg/m² dnia 1. (rak niepłaskonabłonkowy); cisplatyna 75 mg/m² dnia 1., gemcytabina 1000 mg/m² lub 1250 mg/m² dnia 1. i 8. (rak płaskonabłonkowy); cisplatyna 75 mg/m² dnia 1., paklitaksel 175 mg/m² lub 200 mg/m² dnia 1. (niezależnie od histologii) Schematy chemioterapii dla pacjentów, którzy nie kwalifikują się do terapii cisplatiną: <ul style="list-style-type: none"> karboplatyna AUC 5 lub AUC 6 dnia 1., pemetrekset 500 mg/m² dnia 1. (rak niepłaskonabłonkowy); karboplatyna AUC 5 lub AUC 6 dnia 1., gemcytabina 1000 mg/m² lub 1250 mg/m² dnia 1. i 8. (rak płaskonabłonkowy); Pembrolizumab 200 mg w skojarzeniu z dubletową chemioterapią opartą na cisplatinie, podawane co 3 tygodnie w 4 cyklach, a następnie podawany pembrolizumab w monoterapii jako terapia adjuwantowa po operacji (kategoria rekomendacji 1): Cisplatyna 75 mg/m² dnia 1., gemcytabina 1000 mg/m² dnia 1. i 8. (rak płaskonabłonkowy), Cisplatyna 75 mg/m² dnia 1., pemetrekset 500 mg/m² dnia 1. (rak niepłaskonabłonkowy) <p><u>Poziom dowodów i siła rekomendacji:</u> <i>kategoria 1 – rekomendacja na podstawie dowodu o wysokiej jakości (np. randomizowane badania kliniczne), powszechna zgoda wśród członków NCCN; kategoria 2A – rekomendacja na podstawie dowodu o niższej jakości, powszechna zgoda wśród członków NCCN; kategoria 2B - rekomendacja na podstawie dowodu o niższej jakości; zgoda wśród członków NCCN; kategoria 3 – rekomendacja na podstawie jakiegokolwiek dowodu; duża niezgoda wśród członków NCCN</i></p>
ASCO 2023 (USA)	<p><u>Aktualizacja wytycznych dotyczących zalecanych schematów leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium III.</u> Pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium III, którym planuje się resekcję, powinno poddać się chemioimmunoterapii neoadjuwantowej lub chemioradiację w ramach terapii neoadjuwantowej (rekomendacja oparta na dowodach naukowych, korzyść przewyższa szkodę stosowania, jakość dowodów wysoka, siła rekomendacja: silna rekomendacja).</p>
NCI 2023 (USA)	<p><u>Wytyczne dotyczą zalecanych schematów leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca.</u> <u>Neoadjuwantowa immunoterapia stosowana z chemioterapią:</u></p> <p>W ramach badania CheckMate 816 oceniano skuteczność stosowania niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie jako terapii neoadjuwantowej u pacjentów z resekcyjnym (≥ 4 cm lub z zajęтыми węzłami chłonnymi) NSCLC. Niwolumab wykazał poprawę w wynikach dotyczących czasu przeżycia bez zdarzeń (event-free survival, EFS) oraz w patologicznej odpowiedzi całkowitej, w porównaniu z chemioterapią. Niwolumab został również zarejestrowany w FDA w skojarzeniu z chemioterapią dubletową opartą na platynie. (Dotyczy również leczenia w stadium IIIA)</p> <p>W wytycznych przedstawia się również wyniki badania klinicznego KEYNOTE-671, w ramach którego stosowano pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na cisplatinie w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium II, IIIA lub IIIB. W ramach tego badania wykazano</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>skuteczność stosowania pembrolizumabu w porównaniu do chemioterapii. (Dotyczy również leczenia w stadium IIIA)</p> <p><u>Neoadjuwantowa terapia stosowana w resekcyjnym stadium IIIA</u></p> <p>Do korzyści płynących ze stosowania chemioterapii w ramach terapii neoadjuwantowej należą: redukcja wielkości guza, ułatwiająca późniejszą resekcję; wczesna eradykacja niedalekich przerzutów; lepsza tolerancja. Skuteczność potwierdzono w przeglądzie systematycznym Cochrane oraz w dużym badaniu randomizowanym.</p> <p>Zastosowanie chemioterapii oraz radiacji w ramach terapii neoadjuwantowej może spotęgować efektywność terapii poprzez zwiększenie szansy na obniżenie obciążenia spowodowanego guzem. Często stosowanym schematem, testowanym w ramach badania fazy II jest cisplatyna/etopozyd oraz raz w tygodniu podawana karboplatyna/paklitaksel. W badaniu randomizowanym nie stwierdzono różnicy w OS między terapią neoadjuwantową chemoradiacją oraz operacją vs. wyłącznie chemoradiacja, ale operacja poprawiła wyniki PFS.</p> <p><u>Poziom dowodów i siła rekomendacji:</u> Nie podano</p>

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano jedną odpowiedź, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

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

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dz. Onkologii Klinicznej
Czy w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego PL B.6 jest możliwe zastosowanie u pacjenta immunoterapii lub immunochemioterapii. W trakcie dalszych etapów leczenia, po wcześniejszym zastosowaniu tego typu technologii medycznych w ramach terapii adjuwantowej lub neoadjuwantowej	Nie – immunoterapia (inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych) może być stosowana w programie B.6 jednorazowo, co wynika z braku solidnych dowodów naukowych dowodzących wartości ponownego stosowania immunoterapii w niedrobnokomórkowym raku płuca. Dotychczas nie przeprowadzono prospektywnych badań z losowym doбором chorych, których celem było określenie wartości kilkukrotnego stosowania immunoterapii.
Odsetek pacjentów leczonych aktualnie stosowanymi technologiami medycznymi	Chemioterapia 30% - chemioterapia neoadjuwantowa zwiększa wskaźnik całkowitego przeżycia całkowitego o około 5% (metaanaliza)
Odsetek pacjentów leczonych danymi technologiami w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii	Chemioterapia 10%
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	Ograniczeniem wartości neoadjuwantowej chemioterapii u chorych na NDRP jest niewielki odsetek odpowiedzi i niewielkie zwiększenie wskaźnika całkowitego przeżycia oraz obecność przeciwwskazań do chemioterapii i części chorych.
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu? Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii	Sytuację chorych w omawianym wskazaniu może poprawić większa wydolność programu wczesnego wykrywania raka płuca (obecnie – zgłaszalność poniżej 20%), co zwiększyłoby odsetek chorych kwalifikowanych do resekcji mięszu płucnego (obecnie – poniżej 20%).
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	Niewłaściwe wykorzystanie neoadjuwantowej immunochemioterapii. Może być następstwem niedostatecznego oznaczania ekspresji PD-L1.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	Większe korzyści z neoadjuwantowej immunochemioterapii. W NDRP dotyczą – w największym zakresie – chorych z zaawansowaniem w stopniu IIIA (redukcja – 46 wobec 13% w stopniach I-II), chorych z rozpoznaniem raka niepłaskonabłonkowego (redukcja – 50% wobec 23% w raku płaskonabłonkowym) i chorych z ekspresją PD-L1 \geq 50% (redukcja – 76% wobec 42% w przypadku ekspresji wynoszącej 1-49%).
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii	Korzyści z neoadjuwantowej immunochemioterapii. Są bardzo niewielkie u chorych w stopniu zaawansowania IIIB (w zasadzie chorzy w stopniu IIIB nie powinni być poddawani leczeniu chirurgicznemu).

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dz. Onkologii Klinicznej
<p>W badaniu CheckMate 816 (publikacja Forde 2022) dla głównego punktu końcowego: EFS wykazano istotną statystycznie (IS) przewagę ocenianej technologii medycznej względem komparatora w populacjach z ekspresją PD-L1: $\geq 1\%$ oraz $\geq 50\%$, natomiast nie wykazano IS różnic w populacji z ekspresją PD-L1 w zakresie 1-49%. Proszę o przedstawienie własnego stanowiska, czy technologia powinna być refundowana w tej grupie pacjentów</p>	<p>Uważam, że niewykazanie znamienności dla czasu przeżycia wolnego od zdarzeń u chorych z ekspresją PD-L1 w przedziale 1-49% wynikało z przekroczenia górnej granicy przedziału ufności. Jednak zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń wynosiło w w/w podgrupie 42%, co ma również znaczenie w praktyce klinicznej. W podgrupie chorych z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ zmniejszenie wynosiło 59%, co jest równie znaczącą klinicznie wartością. W przypadku pozytywnej rekomendacji AOTMiT kwestia refundacji neoadjuwantowej immunochemioterapii w podgrupie chorych z ekspresją w przedziale 1-49% może być uwzględniona podczas negocjacji z MZ.</p>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18.03.2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrów. poz. 2024.19), w ramach katalogu chemioterapii, we wskazaniu nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10: C34), z poziomem odpłatności bezpłatnie, obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są: karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, irynotekan, lanreotyd, metotreksat, oktretotyd, paklitaksel, pemetreksed, topotekan, winkrystyna, winorelbina, gefitynib, erlotynib, W ramach Programu Lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-0: C45)” stosuje się również afatynib, ozymertynib, atezolizumab, kryzotynib, alektynib, lorlatynib, entrektynib, pembrolizumab, cemiplimab, niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem, niwolumab w monoterapii, nintedanib, sotorasib, durwalumab. Substancje w Programie Lekowym nie są refundowane w ramach terapii neoadjuwantowej. .

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
neoCT + operacja ± adjCT ± adjRT neoCRT + operacja ± adjCT ± adjRT operacja operacja + adjCT	<p>Przy wyborze odpowiedniego komparatora dla niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny we wnioskowanym wskazaniu rozważano całe schematy terapeutyczne stosowane w leczeniu okołoperacyjnym dostępne w ramach aktualnej praktyki medycznej w warunkach polskich zakładając, że zastosowanie niwolumabu przed operacją może mieć wpływ na dalsze postępowanie np. w ramach terapii adjuwantowej.</p> <p>Radioterapia przedoperacyjna (bez skojarzenia z chemioterapią), jak również radioterapia pooperacyjna nie są rutynowo zalecane.</p> <p>Mając na uwadze wytyczne kliniczne i opinie ekspertów uzyskane w ramach przeprowadzonego badania ankietowego oraz podczas spotkania doradczego, które odbyło się 16 czerwca 2023 r. w Warszawie, na temat aktualnej praktyki klinicznej w Polsce, komparatorem dla niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią we wnioskowanym wskazaniu mogą być: neoCT + operacja ± adjCT ± adjRT; neoCRT + operacja ± adjCT ± adjRT; operacja; operacja + adjCT.</p> <p>Zgodnie z opinią ekspertów schemat neoNIVO-CT + operacja ± adjCT ± adjRT będzie głównie zastępował neoCT + operacja ± adjCT ± adjRT oraz operacja + adjCT (brak zastępowania schematu neoCRT + operacja ± adjCT ± adjRT i minimalne zastępowanie samej operacji).</p> <p>Zgodnie z opinią ekspertów w Polsce w ramach chemioterapii neoadjuwantowej i adjuwantowej stosowane są głównie leki III generacji, dodatkowo pacjenci w większości otrzymują cisplatynę (karboplatyna stosowana jest w przypadku braku możliwości zastosowania cisplatyny). Zgodnie z wynikami badania ankietowego, aktualnie najbardziej popularny schemat chemioterapii stosowany w leczeniu okołoperacyjnym raka płuca w Polsce to cisplatyna w skojarzeniu z winorelbina, w związku z czym w niniejszym raporcie przedstawiono charakterystykę tych substancji.</p>	<p>Wybór zasadny. Komentarz analityka Agencji poniżej</p>

Od 1 września 2023 r., w ramach terapii adjuwantowej po resekcji guza w stadium IIA, IIB i IIIA, z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, refundowane jest stosowanie atezolizumabu. Nieuwzględnienie tej substancji jako komparatora w schemacie leczenia okołoperacyjnego wnioskodawca tłumaczy brakiem wiarygodnych danych, na podstawie których możliwe jest ustalenie przejęcia rynku atezolizumabu przez niwolumab. Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez wnioskodawcę oraz przez zapytanego o opinię przez Agencję eksperta klinicznego, obecnie w leczeniu okołoperacyjnym stosuje się wyłącznie chemio- lub chemioradioterapię.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy z operacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca; z uwagi na spodziewany brak badań przeprowadzonych w populacji chorych zgodnej z wnioskowanym wskazaniem, tj. operacyjny NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu ¹ (tj. w stadium II-III wg 7. edycji klasyfikacji TNM) z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ na komórkach nowotworowych, kryteria włączenia rozszerzono do populacji dorosłych chorych z operacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca	Niespełnienie kryteriów włączenia.	Brak uwag.
Interwencja	Niwolumab (Opdivo) w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (tj. 360 mg co 3 tygodnie przez 3 cykle) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym..	Niespełnienie kryteriów włączenia.	Brak uwag.
Komparatory	neoadjuwantowa chemioterapia (neoCT); neoadjuwantowa chemioradioterapia (neoCRT); brak leczenia przed- i pooperacyjnego, tj. sama operacja (S); adjuwantowa chemioterapia (adjCT).	Niespełnienie kryteriów włączenia.	Brak uwag.
Punkty końcowe	<u>Ocena skuteczności:</u> przeżycie wolne od zdarzeń (ang. event-free survival, EFS); całkowita odpowiedź patomorfologiczna (ang. pathological complete response, pCR); duża odpowiedź patomorfologiczna (ang. major pathological response, MPR); przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS) czas do zgonu lub przerzutów odległych (ang. time to distant metastasis, TTDM); odpowiedź na leczenie; punkty końcowe związane z operacją (np. odsetek wykonanych, opóźnionych i odwołanych operacji, czas trwania operacji, czas pobytu w szpitalu, podejście chirurgiczne, typ operacji, liczba pobranych węzłów chłonnych, długość opóźnienia operacji, kompletność resekcji); przeżycie wolne od zdarzeń po kolejnej linii leczenia (EFS2); jakość życia; głębokość odpowiedzi patomorfologicznej; nawrót po operacji; czas do nawrotu lokoregionalnego (ang. time to locoregional recurrence, TTLR).	Niespełnienie kryteriów włączenia.	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<p><u>Ocena bezpieczeństwa:</u> zdarzenia niepożądane łącznie; zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia; ciężkie zdarzenia niepożądane; zdarzenia niepożądane prowadzące do opóźnienia operacji; zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; zdarzenia niepożądane związane z operacją; zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym; zgonu.</p>		
Typ badań	<p>Do analizy efektywności klinicznej włączono badania pierwotne, które zostały określone jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> • prospektywne, • randomizowane, • z grupą kontrolną <p>W celu oceny efektywności praktycznej poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w porównaniu z wybranymi komparatorami w populacji dorosłych chorych z operacyjnym NDRP.</p> <p>Do przeglądu badań/opracowań wtórnych włączono opracowania z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej, oraz raporty HTA/opracowania oceniające raporty HTA, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny zgodnie z kryteriami włączenia dla badań pierwotnych przedstawionymi powyżej</p>	<p>Niespełnienie kryteriów włączenia.</p> <p>przeglądy systematyczne, w których wyniki dla analizowanej interwencji opracowano wyłącznie na podstawie abstraktów konferencyjnych (ze względu na obecny dostęp do nowszych i bardziej wiarygodnych danych); poglądowy i przeglądowy charakter publikacji; badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków) badania, dla których wyniki dostępne są jedynie w postaci doniesień konferencyjnych, a nie pełnotekstowej publikacji; badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych; badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia; brak publikacji pełnotekstowej.</p>	Brak uwag.
Inne kryteria	<p>Włączono publikacje w językach: angielskim i polskim (na etapie strategii wyszukiwania publikacji w bazach danych nie wprowadzono filtrów ograniczających język publikacji).</p>	<p>Publikacje w innych językach niż angielski i polski.</p>	Brak uwag.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Medline (PubMed), Embase, Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 28.09.2023 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (PubMed), Embase, Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących niedrobnokomórkowego raka płuca i ocenianej interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 08.02.2024 r.

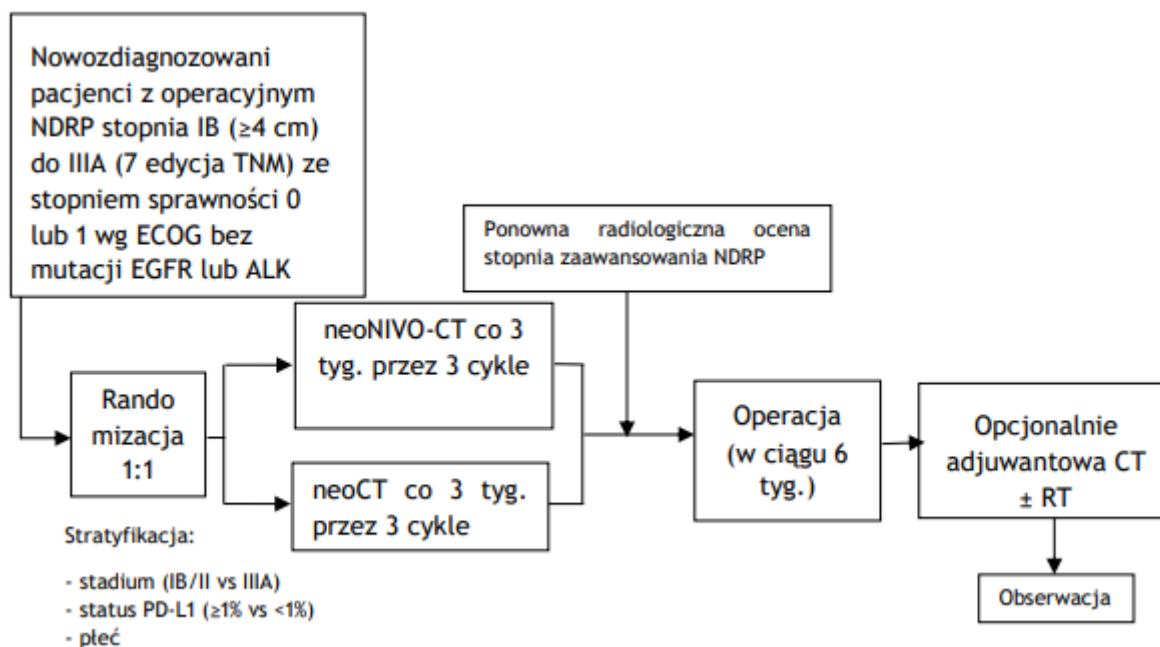
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno badanie pierwotne z randomizacją – CheckMate 816, w którym oceniano skuteczność stosowania niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w ramach terapii neoadjuwantowej w porównaniu do terapii chemioterapii stosowanej w ramach terapii

neoadjuwantowej. Dodatkowo wnioskodawca do przeglądu włączył 4 badania wtórne – NICE STA 2022, Marinelli 2023, Olivares-Hernandez 2023 i CADTH 2023 oraz metaanalizę sieciową przeprowadzoną przez wnioskodawcę BMS NMA.

Badanie CheckMate 816 było badaniem międzynarodowym, wielośrodkowym, otwartym, III fazy, randomizowanym, porównującym bezpośrednio stosowanie niwolumabu w połączeniu z chemioterapią (neoNIVO-CT) z chemioterapią (neoCT) w leczeniu neoadjuwantowym dorosłych chorych z operacyjnym NDRP w stadium IB (≥ 4 cm) do IIIA.

„Zgodnie z oryginalnym protokołem dla badania CheckMate 816 pacjentów początkowo randomizowano w stosunku 1:1 do grupy niwolumabu (3 mg/kg mc. co 2 tyg. przez 3 cykle) w połączeniu z ipilimumabem (1 mg/kg tylko w cyklu 1) vs chemioterapia (co 3 tyg. przez 3 cykle). Niedługo po rozpoczęciu rekrutacji do badania dodano trzecie ramię – niwolumab w połączeniu z chemioterapią (randomizacja 1:1:1) na podstawie obiecujących wyników badań w grupach immunoterapii w połączeniu z chemioterapią w przerzutowym NDRP. Kolejna zmiana protokołu spowodowała przerwanie randomizacji w ramieniu neoNIVO-IPI w celu nadania priorytetu dla porównania neoNIVO-CT vs neoCT (decyzja sponsora i komitetu kierującego badaniem, niezwiązana z bezpieczeństwem, dodatkowo poparta wynikami dwóch badań II fazy – NADIM i NEOSTAR, zgodnie z którymi neoNIVO-CT może być bardziej skuteczną opcją terapeutyczną niż neoNIVO-IPI). Nowa analiza obejmowała pacjentów jednocześnie losowo przydzielonych do grup neoNIVO-CT vs neoCT. Pacjenci już zrandomizowani w ramach pierwotnego schematu randomizacji (neoNIVO-IPI vs. neoCT) pozostali w badaniu, ale nie zostali włączeni do analizy. Ramię neoNIVO-IPI pozostaje eksploracyjne bez formalnego porównania z neoCT lub neoNIVO-CT”.



Rysunek 1. Schemat badania CheckMate 816

W celu wykonania porównania skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii medycznej z pozostałymi komparatorami wnioskodawca przeprowadził metaanalizę sieciową BMS NMA. Wyniki dotyczące wnioskowanej populacji - w stadium II-III A, PD-L1 $\geq 1\%$ - uzyskano na podstawie analizy 7 badań RCT – Forde 2022 (CheckMate 816), Felip 2010 (neoCT vs. adjCT vs. S), Li 2009 (neoCT vs. S), Scagliotti 2012 (neoCT vs. S), Girard 2010 (neoCT vs. neoCRT), Katakami 2012 (neoCT vs. neoCRT) oraz Pless 2015 (neoCT vs. neoCRT).

Dodatkowo w AKL wnioskodawcy uwzględniono również 4 przeglądy systematyczne: NICE STA 2022, Marinelli 2023, Olivares-Hernandez 2023 i CADTH 2023a.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 13. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>CheckMate 816 (Forde 2022) <u>Źródło finansowania:</u> BMS</p>	<p>Badanie kliniczne III fazy: Randomizowane,, otwarte, wieloośrodkowe (w 14 krajach)</p> <p>Typ hipotezy: <i>Superiority</i></p> <p>Okres obserwacji: pierwsza analiza okresowa dla EFS, OS, TTLR i TTDM: zamknięcie bazy danych 20.10.2021, minimalny okres obserwacji 21 miesięcy, mediana okresu obserwacji 29,5 mies.; druga analiza okresowa dla EFS, OS, TTLR i TTDM: zamknięcie bazy danych 14.10.2022, minimalny okres obserwacji 32,9 miesięcy, mediana okresu obserwacji 41,4 mies.; analiza końcowa dla pCR, MPR i odpowiedzi radiologicznej: zamknięcie bazy danych: 16.09.2020 r.</p> <p><u>Grupa interwencyjna:</u> neoNIVO-CT – niwolumab 360 mg co 3 tygodnie przez 3 cykle + cisplatyna + gemcytabina lub cisplatyna + pemetreksed (rak niepłaskonabłonkowy) lub karboplatyna + paclitaxel</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> Placebo + cisplatyna + gemcytabina lub cisplatyna</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dorośli chorzy z operacyjnym NDRP w stopniu IB (≥4 cm) do IIIA (wg 7. edycji klasyfikacji TNM) ze stopniem sprawności 0 lub 1 wg ECOG, uprzednio nieleczeni za pomocą terapii przeciwnowotworowej lub za pomocą przeciwciał anty-PD-1, anty-PD-L1, anty-PD-L2, anty-CTLA-4 lub innych przeciwciał ukierunkowanych na szlaki limfocytów T; • choroba mierzalna zgodnie z kryteriami RECIST (wersja 1.1); • dostępność tkanki guza przez rozpoczęciem leczenia w celu oceny ekspresji PD-L1; • czynność płuc zdolna do tolerowania zaproponowanej resekcji płuca (zgodnie z ustaleniami chirurga); • brak zmian patologicznych, które zwiększałyby ryzyko operacji ponad dopuszczalny poziom; • u pacjentów z podejrzanymi węzłami chłonnymi, w tym patologicznie powiększonymi lub skłonny do fluorodeoksyglukozy w czasie PET-TK, wymagane było dalsze pobieranie próbek w celu potwierdzenia patomorfologicznego (za pomocą mediastinoskopii, torakoskopii lub ultrasonografii wewnątrzskrzzelowej); • pacjenci z cukrzycą typu I, niedoczynnością tarczycy wymagającą jedynie hormonalnej terapii zastępczej, chorobami skóry niewymagającymi leczenia ogólnoustrojowego lub stanami, w których nie oczekuje się nawrotu przy braku zewnętrznego czynnika wyzwalającego również spełniali kryteria włączenia do badania; • pacjenci z NDRP w stadium II lub wyższym oraz pacjenci z podejrzeniem przerzutów do mózgu wymagali wykonania MRI lub TK mózgu z kontrastem przed i po podaniu kontrastu w ciągu 28 dni przed randomizacją; • świadoma zgoda: <ul style="list-style-type: none"> ○ pacjenci muszą podpisać zgodę zatwierdzoną przez instytucjonalną Komisję Rewizyjną/niezależną Komisję Etyczną oraz zgodną z odpowiednimi wytycznymi. Wspomnianą zgodę należy uzyskać przed wykonaniem jakichkolwiek procedur związanych z protokołem, które nie są częścią opieki standardowej; ○ uczestnicy muszą wyrazić wolę i być zdolni do przestrzegania zaplanowanego harmonogramu wizyt, leczenia, badań laboratoryjnych; • wiek i status reprodukcyjny: <ul style="list-style-type: none"> ○ mężczyźni i kobiety w wieku ≥18 lat; ○ WOCBP [kobiety w wieku rozrodczym, (ang. women of childbearing potential)] z negatywnym testem ciążowym (na podstawie wyniku z osocza lub moczu) wykonanym w ciągu 24 godzin 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) – czas od randomizacji do progresji wykluczającej operację, progresji lub nawrotu choroby (ocena BICR na podstawie kryteriów RECIST v. 1.1) po operacji lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny; • całkowita odpowiedź patomorfologiczna (0% żywych komórek nowotworowych w guzie pierwotnym i pobranych węzłach chłonnych) (pCR) na podstawie oceny BIPR. <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Duża odpowiedź patomorfologiczna (≤10% żywych komórek nowotworowych w guzie pierwotnym i pobranych węzłach chłonnych) (ang. MPR) na podstawie oceny BIPR; • przeżycie całkowite (OS); • czas do zgonu lub przerzutów odległych (TTDM).

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	+ pemetreksed (rak niepłaskonabłonkowy) lub karboplatyna + paclitaxel	<p>przed rozpoczęciem przyjmowania badanego leku – minimalna czułość testu 25 IU/l lub równoważna ilość β-HCG;</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ kobiety niekarmiące piersią; ○ WOCBP muszą wyrazić zgodę na przestrzeganie instrukcji dotyczących metod antykoncepcji od momentu rejestracji, poprzez czas trwania leczenia niwolumabem, aż do upływu 5 miesięcy od ukończenia leczenia; ○ WOCBP muszą wyrazić zgodę na przestrzeganie instrukcji dotyczących metod antykoncepcji od momentu rejestracji, poprzez czas trwania leczenia chemioterapią, aż do upływu czasu wymaganego do przejścia poszczególnych leków przez około 5 okresów półtrwania lub 30 dni (czas trwania cyklu), w zależności od tego który czas jest dłuższy; ○ mężczyźni aktywni seksualnie z WOCBP muszą wyrazić zgodę na przestrzeganie instrukcji dotyczących metod antykoncepcji poprzez czas trwania leczenia niwolumabem plus 7 miesięcy od zakończenia leczenia. Ponadto, uczestnicy muszą być gotowi do powstrzymania się od dawstwa nasienia w tym czasie; ○ mężczyźni aktywni seksualnie z WOCBP muszą wyrazić zgodę na przestrzeganie instrukcji dotyczących metod antykoncepcji poprzez czas trwania leczenia chemioterapią plus czas wymagany do przejścia leków przez około 5 okresów półtrwania lub 90 dni (czas trwania wymiany plemników), w zależności od tego który czas jest dłuższy. Ponadto, uczestnicy muszą być gotowi do powstrzymania się od dawstwa nasienia w tym czasie; ○ mężczyźni azoospermiczni i WOCBP, którzy nie są stale aktywni heteroseksualnie są zwolnieni z przestrzegania wymogów dotyczących antykoncepcji. Niezależnie od tego WOCBP muszą przejść testy ciążowe jak opisano w odpowiednich podpunktach. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Miejscowo zaawansowany nieresekcyjny (niezależnie od stadium) lub przerzutowy (stadium IV) NDRP; ocena stopnia zaawansowania powinna obejmować próbkę węzłów chłonnych na poziomie 4, obustronnie i na poziomie 7 w celu wykluczenia stopnia zaawansowania IIIB (wg 7. edycji klasyfikacji TNM); • mutacje w genie <i>EGFR</i> lub translokacje w genie <i>ALK</i> (rekomendowane testy zatwierdzone przez FDA, badanie mutacji w genie <i>EGFR</i> było obowiązkowe w Azji u pacjentów z typem niepłaskonabłonkowym, natomiast w pozostałych regionach według uznania badacza); • przerzuty do mózgu (wszyscy pacjenci w stadium \geqII powinni mieć wykonane badanie obrazowe mózgu, MRI lub TK z kontrastem, 28 dni przed randomizacją), • neuropatia obwodowa \geq2 stopnia, • pacjenci z aktywną, znaną lub podejrzaną chorobą autoimmunologiczną; • wielkokomórkowy rak neuroendokryny, wirus HIV/choroba AIDS lub inne poważne lub niekontrolowane zaburzenia medyczne; • stan zdrowia wymagający podawania kortykosteroidów ogólnoustrojowych ($>$10 mg/d prednizonu lub odpowiednik) lub leków immunosupresyjnych w ciągu 14 dni od podania pierwszej dawki badanego leku (wyjątek: sterydy wziewne i miejscowe oraz sterydy zastępujące nadnercza); • następujące parametry laboratoryjne: <ul style="list-style-type: none"> ○ leukocyty $<$2000/μl; 	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> ○ neutrofile <1500/μl; ○ płytki krwi <100x10³/μl; ○ hemoglobina <9,0 g/dl; ○ kreatynina w surowicy >1,5xULN lub klirens kreatyniny <50 ml/min (na podstawie wzoru Cockroft'a-Gault'a) ○ AST >3xULN; ○ ALT >3xULN; ○ bilirubina całkowita >1,5xULN (z wyjątkiem pacjentów z syndromem Gilberta, u których dopuszczalne jest całkowite stężenie bilirubiny <3,0 mg/dl). • każdy pozytywny wynik testu na obecność WZWB lub WZWC wskazujący na obecność wirusa, np. HbsAg (antygen australijski) dodatni lub przeciwciała anty-HCV dodatni (z wyjątkiem HCV-RNA ujemny), • wcześniejszy nowotwór aktywny w ciągu ostatnich 3 lat, z wyjątkiem nowotworów miejscowych, które zostały wyleczone, np. rak podstawnomórkowy lub płaskonabłonkowy skóry, nieinwazyjny rak pęcherza moczowego, rak in situ prostaty, szyjki macicy lub piersi. • uczulenie lub nadwrażliwość na składniki badanego leku w wywiadzie. • inne kryteria wykluczenia: <ul style="list-style-type: none"> ○ Więźniowie lub osoby przetrzymywane wbrew woli. ○ Pacjenci przymusowo przetrzymywani w celu leczenia psychiatrycznego lub choroby fizycznej (np. choroby zakaźnej). ○ ciąża lub karmienie piersią. <p><u>Grupa interwencyjna</u> :N = 179 <u>Grupa kontrolna</u>: N = 179</p>	

*Informacja dotycząca parametrów laboratoryjnych znajduje się jedynie w AKL wnioskodawcy

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania oraz badań włączonych do metaanalizy BMS NMA znajduje się w rozdziale 4.2 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 14. Ocena ryzyka błędu systematycznego wnioskodawcy wg Cochrane dla badań włączonych do AKL wnioskodawcy

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletność wyników	Selektywne raportowanie	Inne czynniki
CheckMate 816	niskie	niskie	wysokie	niskie*	niskie	niskie	nieznane**
Felip 2010	niskie	niskie	wysokie	wysokie	niskie	niskie	niskie#
Scagliotti 2010	nieznane	nieznane	wysokie	wysokie	niskie	niskie	nieznane**
Li 2009	nieznane	nieznane	wysokie	wysokie	niskie	niskie	nieznane##, ^
Girard 2010	nieznane	nieznane	wysokie	wysokie	niskie	niskie	nieznane**
Katakami 2012	nieznane	nieznane	wysokie	wysokie	niskie	niskie	nieznane##
Pless 2015	niskie	niskie	wysokie	wysokie	niskie	niskie	niskie#

* główne punkty końcowe oceniane przez zaślepienie niezależne komitety BICR (zaślepienie niezależny przegląd centralny, ang. *blinded independent central review*) i BIPR (zaślepienie niezależny przegląd patomorfologiczny, ang. *blinded independent pathological review*); ** badanie finansowane w całości lub częściowo przez producenta leku; # badanie częściowo finansowane przez firmę farmaceutyczną z deklaracją braku wpływu na przebieg badania i publikację, dane zbierane, analizowane i interpretowane przez niezależne towarzystwo onkologiczne; ## brak informacji na temat sponsora badania; ^ badanie przeprowadzone w 1 ośrodku w Chinach, mała liczebność populacji

Ocena Agencji zgadza się z oceną wnioskodawcy.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „Na podstawie regionu geograficznego pacjentów włączonych do analizy, w tym niemal połowy pacjentów pochodzenia azjatyckiego, można przypuszczać, że większość pacjentów jest rasy innej niż biała, co nie odpowiada warunkom polskim. Wpływ regionu geograficznego, z którego pochodzą pacjenci jest szczególnie istotny w przypadku pierwszorzędnego punktu końcowego EFS, gdzie uzyskano istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia zdarzenia o 55% u Azjatów oraz brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami u chorych pochodzących z Ameryki Północnej i Europy. (...)”
- „W niniejszej analizie przedstawiono wyniki dla dwóch analiz okresowych, jednak wyniki tylko dla pierwszej analizy okresowej zostały dotychczas opublikowane. Część wyników dla drugiej analizy okresowej jest dostępna w ChPL Opdivo oraz w postaci doniesień konferencyjnych, natomiast pozostałe wyniki zaczerpnięto z nieopublikowanego raportu BMS NMA.”
- ”Ze względu na zbyt krótki okres obserwacji, mediany dla niektórych punktów końcowych, szczególnie w grupie niwolumabu, nie zostały osiągnięte, w związku z czym spodziewane są kolejne publikacje, przedstawiające wyniki badania CheckMate 816 w dłuższym horyzoncie czasowym”
- „Wyniki dla czasu do nawrotu lokoregionalnego (TTLR) opracowano *post hoc* na potrzeby modelu ekonomicznego”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Badanie rejestracyjne CheckMate 816 nie było przeprowadzone w żadnym ośrodku w Polsce.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „Ze względu na brak danych bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo neoNIVO-CT z pozostałymi komparatorami, tj. neoCRT, S i adjCT wykorzystano przegląd systematyczny i metaanalizę sieciowe dostarczone przez Wnioskodawcę (odpowiednio ICON SLR i BMS NMA). Metaanalizę sieciową wykonano z wykorzystaniem podejścia bayesowskiego, co jest obarczone pewnym ograniczeniem, które wynika z założenia metody, w której zakłada się, że populacje włączone do poszczególnych badań są porównywalne”

- „Badania włączone do metaanaliz sieciowych, zawierające wyniki dla komparatorów, były przeprowadzone ok. 10-20 lat temu, kiedy nie badano ekspresji PD-L1, co oznacza, że w metaanalizach sieciowych uwzględniono wyniki dla subpopulacji chorych z PD-L1 $\geq 1\%$ z badania CheckMate 816 oraz populacji całkowitych z pozostałych badań (tj. bez względu na poziom ekspresji PD-L1)”
- „Wszystkie badania włączone do metaanaliz sieciowych charakteryzowały się umiarkowaną lub niską jakością – obniżenie punktacji było spowodowane brakiem zaślepienia we wszystkich badaniach oraz brakiem wystarczającego opisu randomizacji w większości badań. Dodatkowo, w kilku badaniach nieznany był wpływ sponsora badania na zbieranie, analizowanie i interpretację danych, jak również treść publikacji”
- „Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej była różna pomiędzy badaniami, szczególnie w przypadku rasy, gdzie w 3 badaniach (Li 2009, Katakami 2012, Ou 2010) 100% populacji stanowili Azjaci (badania były przeprowadzone odpowiednio w Chinach, Japonii i Chinach), w badaniu CheckMate 816 ok. 50% pacjentów było pochodzenia azjatyckiego, podczas gdy w pozostałych badaniach na podstawie lokalizacji ośrodków można wywnioskować, że większość populacji stanowiła rasa biała”
- „W badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej stosowano różne edycje klasyfikacji TNM (spośród badań włączonych do analizy podstawowej w 1 badaniu stosowano 7. edycję, w 3 badaniach – 6. edycję, w 1 badaniu – 5. edycję, a w 2 badaniach – edycję z 1997 roku), co również mogło mieć wpływ na różnice w charakterystyce pacjentów włączanych do analizy”
- „Niektóre badania charakteryzowała niewielka liczebność populacji ok. 50 pacjentów (np. Li 2009, Girard 2010, Katakami 2012), 2 badania zostały przeprowadzone w 1 ośrodku w Chinach (Li 2009 i Ou 2010).”
- „Definicje poszczególnych punktów końcowych różniły się między badaniami. Przeżycie wolne od zdarzeń raportowano jedynie w badaniu CheckMate 816 i Pless 2015, w związku z czym w metaanalizie sieciowej dla EFS wykorzystano inne punkty końcowe zbliżone definicją, tj. PFS i DFS.”
- „W metaanalizie sieciowej nie uwzględniono danych dotyczących jakości życia oraz bezpieczeństwa terapii”
- „Spośród opracowań wtórnych zidentyfikowano tylko 2 raporty złożone przez Wnioskodawcę do NICE i CADTH (NICE STA 2022 i CADTH 2023a), zawierające wyniki badania CheckMate 816 oraz porównań pośrednich z pozostałymi komparatorami uwzględnionymi w analizie, tj. neoCRT, S i adjCT (wyniki zaczerpnięte), przy czym wówczas dostępne były wyniki jedynie dla pierwszej analizy okresowej. Ponadto, dostępne są jedynie dokumenty agencyjne podsumowujące złożone raporty, co utrudnia ocenę jakości złożonych raportów z powodu braku danych’
- „W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, nie odnaleziono badań porównujących efektywność praktyczną neoNIVO-CT z wybranymi komparatorami. Niwolumab został dopuszczony do obrotu w analizowanym wskazaniu stosunkowo niedawno, co może stanowić przyczynę braku opublikowanych badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Brak uwag.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Porównanie bezpośrednio neoNIVO-CT vs. neoCT

Wnioskodawca w AKL przedstawia wyniki skuteczności dla porównania neoNIVO-CT vs. neoCT pochodzące z badania CheckMate 816. Do publikacji źródłowych, w których przedstawiano wyniki badania zalicza się: Opdivo-H-C-003985-II-0117: EPAR - Assessment Report – Variation (dalej: Assessment Report Opdivo), publikacja główna Forde 2022 oraz suplement do publikacji Forde 2022.

Poniżej przedstawiono jedynie wyniki dotyczące populacji z rakiem w stadium II-IIIa (IIIB dla T2-T4, N2) oraz z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$. Liczebność tej subpopulacji wynosiła 81 w grupie interwencyyjnej oraz 86 w grupie kontroli.

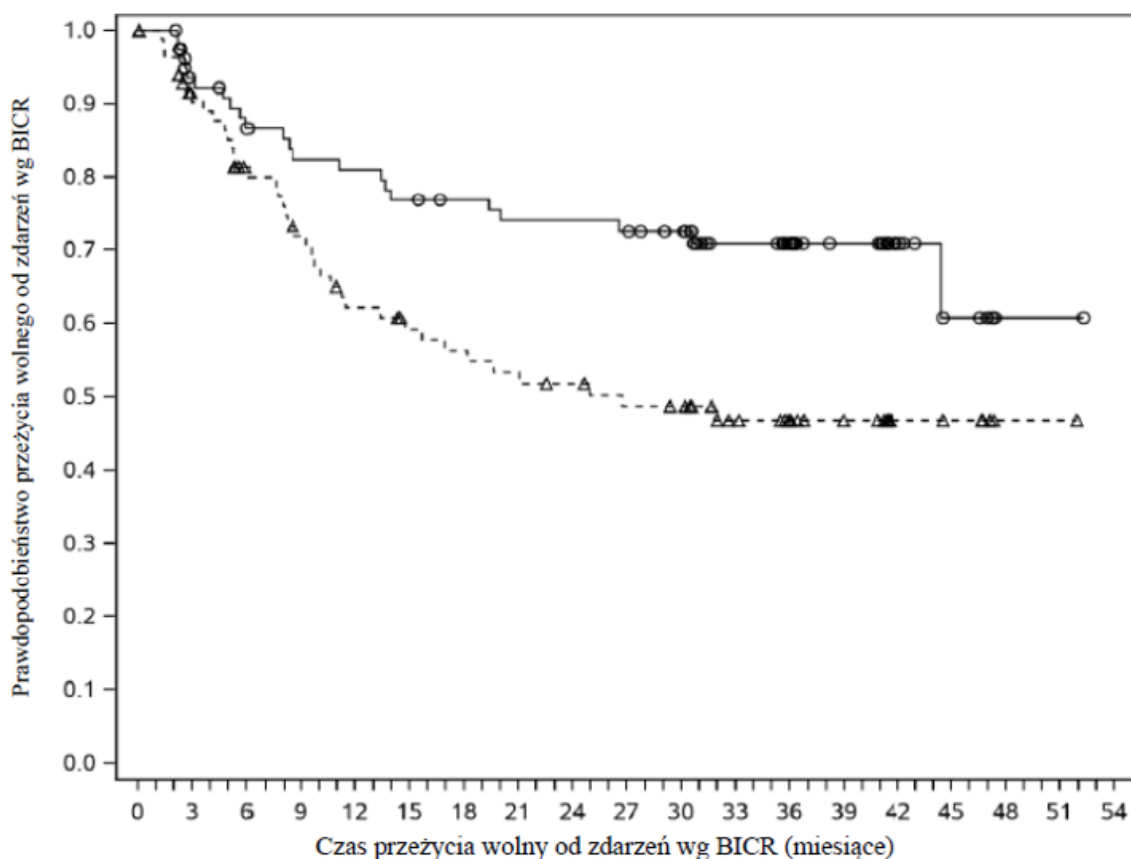
Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)

Przeżycie wolne od zdarzeń zdefiniowano jako czas od randomizacji do jakiegokolwiek progresji choroby wykluczającej przeprowadzenie operacji, progresji lub nawrotu choroby po operacji (zgodnie z kryteriami RECIST v. 1.1), progresji choroby w przypadku braku operacji lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

Wyniki dla mediany czasu obserwacji równej 41,4 miesiąca (minimalny okres obserwacji 32,9 miesiąca, data odcięcia 14.10.2022 r.) pochodzące z badania CheckMate 816 pochodzą z Assessment Report Opdivo. Mediana przeżycia wolnego od zdarzeń w grupie neoNIVO-CT nie została osiągnięta (95% CI: 44,42-NR), natomiast dla grupy kontroli neoCT wyniosła 26,71 miesiąca (95%CI: 13,40–NR). Ryzyko wystąpienia zdarzenia progresji, nawrotu lub zgonu była istotnie statystycznie niższa o 51% w grupie neoNIVO-CT w porównaniu z neoCT, HR=0,49 (95%CI: 0,29-0,83), $p < 0,05$.

Tabela 15. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) neoNIVO-CT vs. neoCT (Assessment Report Opdivo)

neoNIVO-CT (N=81) [mediana mies.] (95% CI)	neoCT (N=86) [mediana mies.] (95% CI)	HR (95% CI)	p
NR (44,42-NR)	26,731 (13,40-NR)	0,49 (0,29-0,83)	<0,05



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

Niwolumab + chemioterapia

81 69 62 59 58 55 53 51 51 50 47 37 32 21 10 5 1 1 0

Chemioterapia

86 71 60 52 44 40 38 36 34 31 30 23 18 14 7 6 1 1 0

—○— Niwolumab + chemioterapia (zdarzenia: 22/81), mediana i 95% CI: NR (44,42; NR)

---△--- Chemioterapia (zdarzenia: 39/86), mediana i 95% CI: 26,71 (13,40; NR)

Na podstawie danych dostępnych na dzień: 6 września 2022 r., z minimalnym okresem obserwacji wynoszącym 32,9 miesiąca

Rysunek 2. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) neoNIVO-CT vs. neoCT (Assessment Report Opdivo)

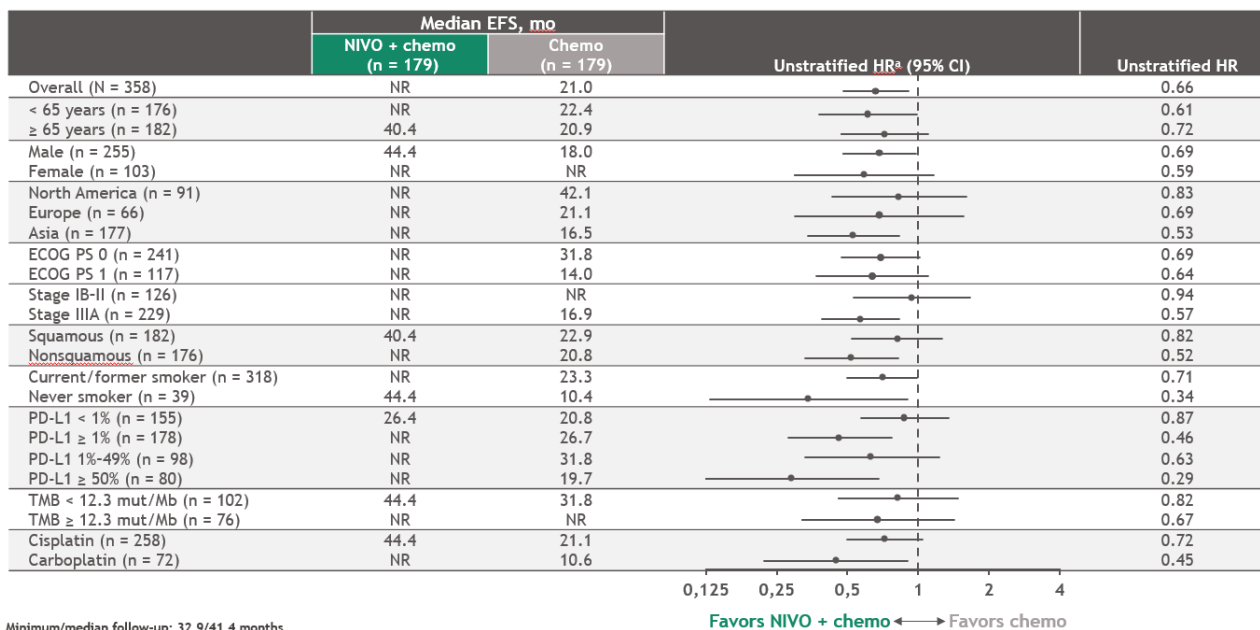
Poniżej w tabeli została przedstawiona częstość wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia w obu ramionach.

Tabela 16. Częstość wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia neoNIVO-CT vs. neoCT

neoNIVO-CT (n/N) [%]	neoCT (n/N) [%]	OR (95% CI) (p)*	RD (95% CI) (p)*	NNT (95% CI)*
22/81 (27,2%)	39/86 (45,3%)	0,45 (0,24-0,86) p=0,02	-0,18 (-0,32; -0,04) p=0,01	6 (4-26)

*brak przedstawionego źródła obliczeń w AKL wnioskodawcy. Obliczenia zweryfikowane przez analityka Agencji

W analizie klinicznej wnioskodawcy przedstawiono również wyniki dla całkowitej populacji (stadia IB-IIIa) z badania dla mediany czasu obserwacji równej 29,5 miesiąca (Forde 2022). Szczegółowe wyniki znajdują się w rozdziale 5.1.1.1.3 AKL wnioskodawcy. Poniżej przedstawiono wyniki dla analiz w podgrupach, pochodzące z publikacji Girard 2023.



Rysunek 3. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) neoNIVO-CT vs. neoCT, mediana czasu obserwacji 41,4 miesiąca

Ze względu na charakterystykę wnioskowanej populacji – z ekspresją PD-L1 ≥ 1% - należy zwrócić uwagę, iż nie została wykazana istotna statystycznie wyższość neoNIVO-CT nad neoCT w pierwszorzędownym punkcie końcowym EFS w populacji z ekspresją PD-L1 1-49%. Zgodnie z przedstawionymi powyżej wynikami, wykazana IS różnica w populacji PD-L1 ≥ 1%, jest ściśle związana z wykazaną IS różnicą w populacji z PD-L1 ≥ 50%. W analizie populacji niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1, nie wykazano IS różnic w leczeniu chorych z płaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Dodatkowo, IS przewagę interwencji nad kontrolą wykazano jedynie w populacji azjatyckiej.

Całkowita odpowiedź patomorfologiczna (pCR)

Całkowitą odpowiedź patomorfologiczną zdefiniowano jako 0% żywych komórek nowotworowych w guzie pierwotnym i pobranych węzłach chłonnych na podstawie oceny BIPR (zaślepiiony niezależny przegląd patomorfologiczny). Wyniki przedstawione poniżej dotyczą populacji w stadium raka II-IIIa oraz PD-L1 ≥ 1% dotyczą mediany okresu obserwacji równej 29,5 miesiąca oraz minimalnym okresie obserwacji 21 miesięcy.

Zgodnie z danymi przedstawionymi w Assessment Report Opdivo stosowanie neoNIVO-CT w porównaniu do neoCT wiązało się z IS częstszym stwierdzeniem całkowitej odpowiedzi patomorfologicznej u pacjentów. Średnia różnica (MD) między grupami wyniosła 29,8% (95% CI: 19,0-40,7), p<0,05.

Tabela 17. Całkowita odpowiedź patomorfologiczna (pCR) neoNIVO-CT vs. neoCT (Assessment Report Opdivo)

neoNIVO-CT (N=81) [%] (95% CI)	neoCT (N=86) [%] (95% CI)	MD (95% CI)	p
32,1% (22,2-43,4)	2,3% (0,3-8,1)	29,8 (19,0-40,7)	<0,05

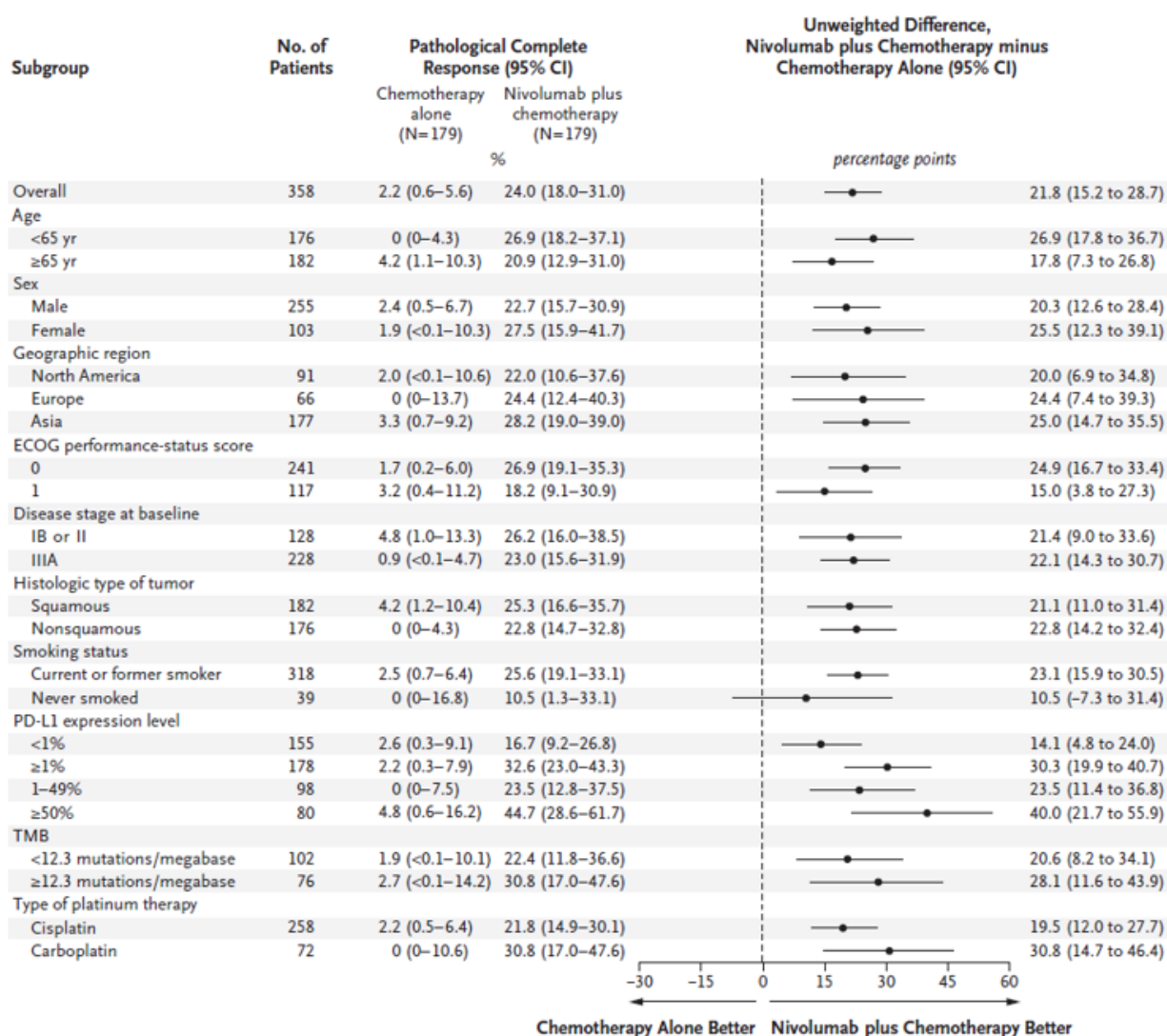
Poniżej w tabeli została przedstawiona częstość wystąpienia całkowitej odpowiedzi patomorfologicznej w obu ramionach.

Tabela 18. Częstość wystąpienia całkowitej odpowiedzi patomorfologicznej, neoNIVO-CT vs. neoCT

neoNIVO-CT (n/N) [%]	neoCT (n/N) [%]	OR (95% CI) (p)*	RD (95% CI) (p)*	NNT (95% CI)*
26/81 (32,1%)	2/86 (2,3%)	19,85 (4,53-87,03) p=0,001	0,30 (0,19-0,40) p=0,0001	4 (3-6)

*brak przedstawionego źródła obliczeń w AKL wnioskodawcy. Obliczenia zweryfikowane przez analityka Agencji

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w publikacji Fedro 2022 IS częściej stwierdzano całkowitą odpowiedź patomorfologiczną w ramieniu neoNIVO-CT vs. neoCT w każdej analizowanej subpopulacji, z wyjątkiem populacji, która nigdy nie paliła.



Rysunek 4. Odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią patomorfologiczną w analizowanych subpopulacjach chorych, neoNIVO-CT vs. neoCT (Forde 2022supp)

Duża odpowiedź patomorfologiczna (MPR)

Dużą odpowiedź patomorfologiczną (ang. major pathological response, MPR) zdefiniowano jako ≤10% żywych komórek nowotworowych w guzie pierwotnym i pobranych węzłach chłonnych na podstawie oceny BIPR (zaślepiiony niezależny przegląd patomorfologiczny).

Stosowanie neoNIVO-CT w porównaniu do neoCT wiązało się z IS częstszym stwierdzeniem dużej odpowiedzi patomorfologicznej u pacjentów. Średnia różnica (MD) między grupami wyniosła 39,3% (95% CI: 27,3-50,1),

$p < 0,05$. Poniżej przedstawione zostały wyniki dla subpopulacji z PD-L1 $\geq 1\%$ w stadium raka IB-IIIa (Assessment Report Opdivo) oraz wyniki dla wszystkich analizowanych subpopulacji (Forde 2022supp).

Tabela 19. Duża odpowiedź patomorfologiczna (MPR) neoNIVO-CT vs. neoCT (Assessment Report Opdivo)

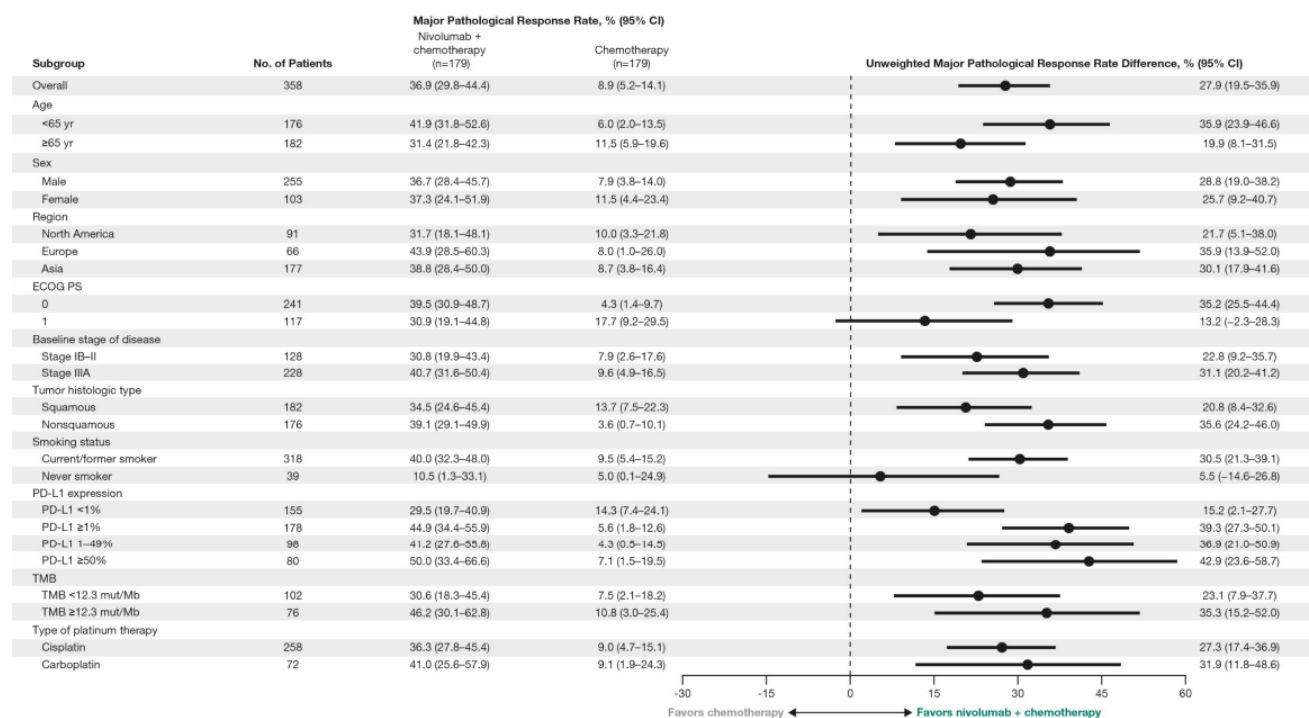
neoNIVO-CT (N=89) [%] (95% CI)	neoCT (N=89) [%] (95% CI)	MD (95% CI)	p
44,9% (34,4-55,9)	5,6 (1,8-12,6)	39,3 (27,3-50,1)	<0,05

Poniżej w tabeli została przedstawiona częstość wystąpienia dużej odpowiedzi patomorfologicznej w obu ramionach.

Tabela 20. Częstość wystąpienia całkowitej odpowiedzi patomorfologicznej, neoNIVO-CT vs. neoCT

neoNIVO-CT (n/N) [%]	neoCT (n/N) [%]	OR (95% CI) (p)*	RD (95% CI) (p)*	NNT (95% CI)*
40/89 (44,9%)	5/89 (5,6%)	13,71 (5,07-37,06) p=0,001	0,39 (0,28-0,51) p=0,0001	3 (2-4)

*brak przedstawionego źródła obliczeń w AKL wnioskodawcy. Obliczenia zweryfikowane przez analityka Agencji

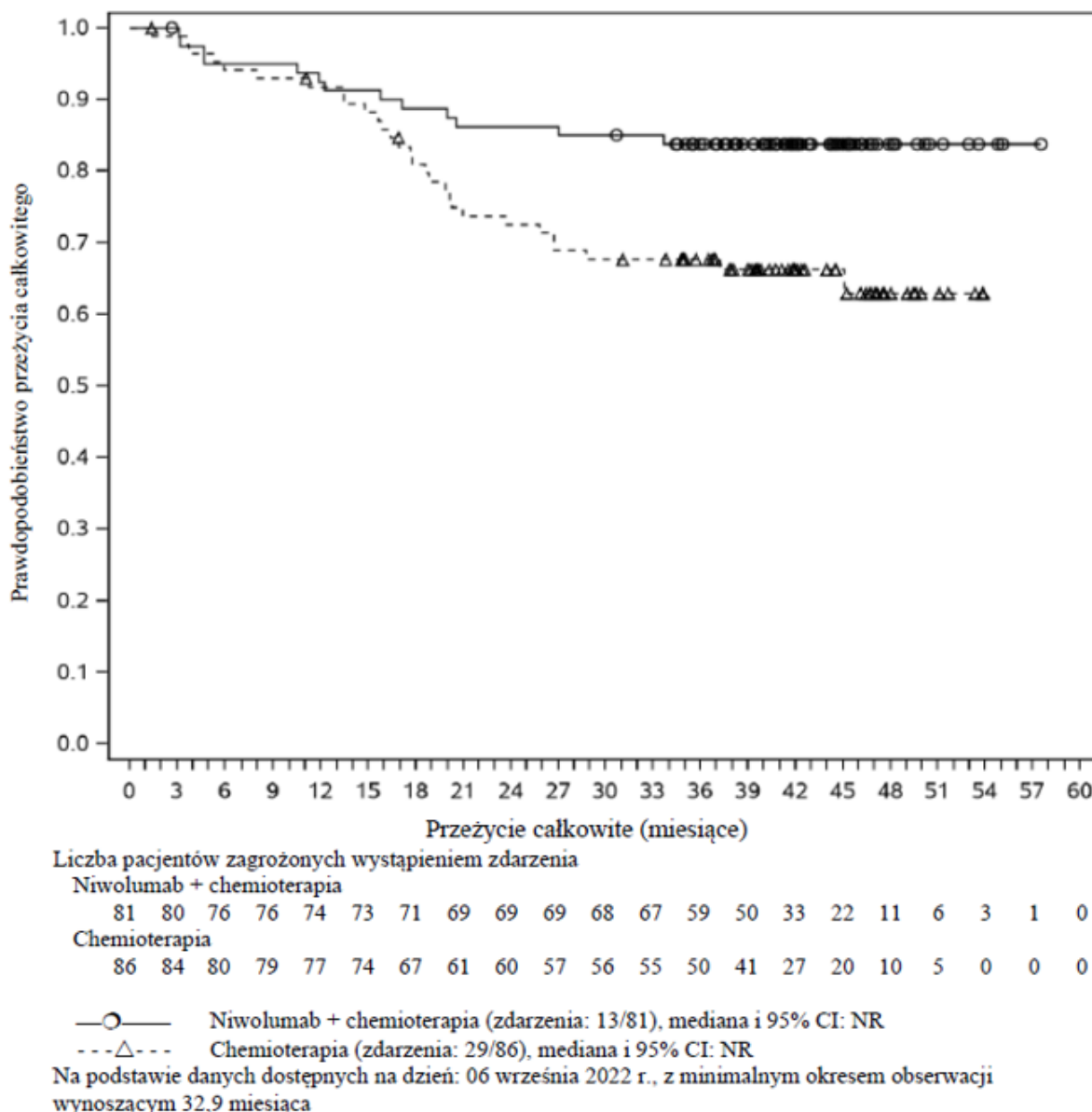


Rysunek 5. Duża odpowiedź patomorfologiczna w analizowanych subpopulacjach, neoNIVO-CT vs. neoCT (Forde 2022supp)

Przeżycie całkowite (OS)

Poniżej zostały przedstawione wyniki dla subpopulacji pacjentów z rakiem w stadium II-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$.

Mediana przeżycia całkowitego w obu ramionach badania nie została osiągnięta. Stwierdzono, iż ryzyko wystąpienia zgonu było IS niższe o 57% w grupie neoNIVO-CT w porównaniu do grupy neoCT, HR=0,43 (95% CI: 0,22-0,83), $p < 0,05$.



Rysunek 6. Przeżycie całkowite w subpopulacji w stadium II-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ neoNIVO-CT vs. neoCT (Assessment Report Opdivo)

Poniżej przedstawiono częstość zgonów stwierdzonych w obu ramionach badania.

Tabela 21. Częstość zgonów w subpopulacji z rakiem w stadium II-IIIa, z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, neoNIVO-CT vs. neoCT

neoNIVO-CT (n/N) [%]	neoCT (n/N) [%]	OR (95% CI) (p)*	RD (95% CI) (p)*	NNT (95% CI)*
13/81 (16%)	29/86 (29%)	0,38 (0,18-0,79) p=0,01	-0,18 (-0,30;-0,05) p=0,007	6 (4-21)

*brak przedstawionego źródła obliczeń w AKL wnioskodawcy. Obliczenia zweryfikowane przez analityka Agencji

Czas do zgonu lub przerzutów odległych (TTDM)

Poniżej przedstawiono wyniki dla subpopulacji pacjentów z rakiem w stadium II-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$.

Dla mediany czasu obserwacji równej 41,4 miesiąca ryzyko wystąpienia przerzutów odległych lub zgonu było

W rozdziale 5.1 AKL wnioskodawcy znajdują się wyniki dla wszystkich punktów końcowych dotyczące populacji niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1 oraz w populacji całkowitej badania – w stadium IB-IIIa. W rozdziale 5.1.3 AKL wnioskodawcy przedstawiono również wyniki eksploracyjnych punktów końcowych – obiektywnej odpowiedzi na leczenie, częściowej odpowiedzi na leczenie, wyniki dla punktów końcowych związanych z operacją, przeżycie wolne od zdarzeń po kolejnej linii leczenia oraz jakość życia. Wyniki przedstawione zostały dla populacji całkowitej badania. Dodatkowo w rozdziale 5.1.4 AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki dotyczące głębokości odpowiedzi patomorfologicznej, nawrotów po operacji, czasu do nawrotu lokoregionalnego, czasu do jakiegokolwiek progresji oraz wskaźników stanu zapalnego.

Porównanie pośrednie neoNIVO-CT vs. neoCRT (chemioradioterapia w neoadjuwancie), adjCT (chemioterapia w adjuwancie), S (operacja).

Wyniki porównania pośredniego zostały przedstawione na podstawie przeprowadzonej przez wnioskodawcę metaanalizy sieciowej BMS NMA, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]



[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]



4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównanie bezpośrednie neoNIVO-CT vs. neoCT

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa z badania CheckMate 816 dotyczyły populacji całkowitej, tj. nie wyróżniono wyników dla subpopulacji w stadium II-IIIa z ekspresją PD-L1 \geq 1%.

Dla porównania neoNIVO-CT z neoCT w analizie bezpieczeństwa stwierdzono IS różnice w częstości wystąpień zdarzeń niepożądanych łącznie, na korzyść neoNIVO-CT, OR=0,26 (95% CI: 0,07-0,95), p=0,04.

Tabela 22. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Zdarzenia niepożądane łącznie dla mediany czasu obserwacji 41,4 mies.

Zdarzenie niepożądane	neoNIVO-CT, N=176 (%)	neoCT, N=176 (%)	OR (95%CI) p	RD (95%CI) p
AE łącznie	165 (94)	173 (98)	0,26 (0,07-0,95) p=0,04	-0,05 (-0,09; -0,005) p=0,03
AE związane z leczeniem	147 (84)	159 (90)	0,54 (0,29-1,03) p=ns	-0,07 (-0,14; 0,00) p=ns
AE prow. do przerw. leczenia	18 (10)	20 (11)	0,89 (0,45-1,74) p=ns	-0,01 (-0,08; 0,05) p=ns
AE prowadzące do przerwania leczenia związane z leczeniem	18 (10)	17 (10)	1,07 (0,53-2,14) p=ns	0,01 (-0,06; 0,07) p=ns
Ciężkie AE	30 (17)	24 (14)	1,30 (0,73-2,33) p=ns	0,03 (-0,04; 0,11) p=ns
Ciężkie AE związane z leczeniem	21 (12)	18 (10)	1,19 (0,61-2,32) p=ns	0,02 (-0,05; 0,08) p=ns
AE związane z operacją*	67 (45)	66 (49)	0,85 (0,54-1,36) p=ns	-0,04 (-0,16; 0,08) p=ns
Zgony związane z leczeniem	0 (0)	3 (2)	0,14 (0,01-2,74) p=ns	-0,02 (-0,04; 0,00) p=ns

Analiza częstości wystąpień zdarzeń niepożądanych 3.-4. stopnia dla porównania neoNIVO-CT vs. neoCT nie wykazała IS różnic między ramionami badania.

Tabela 23. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Zdarzenia niepożądane łącznie 3-4 stopnia dla mediany czasu obserwacji 41,4 mies.

Zdarzenie niepożądane	neoNIVO-CT, N=176 (%)	neoCT, N=176 (%)	OR (95%CI) p	RD (95%CI) p
AE łącznie	76 (43)	79 (45)	0,93 (0,61-1,42) p=ns	-0,02 (-0,12; 0,09) p=ns
AE związane z leczeniem	63 (36)	67 (38)	0,91 (0,59-1,40) p=ns	-0,02 (-0,12; 0,08) p=ns
AE prow. do przerw. leczenia	10 (6)	7 (4)	1,45 (0,54-3,91) p=ns	0,02 (-0,03; 0,06) p=ns
AE prowadzące do przerywania leczenia związane z leczeniem	10 (6)	6 (3)	1,71 (0,61-4,80) p=ns	0,02 (-0,02; 0,07) p=ns
Ciężkie AE	19 (11)	17 (10)	1,13 (0,57-2,26) p=ns	0,01 (-0,05; 0,07) p=ns
Ciężkie AE związane z leczeniem	15 (8)	14 (8)	1,08 (0,50-2,31) p=ns	0,01 (-0,05; 0,06) p=ns
AE związane z operacją*	17 (11)	20 (15)	0,74 (0,37-1,48) p=ns	-0,03 (-0,11; 0,04) p=ns
Zgony związane z leczeniem	76 (43)	79 (45)	0,93 (0,61-1,42) p=ns	-0,02 (-0,12; 0,09) p=ns

Do najczęściej zgłaszanych poszczególnych zdarzeń niepożądanych w badaniu należały: nudności, anemia, zaparcia, zmniejszony apetyt, neutropenia oraz obniżona liczba neutrofilii. Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdziale 6.1 AKL wnioskodawcy.

Porównanie pośrednie neoNIVO-CT vs. neoCRT (chemioradioterapia w neoadjuwancie), adJCT (chemioterapia w adjuwancie), S (operacja).

--	--	--	--	--	--

--

--	--	--	--	--	--

--

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy odnaleziono 2 przeglądy systematyczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania inhibitorów immunologicznego punktu kontrolnego (ICIs) (w tym niwolumabu) w leczeniu przedoperacyjnym i okołooperacyjnym u pacjentów z NDRP. W ramach uzupełnienia, stanowiącego odpowiedź na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych, wnioskodawca opisał 2 kolejne badania wtórne. Charakterystyka, kluczowe wyniki i wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych zostały opisane w tabeli poniżej.

Tabela 26. Charakterystyka i wnioski z przeglądów systematycznych odnalezionych przez wnioskodawcę

Publikacja	NICE STA 2022	CADTH 2023a	Marinelli 2023	Olivares-Hernandes 2023
Cel	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa oraz kosztów stosowania niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego NDRP	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa oraz kosztów stosowania niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego NDRP.	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania neoadjuwantowej lub okołooperacyjnej ICI-PDC i PDC w leczeniu resekcyjnego NDRP.	Opis i ocena obecnych oraz przyszłych schematów leczenia NDRP z udziałem immunoterapii.
Populacja docelowa	Dorośli pacjenci z resekcyjnym nieprzerzutowym NDRP (stadium I-III)	Pacjenci w wieku ≥ 18 lat z operacyjnym NDRP (guz ≥ 4 cm lub przerzuty w węzłach chłonnych)	Pacjenci z resekcyjnym NDRP	Pacjenci z NDRP
Wyszukiwanie	Medline, Embase, CENTRAL, doniesienia konferencyjne z datą odcięcia 1 kwietnia 2022 r.	Medline, Embase, clinicaltrials.gov, WHO ICTRP, Health Canada's Clinical Trials Database, EU Clinical Trials Register, literatura szara z datą odcięcia 22 września 2022 r	MEDLINE, EMBASE, CENTRAL z datą odcięcia 11 czerwca 2023 r.; abstrakty z ASCO, ASCO Plenary Session, ESMO, ELCC, WCLC, AACR	PubMed, Cochrane, Science Direct, Embase, clinicaltrials.gov oraz doniesienia z konferencji ASCO i ESMO z datą odcięcia 30 czerwca 2022 r.
Metodyka włączania badań do przeglądu	Interwencyjne badania kliniczne (RCT i inne)	Opublikowane i nieopublikowane badania RCT fazy III	RCTs, brak ograniczeń odnośnie języka lub rodzaju publikacji	Badania kliniczne; nie włączano badań RWE z powodu niezbyt długiej praktyki stosowania immunoterapii w leczeniu NDRP w warunkach rzeczywistych.
Oceniane interwencje	neoNIVO-CT (co 3 tyg. przez 3 cykle, NIVO w dawce 360 mg); neoCT; neoCRT; operacja; adjCT	neoNIVO-CT (co 3 tyg. przez 3 cykle, NIVO w dawce 360 mg); neoCT; operacja; adjCT; adjCT + post-adjATEZO (u chorych z PD-L1 $\geq 50\%$), CRT + durwalumab, radioterapia	Inhibitory PD-(L)1 w skojarzeniu z PDC w terapii neoadjuwantowej lub okołooperacyjnej vs PDC naoadjuwantowa (co najmniej 1 cykl)	Immunoterapia
Liczba odnalezionych badań/ liczba pacjentów	CheckMate 816 oraz [nieudostępnione dane/dane poufne] badań włączonych do metaanalizy sieciowej	CheckMate 816 oraz 7 badań włączonych do metaanalizy sieciowej	6 badań, w tym CheckMate 816	23 publikacje, w tym badanie CheckMate 816

Punkty końcowe	radiologiczna odpowiedź na leczenie; patomorfologiczna odpowiedź na leczenie, OS, EFS (w tym PFS, RFS, DFS), HRQoL, punkty końcowe raportowane przez pacjenta	OS, EFS, HRQoL, pCR lub MPR, czas operacji, chirurgiczna resekcyjność guza, długość pobytu w szpitalu, zdarzenia niepożądane, zgony	Pierwszorządowe: odsetek operacji po leczeniu przedoperacyjnym, pCR, EFS (w badaniach z udziałem terapii okołoperacyjnej); Drugorzędowe: OS (w badaniach z udziałem terapii okołoperacyjnej), ZN związane z leczeniem łącznie i ≥ 3 stopnia; Eksploracyjne: EFS i OS we wszystkich badaniach	Brak
Wyniki	Wyniki badania CheckMate 816 zgodne z wynikami przedstawionymi w rozdz. 4.2.1.14.2.1.1. Wyniki metaanalizy sieciowej zaczerpnięte.	Wyniki badania CheckMate 816 zgodne z wynikami przedstawionymi w rozdz. 4.2.1.1. Wyniki metaanalizy sieciowej zaczerpnięte.	Wyniki badania CheckMate 816 (neoNIVO-CT vs neoCT): pCR: OR=13,83 [95% CI: 4,85-39,48], $p < 0,05$ % resekcji: OR=1,62 [95%CI: 0,96-2,72], $p = ns$ % resekcji w stadium III : OR=1,91 [95% CI: 1,01-3,62], p	Wyniki badania CheckMate 816 (neoNIVO-CT vs neoCT): EFS: 31,6 mies. vs 20,8 mies. pCR: 24,0% vs 2,2%
Wnioski	Wykazano skuteczność i bezpieczeństwo neoNIVO-CT w analizowanym wskazaniu. Wyniki metaanalizy sieciowej należy interpretować ostrożnie z uwagi na ograniczenia.	Na podstawie badania CheckMate 816 wykazano przewagę neoNIVO-CT vs neoCT, jednak komparatorem w badaniu CheckMate 816 nie była opcja aktualnie stosowana w Kanadzie. Wyniki metaanalizy sieciowej również wskazują na przewagę neoNIVO-CT względem komparatorów, przy czym należy wziąć pod uwagę znaczne ograniczenia przeprowadzonej metaanalizy.	Dodanie inhibitora PD-(L)1 do chemioterapii neoadjuwantowej spowodowało wyższą skuteczność operacji oraz wyższy odsetek pCR, EFS i OS. Uzyskane wyniki uzasadniają rutynowe stosowanie immunochemioterapii w leczeniu przedi okołoperacyjnym u chorych z NDRP w stadium II-IIIB, z wyjątkiem pacjentów z mutacją w genie ALK i EGFR. Potrzebne są dalsze dowody dla stadium IIIB oraz wyższy stopień dojrzałości danych dla OS	Optymalne leczenie NDRP nie jest możliwe bez immunoterapii. Na etapie leczenia neoadjuwantowego standardem postępowania jest obecnie leczenie neoNIVO-CT.

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

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa wnioskodawca przeszukał strony URPL, WHO, FDA oraz ChPL. Najważniejsze informacje odnalezione w dokumentach zostały przedstawione poniżej.

Na stronie URPL do dnia 07.03.2024 r. na stronie URPL odnaleziono dokument EMA z 2023 roku dotyczący raportowanych zdarzeń niepożądanych podczas stosowania niwolumabu w monoterapii, w skojarzeniu z ipilimumabem, w skojarzeniu z chemioterapią oraz w skojarzeniu z kabozatynibem. Jako często raportowane zdarzenia niepożądane w trakcie stosowania niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią opisano zdarzenia związane z miejscem podania (włączając zespół uwalniania cytokinin) oraz nadwrażliwość.

Dnia 07.03.2024 r. przeprowadzono przeszukiwanie stron WHO, FDA, EMA pod kątem baz danych raportowanych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem niwolumabu.

WHO

W bazach danych VigiBase odnaleziono następujące informacje:

- Po zastosowaniu niwolumabu zareportowano 75 268 wystąpień zdarzeń niepożądanych, a najczęściej raportowano epizody należące do grup: „zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania” (16%), „zaburzenia żołądkowo-jelitowe” (10%), „urazy, zatrucia i powikłania proceduralne” (8%), oraz „nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)” (8%).

FDA

Na stronie FDA odnaleziono informacje o 35 651 zidentyfikowanych przez FAERS (FDA Adverse Event Reporting System) zdarzeniach niepożądanych dotyczących bezpieczeństwa stosowania niwolumabu, związanych ze śmiercią (19%), progresją choroby (11%), problemy z użyciem produktu (6%), zastosowanie pozarejestrycyjne (6%), biegunka (4%).

EMA

Na stronie EudraVigilance odnaleziono informacje o częstości raportowanych zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu niwolumabu. Raportowano 36 675 wystąpień zdarzeń niepożądanych, a najczęściej raportowano epizody należące do grup: „zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania” (22,8%), „nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)” (21,9%), „zaburzenia układu oddechowego, kłatki piersiowej i śródpiersia” (17,8%) oraz „zaburzenia żołądkowo-jelitowe” (17,2%).

ChPL

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego

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. Po podaniu produktu OPDIVO w skojarzeniu z kabozatynibem działania niepożądane pochodzenia immunologicznego występowały z podobną częstością jak po podaniu niwolumabu w monoterapii. Z tego powodu, poniższe wytyczne dotyczące działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego odnoszą się do OPDIVO stosowanego w skojarzeniu, z wyjątkiem, gdy zaznaczono inaczej. Większość działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego uległa poprawie lub ustąpiła po rozpoczęciu odpowiedniego leczenia doraźnego, w tym po podaniu kortykosteroidów lub modyfikacji leczenia (patrz punkt ChPL 4.2). Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące więcej niż jednego układu organizmu mogą wystąpić jednocześnie.

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 lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem 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 lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem, w przypadku nawracania poważnego działania niepożądanego związanego z układem immunologicznym lub w przypadku wystąpienia zagrażającego życiu działania niepożądanego związanego z układem immunologicznym.

Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego

Podczas monoterapii niwolumabem lub leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano ciężkie zapalenie płuc lub chorobę śródmiąższową płuc, w tym także przypadki śmiertelne. Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia płuc, takich jak: zmiany radiologiczne (np. ogniska zaciemnienia typu matowej szyby, nacieki płamkowe), duszność i niedotlenienie. Należy wykluczyć pochodzenie zakaźne i zaburzenia wynikające z choroby podstawowej.

W przypadku wystąpienia zapalenia płuc stopnia 3. lub 4. niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi zostać trwale odstawiony i należy rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 2 do 4 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu.

W przypadku wystąpienia zapalenia płuc stopnia 2. (objawowego) należy wstrzymać stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów, dawkę kortykosteroidów należy zwiększyć do dawki równoważnej 2 do 4 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu, a niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi być trwale odstawiony.

Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego

Podczas monoterapii niwolumabem lub leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano ciężką biegunkę lub zapalenie jelita grubego (patrz punkt 4.8). Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia biegunki oraz dodatkowych objawów zapalenia jelita grubego, takich jak: ból brzucha i obecność śluzu lub krwi w stolcu. Opisywano przypadki zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) lub reaktywacji wirusa u pacjentów z opornym na kortykosteroidy zapaleniem jelita grubego. Należy wykluczyć pochodzenie zakaźne oraz inne przyczyny biegunki, z tego powodu należy wykonać odpowiednie badania laboratoryjne oraz badania dodatkowe. W przypadku potwierdzenia rozpoznania opornego na leczenie kortykosteroidami zapalenia jelita grubego pochodzenia immunologicznego należy rozważyć dodanie innego leku immunosupresyjnego do leczenia kortykosteroidami lub zastąpienie leczenia kortykosteroidami inną terapią.

W przypadku wystąpienia biegunki lub zapalenia jelita grubego stopnia 4. niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi być trwale odstawiony i należy rozpocząć stosowanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu.

Należy wstrzymać stosowanie niwolumabu w monoterapii w przypadku wystąpienia biegunki lub zapalenia jelita grubego stopnia 3. i rozpocząć stosowanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po wystąpieniu poprawy można ponownie rozpocząć podawanie niwolumabu w monoterapii po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów, niwolumab w monoterapii musi być trwale odstawiony. Biegunka lub zapalenie jelita grubego stopnia 3. obserwowane po podaniu niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem wymagają trwałego odstawienia leczenia i rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu.

W przypadku biegunki lub zapalenia jelita grubego stopnia 2. należy wstrzymać stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem. Jeżeli zaburzenia te utrzymują się, należy zastosować kortykosteroidy w dawce równoważnej 0,5 do 1 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po wystąpieniu poprawy można ponownie

rozpocząć podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów, jeśli jest to wskazane. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów ich dawkę należy zwiększyć do dawki równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu a niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi być trwale odstawiony.

Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego

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

W przypadku wystąpienia zwiększenia aktywności aminotransferaz lub stężenia bilirubiny całkowitej stopnia 3. lub 4. należy trwale odstawić niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu.

W przypadku wystąpienia zwiększenia aktywności aminotransferaz lub stężenia bilirubiny całkowitej stopnia 2. należy wstrzymać stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem. Jeżeli zaburzenia te utrzymują się, należy zastosować kortykosteroidy w dawce równoważnej 0,5 do 1 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po wystąpieniu poprawy można ponownie rozpocząć podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów, jeśli jest to wskazane. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów ich dawkę należy zwiększyć do dawki równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu, a niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi być trwale odstawiony.

Zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego

Podczas monoterapii niwolumabem lub leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano ciężkie zapalenie nerek i zaburzenie czynności nerek (patrz punkt 4.8). Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia nerek lub zaburzenia czynności nerek. U większości pacjentów występuje bezobjawowe zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy. Należy wykluczyć etiologie związane z chorobą podstawową.

W przypadku zwiększenia stężenia kreatyniny stopnia 4. niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi być trwale odstawiony i należy rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu.

W przypadku zwiększenia stężenia kreatyniny stopnia 2. lub 3. należy przerwać stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 0,5 do 1 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów ich dawkę należy zwiększyć do dawki równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu a niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi być trwale odstawiony.

Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego

Podczas monoterapii niwolumabem lub leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano ciężkie endokrynopatie, w tym niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, niewydolność nadnerczy (w tym wtórna niewydolność kory nadnerczy), zapalenie przysadki (w tym niedoczynność przysadki), cukrzycę i cukrzycową kwasice ketonową.

Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych endokrynopatii i hiperglikemii, a także zmian czynności tarczycy (na początku leczenia, okresowo w trakcie leczenia, i kiedy jest to wskazane na podstawie oceny klinicznej). U pacjentów mogą występować: zmęczenie, bóle głowy, zmiany stanu psychicznego, ból brzucha, zaburzenie pracy jelit oraz obniżone ciśnienie lub objawy niespecyficzne mogące przypominać inne przyczyny, jak na przykład przerzuty do mózgu lub objawy choroby podstawowej. Objawy przedmiotowe i podmiotowe endokrynopatii należy uznać za związane z układem immunologicznym, chyba że określona zostanie inna przyczyna.

W przypadku objawowej niedoczynności tarczycy należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i w razie potrzeby rozpocząć terapię zastępczą hormonami tarczycy. W przypadku objawowej nadczynności tarczycy należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i w razie potrzeby rozpocząć podawanie leków hamujących czynność tarczycy. W przypadku podejrzenia ostrego stanu zapalnego tarczycy należy również rozważyć zastosowanie kortykosteroidów

w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów, jeżeli jest to wskazane. Należy nadal monitorować czynność tarczycy w celu zapewnienia odpowiedniego stosowania hormonalnej terapii zastępczej. Należy trwale odstawić niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w przypadku zagrażającej życiu nadczynności lub niedoczynności tarczycy.

W przypadku objawowej niewydolności nadnerczy stopnia 2. należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i w razie potrzeby rozpocząć fizjologiczną kortykosteroidową terapię zastępczą. Należy trwale odstawić niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w przypadku ciężkiej (stopień 3.) lub zagrażającej życiu (stopień 4.) niewydolności nadnerczy. Należy nadal monitorować czynność nadnerczy i stężenie hormonów w celu zapewnienia odpowiedniego stosowania kortykosteroidowej terapii zastępczej.

W przypadku objawowego zapalenia przysadki stopnia 2. lub 3. należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i w razie potrzeby rozpocząć hormonalną terapię zastępczą. W przypadku podejrzenia ostrego stanu zapalnego przysadki należy również rozważyć zastosowanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów, jeżeli jest to wskazane. Należy trwale odstawić niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w przypadku zagrażającemu życiu (stopień 4.) zapaleniu przysadki. Należy nadal monitorować czynność przysadki i stężenie hormonów w celu zapewnienia odpowiedniego stosowania hormonalnej terapii zastępczej.

W przypadku objawowej cukrzycy należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i w razie potrzeby rozpocząć insulinoterapię. Należy nadal monitorować stężenie glukozy we krwi w celu zapewnienia odpowiedniego stosowania insulinoterapii. Należy trwale odstawić niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w przypadku zagrażającej życiu cukrzycy.

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące skóry

Podczas leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem, a rzadziej w przypadku stosowania niwolumabu w monoterapii, obserwowano ciężką wysypkę. W przypadku wysypki stopnia 3. należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem, a w przypadku wysypki stopnia 4. trwale przerwać. Ciężką wysypkę należy leczyć dużymi dawkami kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu.

Obserwowano rzadkie przypadki SJS i TEN, niektóre z przebiegiem śmiertelnym. Jeśli wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe SJS lub TEN, należy przerwać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem, a pacjenta skierować do specjalistycznego ośrodka w celu oceny i leczenia. Jeśli podczas stosowania niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem u pacjenta rozwinie się SJS lub TEN, zaleca się trwale przerwanie leczenia.

U pacjentów, u których wystąpiły ciężkie lub zagrażające życiu skórne działania niepożądane w czasie wcześniejszego leczenia innymi środkami przeciwnowotworowymi stymulującymi układ immunologiczny należy zachować ostrożność w przypadku rozważania stosowania niwolumabu.

Inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego

W badaniach klinicznych zgłaszano następujące działania niepożądane pochodzenia immunologicznego u mniej niż 1% pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem, w różnych dawkach z powodu różnych rodzajów nowotworów: zapalenie trzustki, zapalenie błony naczyniowej oka, demielinizację, neuropatię autoimmunologiczną (w tym niedowład nerwu twarzonego i odwodzącego), zespół Guillaina-Barrégo, miastenię rzekomoporażną (ang. myasthenia gravis), zespół miasteniczny, aseptyczne zapalenie opon mózgowych, zapalenie mózgu, zapalenie żołądka, sarkoidozę, zapalenie dwunastnicy, zapalenie mięśni, zapalenie mięśnia sercowego i rabdmiolizę. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki zespołu Vogta-Koyanagi-Harady, niedoczynności przytarczyc i niezakaźnego zapalenia pęcherza moczowego.

W przypadku podejrzenia działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego należy przeprowadzić dokładną ocenę w celu potwierdzenia przyczyny lub wykluczenia innych powodów. W zależności od stopnia nasilenia działania niepożądanego należy rozważyć wstrzymanie stosowania niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i podanie kortykosteroidów. Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. Niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi być trwale odstawiony w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek poważnego działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego,

które wystąpi ponownie, a także w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek zagrażającego życiu działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego.

Po podaniu niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano przypadki toksyczności mięśniowej (zapalenie mięśni, zapalenie mięśnia sercowego i rabdomioliza), niektóre z przebiegiem śmiertelnym. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe toksyczności mięśniowej, należy zastosować ściśle monitorowanie, a pacjenta skierować natychmiast do specjalisty w celu oceny i leczenia. Biorąc pod uwagę stopień nasilenia toksyczności mięśniowej należy wstrzymać lub odstawić podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem oraz zastosować odpowiednie leczenie.

Rozpoznanie zapalenia mięśnia sercowego wymaga bardzo dokładnego wywiadu. Pacjentów z objawami sercowymi lub sercowo-płucnymi należy ocenić w kierunku możliwego zapalenia mięśnia sercowego. Jeśli podejrzewa się zapalenie mięśnia sercowego, zaleca się natychmiastowe rozpoczęcie podawania dużych dawek kortykosteroidów (prednizon 1 do 2 mg/kg mc. na dobę lub metyloprednizolon 1 do 2 mg/kg mc. na dobę) i niezwłoczne skonsultowanie się z kardiologiem w celu przeprowadzenia diagnostyki zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi. Po ustaleniu rozpoznania zapalenia mięśnia sercowego podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem należy wstrzymać lub trwale odstawić.

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów leczonych inhibitorami PD-1 notowano przypadki odrzucenia przeszczepionego narządu litego. Leczenie niwolumabem może zwiększać ryzyko odrzucenia przeszczepionego narządu litego u biorców. U tych pacjentów należy rozważyć korzyści z leczenia niwolumabem i ryzyko odrzucenia przeszczepionego narządu.

Podczas stosowania niwolumabu w monoterapii oraz w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano występowanie limfohistiocytozy hemofagocytarnej (HLH). Należy zachować ostrożność podczas podawania niwolumabu w monoterapii albo w skojarzeniu z ipilimumabem. W razie potwierdzenia HLH, należy przerwać podawanie niwolumabu w monoterapii albo w skojarzeniu z ipilimumabem i rozpocząć leczenie HLH.

Reakcje na wlew

W badaniach klinicznych niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem zgłaszano ciężkie reakcje na wlew. W przypadku ciężkiej lub zagrażającej życiu reakcji na wlew należy przerwać wlew niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem oraz zastosować odpowiednie leczenie. Pacjenci z łagodną lub umiarkowaną reakcją na wlew mogą otrzymywać niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem pod ścisłą kontrolą i użyciem premedykacji zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi zapobiegania reakcjom na wlew.

Leczenie neoadjuwantowe NDRP

Pacjenci z wyjściowym stanem sprawności ≥ 2 , czynną chorobą autoimmunologiczną, objawową śródmiąższową chorobą płuc, chorobami wymagającymi immunosupresji układowej, nieoperacyjną lub przerzutową chorobą nowotworową, którzy otrzymywali wcześniej leczenie przeciwnowotworowe z powodu operacyjnej choroby nowotworowej lub u których stwierdzono mutacje w genie EGFR lub translokacje w genie ALK, byli wykluczeni z głównego badania klinicznego dotyczącego leczenia nieadjuwantowego operacyjnego NDRP. Z powodu braku danych, niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią należy stosować w tej grupie pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści i ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta.

Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią

Bardzo często (≥ 1 na 10 przypadków): neutropenia, niedokrwistość, leukopenia, limfocytopenia, małopłytkowość, zmniejszenie łaknienia, hypoalbuminemia, hiperglikemia, hipoglikemia, neuropatia obwodowa, kaszel, biegunka, zapalenie jamy ustnej, wymioty, nudności, ból brzucha, zaparcie, wysypka, bóle mięśniowo-szkieletowe, uczucie zmęczenia, gorączka, obrzęk (w tym obrzęk obwodowy), hipokalcemia, zwiększenie aktywności aminotransferaz, hiponatremia, zwiększenie aktywności amylazy, hipomagnezemia, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, hipokaliemia, zwiększenie stężenia kreatyniny, zwiększenie aktywności lipazy, hiperkaliemia, zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej.

Często (≥ 1 na 100 przypadków): zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, gorączka neutropeniczna, nadwrażliwość, reakcja związana z wlewem dożylnym (w tym zespół uwalniania cytokin), niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, hipofosfatemia, parestezja, zawroty głowy, ból głowy, suche oko, niewyraźne widzenie, tachykardia, migotanie przedsionków, zakrzepica, nadciśnienie, zapalenie naczyń, zapalenie płuc, duszność, zapalenie jelita grubego, suchość w ustach, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, świąd, hiperpigmentacja skóry, łysienie, sucha skóra, rumień, ból stawów, osłabienie mięśni, niewydolność nerek, złe samopoczucie, hipernatremia, hiperkalcemia, hipermagnezemia.

4.3. Komentarz Agencji

W ramach AKL wnioskodawcy przeprowadzono porównanie stosowania leczenia skojarzonego niwolumabem z chemioterapią w ramach terapii neoadjuwantowej do leczenia neoadjuwantowego chemioterapią, leczenia neoadjuwantowego chemioradioterapią, zastosowania wyłącznie resekcji guza oraz do zastosowania operacji a następnie leczenia adjuwantowego chemioterapią.

Porównanie z chemioterapią stosowaną w neoadjuwancie przedstawiono na podstawie wyników badania CheckMate 816. Porównanie z pozostałymi 3 komparatorami przedstawiono na podstawie wyników przeprowadzonej przez wnioskodawcę metaanalizy sieciowej BMS NMA.

Wyniki analizy klinicznej u pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ oraz w stadium raka II-IIIa wskazują na wydłużenie czasu przeżycia wolnego od zdarzeń, wyższą częstość całkowitej odpowiedzi patomorfologicznej, wyższą częstość dużej odpowiedzi patomorfologicznej oraz (pomimo nieosiągnięcia mediany w obu ramionach) czasu przeżycia w populacji stosującej neoNIVO-CT w porównaniu do neoCT.

Należy zwrócić uwagę, iż nie została wykazana istotna statystycznie wyższość neoNIVO-CT nad neoCT w pierwszorzędnym punkcie końcowym EFS w populacji z ekspresją PD-L1 na poziomie 1-49%. Wykazana IS różnica w populacji PD-L1 $\geq 1\%$, jest ściśle związana z wykazaną IS różnicą w populacji z PD-L1 $\geq 50\%$. Jednocześnie, dla analizy populacji niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1, nie wykazano IS różnic w leczeniu chorych z płaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Dodatkowo, IS przewagę interwencji nad grupą kontrolną niezależnie od ekspresji PD-L1, wykazano jedynie w populacji azjatyckiej.

W ramach porównania pośredniego wykazano, iż stosowanie neoNIVO-CT wiąże się z IS wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od zdarzeń w porównaniu do wszystkich komparatorów; wyższą częstością całkowitej odpowiedzi patomorfologicznej w porównaniu do neoCRT oraz wydłużeniem czasu przeżycia w porównaniu do wszystkich komparatorów. Wnioskowanie o skuteczności neoNIVO-CT nad komparatorami w wykonanym porównaniu pośrednim jest obarczona szeregiem ograniczeń, takich jak:

- wykonanie porównania na populacji całkowitej, bez wykonanej stratyfikacji populacji na ekspresję PD-L1;
- różnice w klasyfikacjach TNM w badaniach, związanych z czasem przeprowadzania badań włączonych do porównania pośredniego (lata 2009-2015 r.);
- niska lub umiarkowana jakość badań.

Analiza bezpieczeństwa wykazała porównywalne ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związane ze stosowaniem neoNIVO-CT w porównaniu do neoCT. IS częściej stwierdzano działania niepożądane ogółem w grupie stosującej neoCT.

Największymi ograniczeniami AKL wnioskodawcy była struktura populacyjna pacjentów włączonych do badania rejestracyjnego oraz

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel

Celem analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy była „ocena kosztów-efektywności i kosztów-żyteczności stosowania niwolumabu (Opdivo) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu (tj. w stadium II-IIIa wg 7. edycji klasyfikacji TNM) u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$ ”.

Porównywane interwencje

Ocenianą interwencją jest niwolumab w dawce 360 mg w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny co 3 tygodnie przez 3 cykle.

Jako komparatory w AE wnioskodawcy uwzględniono:

- neoadjuwantową chemioterapię (neoCT);
- neoadjuwantową chemioradioterapię (neoCRT);
- samą operację (S);
- adjuwantową chemioterapię (adjCT).

Technika analityczna

Jako technikę analityczną w AE wnioskodawcy wykorzystano:

- analizę kosztów użyteczności (ang. *cost-utility analysis*, CUA);
- analizę kosztów efektywności (ang. *cost-effectiveness analysis*, CEA).

Perspektywy analiz

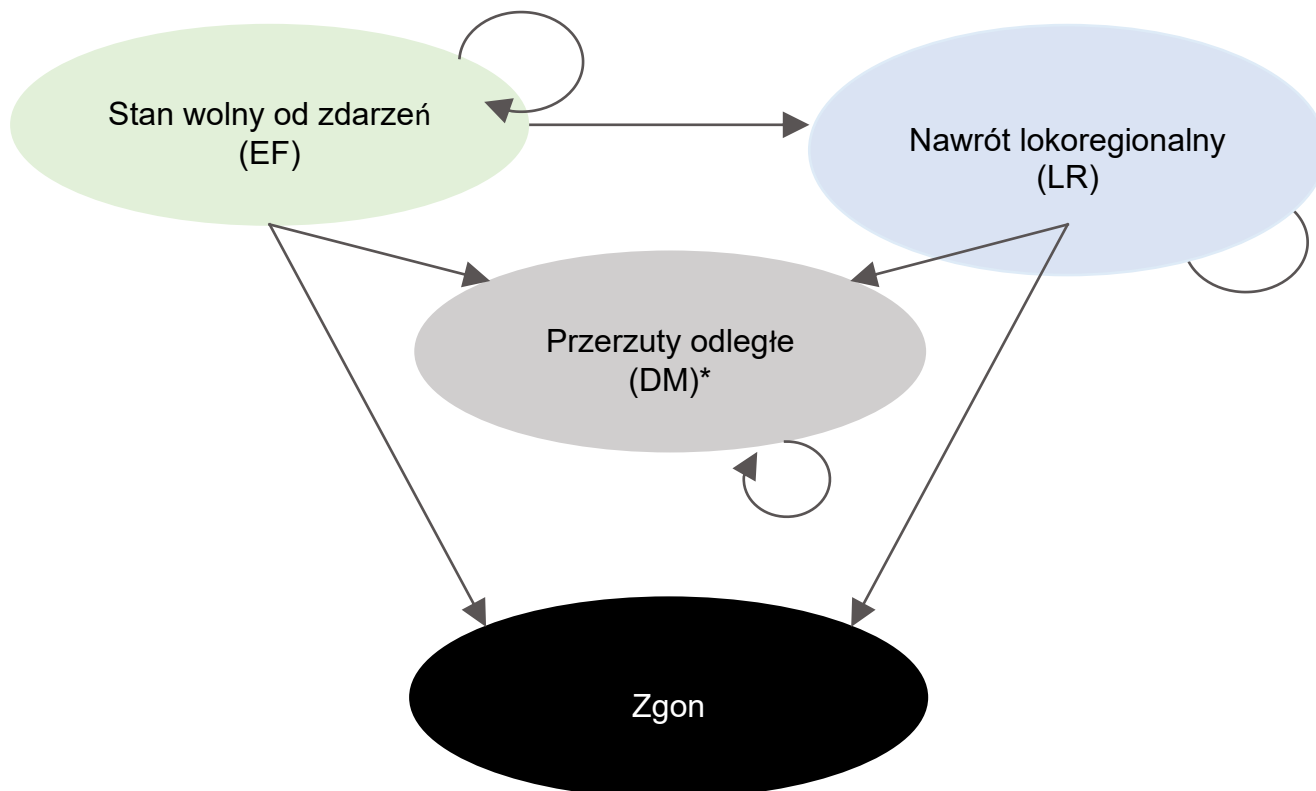
Wnioskodawca AE przeprowadził z perspektywy płatnika publicznego: Narodowy Fundusz Medyczny (NFZ). Perspektywa wspólna jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego. Jako uzasadnienie takiego podejścia wskazano: „chory nie ponosi kosztów leczenia, w tym kosztu zakupu leków i ich podania, jak również monitorowania leczenia i choroby (wnioskowane finansowanie niwolumabu w ramach programu lekowego, pozostałe substancje czynne finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach katalogu C. Leki stosowane w ramach chemioterapii; Obwieszczenie MZ).”

Opis modelu

W AE wnioskodawcy wykorzystano model globalny, który został zaadaptowany do warunków polskich w następującym zakresie: „Adaptacja modelu do warunków polskich objęła dane dotyczące zużycia zasobów (badanie ankietowe), kosztów jednostkowych terapii, kosztów podania leków, kosztów monitorowania leczenia i choroby, kosztów kolejnych etapów terapii, kosztów leczenia działań niepożądanych (dane Wnioskodawcy, Obwieszczenie MZ, Zarządzenia i Komunikaty NFZ). W modelu zastosowano polskie tablice trwania życia (GUS 2023) oraz polskie normy użyteczności (Golicki 2010, Golicki 2015). Dla stanu DM w niniejszym modelu zastosowano zdyskontowane wyniki zdrowotne i koszty pochodzące z raportu dla NIVO-IPI-CT w leczeniu przerzutowego NDRP (Zlecenie BIP Agencji nr: 39/2021, OT.4231.5.2021).”

Zastosowano kohortowy model Markowa, w którym uwzględniono 4 stany zdrowia, który został zaimplementowany w programie Microsoft Excel. Poniżej przedstawiono schemat blokowy modelu. Wiek wejściowy pacjenta do modelu wynosi 64 lata. W modelu uwzględniono dożywni horyzont czasowy, który w związku z wiekiem pacjentów, wynosi 35 lat. Jako uzasadnienie wskazano iż: „[redacted]”. Długość pojedynczego cyklu w modelu wynosi 21 dni

(3 tygodnie). W modelu zastosowano korektę połowy cyklu dla uwzględnionych kosztów i efektów (z wyjątkiem kosztów nabycia leku i kosztów podania w terapii neoadjuwantowej i adjuwantowej - jako uzasadnienie wskazano, iż pacjenci otrzymają leczenie na początku każdego cyklu w modelu). Parametry charakterystyki wyjściowej pacjentów przyjęto na podstawie danych dla pacjentów w stadium II-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ z badania CheckMate 816.



Rysunek 19. Schemat modelu Markowa z 4 stanami zdrowia wykorzystanego w AE wnioskodawcy. (*w przypadku pacjentów w stanie DM zastosowano jednorazowy koszt, LYG i QALY pochodzące z innego wniosku HTA dotyczącego I linii leczenia przerzutowego NDRP [Komentarz analityka Agencji: OT.4231.5.2021 „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)”. Przejście ze stanu DM do zgonu jest domyślnie wychwycone w ramach jednorazowego: kosztu, LYG i QALY i nie jest wyraźnie śledzone w modelu)

„Model zawiera 4 stany zdrowia: wolny od zdarzeń (ang. *event-free*, EF), nawrót lokoregionalny (ang. *locoregional recurrence*, LR), przerzuty odległe (ang. *distant metastasis*, DM) i zgon. Wszyscy pacjenci są włączani do modelu w stanie EF, w którym mogą doświadczyć jednej z dwóch rodzajów progresji: LR lub DM. Ponadto, pacjenci w stanie EF mogą również przejść bezpośrednio do stanu zgonu. Pacjenci w stanie LR mogą doświadczać dalszej progresji i przejść do stanu DM lub umrzeć. (...) Pacjenci we wszystkich stanach zdrowia z wyjątkiem DM podlegają prawdopodobieństwu zgonu w każdym cyklu.”

Poszczególne stany zdrowia zostały zdefiniowane zgodnie z PK z badania CheckMate 816 oraz zgodnie z aktualną wiedzą medyczną na temat przedmiotowej choroby. „Koszty przypisano do każdego stanu zdrowia, a użyteczności zastosowano w zależności od stanu, w jakim znajdują się pacjenci.”

W modelu uwzględniono możliwość wyleczenia pacjenta – jako uzasadnienie wskazano: dostępne dane kliniczne, uwzględnienie tego założenia w raporcie NICE oraz opinię ekspertów klinicznych. „Grupa pacjentów kwalifikujących się do rozpoczęcia procesu wyleczenia obejmuje chorych w stanie EF, którzy nie doświadczyli jeszcze progresji. (...) Takie same parametry wyleczenia zastosowano do każdej terapii rozważanej w modelu, ale rzeczywisty odsetek wyleczonych będzie zróżnicowany w zależności od leczenia, ponieważ:

- odsetek wyleczeń jest stosowany wobec pacjentów będących obecnie w EF;
- EF jest zróżnicowane w zależności od terapii”.

„W Polsce przyjęto taki sam koszt torakotomii i operacji minimalnie inwazyjnej (jako średnia z grup JGP D01 i D02, (...)), w związku z czym odsetek chorych operowanych za pomocą torakotomii (neoNIVO-CT: 70,5%,

komparatory: 78,5%) i operacji minimalnie inwazyjnej (neoNIVO-CT: 29,5%, komparatory: 21,5%) przedstawiony w modelu na podstawie badania *Spicer 2021*, nie ma wpływu na wyniki.”

W podstawowej wersji AE wnioskodawcy założyono, iż zgodnie z treścią wnioskowanego PL, pacjenci po zastosowaniu neoNIVO-CT, nie mogą na dalszych etapach leczenia otrzymać terapii immunosupresyjnej.

Odsetek pacjentów stosujących leczenie adjuwantowe, po wcześniejszej terapii neoadjuwantowej oraz rodzaje i udziały chemioterapii stosowane przez pacjentów, ustalono na podstawie opinii ekspertów. W ramach analizy wrażliwości testowano wartości z badania CheckMate 816. Dla chemioterapii przyjęto takie samo dawkowanie w ramach terapii neoadjuwantowej i adjuwantowej

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Porównanie neoNIVO-CT vs neoCT

Prawdopodobieństwa przejść wykorzystane w modelu są obliczane na podstawie danych z badania CheckMate 816, z wyjątkiem prawdopodobieństw przejść ze stanu LR – wykorzystano dane literaturowe [badanie LuCaBIS (Chouaid 2018), brak tych danych w badaniu CheckMate 816]. Szczegółowe źródła przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27. Podsumowanie danych wejściowych w zakresie skuteczności.

Przejścia		Źródło dla analizy podstawowej
Od	Do	
EF	LR	Badanie CheckMate-816, IA2, stadium II-IIIa i PD-L1 $\geq 1\%$ (TTLR)
	DM	Badanie CheckMate-816, IA2, stadium II-IIIa i PD-L1 $\geq 1\%$ (czas do dowolnej progresji minus TTLR)
	Zgon	Badanie CheckMate-816, IA2, stadium II-IIIa i PD-L1 $\geq 1\%$ (czas do zgonu); połączone (z dwóch ramion w badaniu CheckMate-816) oszacowanie umieralności dla wszystkich pacjentów w stanie EF
LR	DM	Oszacowania na podstawie danych z badania Chouaid 2018 i opinii ekspertów
	Zgon	Badanie CheckMate-816, IA2, stadium II-IIIa i PD-L1 $\geq 1\%$; analiza ryzyka zgonu u pacjentów, u których wystąpił nawrót LR, dane połączone dla obu ramion
DM	Zgon	Jednorazowe LY i QALY obliczone na podstawie wcześniejszych wniosków HTA

W związku z brakiem danych klinicznych dla całego uwzględnionego w AE horyzontu czasowego, konieczne było ich modelowanie za pomocą odpowiednich rozkładów parametrycznych, które zostały wybrane dla poszczególnych paramentów na podstawie kryteriów informacyjnych (AIC = Kryterium Informacyjne Akaikego; BIC = Bayesowskie Kryterium Informacyjne) oraz analizy klinicznej – przebieg choroby w danym stanie zdrowotnym zgodny z aktualną wiedzą medyczną.

Porównanie neoNIVO-CT vs. neoCRT/ adjCT/ S

Parametry kliniczne dla komparatorów, które nie były stosowane w badaniu CheckMate-816 (neoCRT, S, adjCT), ustalono na podstawie metaanalizy sieciowej (). Porównanie neoNIVO-CT z neoCRT przeprowadzono w populacji pacjentów z NDRP w stadium II–IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, natomiast porównania z S i adjCT przeprowadzono w subpopulacji pacjentów w stadium IB-IIIa i PD-L1 $\geq 1\%$. Zawężenie populacji do PD-L1 $\geq 1\%$ miało miejsce jedynie w badaniu CheckMate 816, w pozostałych badaniach włączonych do NMA nie badano poziomu ekspresji PD-L1. Przy porównaniu z adjCT włączono badania z udziałem pacjentów po całkowitej resekcji (a nie potencjalnie resekcyjnych, tj. przed operacją, jak w przypadku CheckMate 816).

„W modelu uwzględniono wyniki porównań z udziałem badań RCT dopuszczających wyłącznie stosowanie chemioterapii 3 generacji. W ramach NMA analizowano EFS, OS, TTLR, TTDM i pCR. EFS, OS, TTLR i TTDM analizowano jako dane dla czasu do zdarzenia przy użyciu HR, podczas gdy pCR raportowano jako OR. Tam, gdzie było to możliwe, z krzywych KM generowano dane na poziomie indywidualnego pacjenta metodą opisaną w Rogula 2022 oraz Guyot 2012. Założenia proporcjonalności ryzyka oceniano, rekonstruując krzywe KM i sprawdzając wykresy log-skumulowanych hazardów, wykresy reszt Schoenfelda i przeprowadzając testy Grambscha i Therneaua.” Obliczone wartości HR dla parametrów TTLR i TTMD przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28. Wyniki metaanalizy sieciowej wykorzystane w modelu

Leczenie	HR (95%CI)		Źródło
	TTLR	TTMD	
neoNIVO-CT	[redacted]	[redacted]	CheckMate 816
neoCT	Referencja		
neoCRT	[redacted]	[redacted]	[redacted]
adjCT	[redacted]	[redacted]	[redacted]
S	[redacted]	[redacted]	

Bezpieczeństwo

Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych pochodziły z badania CheckMate-816 oraz NMA. W modelu uwzględniono jedynie zdarzenia niepożądane w 3 i 4 stopniu nasilenia, które wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentów: neutropenię, anemię, leukopenię, trombocytopenię, zmęczenie, nudności i/lub wymioty.

Uwzględnione koszty

W ramach AE wnioskodawcy uwzględniono następujące bezpośrednie koszty medyczne:

- koszty zakupu i podania leków oraz radioterapii;
- koszty operacji;
- koszty monitorowania leczenia i choroby;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty kolejnych linii leczenia;
- koszty opieki końca życia.

Jako źródła danych kosztowych uwzględniono: informacje od wnioskodawcy (dot. niwolumabu), Obwieszczenie refundacyjne MZ na styczeń-marzec 2024 r. i komunikat DGL za grudzień 2023 (dot. ceny pozostałych leków), Raport Refundacyjny za styczeń-listopad 2023 r., Statystyki NFZ za 2022 r., Zarządzenia Prezesa NFZ (dot. wyceny pozostałych kategorii kosztów).

Koszty i zużycie zasobów w stanach EF i LR ustalono na podstawie wyników badania ankietowego – [redacted]. Koszty terapii stosowanych w ramach leczenia pacjentów w stanie DM oszacowano na podstawie danych z raportu OT.4231.5.2021, w którym przedstawiono koszty dla terapii NIVO-IPI-CT i CT.

Szczegółowe wartości kosztów dla poszczególnych kategorii przedstawiono w rozdz. 6.1.1 Aneksu wnioskodawcy.

Użyteczności stanów zdrowia


W modelu AE wnioskodawcy wykorzystano wartości użyteczności dla stanów EF i LR, oszacowane na podstawie danych z badania CheckMate-816. Jego uczestnicy wypełniali kwestionariusz EQ-5D-3L. Jakość życia w stanie DM uwzględniono w jednorazowej wartości QALY, którą pobrano z raportu OT.4231.5.2021. W podstawowej wersji AE nie doliczano oddzielnie zmian użyteczności związanych z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych – „Założono, że wszystkie utraty użyteczności w związku z wystąpieniem zdarzenia niepożądanego zostały włączone w użytecznościach stanów zdrowia pochodzących z badania klinicznego”. Było to testowane w ramach analizy wrażliwości – wartości przyjęto z publikacji Nafees 2008 (“w przypadku anemii, leukopenii i trombocytopenii dekrementy użyteczności założono na takim samym poziomie jak w przypadku neutropenii”). W podstawowej wersji AE nie uwzględniono również spadku użyteczności związanego z wiekiem – ten parametr też testowano w ramach analizy wrażliwości.

[redacted] W ramach analizy wrażliwości testowano wartości użyteczności EF i LR z publikacji Andreas 2018.

Dyskontowanie

W wariantcie podstawowym AE wnioskodawcy przyjęto stopy dyskontowe: 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych, natomiast w ramach analizy wrażliwości – 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych.
















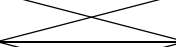














Tabela 29. Podsumowanie parametrów uwzględnionych w AE wnioskodawcy

Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych
Horyzont czasowy	Dożywotni (35-letni)	Wytyczne AOTMiT 2016
Populacja	Subpopulacja chorych w stadium II-IIIa z PD-L1 $\geq 1\%$	Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem
Założenie o wyleczeniu	Czas rozpoczęcia procesu wyleczenia: 5 lat Czas od rozpoczęcia do zakończenia procesu wyleczenia: 2 lata	Wyniki badań, NICE TA761, opinia ekspertów
TTLR	Rozkład log-normalny	Najlepsze dopasowanie do danych i wiarygodność kliniczna
TTDM	TTP pomniejszone o TTLR	Zbyt mała liczba zdarzeń dla TTDM
TTP	Rozkład log-normalny	Najlepsze dopasowanie do danych i wiarygodność kliniczna
Przejście z LR do DM	7,7% rocznie	LuCaBIS (Chouaid 2018)
Zgony w stanie EF	Rozkład wykładniczy	Najlepsze dopasowanie do danych i wiarygodność kliniczna
Zgony w stanie LR	Krzywa sklejana hazardu (DF = 4)	Najlepsze dopasowanie do danych i wiarygodność kliniczna
Efekty zdrowotne i koszty w stanie DM	Zdyskontowane efekty i koszty z wcześniejszych raportów HTA	Uniknięcie nadmiernej złożoności modelu, zgodność z wcześniejszymi modelami
Porównanie neoNIVO-CT z neoCRT, S i adjCT	Porównanie pośrednie (BMS NMA)	Brak danych bezpośrednich
Zdarzenia niepożądane	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3/4 występujące u $\geq 5\%$ pacjentów	CheckMate 816
Użyteczność w stanie EF i LR		wyniki badania CheckMate 816 przeliczone i skorygowane z wykorzystaniem polskich norm
Utrata użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych	nie	Założono, że zostały uwzględnione w użyteczności w stanie EF i LR
Korekta użyteczności w zależności od wieku	nie	wytyczne AOTMiT 2016
Powierzchnia ciała pacjentów	1,84 m ²	WPR 2023, CheckMate816
Stopy dyskontowe	3,5% efekty, 5% koszty	wytyczne AOTMiT 2016

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 30. Wyniki analizy podstawowej ICUR i ICER 

Parametr	neoNIVO-CT	neoCT	neoCRT	S	adjCT
Analiza kosztów-użyteczności					
Koszt leczenia [zł]					
Koszt inkrementalny [zł]					
Efekt [QALY]					
Efekt inkrementalny [QALY]					
ICUR [zł/QALY]					
Analiza kosztów-efektywności					
Koszt leczenia [zł]					

[REDACTED]

W związku z uwzględnieniem w analizach wnioskodawcy badania RCT (CheckMate 816), w którym wykazano IS przewagę wnioskowanej technologii medycznej względem jednego z komparatorów, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W AE wnioskodawcy przeprowadzono deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. Poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki z obu analiz [REDACTED] Aneks wnioskodawcy, rozdz. 6.1.3.2 oraz 6.1.3.3.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości [REDACTED]

[REDACTED]

Opis wszystkich przeprowadzonych jednokierunkowych analiz wrażliwości przedstawiono w dokumencie AE wnioskodawcy rozdz. 7.1.10.1. Szczegółowe wyniki dla wszystkich wariantów przedstawiono w dokumencie Aneks wnioskodawcy, rozdz. 6.1.2.2.

Deterministyczna analiza wrażliwości

[REDACTED]

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 32. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	W AE wnioskodawcy cel analizy jest zgodny ze schematem PICO.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	W AE wnioskodawcy uwzględniono populację zgodną z treścią wnioskowanego programu lekowego.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	W AE wnioskodawcy uwzględniono te same komparatory, co w pozostałych załączonych do wniosku analizach farmakoekonomicznych.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	W AE wnioskodawcy uwzględniono perspektywę płatnika publicznego, która w związku z wnioskowanym sposobem refundacji (w ramach PL – lek dostępny dla pacjenta bezpłatnie), jest tożsama z perspektywą wspólną.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono badanie RCT w którym wnioskowaną technologię porównano z jednym z komparatorów, dla pozostałych przeprowadzono NMA – wykazano IS różnice na korzyść wnioskowanej technologii medycznej.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto 35 letni horyzont czasowy, pacjent rozpoczyna leczenie wieku 64 lat.
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?	TAK	Przegląd został przeprowadzony prawidłowo.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	W podstawowej wersji AE wnioskodawcy uwzględniono wartości użyteczności oszacowane na podstawie danych z głównego badania RCT (CheckMate 816) oraz danych dla populacji polskiej (Golicki 2015). W ramach analizy wrażliwości testowano wartości z odnalezionej publikacji (Nafees 2008).
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową (29 scenariuszy) oraz probabilistyczną (1000 iteracji) analizę wrażliwości.

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę

„W modelu uwzględniono dane dla wnioskowanej populacji, tj. w stadium II-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, jednak nie dla wszystkich parametrów dostępne były dane w tak wąskiej populacji chorych lub liczba zdarzeń była niewystarczająca. W związku z tym, niektóre parametry w modelu pochodzą z populacji chorych w stadium IB-IIIa i PD-L1 $\geq 1\%$ lub populacji ITT z badania CheckMate 816, przy czym w przypadku tych parametrów poziom ekspresji PD-L1 nie powinien mieć wpływu na dane (...). Ekspresja PD-L1 była badana jedynie w badaniu CheckMate 816, pozostałe badania włączone do metaanalizy sieciowej były starsze i nie określono w nich poziomu ekspresji PD-L1 u pacjentów.

Wyniki badania CheckMate 816 dla drugiej analizy okresowej oraz w tak ściśle zdefiniowanej populacji chorych (tj. w stadium II-IIIa wg 7. edycji klasyfikacji TNM) są dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych, ChPL Opdivo (EFS, pCR i OS) lub nie zostały jeszcze opublikowane, co również może stanowić ograniczenie analizy.

W analizie przyjęto dożywni (35-letni) horyzont czasowy, w celu uwzględnienia wszystkich przyszłych kosztów i wyników zdrowotnych. Ograniczeniem wykorzystanych w analizie danych klinicznych jest ich niedojrzałość (...) oraz konieczność ekstrapolacji wyników dotyczących przeżycia poza horyzont badania. W związku z tym, konieczne było wykorzystanie modelu pozwalającego na ocenę efektów stosowania terapii w okresie długofalowym. W tym celu testowano wiele modeli. Odpowiednie rozkłady wybrano w oparciu o kryteria

informacyjne AIC i BIC, wiarygodność kliniczną dopasowania (ocena wizualna), porównanie z danymi zewnętrznymi i opiniami ekspertów. Rozkłady alternatywne testowano w ramach analizy wrażliwości.

Na podstawie ostatnich wniosków ocenianych przez NICE w leczeniu operacyjnego NDRP w analizie uwzględniono możliwość całkowitego wyleczenia pacjentów (tzw. funkcjonalne wyleczenie), dla których dalsze przeżycie wyglądało tak, jak w populacji ogólnej (...). Mając na uwadze specyfikę problemu decyzyjnego (choroba na wczesnym etapie zaawansowania kwalifikująca się do leczenia operacyjnego), komentarz NICE oraz opinie ekspertów, podejście należy uznać za właściwe.

Z powodu braku wymogu monitorowania pacjentów po wystąpieniu LR w badaniu CheckMate 816, prawdopodobieństwo przejścia ze stanu LR do stanu DM oszacowano na podstawie źródeł zewnętrznych (LuCaBIS, Chouaid 2018) i przyjęto jako wartość stałą w roku. Ponadto, z powodu braku dojrzałości danych dla zdarzeń DM w badaniu CheckMate 816, TTDM oszacowano jako różnicę czasu do jakiegokolwiek progresji oraz TTLR.

W modelu założono, że prawdopodobieństwo zgonu zależy wyłącznie od stanu, w jakim znajdują się pacjenci, a nie od rodzaju stosowanego leczenia.

Ograniczeniem analizy jest zastosowanie jednorazowego kosztu, QALY i LY w stanie DM na podstawie wcześniejszego wniosku HTA złożonego do AOTMiT w celu uniknięcia nadmiernej złożoności modelu i zapewnienia takich samych wyników zdrowotnych i kosztów, jak w modelach przeznaczonych do analizy przeżycia w przerzutowym NDRP, co zostało pozytywnie przyjęte przez ekspertów oraz NICE w innym wniosku.

W modelu założono, że różne schematy chemioterapii mają taką samą skuteczność, a zmiana udziałów poszczególnych PDC ma wpływ jedynie na koszty. W wielu krajach, w tym w Polsce, udziały poszczególnych schematów chemioterapii opartej na pochodnych platyny (PDC) są inne niż w badaniu CheckMate 816 (nawet w badaniu CheckMate 816 wybór PDC zależał od lekarza). Informacja zwrotna od ekspertów sugerowała brak oczekiwanych istotnych różnic w zakresie skuteczności między poszczególnymi schematami PDC. Ponadto, nie są dostępne dane wyjaśniające różnice w skuteczności między określonymi schematami PDC.

Nie rozważano możliwości przerwania leczenia lub zmiany dawkowania - założono, że wszyscy pacjenci otrzymujący leczenie i pozostający w stanie EFS generują koszty pełnego przebiegu leczenia.

W ramach analizy wrażliwości testowano wartości zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego piśmiennictwa. Dodatkowo założono, że wartość użyteczności jest taka sama niezależnie od przyjmowanego leczenia.

Wystąpienie zdarzeń niepożądanych 3/4 stopnia zazwyczaj wiąże się z obniżeniem jakości życia pacjentów. W analizie podstawowej założono, że cała utracona użyteczność w wyniku wystąpienia ZN została już włączona do użyteczności stanów zdrowia pochodzących z badania, a uwzględnienie dodatkowej użyteczności mogłoby zostać uznane za podwójne naliczanie. Niemniej, w ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym każdemu ZN przypisano dodatkowy dekrement użyteczności - model szacuje średnie utracone QALY z powodu ZN dla każdego leczenia za pomocą odsetków zdarzeń niepożądanych wywołanych przez leczenie, średnich spadków użyteczności związanych z tymi ZN i średnim czasem trwania każdego epizodu ZN. Całkowita średnia utrata QALY w związku z wystąpieniem ZN dla każdego leczenia została określona w wyniku obliczenia sumy indywidualnej utraty QALY związanej z każdym ZN. Całkowita utrata QALY z powodu ZN została zastosowana raz na początku modelu, przy założeniu że ZN wystąpiły na wczesnym etapie leczenia. Spadki użyteczności związane z wystąpieniem ZN nie były gromadzone w badaniu Checkmate 816, a wartości pochodzą z opublikowanego badania Nafees 2008. Z powodu braku danych, w przypadku anemii, leukopenii i trombocytopenii dekrementy użyteczności założono na takim samym poziomie jak w przypadku neutropenii.

Mając na uwadze wytyczne NICE 2022 w modelu należy uwzględnić korektę użyteczności w zależności od wieku pacjenta. Z kolei, w polskich wytycznych AOTMiT 2016 brakuje tego typu rekomendacji, w związku z czym w analizie podstawowej zdecydowano o nie uwzględnianiu korekty użyteczności związanej z wiekiem, natomiast wpływ wieku na użyteczność testowano w ramach analizy wrażliwości.

W niniejszej analizie wykorzystano model Markowa, w którym uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika. Ze względu na średnią wiek w populacji docelowej (64 lata na podstawie badania CheckMate 816), nie szacowano kosztów związanych z utratą produktywności (kosztów pośrednich).

W ramach przeprowadzanego przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano innych analiz ekonomicznych dla neoNIVO-CT w leczeniu przedoperacyjnym NDRP. W związku z tym nie jest możliwe odniesienie wyników otrzymanych w ramach niniejszej analizy do założeń, metodyki i wyników innych analiz ekonomicznych.

Stabilność wyników analizy podstawowej testowano w ramach jednokierunkowych analiz wrażliwości w celu oceny parametrów mających krytyczny wpływ na wyniki oraz probabilistycznej analizy wrażliwości, w celu łącznej oceny niepewności parametrów modelu. W ramach deterministycznej analizy wrażliwości zmieniano 1 parametr przy pozostawieniu pozostałych ustawień, jak w analizie podstawowej.”

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W AE wnioskodawcy uwzględniono prawidłowy typ modelu, dopasowany do analizowanego problemu zdrowotnego - kohortowy model Markowa z 4 stanami zdrowia dopasowanymi do stanów ocenianych w badaniu CheckMate 816. Jest on również zgodny z wcześniejszymi modelami dla nowotworów płuca.

Przyjęcie jako techniki analitycznej analizy użyteczności kosztów jest właściwe – w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono badanie kliniczne RCT CheckMate 816 w którym oceniano zarówno efekty kliniczne jak i użyteczności stanów zdrowia. Uwzględniono populacja w znacznym stopniu pokrywa się z populacją wnioskowaną. W badaniu wykazano występowanie IS różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami. Dodatkowo przeprowadzono również analizę efektywności kosztów.

W AE wnioskodawcy przedstawiono prawidłowe uzasadnienia dla przyjętych zakresów danych i założeń.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane kliniczne uwzględnione przez wnioskodawcę w AE pochodziły z badania rejestracyjnego dla ocenianej technologii medycznej (CheckMate 816) oraz z wyników NMA. Należy zwrócić uwagę, iż powyższe źródła mają ograniczoną wiarygodność dla wnioskowania w polskiej populacji chorych. W badaniu rejestracyjnym większość pacjentów była rasy innej niż biała. W badaniach dla komparatorów uwzględnionych w NMA, nie oceniano ekspresji PD-L1. Uwzględnione w podstawowej wersji AE wartości parametrów użyteczności również pochodziły z badania CheckMate 816, w związku z czym ich wiarygodność również jest ograniczona. Jednocześnie należy zwrócić uwagę, iż wartości użyteczności były testowane w ramach analizy wrażliwości i przyjęcie danych literaturowych nie zmieniło kierunku wnioskowania.

Wnioskodawca w AE uwzględnił prawidłowe dane kosztowe, pochodzące z aktualnych dokumentów .

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną modelu, w ramach której zweryfikowano: logiczną strukturę modelu, formuły matematyczne, sekwencje obliczeń i wartości liczbowe dostarczone jako dane wejściowe do modelu. Przeprowadzono również testy wartości skrajnych. Odnalezione w ramach walidacji wewnętrznej błędy zostały poprawione.

W AE wnioskodawcy przeprowadzono walidację konwergencji, w ramach której nie odnaleziono publikacji spełniających zdefiniowane kryteria włączenia.

W AE wnioskodawcy przeprowadzono również walidację predykcijną względem danych zewnętrznych, w ramach której przeprowadzono porównanie wyników modelowania:

- z krzywą przeżycia warunkowego, opracowaną na podstawie danych literaturowych;
- z krzywymi opracowanymi na podstawie danych zewnętrznych (bez podejścia warunkowego).

Dla porównania z krzywą przeżycia warunkowego, wykazano iż wyniki modelowania

Walidacja względem

danych zewnętrznych była możliwa jedynie dla ramienia neoCT („Ponieważ leczenie neoNIVO-CT jest nową interwencją w populacji docelowej, a jego efekty w zakresie przeżycia nie były dyskutowane w poprzednich badaniach, walidacja długoterminowego OS dla neoNIVO-CT wobec danych zewnętrznych nie była wykonalna”). Przeprowadzone porównanie wykazało, iż wyniki modelowania dla ramienia neoCT są lepsze, niż wyniki uzyskane na podstawie danych zewnętrznych. Jako uzasadnienie wskazano: „analiza modelu, która uwzględniła pacjentów, u których wszyscy mają dodatni poziom ekspresji PD-L1 i prawdopodobnie otrzymają inhibitor PD-L1 w przypadku przerzutów odległych, dałaby bardziej optymistyczne oszacowania dotyczące przeżycia, niż można by się spodziewać na podstawie historycznych danych zewnętrznych, a różnica wynikała głównie z poprawy

leczenia w stanie DM”. Dostępne dane literaturowe wskazują na lepsze rokowanie pacjentów z czerniakiem i ekspresją PD-L1 (Xu 2019, Waterhouse 2021).

W AE wnioskodawcy przeprowadzono również dla obu ramion, walidację OS z modelu względem OS z badania CheckMate 816 – uzyskane wyniki dla ramienia neoNIVO-CT wskazują na bardzo dobre odzwierciedlenie w modelu rzeczywistych danych z badania w okresie do 30 miesięcy. „

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przedstawiona 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

W ramach przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych, dotyczących ocenianej technologii medycznej, nie odnaleziono żadnych dokumentów, w związku z czym nie jest możliwe przeprowadzenie porównania założeń i danych z AE wnioskodawcy z innymi opublikowanymi analizami.

W ramach oszacowań AE wykazano, iż oceniana technologia medyczna jest

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 analizą 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: „oszacowanie przewidywanych wydatków Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych niwolumabu (Opdivo) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu (tj. w stadium II-IIIa wg 7. edycji klasyfikacji TNM) u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$ ”.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) która jest tożsama z perspektywą wspólną (NFZ + pacjent).

AWB wnioskodawcy została przeprowadzona w 2 letnim horyzoncie czasowym, obejmującym lata 2024-2025. Lek ma być refundowany w ramach istniejącego programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”. Jego finansowanie ma się odbywać w ramach istniejącej grupy limitowej: „1144.0, Niwolumab”.

W AWB wnioskodawcy analizowano 2 scenariusze: istniejący i nowy. W scenariuszu istniejącym założono, że finansowanie leczenia populacji docelowej pozostanie bez zmian i stosowane będą następujące schematy leczenia:

- neoCT + operacja \pm adjCT \pm adjRT;
- neoCRT + operacja \pm adjCT \pm adjRT;
- operacja;
- operacja + adjCT.

Wnioskowana technologia medyczna nie jest refundowana we wnioskowanym wskazaniu.

W scenariuszu nowym założono dodanie do refundacji niwolumabu we wnioskowanym wskazaniu. Pacjenci z populacji docelowej są do niego stopniowo włączani i przejmują udziały dotychczasowych schematów terapii.

W obu scenariuszach analizowano 3 warianty: podstawowy, minimalny oraz maksymalny. Warianty różniły się liczebnością populacji.

W ramach AWB wnioskodawcy przeprowadzono również deterministyczną analizę wrażliwości m.in. dla parametrów: alternatywne udziały neoNIVO-CT na rynku, rozkład dla czasu do jakiegokolwiek progresji, udział pacjentów leczonych I-O (immunoterapia onkologiczna, ang. immuno-oncology) w stanie DM, ponowne zastosowanie I-O.

W AWB wnioskodawcy przedstawiono wyniki [redacted]

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Wnioskodawca oszacował wielkość populacji z NDRP na podstawie danych z KRN w latach 1999-2019. W kolejnych latach oszacowano liczbę pacjentów zakładając liniowy trend wzrostowy. Ze względu na brak danych dla grupy wiekowej 18+, wykorzystano dane raportowane dla grupy wiekowej 15+.

W celu określenia liczebności populacji docelowej wnioskodawca na kolejnych etapach oszacowań przyjął odsetki pacjentów na podstawie danych literaturowych oraz opinii ekspertów klinicznych.

Na podstawie wytycznej PTOK 2022 i książki Szczeklik 2022 przyjęto, iż 80-85% wszystkich raków płuca stanowią pacjenci z NDRP (do oszacowań przyjęto wartość średnią – 82,5%), a ok. 20% z nich to pacjenci z rakiem

resekcyjnym.

Tabela 33. Podsumowanie kolejnych kroków oszacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku

Parametr	2024	2025
Liczba zachorowań na raka płuca w Polsce w wieku ≥ 15 lat	23 472	23 604
Odsetek chorych z NDRP	82,5%	
Liczba dorosłych chorych z NDRP	19 364	19 474

Udziały

W AWB wnioskodawcy zmiana udziałów terapii uwzględnionych w analizie, została ustalona na podstawie informacji z ankiety przeprowadzonej wśród 4 ekspertów klinicznych – średnia arytmetyczna. Szczegółowe wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 34. Zmiana udziałów terapii uwzględnionych w analizie

Rok	neoNIVO-CT + operacja (\pm adjCT \pm adjRT)	neoCT + operacja (\pm adjCT \pm adjRT)	neoCRT + operacja (\pm adjCT \pm adjRT)	operacja + adjCT	Operacja
1					
2					

Koszty

W ramach AWB wnioskodawcy uwzględniono następujące parametry kosztowe, różnicujące porównywane technologie:

- koszty zakupu leków,
- koszty podania leków,
- koszty radioterapii,
- koszty operacji,
- koszty monitorowania leczenia,

- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- zużycie zasobów i koszty w stanach EF i LR,
- koszty leczenia w stanie LR,
- koszty w stanie DM,
- koszt opieki terminalnej.

Koszty w AWB wnioskodawcy (AWA rozdz. 5.1.2) zostały przedstawione w modelu Excel załączonym do wniosku refundacyjnego.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 35. 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	0	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	■	■

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ ■ [mln PLN]		Perspektywa NFZ ■ [mln PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■



6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 37. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	W trakcie ustalania liczebności populacji docelowej wnioskodawca wykorzystał dane z KRN, wytycznej PTOK 2022 i książki Szczeklik 2022. Populację zawężono również na podstawie opinii ekspertów [redacted].
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Uwzględniono 2 letni horyzont czasowy – zgodnie z wytycznymi HTA 2016.
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	W pierwotnej wersji AWB wnioskodawcy wartość punktów została oszacowana nieprawidłowo, natomiast w ramach uzupełnienia minimalnych wnioskodawca przeprowadził aktualizację. Wycena została przeprowadzona prawidłowo.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Założenia oparte na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród polskich ekspertów klinicznych.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Uwzględniono komparatory, które zostały przedstawione w AKL i AE wnioskodawcy.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Zgodnie z danymi uzyskanymi od NFZ oraz przyjętymi założeniami wnioskodawcy o odsetkach populacji z resekcyjnym NDRP, założenia o wielkości populacji docelowej są prawidłowe.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Założenia wnioskodawcy są zgodne z zadeklarowanymi we wniosku wielkościami dostaw poszczególnych opakowań dla wariantu najbardziej prawdopodobnego.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Finansowanie w ramach programu lekowego, poziom odpłatności: bezpłatnie.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdz. 3.1.1 AWA.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną analizę wrażliwości.

W AWB wnioskodawcy wielkość populacji została oszacowana m.in. na podstawie danych z KRN. W ramach weryfikacji zauważono różnice, które mogą wynikać z aktualizacji w bazie danych i nie mają one wpływu na oszacowanie.

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (rozdz. 9 AWB wnioskodawcy):

- „(...) Ze względu na brak dostępu do danych w grupie wiekowej 18+, konserwatywnie wykorzystano dane raportowane w grupie 15+ (...).”
- „(...) Pominięto dane dostępne za 2020 rok z powodu pandemii COVID-19 i związanymi z nią opóźnieniami lub brakami w diagnostyce (...).”

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W ramach walidacji wewnętrznej modelu dostarczonego przez wnioskodawcę analitycy Agencji ocenili zgodność refundowanych technologii z modelem i potwierdzili ich poprawność. Na podstawie otrzymanej opinii eksperta analitycy ocenili poprawność założeń wnioskodawcy dot. populacji, stosowanych leków oraz struktury rynku. W wyniku przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono większych błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy. Dane kosztowe wejściowe do modelu są prawidłowe. Niwolumab jest obecnie refundowany [redacted]. Testowano większość niepewnych parametrów modelu, m.in. alternatywne udziały neoNIVO-CT na rynku, rozkład dla czasu do jakiegokolwiek progresji.

W związku z faktem, że wszystkie koszty oszacowane w analizie wpływu na budżet opierały się na oszacowaniach opisanych w AE, wszelkie nieprawidłowości i ograniczenia AE mają również wpływ na opisaną w niniejszej AWA BIA.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W AWB wnioskodawcy, w ramach analizy wrażliwości, przeprowadzono oszacowania dla wariantów: podstawowego, minimalnego i maksymalnego. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli [REDACTED]

Tabela 38. Całkowite koszty inkrementalne [REDACTED] dla wariantów: podstawowego, minimalnego i maksymalnego

Wariant	Perspektywa NFZ (całkowite koszty inkrementalne [REDACTED]) [mln PLN]	
	I rok	II rok
Podstawowy	[REDACTED]	[REDACTED]
Minimalny	[REDACTED]	[REDACTED]
Maksymalny	[REDACTED]	[REDACTED]

Dodatkowo w ramach AWB wnioskodawcy przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości (rozdz. 6.1.4.4 i 6.1.5.4 Aneksu wnioskodawcy). Testowano zmienność m.in. dla parametrów:

- alternatywne udziały neoNIVO-CT na rynku (wariant 1 i 2),
- rozkład dla czasu do jakiegokolwiek progresji (wariant 4),
- udział pacjentów leczonych I-O w stanie DM (wariant 19 i 20),
- ponowne zastosowanie I-O (wariant 22).

Szczegółowe założenia i wyniki przedstawiono w poniższej tabeli [REDACTED]

Tabela 39. Zestawienie przykładowych zmiennych testowanych w ramach analizy wrażliwości AWB wnioskodawcy.

Wariant	I rok [mln PLN]	Zmiana vs BC	II rok [mln PLN]	Zmiana vs BC
BC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
19	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
20	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
22	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przedstawiona 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.

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu (tj. w stadium II-III A wg 7. edycji klasyfikacji TNM) u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$, będzie wiązało się [redacted] płatnika publicznego o odpowiednio [redacted] w I i II roku AWB.

Należy zwrócić uwagę, że dla populacji polskiej nie zostały odnalezione dane wysokiej jakości, dot. ekspresji PD-L1, w związku z czym przedstawione zostały wyniki pochodzące z badania CheckMate-816. W badaniu CheckMate-816 ponad połowę chorych stanowiła populacja azjatycka, a europejska – ok. 20%.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W AR wnioskodawcy zaproponowano wprowadzenie na rynek 2 leków generycznych, co wiązałoby się z 25% redukcją ceny detalicznej leków (obniżenie limitu finansowania). Wnioskodawca wskazał, że oszczędności mogłyby być generowane od momentu wprowadzenia finansowania niwolumabu we wnioskowanym wskazaniu. Założono, że poziom uwolnionych środków w kolejnych latach pozostanie stały.

„Wybrane leki stosowane są w programach lekowych, co oznacza 100% poziom refundacji (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatny). W związku z powyższym, obniżenie limitu finansowania leków ze środków publicznych nie spowoduje jednocześnie żadnych dodatkowych obciążeń dla świadczeniobiorców.” (AR wnioskodawcy, rozdz. 4).

Wnioskodawca oszacował wielkość możliwych do wygenerowania oszczędności, wynikających z zastosowania powyższego rozwiązania, na [REDACTED]

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Ekspert nie zgłosił żadnych uwag do programu lekowego.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu leczenie neoadjuwantowe operacyjnego 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 07.03.2024r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Opdivo, nivolumab, neoadjuvant. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne (NICE 2023, SMC 2023, HAS 2023, CADTH 2023). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na skuteczność kliniczną ocenianej technologii medycznej oraz koszty. W 2 wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją. Odnaleziono również dokument AWMSG 2022, w którym wskazano iż z oceny zrezygnowano ze względu na prowadzoną ocenę w NICE. Dodatkowo odnaleziono również dokument NCPE 2023, w którym wskazano, iż na podstawie tzw. rapid review, NCPE rekomenduje przeprowadzenie pełnej oceny technologii. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 40. Rekomendacje refundacyjne dla Opdivo (niwolumab)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2023 (Wielka Brytania)	Leczenie neoadjuwantowe operacyjnego (guzy o wielkości ≥ 4 cm lub z zajęciem węzłów chłonnych) NDRP u dorosłych	Rekomendacja pozytywna – warunkowa: W rekomendacji wskazano, że mimo iż nie ma dowodów z badań klinicznych bezpośrednio porównujących neoadjuwantowe leczenie niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią ze standardową opieką (chemioradioterapia w neoadjuwancie lub chemioterapia w adjuwancie), to pośrednie porównanie sugeruje, że jest on bardziej skuteczny. Oszacowania opłacalności neoadjuwantowego leczenia niwolumabem z chemioterapią w porównaniu ze standardową opieką mieszczą się w zakresie, który NICE zwykle uznaje za akceptowalne wykorzystanie zasobów NHS. Refundacja jest zalecana wyłącznie w sytuacji gdy firma farmaceutyczna zapewni lek w warunkach uzgodnionych w proponowanym RSS.
NCPE 2023 (Irlandia)	Leczenie neoadjuwantowe niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią operacyjnego NDRP, o wysokim ryzyku nawrotu u dorosłych pacjentów, u których nowotwory wykazują ekspresję PD-L1 $\geq 1\%$.	Na podstawie tzw. rapid review, NCPE rekomenduje przeprowadzenie pełnej oceny HTA w celu oceny skuteczności klinicznej i efektywności kosztowej niwolumabu we wnioskowanym wskazaniu na podstawie proponowanej ceny w stosunku do obecnie dostępnych terapii.
SMC 2023 (Szkocja)	Leczenie neoadjuwantowe niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny resekcyjnego (guzy ≥ 4 cm lub zajęte węzły chłonne) NDRP u dorosłych pacjentów	Rekomendacja pozytywna: Komisja powołuje się na badanie CheckMate-816. W otwartym, randomizowanym badaniu III fazy (CheckMate-816) dodanie niwolumabu do chemioterapii opartej na związkach platyny jako leczenia neoadjuwantowego wiązało się z wystąpieniem znaczących korzyści w zakresie przeżycia wolnego od zdarzeń niepożądanych i całkowitej odpowiedzi patologicznej u pacjentów z resekcyjnym NDRP w stadium od IB do IIIA z możliwością resekcji. Komitet na podstawie dostępnych dowodów zaakceptował niwolumab do stosowania w NHSScotland.
HAS 2023 (Francja)	Leczenie neoadjuwantowe niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny dorosłych pacjentów z resekcyjnym	Rekomendacja pozytywna: Organizacja uważa, że wprowadzenie danej technologii medycznej nie będzie miało żadnego dodatkowego wpływu na zdrowie publiczne.

	NDRP o wysokim ryzyku nawrotu, których guzy wykazują ekspresję PD-L1 $\geq 1\%$ i których guzy nie mają wykazanej mutacji EGFR lub translokacji ALK	Komisja wydała pozytywną opinię w sprawie włączenia leku Opdivo (niwolumab) do wykazu produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu jedynie we wskazaniu: "w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie, w leczeniu neoadjuwantowym dorosłych pacjentów z resekcyjnym NDRP o wysokim ryzyku nawrotu, których guzy wykazują ekspresję PD-L1 $\geq 1\%$ i których guzy nie mają znanej mutacji uwrażliwiającej EGFR lub znanej translokacji ALK" oraz zgodnie z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu.
IQWiG 2023 (Niemcy)	Niwolumab jest dopuszczony do obrotu w kilku wskazaniach terapeutycznych. Niniejsza rekomendacja dotyczy leczenia neoadjuwantowego niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny dorosłych pacjentów z resekcyjnym NDRP o wysokim ryzyku nawrotu, których guzy wykazują ekspresję PD-L1 $\geq 1\%$	Organizacja wskazuje na brak dostępnych danych do porównania ocenianej technologii medycznej z odpowiednim komparatorem. Według organizacji nie wskazuje na dodatkową korzyść ze stosowania niwolumabu i chemioterapii opartej na platynie w porównaniu z odpowiednim komparatorem. Dodatkowa korzyść nie została zatem udowodniona.
G-BA 2024 (Niemcy)	Leczenie neoadjuwantowe niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią dorosłych pacjentów z resekcyjnym NDRP o wysokim ryzyku nawrotu, których guzy wykazują ekspresję PD-L1 $\geq 1\%$	G-BA odnalazło przesłanki wskazujące na dodatkowe korzyści wynikające ze stosowania ocenianej technologii medycznej.
CADTH 2023 (Kanada)	Leczenie niwolumabem w skojarzeniu z dubletową chemioterapią opartą na pochodnych platyny resekcyjnego (guzy ≥ 4 cm lub zajęte węzły chłonne) NDRP u dorosłych pacjentów	<p>Rekomendacja pozytywna – warunkowa:</p> <p>CADTH zaleca aby niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą podwójną dawkę platyny był refundowany w leczeniu neoadjuwantowym u dorosłych pacjentów z resekcyjnym NDRP (guzy ≥ 4 cm lub zajęte węzły chłonne) w przypadku spełnienia następujących warunków:</p> <ul style="list-style-type: none"> dubletowa chemioterapia powinna zostać rozpoczęta wyłącznie u dorosłych pacjentów z NDRP, u których guz jest zarówno resekcyjny, jak i ≥ 4 cm / występuje zajęcie węzłów chłonnych; pacjenci muszą być w dobrym stanie sprawności; pacjenci nie kwalifikują się do leczenia neoadjuwantowego niwolumabem w skojarzeniu z dubletową chemioterapią, jeśli występuje u nich którykolwiek z poniższych objawów: <ul style="list-style-type: none"> przeciwwskazania do stosowania neoadjuwantowej dubletowej chemioterapii lub niwolumabu, zgodnie z oceną kliniczną; nieresekcyjny lub przerzutowy NDRP; wykazana mutacja EGFR lub translokacja ALK; wielkokomórkowy rak neuroendokryny. redukcja ceny; niwolumab w skojarzeniu z dubletową chemioterapią opartą na związkach platyny powinien być przepisywany przez doświadczonych w leczeniu NDRP lekarzy. <p>Jako wytłumaczenie CADTH wskazał m.in. na pochodzące z badania CheckMate-816 dowody skuteczności leku Opdivo. Wykazano, że dodanie niwolumabu do chemioterapii przed operacją u pacjentów z wczesnym stadium NDRP obniżyło ryzyko nawrotu w porównaniu z chemioterapią. Stwierdzono również, że refundowanie leku Opdivo zgodnie z wnioskowanymi warunkami finansowymi może być opłacalne. Obniżenie ceny zmniejszyłoby niepewności związane z powyższą oceną.</p>
AWMSG 2022 (Walia)	Terapia niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca we wczesnym stadium (IB-IIIa)	Wyłączone z oceny ze względu na prowadzoną ocenę w NICE.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 41. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Belgia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bułgaria	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Chorwacja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cypr	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Państwo	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Czechy	■		■
Dania	■		■
Estonia	■		■
Finlandia	■		■
Francja	■		■
Grecja	■		■

Państwo	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Hiszpania	■		■
Holandia	■		■
Irlandia	■		■
Islandia	■		■
Liechtenstein	■		■
Litwa	■		■

Państwo	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Luksemburg	■	[REDACTED]	■
Łotwa	■	[REDACTED]	■
Malta	■	[REDACTED]	■
Niemcy	■	[REDACTED]	■
Norwegia	■	[REDACTED]	■
Portugalia	■	[REDACTED]	■

Państwo	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Rumunia	■		■
Słowacja	■		■
Słowenia	■		■
Szwajcaria	■		■
Szwecja	■		■
Węgry	■		■

Państwo	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Włochy			

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Keytruda jest finansowany w [redacted] krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

[redacted] Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej i są jednakowe dla obu prezentacji wnioskowanej technologii medycznej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 25.01.2024 r., znak PLR.4500.1890.2023.15.MKO, PLR.4500.1891.2023.13.MKO (data wpływu do AOTMiT 25.01.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 poz. 826, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Opdivo, Nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 4 ml; kod GTIN: 05909991220501;
- Opdivo, Nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod GTIN: 05909991220518,

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 16.02.2024 r., znak OT.423.1.2.2024.3.MC Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 27.02.2024 r. pismem znak OT.423.1.2.2024.9.MC z dnia 27.02.2024 r.

Problem zdrowotny

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

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.

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 miększu 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.

Alternatywne technologie medyczne

W analizach wnioskodawcy jako technologie alternatywne wskazano stosowanie neoCT, neoCRT, adjCT oraz wyłącznie operacji. Wnioskodawca wskazał, iż „Mając na uwadze wytyczne kliniczne i opinie ekspertów uzyskane w ramach przeprowadzonego badania ankietowego oraz podczas spotkania doradczego, które odbyło się 16 czerwca 2023 r. w Warszawie, na temat aktualnej praktyki klinicznej w Polsce, komparatorem dla niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią we wnioskowanym wskazaniu mogą być: neoCT + operacja ± adjCT ± adjRT; neoCRT + operacja ± adjCT ± adjRT; operacja; operacja + adjCT. Zgodnie z opinią ekspertów schemat neoNIVO-CT + operacja ± adjCT ± adjRT będzie głównie zastępował neoCT + operacja ± adjCT ± adjRT oraz operacja + adjCT (brak zastępowania schematu neoCRT + operacja ± adjCT ± adjRT i minimalne zastępowanie samej operacji).” Zdaniem analityków Agencji jest to wybór zasadny.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w ramach terapii neoadjuwantowej w porównaniu do chemioterapii stosowanej w ramach neoadjuwantu oceniono na podstawie wyników badania CheckMate 816. Porównanie z neoCRT, adjCT oraz wyłącznie operacją przeprowadzono na podstawie wykonanej przez wnioskodawcę meta-analizy BMS NMA.

neoNIVO-CT vs. neoCT

Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)

Dla mediany czasu obserwacji równej 41,4 miesiąca, mediana przeżycia wolnego od zdarzeń w grupie neoNIVO-CT nie została osiągnięta (95% CI: 44,42-NR), natomiast dla grupy kontroli neoCT wyniosła 26,71 miesiąca (95%CI: 13,40–NR). Ryzyko wystąpienia zdarzenia progresji, nawrotu lub zgonu była istotnie statystycznie niższa o 51% w grupie neoNIVO-CT w porównaniu z neoCT, HR=0,49 (95%CI: 0,29-0,83), p<0,05.

W ramach publikacji Girard 2023 przedstawiono również analizę w podgrupach, wykonaną dla mediany czasu obserwacji równej 29,5 miesiąca. W ramach tej analizy nie została wykazana istotna statystycznie wyższość neoNIVO-CT nad neoCT w pierwszorzędownym punkcie końcowym EFS w populacji z ekspresją PD-L1 1-49%. W subpopulacjach, IS w populacji PD-L1 \geq 1% ściśle związana jest z wykazaną IS różnicą w populacji z PD-L1 \geq 50%. Jednocześnie, nie uwzględniając poziomu ekspresji PD-L1, nie wykazano IS różnic w leczeniu chorych z płaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Dodatkowo, IS przewagę interwencji nad kontrolą wykazano jedynie w populacji azjatyckiej.

Całkowita odpowiedź patomorfologiczna (pCR)

Zgodnie z danymi przedstawionymi w Assessment Report Opdivo stosowanie neoNIVO-CT w porównaniu do neoCT wiązało się z IS częstszym stwierdzeniem całkowitej odpowiedzi patomorfologicznej u pacjentów. Średnia różnica (MD) między grupami wyniosła 29,8% (95% CI: 19,0-40,7), p<0,05.

Duża odpowiedź patomorfologiczna (MPR)

Stosowanie neoNIVO-CT w porównaniu do neoCT wiązało się z IS częstszym stwierdzeniem dużej odpowiedzi patomorfologicznej u pacjentów. Średnia różnica (MD) między grupami wyniosła 39,3% (95% CI: 27,3-50,1), p<0,05.

Przeżycie całkowite (OS)

Mediana przeżycia całkowitego w obu ramionach badania nie została osiągnięta. Stwierdzono, iż ryzyko wystąpienia zgonu było IS niższe o 57% w grupie neoNIVO-CT w porównaniu do grupy neoCT, HR=0,43 (95% CI: 0,22-0,83), p<0,05.

Czas do zgonu lub przerzutów odległych (TTDM)

Dla mediany czasu obserwacji również 41,4 miesiąca ryzyko wystąpienia przerzutów odległych lub zgonu było

neoNIVO-CT vs. neoCRT, adjCT, S

Analiza bezpieczeństwa

neoNIVO-CT vs. neoCT

Dla porównania neoNIVO-CT z neoCT w analizie bezpieczeństwa stwierdzono IS różnice w częstości wystąpienia zdarzeń niepożądanych łącznie, na korzyść neoNIVO-CT, OR=0,26 (95% CI: 0,07-0,95), p=0,04. Analiza częstości wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3.-4. stopnia dla porównania neoNIVO-CT vs. neoCT nie wykazała IS różnic między ramionami badania. Do najczęściej zgłaszanych poszczególnych zdarzeń niepożądanych w badaniu należały: nudności, anemia, zaparcia, zmniejszony apetyt, neutropenia oraz obniżona liczba neutrofilii.

neoNIVO-CT vs. neoCRT, adjCT, S

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy była „ocena kosztów-efektywności i kosztów-żyteczności stosowania niwolumabu (Opdivo) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu (tj. w stadium II-III A wg 7. edycji klasyfikacji TNM) u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$ ”.

Jako komparatory w AE wnioskodawcy uwzględniono:

- neoadjuwantową chemioterapię (neoCT);
- neoadjuwantową chemioradioterapię (neoCRT);
- samą operację (S);
- adjuwantową chemioterapię (adjCT).

Jako technikę analityczną w AE wnioskodawcy wykorzystano m.in. analizę kosztów użyteczności (ang. *cost-utility analysis*, CUA);

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie neoNIVO-CT w miejsce neoCT jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania neoNIVO-CT vs neoCT wyniósł: [redacted] zł/QALY [redacted] zł/QALY [redacted]. Wartości te znajdują się [redacted].

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie neoNIVO-CT w miejsce neoCRT jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania neoNIVO-CT vs neoCRT wyniósł: [redacted] zł/QALY [redacted] zł/QALY [redacted]. Wartości te znajdują się [redacted].

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie neoNIVO-CT w miejsce S jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania neoNIVO-CT vs S wyniósł: [redacted] zł/QALY [redacted] zł/QALY [redacted]. Wartości te znajdują się [redacted].

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie neoNIVO-CT w miejsce adjCT jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania neoNIVO-CT vs adjCT wyniósł: [redacted] zł/QALY [redacted] zł/QALY [redacted]. Wartości te znajdują się [redacted].

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progou², o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy:

[Redacted]

W związku z uwzględnieniem w analizach wnioskodawcy badania RCT (CheckMate 816), w którym wykazano IS przewagę wnioskowanej technologii medycznej względem jednego z komparatorów, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wnioskodawca przyjął, że niwolumab, w przypadku pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia, będzie refundowany w ramach istniejącego programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”, w ramach istniejącej grupy limitowej: „1144.0, Niwolumab”.

W trakcie ustalania liczebności populacji docelowej wnioskodawca wykorzystał dane z KRN, wytycznej PTOK 2022 i książki Szczeklik 2022. Populację zawężono również na podstawie opinii ekspertów [Redacted]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Ekspert nie zgłosił żadnych uwag do programu lekowego.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne (NICE 2023, SMC 2023, HAS 2023, CADTH 2023). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na skuteczność kliniczną ocenianej technologii medycznej oraz koszty. W 2 wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją.

²190 380 zł/QALY

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. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

BMS NMA

Felip 2010

Forde 2022

Girard 2009

Katakami 2012

Li 2009

Marinelli 2023

Olivares-Hernández 2023

Opdivo Assessment Report

Pless 2015

Scagliotti 2012

Felip E., Rosell R., et al., Preoperative Chemotherapy Plus Surgery Versus Surgery Plus Adjuvant Chemotherapy Versus Surgery Alone in Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer, 2010, DOI: 10.1200/JCO.2009.27.6204

Forde P.M., Spicer J., et al., Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer, *n engl j med* 386;21 *nejm.org* May 26, 2022, DOI: 10.1056/NEJMoa2202170

Girard N., Mornex F., et al., Is neoadjuvant chemoradiotherapy a feasible strategy for stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer? Mature results of the randomized IFCT-0101 phase II trial, *Lung Cancer* 69 (2010) 86–93, doi:10.1016/j.lungcan.2009.10.003

Katakami N., Tada H., et al., A Phase 3 Study of Induction Treatment With Concurrent Chemoradiotherapy Versus Chemotherapy Before Surgery in Patients With Pathologically Confirmed N2 Stage IIIA Nonsmall Cell Lung Cancer (WJTOG9903), 2012, DOI: 10.1002/cncr.26689

Li J., Yu, L., et al., Randomized controlled trial of neoadjuvant chemotherapy with cisplatin and vinorelbine in patients with stage IIIA non-small cell lung cancer in China, *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology* 2009; 5: 87–94, doi:10.1111/j.1743-7563.2009.01196.x

Marinelli D., Gallina F. T., et al., Surgical and survival outcomes with perioperative or neoadjuvant immune-checkpoint inhibitors combined with platinum-based chemotherapy in resectable NSCLC: A systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials, *Crit Rev Oncol Hematol.* 2023 Dec;192:104190, doi: 10.1016/j.critrevonc.2023.104190

Olivares-Hernández A., del Portillo E., et al., Immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer: from current perspectives to future treatments—a systematic review *Ann Transl Med.* 2023 Aug 30;11(10):354. doi: 10.21037/atm-22-4218.

Opdivo Assessment Report, Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0117, 25 May 2023 EMA/287093/2023, https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-003985-ii-0117-epar-assessment-report-variation_en.pdf

Pless M., Stupp R., et al., Induction chemoradiation in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomised trial, *Lancet* 2015; 386: 1049–56, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60294-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60294-X)

Scagliotti G., Pastorino U., et al., Randomized Phase III Study of Surgery Alone or Surgery Plus Preoperative Cisplatin and Gemcitabine in Stages IB to IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer, 2012, DOI: 10.1200/JCO.2010.33.7089

Rekomendacje kliniczne i finansowe

ASCO 2023

Singh N., Daly M., Management of Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update, 2023, DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.23.01261>

AWMSG 2022

<https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/nivolumab-opdivo16/>

CADTH 2023

CADTH Reimbursement Recommendation, 2023, Nivolumab (Opdivo), <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/PC0303%20Opdivo%20NSCLC%20-%20Final%20CADTH%20Recommendation.pdf>

G-BA 2024

Resolution of the Federal Joint Committee on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a (SGB V), Nivolumab (new therapeutic indication: non-small cell lung cancer, PD-L1 expression \geq 1%, neoadjuvant therapy, combination with platinum-based chemotherapy), 2024

HAS 2023

Haute Autorité de Santé, OPDIVO 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion, 2023, https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT20455_OPDIVO_PIC_EI_AvisDef_CT20455.pdf

IQWiG

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Nivolumab (NSCLC, neoadjuvant), 2023, https://www.iqwig.de/download/a23-74_nivolumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf

NCCN 2023	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer, version 1.2024
NCI 2023	National Cancer Institute, Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ) – Health Professional Version, 2023
NCPE 2023	https://www.ncpe.ie/nivolumab-opdivo-hta-id-23050/#
NICE 2023	National Institute for Health and Care Excellence, Nivolumab with chemotherapy for neoadjuvant treatment of resectable non-small-cell lung cancer, 2023, https://www.nice.org.uk/guidance/ta876/resources/nivolumab-with-chemotherapy-for-neoadjuvant-treatment-of-resectable-nonsmallcell-lung-cancer-pdf-82613676511429
PTOK 2022	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Nowotwory klatki piersiowej, 2022, http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_03_Nowotwory_klatki_piersiowej_20210831.pdf
SMC 2023	Scottish Medicines Consortium, nivolumab concentrate for solution for infusion (Opdivo), 2023, https://www.scottishmedicines.org.uk/media/7994/nivolumab-opdivo-final-nov-2023-amended-011223-for-website.pdf

Pozostałe publikacje

	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
Chouaid 2018	Chouaid C, Danson S, Andreas S, et al. Adjuvant treatment patterns and outcomes in patients with stage IB-IIIa non-small cell lung cancer in France, Germany, and the United Kingdom based on the LuCaBIS burden of illness study. <i>Lung Cancer</i> . 2018;124:310-316
ChPL Opdivo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo (data dostępu: 19.03.2024 r.)
Golicki 2010	Golicki D, Jakubczyk M, Niewada M, Wrona W, Busschbach JJ. Valuation of EQ-5D health states in Poland: first TTO-based social value set in Central and Eastern Europe. <i>Value Health</i> . 2010;13(2):289-97
Golicki 2015	Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. <i>Pol Arch Med Wewn</i> . 2015;125(1-2):18-26.
Guyot 2012	Guyot P, Ades AE, Ouwens MJ, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. <i>BMC Med Res Methodol</i> . 2012 Feb 1;12:9.
Nafees 2008	Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. <i>Health Qual Life Outcomes</i> . 2008 Oct 21;6:84
Raport OT.4231.5.2021	Wniosek o objęcie refundacją leków Opdivo (nivolumab) w skojarzeniu z Yervoy (ipilimumab) oraz chemioterapią w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD- 10 C 34); https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/039/AWA/38_39_OT.4231.5.2021_Opdivo_Yervoy_AWA_BIP.pdf
Rogula 2022	Rogula B, Lozano-Ortega G, Johnston KM. A Method for Reconstructing Individual Patient Data From Kaplan-Meier Survival Curves That Incorporate Marked Censoring Times. <i>MDM Policy Pract</i> . 2022 Jan 31;7(1):23814683221077643.

14. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Niwolumab (Opdivo) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$, [REDACTED], Warszawa 2023
- Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Niwolumab (Opdivo) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$, [REDACTED], Warszawa 2023
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna dla leku Niwolumab (Opdivo) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$, [REDACTED], Warszawa 2023
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Niwolumab (Opdivo) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$, [REDACTED], Warszawa 2023
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Niwolumab (Opdivo) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$, [REDACTED], Warszawa 2023
- Załącznik 6. Odpowiedź na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych: Niwolumab (Opdivo) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$ - Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań, [REDACTED], Warszawa 2024
- Załącznik 7. Projekt Programu Lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”