



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
www.aotmit.gov.pl

**Cejemly (sugemalimab)
we wskazaniu:
w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych
z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca
(NDRP) bez mutacji aktywującej EGFR lub aberracji
genomowych ALK, ROS1 lub RET, w skojarzeniu
z chemioterapią opartą na pochodnych platyny**

Opracowanie analityczne

Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego na rok 2025

Nr: WS.425.1.2024.32

Data ukończenia: 07.02.2025 r.

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	1
WYKAZ SKRÓTÓW	3
PODSUMOWANIE	5
1 KLUCZOWE INFORMACJE	6
1.1 Przedmiot analizy	6
1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	6
1.3 Wielkość populacji docelowej.....	7
1.4 Jakość dowodów naukowych.....	7
1.5 Ocena siły interwencji.....	7
1.6 Ocena ekonomiczna.....	8
1.7 Ocena niepewności wnioskowania	9
2 PRZEDMIOT ANALIZY	10
2.1 Informacje podstawowe	10
2.2 Szczegółowe warunki stosowania.....	11
2.2.1. Przeciwwskazania	11
2.2.2. Diagnostyka.....	11
2.3 Podsumowanie przedmiotu analizy.....	12
3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ	13
3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego	13
3.1.1 Problem zdrowotny - Informacje ogólne	13
3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	14
3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT	15
3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	19
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych .	19
3.5 Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich	19
3.6 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna	20
3.7 Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	21
4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ	23
4.1 Szacowanie wielkości populacji	23
4.1.1. Opis metodyki.....	23
4.1.2. Wyniki oszacowań.....	23
4.2 Podsumowanie szacowania populacji.....	24
5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH	25
5.1 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii	25
5.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych	25
5.3 Opis badań	26
5.4 Kryteria populacji docelowej.....	27

5.5	Ocena jakości badań.....	29
5.5.1	Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE.....	29
5.5.2	Opis komparatora.....	29
5.5.3	Opis punktów końcowych.....	29
5.5.4	Ocena innych elementów jakości badania.....	30
5.5.5	Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania.....	30
5.5.6	Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania.....	30
5.6	Podsumowanie jakości materiału dowodowego.....	30
6	OCENA SIŁY INTERWENCJI.....	31
6.1	Ocena skuteczności klinicznej.....	31
6.2	Ocena bezpieczeństwa stosowania.....	35
6.3	Podsumowanie siły interwencji.....	38
7	OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI.....	40
7.1	Oszacowanie kosztów terapii i komparatora.....	40
7.1.1	Założenia.....	40
7.1.2	Dane wejściowe.....	40
7.1.3	Wyniki.....	41
7.2	Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	42
7.3	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	45
7.4	Podsumowanie oceny ekonomicznej.....	46
8	OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA.....	47
8.1	Niepewność metodyki materiału dowodowego.....	47
8.2	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (<i>transferability</i>).....	47
8.3	Niepewność dodatkowych danych.....	47
8.4	Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego.....	47
8.5	Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego.....	47
8.6	Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania.....	47
9.	ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH.....	48
9.1.	Populacja docelowa.....	48
9.2.	Wskaźniki oceny efektywności.....	48
9.3.	Oczekiwane korzyści zdrowotne.....	48
10.	PIŚMIENNICTWO.....	49
11.	ZAŁĄCZNIKI.....	51
11.1.	Fragmenty EPAR.....	51
11.2.	Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	53
11.3.	Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich.....	57
11.4.	Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych.....	61
11.5.	Strategie wyszukiwania.....	63
11.6.	Diagram selekcji publikacji.....	64

WYKAZ SKRÓTÓW

AE	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CR	Odpowiedź całkowita
CTCAE	(ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
DoR	czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>)
DRP	Drobnokomórkowy rak płuca
ECOG	(ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	(ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>)
FAERS	(ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
GBD	globalne obciążenie chorobami (ang. <i>Global Burden of Disease</i>)
HR	Współczynnik ryzyka
ICI	inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych (ang. <i>immune checkpoint inhibitor</i>)
irAEs	Zdarzenia niepożądane związane z układem odpornościowym (ang. <i>immune-related adverse events</i>)
HRQoL	jakość życia zależna od zdrowia (ang. <i>Health-Related Quality of Life</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LYG	zyskane lata życia (ang. <i>Life Years gained</i>)
MedDRA	słownik medyczny dla celów rejestracyjnych (ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>)
NCCN	(ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
ORR	odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	całkowite przeżycie (ang. <i>overall survival</i>)
PD-1	Receptor programowanej śmierci 1
PD-L1	Ligand receptora programowanej śmierci 1
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PR	Częściowa odpowiedź
PRO	wyniki raportowane przez pacjentów (ang. <i>patient reported outcomes</i>)
PSURs	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>periodic safety update reports</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RMP	plan zarządzania ryzykiem (ang. <i>Risk Management Plan</i>)
SAE	poważne zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>)

TEAE	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment- emergent adverse event</i>)
TRAE	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>treatment- related adverse event</i>)
QALY	długość życia skorygowaną o jego jakość (ang. <i>quality-adjusted life year</i>)
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)
YLL	utrącone lata życia (ang. <i>Years of Life Lost</i>)

PODSUMOWANIE

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

- Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane aktualnie w Polsce: pembrolizumab albo atezolizumabem albo cemiplimab w monoterapii, pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny, pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną, niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny, cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny lub paklitakselem i pochodną platyny, cisplatyna, paklitaksel, karboplatyna oraz pemetreksed (z pewnymi ograniczeniami).
- Jako najbardziej odpowiedni komparator dla ocenianej technologii wskazano substancje dostępne w ramach programu lekowego, które charakteryzują się zbliżonym mechanizmem działania i stosowane są w ocenianym wskazaniu, tzn. pembrolizumab, atezolizumab, cemiplimab oraz niwolumab.

2. Siła interwencji

- Skuteczność (sugemalimab+ ChT vs placebo+ ChT):
 - Mediana przeżycia całkowitego: 25,4 miesiące (95% CI: 20,1; NR) vs. 16,9 miesiące (95% CI:12,8; 20,7); HR = 0,65 (95% CI: 0,50; 0,84; p=0,0008).
 - Mediana przeżycia wolnego od progresji: 9 miesiące (95% CI: 7,4; 10,8) vs. 4,9 miesiące (95% CI:4,8; 5,1); HR = 0,48 (95% CI: 0,39; 0,60; p<0,0001).
 - Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi [%]: 63,4 (95% CI: 57,9; 68,7) vs. 40,3 (95% CI:32,6; 48,3); różnica 23,2 (95% CI: 13,9; 32,5); p<0,0001
 - Czas trwania odpowiedzi: 9,92 miesiące (95% CI:8,57; 13,24) vs. 4,44 (95% CI: 3,52; 6,08).
- Bezpieczeństwo (sugemalimab+ ChT vs placebo+ ChT):
 - Zidentyfikowano przypadki ciężkich reakcji immunologicznych, w tym zapalenie wątroby, zapalenie płuc i zaburzenia endokrynologiczne. Ważne jest zatem, aby pacjenci byli monitorowani pod kątem potencjalnych reakcji autoimmunologicznych, które mogą być związane z terapią.
 - TEAEs: >99% vs. 99%
 - TEAEs stopnia 3-5: 65% vs. 62%
 - Jakiegokolwiek ciężkie TRAEs: 24% vs. 20%.

3. Jakość dowodów naukowych

- Ogólne ryzyko błędu dla badania GEMSTONE-302 określono jako posiadające pewne zastrzeżenia.
- Zidentyfikowano ograniczenia w zakresie pomiaru punktu końcowego oraz selekcji raportowanego wyniku, wynikające z uczestniczenia sponsora badania w gromadzeniu, analizie oraz interpretacji danych oraz braku udostępnienia niezależnej, zewnętrznej oceny wyników.

4. Wielkość populacji docelowej

- Nowe przypadki rocznie: 4 250 (1 215 – 7 300)
- Liczba osób leczonych rocznie: 4 650 (2 000 – 7 300)
- Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku: 930 (370 – 1 500) osób.

Założono, że wszyscy pacjenci teoretycznie kwalifikujący się do leczenia otrzymają ocenianą technologię – wyniki są przeszacowane i stanowią wariant maksymalny.

1 KLUCZOWE INFORMACJE

1.1 Przedmiot analizy

Produkt leczniczy Cejemly w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) bez mutacji aktywującej EGFR lub aberracji genomowych ALK, ROS1 lub RET.

Substancja czynna leku Cejemly, sugemalimab, jest przeciwciałem monoklonalnym (rodzajem białka), które zostało opracowane w taki sposób, aby przyłączało się do białka o nazwie PD-L1 występującego na powierzchni niektórych komórek nowotworowych. Komórki nowotworowe wykorzystują to białko do wiązania się z określonymi receptorami na powierzchni limfocytów T (komórek układu odpornościowego), co blokuje aktywność limfocytów T i uniemożliwia im atakowanie nowotworu. Przyłączając się do białka PD-L1 na powierzchni komórek nowotworowych, sugemalimab uniemożliwia im blokowanie aktywności limfocytów T, zwiększając zdolność układu odpornościowego do zabijania komórek nowotworowych.

Na rynku są dostępne leki o podobnym mechanizmie działania jak oceniana technologia, stosowane w przedmiotowym wskazaniu tj. m.in. pembrolizumab, niwolumab, cemiplimab, atezolizumab.

1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Rak płuca jest jednym z najczęstszych nowotworów na świecie, z prawie 2,5 milionami nowych przypadków diagnozowanych każdego roku. Jest to również najczęstsza przyczyna zgonów z powodu nowotworów złośliwych na świecie, odpowiadająca za 1,8 miliona zgonów rocznie. Przewiduje się, że do 2060 r. stanie się główną przyczyną zgonów, z szacowaną liczbą 2,4 mln zgonów rocznie.

W Polsce rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym. Jest to również główna przyczyna zgonów związanych z nowotworami i prawie 6% wszystkich zgonów. Przewiduje się wzrost liczby nowych przypadków w następnych dziesięcioleciach ze względu na starzenie się populacji, ponieważ częstość występowania raka płuc znacznie wzrasta wśród pacjentów w wieku 65 lat lub starszych. Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) zachorowalność na nowotwory złośliwe w Polsce ma wzrosnąć o 20% do 2040 roku.

Większość pacjentów jest diagnozowana w zaawansowanym stadium choroby. W Polsce rozpoznanie stawiane jest najczęściej w III (24-38% przypadków) i IV (47-62% przypadków) stopniu zaawansowania, w zależności od regionu. Wynika to z faktu, że choroba przez długi czas przebiega bezobjawowo, a diagnostykę rozpoczyna się dopiero w późniejszym stadium. Skutkuje to wysokim stosunkiem śmiertelności do zachorowalności, z 5-letnimi wskaźnikami przeżycia wynoszącymi około 10% – 15%.

Rak płuca dzieli się na drobnokomórkowego raka płuca (ok. 15% przypadków) i NDRP (ok. 85% przypadków). Badanie biologii molekularnej NDRP, a zwłaszcza odkrycie, że mutacje kierujące lub inne zmiany onkogenne są obecne w ponad połowie wszystkich gruczolakoraków, zrewolucjonizowało diagnostykę i leczenie NDRP. Jednocześnie postęp w zrozumieniu immunologii i przeciwnowotworowych odpowiedzi immunologicznych doprowadził do opracowania leków immunoterapeutycznych, takich jak inhibitory punktu kontrolnego programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i ligandu programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1) (przeciwciała anty-PD-1 i anty-PD-L1), które poprawiają zdolność układu odpornościowego do rozpoznawania i usuwania nowotworów. Terapie molekularne i immunoterapia są obecnie zalecane w zaawansowanym lub przerzutowym NDRP. Wg publikacji Kowalski 2024 pacjenci z wrażliwymi zmianami molekularnymi, odnoszą korzyści ze znacznie wyższego odsetka odpowiedzi, dłuższego przeżycia wolnego od progresji i lepszej jakości życia. Wskaźnik 5-letniego przeżycia w przypadku przerzutowego NDRP wynosi około 6% dla pacjentów leczonych chemioterapią i od 15% do 50% dla pacjentów leczonych terapiami celowanymi lub immunoterapiami¹.

Odnalezione wytyczne kliniczne (PTOK,ESMO,ASCO, NCCN) są zgodne w zakresie preferowanych schematów leczenia i w pierwszej linii zalecają immunoterapię za pomocą inhibitorów PD-L1 lub PD-1 w monoterapii bądź w skojarzeniu z chemioterapią, w zależności od sytuacji klinicznej pacjenta.

Spośród terapii wymienianych przez towarzystwa naukowe, w Polsce dla wskazanej populacji w ramach programu lekowego B6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10:C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10:C45)” dostępne są następujące opcje: pembrolizumab albo atezolizumabem albo cemiplimab w monoterapii, pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny, pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną, niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny, cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny lub paklitakselem i pochodną platyny.

¹ Kowalski 2024

Bazując na wytycznych klinicznych oraz dostępności leczenia w Polsce, analitycy Agencji za najbardziej odpowiednie komparatory dla ocenianej technologii uznali substancje dostępne w ramach programu lekowego, które charakteryzują się takim samym mechanizmem działania i stosowane są w ocenianym wskazaniu, tzn. pembrolizumab, atezolizumab, cemiplimab oraz niwolumab.

1.3 Wielkość populacji docelowej

Roczna liczba nowych przypadków z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) bez mutacji aktywującej EGFR lub aberracji genomowych ALK, ROS1 lub RET oszacowana została na ok. 7 400 osób rocznie. Biorąc pod uwagę dostępność innych opcji leczenia założono, że oceniana technologia przejmie ok. 20% rynku. W związku z tym wielkość populacji, która będzie przyjmowała lek Cejemly, oszacowano na ok. 1 500 osób rocznie.

Należy zauważyć, że szacunki Konsultanta Wojewódzkiego dotyczące populacji są dużo niższe od obliczeń analityków, zatem wyniki są przeszacowane i stanowią wariant maksymalny.

Nowe przypadki rocznie: 4 250 (1 215 – 7 300)

Liczba osób leczonych rocznie: 4 650 (2 000 – 7 300)

Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku ok. 930 (370 – 1 500) osób.

1.4 Jakość dowodów naukowych

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania technologii lekowej Cejemly u dorosłych pacjentów z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) bez mutacji aktywującej EGFR lub aberracji genomowych ALK, ROS1 lub RET, oceniano w dwuramiennym, kontrolowanym placebo, podwójnie zaślepionym, wieloośrodkowym badaniu RCT III fazy. Głównym ograniczeniem wynikającym z metodyki badania jest fakt, iż dobrano nieprawidłowy komparator (placebo+chemioterapia), w związku z czym nie można wnioskować o wyższości ocenianej interwencji w stosunku do aktualnych schematów leczenia dla wskazanej grupy pacjentów. Dodatkowo cała populacja była wyłącznie azjatycka (odmienny genotyp w porównaniu do rasy kaukaskiej) oraz charakterystyka populacji odbiegała od tej prezentowanej w Polsce.

Ogólne ryzyko błędu (wg Risk of bias Tool 2.0) dla badania GEMSTONE-302 określono jako posiadające pewne zastrzeżenia ze względu na zidentyfikowanie ograniczeń w brakujących danych o wynikach, zakresie pomiaru punktu końcowego oraz selekcji raportowanego wyniku, wynikające z uczestniczenia sponsora badania w gromadzeniu, analizie oraz interpretacji danych, oraz braku udostępnienia niezależnej, zewnętrznej oceny wyników.

Ograniczeniem danych do modelowania wynikających z badania jest przede wszystkim błędny komparator, który uniemożliwia wnioskowanie w zakresie wyższości bądź równości pomiędzy aktualnie stosowanymi w Polsce schematami leczenia oraz fakt, że badanie nie zostało jeszcze zakończone a dane dotyczące OS są niedojrzałe. Z tego względu nie można przewidzieć długofalowych skutków interwencji.

1.5 Ocena siły interwencji

Wnioski z oceny skuteczności:

U pacjentów z przerzutowym NDRP wykazano klinicznie istotną korzyść oraz statystycznie istotną różnicę w zakresie mediany PFS (HR=0,50; 95% CI: 0,39; 0,64; p<0,0001) i OS (HR=0,65; 95% CI: 0,51; 0,84, p=0,0008) dla zastosowania sugemalimabu w skojarzeniu z chemioterapią (odpowiednio 9 oraz 25,4 miesiąca) w porównaniu do placebo w skojarzeniu z chemioterapią (odpowiednio 4,9 oraz 16,9 miesiąca).

W zakresie ORR odsetek odpowiedzi był wyższy dla ramienia interwencji (63,4%) niż w ramieniu komparatora (40,3%), p<0,0001. Żaden z pacjentów nie osiągnął odpowiedzi całkowitej (ang. *complete response*, CR.)

Należy jednak pamiętać, że są dostępne dla wskazanej grupy pacjentów alternatywne terapie z wykorzystaniem substancji o takim mechanizmie działania, w związku z czym, w ocenie analityków, dobór komparatora był nieprawidłowy. Mając na uwadze powyższe nie można wnioskować o wyższości ocenianej technologii nad aktualnie zalecanym przez wytyczne kliniczne leczeniem.

W związku z brakiem wyników dla porównania bezpośredniego sugemalimabu z oczekiwanymi komparatorami dokonano tabelarycznego zestawienia wyników dla alternatywnych technologii - *Tabela 12*.

Wnioski z oceny bezpieczeństwa:

Najczęstszymi TEAE były niedokrwistość (sugemalimab + chemioterapia vs. placebo + chemioterapia; 245, 76,6% vs. 113, 71,1%), zmniejszenie liczby neutrofilii (186, 58,1% vs. 94, 59,1%) i zmniejszenie liczby białych krwinek (180, 56,3% vs. 94, 59,1%).

TEAE stopnia 3 do 5 zgłoszono u 207 (64,7%) uczestników w ramieniu sugemalimab + chemioterapia i 99 (62,3%) uczestników w ramieniu placebo + chemioterapia.

Najczęstszymi TEAE stopnia ≥ 3 było zmniejszenie liczby neutrofilii (sugemalimab + chemioterapia vs. placebo + chemioterapia; 32,5% vs. 33,3%), niedokrwistość (15,0% vs. 11,3%), zmniejszenie liczby białych krwinek (14,4% vs. 17,0%), zmniejszenie liczby płytek krwi (10,6% vs. 10,1%).

Częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia była podobna w ramionach leczenia sugemalimab + chemioterapia i placebo + chemioterapia i wynosiła odpowiednio 34,4% (110 zdarzeń) i 30,8% (49 zdarzeń).

Najczęściej zgłaszanym poważnym TEAE było zapalenie płuc, które wystąpiło u 18 (5,6%) uczestników w ramieniu leczenia sugemalimabem + chemioterapią i 12 (7,5%) uczestników w ramieniu leczenia placebo + chemioterapią.

Odnotowano 156 (48,8%) zgonów w ramieniu leczenia sugemalimabem + chemioterapią w okresie badania i 97 (61%) w ramieniu placebo + chemioterapia. Większość zdarzeń przypisano badanej chorobie, 117 (36,6%) zdarzeń w grupie sugemalimab + chemioterapia i 81 (50,9%) w grupie placebo + chemioterapia. W ogólnym podsumowaniu zgonów, 13 (4,1%) przypisano zdarzeniom niepożądanym jako głównej przyczynie w ramieniu sugemalimab + chemioterapia i 7 (4,4%) w ramieniu placebo + chemioterapia. Liczba zgonów skategoryzowanych jako „inne” wynosiła 26 (8,1%) w ramieniu sugemalimab + chemioterapia i 9 (5,7%) w ramieniu placebo + chemioterapia.

Częstość występowania ocenianych przez badacza zdarzeń niepożądanych związanych z układem odpornościowym (ang. *immune-related adverse events*, irAEs) była wyższa w ramieniu sugemalimab + chemioterapia w porównaniu z ramieniem placebo + chemioterapia (117 [36,6%] vs 27 [17,0%] uczestników). Najczęściej zgłaszanymi kategoriami irAE ocenianymi przez badacza w ramieniu sugemalimab + chemioterapia i ramieniu placebo + chemioterapia były: niedoczynność tarczycy (odpowiednio 41 [12,8%] i 5 [3,1%] uczestników), nadczynność tarczycy (odpowiednio 31 [9,7%] i 3 [1,9%] uczestników), zapalenie wątroby (odpowiednio 29 [9,1%] i 8 [5,0%] uczestników) oraz skórne działania niepożądane (z wyłączeniem ciężkich) (odpowiednio 26 [8,1%] i 9 [5,7%] uczestników).

Wyniki zintegrowanej analizy bezpieczeństwa (na podstawie badań GEMSTONE-302, CS1001-101a/b, CS1001-102, CS1001-201, CS1001-202, CS1001-301, CS1001-301, gdzie pacjenci przyjmowali ocenianą technologię w skojarzeniu, w monoterapii oraz innych niż omawiane wskazaniach) są zgodne z wynikami badania kluczowego.

1.6 Ocena ekonomiczna

Ze względu na brak dowodów na wyższość którejkolwiek z technologii stosowanych w przedmiotowym wskazaniu oraz ten sam mechanizm działania substancji czynnych, przeprowadzono jedynie analizę minimalizację kosztów, bez obliczania efektu zdrowotnego. Jako komparator wskazano substancje dostępne w ramach programu lekowego, które charakteryzują się takim samym mechanizmem działania i stosowane są w ocenianym wskazaniu, tzn. pembrolizumab, atezolizumab, cemiplimab oraz niwolumab. Analiza wykazała, że roczne koszty terapii z zastosowaniem ocenianej technologii są zbliżone do większości komparatorów, najwyższym kosztem charakteryzuje się pembrolizumab. Należy jednak pamiętać, że nie odnaleziono ceny preparatu obowiązującej na rynku europejskim oraz nie uwzględniono instrumentów podziału ryzyka, w związku z czym obliczenia te należy traktować z ostrożnością.

Zagraniczne rekomendacje refundacyjne i analizy HTA

Odnaleziono jedną zawieszoną rekomendację (ze względu na wycofanie wniosku) z Wielkiej Brytanii oraz jedną z Niderlandów, która nie została jeszcze zakończona.

W odnalezionych publikacjach (wszystkie bazujące na rynku chińskim) dotyczących porównania ocenianej technologii w połączeniu z chemioterapią z samą chemioterapią zauważa się wyższą skuteczność z zastosowaniem terapii skojarzonej Cejemly (zysk QALY ok. 0,5). Podkreśla się natomiast, że dla progno opłacalności równego 38 tys. USD prawdopodobieństwo osiągnięcia efektywności kosztowej wynosi 0%.

Odnaleziono również publikacje (także dotyczące rynku chińskiego) porównujące ocenianą technologię z innymi inhibitorami punktu kontrolnego stosowanymi w przedmiotowym wskazaniu. Przedstawione analizy wskazują na wyższość alternatywnych technologii pod względem skuteczności czy też opłacalności. Schemat: pembrolizumab

w połączeniu z karboplatiną i paklitakselem został uznany za najskuteczniejszy, natomiast kamrelizumab albo sintilimab podany w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem uznano najbardziej opłacalny.

1.7 Ocena niepewności wnioskowania

- Brak informacji odnoszących się do bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu leczniczego Cejemly.
- Niedojrzałe dane dla OS.
- Błędnie dobrany komparator – mimo dostępnych aktywnych substancji zastosowano placebo.
- Badanie w całości zostało przeprowadzone na populacji azjatyckiej. Charakteryzuje się ona odmiennym genotypem, różnicami w aktywności enzymów metabolizujących leki oraz innym stylem życia jak również odmienną prezentacją choroby w porównaniu do populacji europejskiej.
- Populacja z badania różni się od struktury pacjentów z NDRP w UE i cechuje się stosunkowo niskim wiekiem, wysokim odsetkiem mężczyzn oraz wysokim odsetkiem palaczy.
- Brak zastosowania aktywnego komparatora nie pozwala na oszacowanie wielkości efektu w stosunku do preferowanych schematów leczenia dla wskazanej grupy pacjentów.
- Punkty końcowe takie jak PFS oraz ORR zostały ocenione przez badacza z wykorzystaniem kryteriów RECIST, a niezależny przegląd badań obrazowych nie został udostępniony.

2 PRZEDMIOT ANALIZY

2.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Cejemly, 20 ml (30 mg/ml), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, GTIN: brak
Substancja czynna	Sugemalimab
Oceniane wskazanie	Produkt leczniczy Cejemly w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) bez mutacji aktywującej EGFR lub aberracji genomowych ALK, ROS1 lub RET. ICD-10: C34 Nowotwór złośliwy oskrzela i płuc ICD-11: 2C25.2 Rak płaskonabłonkowy oskrzela lub płuca 2C25.Y Inne określone nowotwory złośliwe oskrzela lub płuca
Pozostałe zarejestrowane wskazania	brak
Dawkowanie	<u>W raku płaskonabłonkowym</u> Sugemalimab w dawce 1200 mg (dla osób o masie ciała 115 kg lub mniejszej) lub 1500 mg (dla osób o masie ciała powyżej 115 kg) podaje się w infuzji dożylną trwającej 60 minut, po czym podaje się w infuzji dożylną karboplatynę i pemetreksed w dniu 1. przez maksymalnie 4 cykle co 3 tygodnie. Następnie sugemalimab w dawce 1200 mg (dla osób o masie ciała 115 kg lub mniejszej) lub 1500 mg (dla osób o masie ciała powyżej 115 kg) podaje się co 3 tygodnie przez czas trwania leczenia. <u>W raku niepłaskonabłonkowym</u> Sugemalimab w dawce 1200 mg (dla osób o masie ciała 115 kg lub mniejszej) lub 1500 mg (dla osób o masie ciała powyżej 115 kg) podaje się w infuzji dożylną trwającej 60 minut, po czym podaje się w infuzji dożylną karboplatynę i pemetreksed w dniu 1. przez maksymalnie 4 cykle co 3 tygodnie. Następnie sugemalimab w dawce 1200 mg (dla osób o masie ciała 115 kg lub mniejszej) lub 1500 mg (dla osób o masie ciała powyżej 115 kg) i pemetreksed podaje się co 3 tygodnie przez czas trwania leczenia. Nie należy zwiększać ani zmniejszać dawki sugemalimabu. W zależności od indywidualnego bezpieczeństwa i tolerancji może być konieczne wstrzymanie lub zakończenie leczenia. Zalecane modyfikacje leczenia przedstawiono w ChPL Cejemly. Sugemalimab podaje się w skojarzeniu z chemioterapią. Należy zapoznać się z pełną informacją dotyczącą przepisywania produktów leczniczych stosowanych w skojarzeniu. Leczenie należy kontynuować do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.
Droga podania	Infuzja dożylna
Mechanizm działania	Sugemalimab jest całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym immunoglobuliny G4. Wiąże się swoiście z ligandem programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1), blokując jego wiązanie z PD-1. PD-L1, gdy ulega ekspresji na komórkach nowotworowych i komórkach odpornościowych naciekających nowotwór, może przyczynić się do hamowania przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej. Wiązanie PD-L1 z receptorami PD-1 i CD80 (B7.1) znajdującymi się na limfocytach T i komórkach prezentujących antygen hamuje aktywność cytotoksycznych limfocytów T, proliferację limfocytów T i produkcję cytokin. Blokada interakcji PD-L1/PD-1 i PD-L1/CD80 uwalnia hamowanie odpowiedzi immunologicznej bez indukowania cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. <i>antibody dependent cell-mediated cytotoxicity</i> , ADCC).
Grupa ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne oraz przeciwciała skoniugowane z cytostatykami, inhibitory PD-1/PD-L1 (białko programowanej śmierci komórki 1/ligand śmierci 1), kod ATC: L01FF11 .
Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	ND
Data dopuszczenia do obrotu	24.07.2024, EU/1/24/1833/001
Podmiot odpowiedzialny	SFL Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Źródło: CHPL Cejemly oraz EPAR Cejemly.

Substancją czynną leku Cejemly jest sugemalimab, przeciwnowotworowe przeciwciało monoklonalne, które nasila odpowiedź komórek T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez blokowanie wiązania białka PD-1 z ligandami PD-L1.

Mechanizm działania ocenianej technologii jest zbliżony do mechanizmu działania innych leków stosowanych w przedmiotowym wskazaniu, także należących do grupy inhibitorów PD-1/PD-L1, tj. m.in. pembrolizumabu, atezolizumabu, cemiplimabu, niwolumabu.

2.2 Szczegółowe warunki stosowania

2.2.1. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (histrydyna, histydyny monochlorowodorek, mannitol (E421), sodu chlorek, polisorbat 80 (E433), woda do wstrzykiwań).

Przed rozpoczęciem leczenia sugemalimabem należy unikać stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych lub leków immunosupresyjnych ze względu na ich potencjalny wpływ na aktywność farmakodynamiczną i skuteczność sugemalimabu. Ogólnoustrojowe kortykosteroidy lub inne leki immunosupresyjne można jednak stosować po rozpoczęciu podawania sugemalimabu w celu leczenia działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego.

Sugemalimab nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

U niektórych pacjentów zgłaszano występowanie zmęczenia po podaniu sugemalimabu. Pacjentom, u których występuje zmęczenie, należy doradzić, aby nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali maszyn aż do ustąpienia objawów.

Należy zachować ostrożność w przypadku rozważania stosowania sugemalimabu u pacjenta, u którego wcześniej wystąpiła ciężka lub zagrażająca życiu skórna reakcja niepożądana podczas wcześniejszego leczenia innymi immunostymulującymi lekami przeciwnowotworowymi.

2.2.2. Diagnostyka

2.2.2.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Cejemly powinni mieć histologicznie lub cytologicznie potwierdzone występowanie przerzutowego (stadium IV) płaskonabłonkowego lub niepłaskonabłonkowego NDRP.

Ponadto, przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać następujące badania:

- wykluczenie występowania mutacji aktywującej EGFR, fuzji ALK, ROS1 lub translokacji RET;
- badanie ekspresji PD-L1;
- stężenie amylazy lub lipazy w surowicy;
- klirens kreatyniny;
- poziom sodu w surowicy krwi;
- stężenie aminotransferaz;
- pełna morfologia krwi,
- poziom glukozy we krwi;
- u kobiet w wieku rozrodczym zaleca się wykonanie testu ciążowego.

UWAGI ANALITYKÓW:

Zgodnie z Załącznikiem Nr 7 do zarządzenia Nr 37/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2024 r., dla rozpoznania C34 – Nowotwór złośliwy oskrzela i płuc, badania genetyczne są refundowane.

2.2.2.2 Monitorowanie

Pacjentów należy monitorować pod kątem:

- objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia płuc; podejrzewane zapalenie płuc należy potwierdzić badaniem radiologicznym, aby wykluczyć inne przyczyny;
- podejrzewanych ciężkich reakcji skórnych i należy wykluczyć inne przyczyny;
- objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia jelita grubego i należy wykluczyć inne przyczyny;

-
- nieprawidłowych wyników testów wątrobowych przed rozpoczęciem leczenia sugemalimabem i zgodnie ze wskazaniami klinicznymi w jego trakcie;
 - nieprawidłowych wyników badań czynności nerek przed rozpoczęciem leczenia sugemalimabem i okresowo w jego trakcie, a następnie leczyć zgodnie z zaleceniami;
 - zmian czynności tarczycy oraz klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych zaburzeń czynności tarczycy (na początku leczenia, okresowo w trakcie leczenia oraz zgodnie ze wskazaniami na podstawie oceny klinicznej);
 - hiperglikemii lub innych objawów przedmiotowych i podmiotowych cukrzycy i podawać im insulinę zgodnie ze wskazaniami klinicznymi;
 - objawów przedmiotowych i podmiotowych niewydolności kory nadnerczy lub zapalenia przysadki (w tym niedoczynności przysadki) i należy wykluczyć inne przyczyny;
 - potencjalnego zapalenia mięśni i należy wykluczyć inne przyczyny;
 - podejrzanego zapalenia mięśnia sercowego i wykluczyć inne przyczyny;
 - wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych sugerujących ostre zapalenie trzustki oraz zwiększenia stężenia amylazy lub lipazy w surowicy;
 - podejrzanym działaniom niepożądanym pochodzenia immunologicznego, należy przeprowadzić odpowiednią ocenę w celu potwierdzenia etiologii lub wykluczenia innych przyczyn;
 - klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych reakcji na infuzję.

2.3 Podsumowanie przedmiotu analizy

Cejemly jest lekiem przeciwnowotworowym stosowanym u osób dorosłych w leczeniu raka płuca zwanego niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), który rozprzestrzenił się do innych części organizmu. Lek stosuje się w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny.

Leku Cejemly nie stosuje się, gdy w komórkach nowotworowych występują określone zmiany oddziałujące na geny zwane EGFR, ALK, ROS1 lub RET, ponieważ zmiany te mogą zmniejszyć skuteczność leku.

Substancja czynna leku Cejemly, sugemalimab, jest przeciwciałem monoklonalnym (rodzajem białka), które zostało opracowane w taki sposób, aby przyłączało się do białka o nazwie PD-L1 występującego na powierzchni niektórych komórek nowotworowych. Komórki nowotworowe wykorzystują to białko PD-L1 do wiązania się z określonymi receptorami na powierzchni limfocytów T (komórek układu odpornościowego). Blokując to aktywność limfocytów T i uniemożliwia im atakowanie nowotworu. Przyłączając się do białka PD-L1 na powierzchni komórek nowotworowych, sugemalimab uniemożliwia im blokowanie aktywności limfocytów T. Zwiększa to zdolność układu odpornościowego do zabijania komórek nowotworowych.

Mechanizm ocenianej technologii jest podobny do aktualnie stosowanych terapii w przedmiotowym wskazaniu.

3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego

3.1.1 Problem zdrowotny - Informacje ogólne

ICD-10: C34 Nowotwór złośliwy oskrzela i płuc

ICD-11: 2C25.2 Rak płaskonabłonkowy oskrzela lub płuca, 2C25.Y Inne określone nowotwory złośliwe oskrzela lub płuca

Rak płuca jest najczęściej diagnozowanym nowotworem złośliwym w Polsce (ponad 21 tys. zachorowań rocznie) oraz najczęstszą przyczyną zgonu z powodu nowotworu złośliwego w Polsce (ponad 23 tys. zgonów rocznie). Najczęściej diagnozowany jest w stadium zaawansowanym wymagającym leczenia farmakologicznego. Rak płuca jest jednym z najgorzej rokujących nowotworów złośliwych – przeżycie 5-letnie w Polsce wynosi 14,4%.²

Głównym czynnikiem ryzyka raka płuc jest palenie tytoniu, które odpowiada za większość zgonów związanych z rakiem płuc. Ryzyko zachorowania na raka płuc wzrasta wraz z liczbą paczek papierosów wypalanych dziennie i liczbą lat spędzonych na paleniu. Osoby niepalące narażone na działanie dymu tytoniowego również mają zwiększone względne ryzyko zachorowania na raka płuc.

Rak płuc dzieli się na dwa główne typy: drobnokomórkowy (DRP) i niedrobnokomórkowy rak płuc (NDRP). NDRP jest dominującym podtypem, stanowiącym około 85% wszystkich przypadków. NDRP można podzielić na dwa główne typy histologiczne: rak niepłaskonabłonkowy i rak płaskonabłonkowy. Histologia niepłaskonabłonkowa stanowi ponad połowę wszystkich przypadków NDRP, podczas gdy histologia płaskonabłonkowa stanowi około 30%.

Ponad połowa pacjentów jest diagnozowana w zaawansowanym stadium choroby, co bezpośrednio przyczynia się do słabego przeżycia, co wyraża się medianą OS bez leczenia wynoszącą 4 miesiące i wskaźnikiem 5-letniego przeżycia z przerzutami wynoszącym <5%. Słabe czynniki prognostyczne dla przeżycia u pacjentów z NDRP obejmują zaawansowane stadium choroby w momencie początkowej diagnozy, zły stan sprawności oraz niezamierzoną utratę masy ciała w wywiadzie. U ponad połowy pacjentów z NDRP rozpoznaje się odległe przerzuty, co bezpośrednio przyczynia się do gorszych perspektyw przeżycia.

W ciągu ostatniej dekady nastąpił znaczny postęp w leczeniu NDRP. Lepsze zrozumienie biologii i podtypów molekularnych NDRP doprowadziło do opracowania szeregu terapii ukierunkowanych na biomarkery dla pacjentów z chorobą przerzutową, w tym leków ukierunkowanych na mutacje EGFR, rearanżacje ALK i inne aberracje molekularne. Terapie te poprawiły OS u pacjentów z przerzutowym NDRP z czynnikiem onkogennym. W przypadku pacjentów z przerzutowym NDRP bez aktywnego czynnika onkogennego, rozwój inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych (ang. *immune checkpoint inhibitor*, ICI) odmienił podejście do leczenia, zapewniając korzyści w zakresie przeżycia – gdy są podawane w monoterapii po progresji choroby po chemioterapii opartej na platynie lub gdy są podawane z chemioterapią lub bez chemioterapii w pierwszej linii leczenia.

Zanim terapia ICI stała się dostępna jako leczenie pierwszego rzutu zaawansowanego lub przerzutowego NDRP, podwójna terapia oparta na platynie była zalecaną opcją leczenia u pacjentów bez aktywnego czynnika onkogennego i w stanie sprawności ECOG od 0 do 2. Stosowanie pemetreksedu jest ograniczone do raka niepłaskonabłonkowego w pierwszej (lub późniejszej) linii leczenia w zaawansowanej chorobie i jest preferowane w stosunku do kombinacji opartych na gemcytabinie lub docetakselu.

Stosowanie ICI zostało obecnie rozszerzone na terapię pierwszego rzutu w leczeniu NDRP bez działającego czynnika onkogennego, zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z chemioterapią. Pembrolizumab w skojarzeniu z platyną i pemetreksedem stał się od tego czasu podstawowym leczeniem dla pacjentów

² Raport Rak Płuca 2021 <https://immuno-onkologia.pl/wp-content/uploads/2021/06/rak-pluca-2021-Raport.pdf> [dostęp: 6.12.2024].

z niepłaskonabłonkowym NDRP pierwszej linii, niezależnie od statusu PD-L1. Monoterapia ICI została zatwierdzona dla pacjentów z dodatnią ekspresją PD-L1 ($\geq 50\%$), a w niektórych krajach zatwierdzone zostało również rozszerzenie na pacjentów z ekspresją PD-L1 guza $\geq 1\%$.

Podobnie, w pierwszej linii leczenia płaskonabłonkowego NDRP, pembrolizumab został zatwierdzony jako terapia pierwszego rzutu dla płaskonabłonkowego NDRP, albo jako monoterapia dla populacji z wysokim poziomem PD-L1 ($\geq 50\%$) (a także dla populacji z PD-L1 $\geq 1\%$ w USA) lub w połączeniu z chemioterapią niezależnie od ekspresji PD-L1. Także niwolumab/ipilimumab w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą podwójną dawkę platyny został zatwierdzony jako terapia pierwszego rzutu w leczeniu NDRP niezależnie od histologii, a sama terapia skojarzona niwolumabem/ipilimumabem została zatwierdzona w przypadku nowotworów wykazujących ekspresję PD-L1 $\geq 1\%$ w niektórych krajach. Inne ICI zalecane do leczenia w pierwszej linii obejmują atezolizumab i cemiplimab jako monoterapię w pierwszej linii leczenia NDRP, których guzy mają wysoką ekspresję PD-L1 niezależnie od histologii, oraz atezolizumab jako leczenie pierwszego rzutu przerzutowego niepłaskonabłonkowego NDRP bez genomowych aberracji nowotworowych EGFR lub ALK w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatiną, a także z paklitakselem związanym z białkami i karboplatiną.

3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK (<https://ptok.pl/aktualne-zalecenia-i-standardy>);
- European Society for Medical Oncology, ESMO (<https://www.esmo.org/>);
- American Society of Clinical Oncology, ASCO (<https://ascopubs.org/jco/special/guidelines>);
- National Comprehensive Cancer Network, NCCN (<https://www.nccn.org/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 5-6.12.2024 r., aktualizację przeprowadzono 16.01.2025 r. Odnaleziono 4 dokumenty wytycznych. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej ma na celu zidentyfikowanie zalecanych interwencji w ocenianym wskazaniu, tj. w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) bez mutacji aktywującej EGFR lub aberracji genomowych ALK, ROS1 lub RET. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli, znajdującej się w załączniku 0.

Podsumowanie informacji z wytycznych oraz wyszczególnienie najważniejszych wniosków:

Odnalezione dokumenty wytycznych klinicznych (PTOK 2021, ASCO 2022, NCCN 2025, ESMO 2023) są spójne wskazując, że pierwsza linia leczenia w IV stadium raka płuca bez aberracji genowych obejmuje:

- Immunoterapię w monoterapii (np. pembrolizumab) u pacjentów z PD-L1 $\geq 50\%$ (siła zaleceń: PTOK – IA, ESMO – IA, ASCO – silne, NCCN – kategoria 1),
- Kombinację chemioterapii z immunoterapią (np. pembrolizumab + cisplatyna + pemetreksed) dla pacjentów z niższym poziomem ekspresji PD-L1 (siła zaleceń: PTOK – IA, ESMO – IA, ASCO – silne, NCCN – kategoria 1),
- Chemioterapię (np. cisplatyna + pemetreksed lub paklitaksel) u pacjentów z brakiem ekspresji PD-L1 (siła zaleceń: PTOK – IA, ESMO – IA, ASCO – silne, NCCN – kategoria 1).

Zalecenia obejmują leki z grupy inhibitorów punktu kontrolnego natomiast oceniana technologia nie została wymieniona w żadnym z dokumentów jako opcja leczenia. Wynika to z faktu, że większość wytycznych powstała przed rejestracją sugemalimabu, a z kolei w Stanach Zjednoczonych oceniana technologia nie jest zatwierdzona w ocenianym wskazaniu.

3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

W wyniku przeszukiwania wcześniejszych ocen AOTMiT dotyczących leczenia pierwszego rzutu u dorosłych z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) bez mutacji aktywującej EGFR lub aberracji genomowych ALK, ROS1 lub RET zidentyfikowano zebrane w poniższej tabeli rekomendacje Prezesa AOTMiT i stanowiska Rady Przejrzystości.

Produkt leczniczy Cejemly i substancja czynna sugemalimab nie były wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT.

Tabela 2. Rekomendacje Agencji dotyczące rozpatrywanego wskazania w latach 2018-2024

Numer zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RK/RP oraz rekomendacje prezesa AOTM/AOTMiT
165/2024	Opinia Rady Przejrzystości nr 130/2024 z dnia 25 listopada 2024 roku	Libtayo (substancja czynna cemiplimab), stosowany we wskazaniu zgodny ze wskazaniem zarejestrowanym, tj. w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny do stosowania u dorosłych pacjentów w leczeniu pierwszego rzutu NDRP z ekspresją PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek guza, bez aberracji genów EGFR, ALK i ROS1, u których występuje: <ul style="list-style-type: none"> • miejscowo zaawansowany NDRP i którzy nie kwalifikują się do radykalnej chemioradioterapii lub; • przerzutowy NDRP. 	https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/165/SRP/Us_312_20241125_s_130_Libtayo_rak%20p%C5%82uca_w%20ref_zacz_REOPTR.pdf	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Libtayo (cemiplimabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 350 mg, 1 fiol., GTIN: 05909991408329, w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”. Główne argumenty decyzji: <ul style="list-style-type: none"> • Umiarkowana jakość dowodów naukowych przemawiających za równością lub wyższością proponowanej terapii z cemiplimabem nad terapią z pembrolizumabem. • Wątpliwe wyniki szacunku kosztów. • W proponowanym programie lekowym, populacja chorych kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem obejmuje całe spektrum ekspresji PD-L1.
	Rekomendacja nr 135/2024 z dnia 26 listopada 2024 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji		https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/165/REK/RP%20135_2024%20Libtayo%20BIP_REOPTR.pdf	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Libtayo, cemiplimabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 350 mg, 1 fiol., GTIN: 05909991408329 w programie lekowym „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”. Prezes nie wskazuje dodatkowych warunków objęcia refundacją, o których mowa w art. 35 ust. 8a ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (ustawa o refundacji).
108/2024	Opinia Rady Przejrzystości nr 101/2024 z dnia 30 września 2024 roku	Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 $< 50\%$	https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/108/SRP/Us_261_20240930_w_ref_zacz_REOPTR%201.pdf	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Imjudo (tremelimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1,25 ml, GTIN 05000456037105, w ramach terapii skojarzonej z produktem leczniczym Imfinzi (durwalumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 10 ml, GTIN 05000456031493, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10 C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C45)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia kosztu terapii do poziomu kosztu terapii najtańszym komparatorem. Rada Przejrzystości zgłasza uwagę do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka. Konieczna jest nowa propozycja RSS. Rada zgłasza nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.
	Opinia Rady Przejrzystości nr 102/2024 z dnia 30 września 2024 roku		https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/108/SRP/Us_262_20240930_s_102_Imfinzi_w	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Imfinzi (durwalumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 10 ml, GTIN 05000456031493, w ramach terapii skojarzonej z produktem leczniczym Imjudo (tremelimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji,

			_ref_zacz_REO_PTR%201.pdf	20 mg/ml, 1,25 ml, GTIN 05000456037105, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10 C34) oraz międzybłoniaka płucnej (ICD-10 C45)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia kosztu terapii do poziomu kosztu terapii najtańszym komparatorem. Rada Przejrzystości zgłasza uwagę do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka. Konieczna jest nowa propozycja RSS. Rada zgłasza nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.
	Rekomendacja nr 105/2024 z dnia 1 października 2024 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji		https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/108/REK/2024%2010%2001%20BP%20Rekomendacja%20nr%20105%202024%20Imfinzi%20BIP_REOPTR.pdf	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją skojarzenia produktów leczniczych Imfinzi (durwalumab) + Imjudo (tremelimumab) w programie lekowym B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10 C34) oraz międzybłoniaka płucnej (ICD-10 C45)”. Ocena dotyczy zasadności uwzględnienia nowej technologii – skojarzenia durwalumabu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny [DUR+TRE+CTH] – w programie B.6 w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z ekspresją PD-L1 <50%. Oceniana populacja docelowa jest aktualnie w ramach programu zaopatrzona w leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z pemetrekselem i pochodną platyny lub w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną [PBR+CTH] oraz niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią opartą o pochodne platyny [NIV+IPI+CTH]. W związku z czym nie dostrzega się niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.
	Rekomendacja nr 106/2024 z dnia 1 października 2024 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji		https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/108/REK/2024%2010%2001%20BP%20Rekomendacja%20nr%20106%202024%20Imjudo%20BIP_REOPTR.pdf	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją skojarzenia produktów leczniczych Imfinzi (durwalumab) + Imjudo (tremelimumab) w programie lekowym B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10 C34) oraz międzybłoniaka płucnej (ICD-10 C45)”. Ocena dotyczy zasadności uwzględnienia nowej technologii – skojarzenia durwalumabu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny [DUR+TRE+CTH] – w programie B.6 w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z ekspresją PD-L1 <50%. Oceniana populacja docelowa jest aktualnie w ramach programu zaopatrzona w leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z pemetrekselem i pochodną platyny lub w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną [PBR+CTH] oraz niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią opartą o pochodne platyny [NIV+IPI+CTH]. W związku z czym nie dostrzega się niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.
77/2022	Opinia Rady Przejrzystości nr 103/2022 z dnia 21 listopada 2022 roku	W ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” Libtayo w monoterapii jako terapia pierwszego rzutu w leczeniu dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z ekspresją PD-L1 (w ≥50% komórek guza), bez EGFR, abberacji ALK lub ROS1, u których występuje przerzutowy NDRP	https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/077/SRP/U46_291_21112022_s_103_Libtayo_cemiplimabum_w_ref_REOPTR.pdf	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Libtayo (cemiplimab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 350 mg, 1 fiol., GTIN: 05909991408329, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”, w ramach istniejącej grupy limitowej (1231.0, Cemiplimab) i wydawanie go bezpłatnie. Zdaniem Rady konieczne jest pogłębienie instrumentu dzielenia ryzyka proponowanego przez wnioskodawcę do poziomu, który zapewni, by koszty leczenia z zastosowaniem produktu leczniczego Libtayo (cemiplimab) nie przekroczyły kosztów leczenia z zastosowanie najtańszego leku z grupy PDL-1, z

				uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka stosowanego dla tego komparatora.
	Rekomendacja nr 106/2022 z dnia 21 listopada 2022 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji		https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/077/REK/R_P_nr_106_2022_Libtayo_BIP_R_EOPTR.pdf	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Libtayo (cemiplimab) w programie lekowym „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” po spełnieniu określonych warunków.
28/2022	Opinia Rady Przejrzystości nr 50/2022 z dnia 23 maja 2022 roku	TECENTRIQ (atezolizumab) w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1	https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/028/SRP/U_20_142_230520_22_s_50_Tecentriq_atezolizumab_w_ref_zacz_REOPTR.pdf	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: <ul style="list-style-type: none"> • Tecentriq (atezolizumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 840 mg, 1, fiol. 14 ml, kod EAN: 07613326025546; • Tecentriq (atezolizumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1, fiol. 20 ml, kod EAN: 05902768001167; w ramach programu lekowego „Leczenie nie drobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, w ramach istniejącej grupy limitowej (1183.0 Atezolizumab) i wydawanie go bezpłatnie. Rada Przejrzystości zgłasza konieczność pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).
	Rekomendacja nr 49/2022 z dnia 27 maja 2022 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji		https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/028/REK/B_P_RP_nr_49_2022_Tecentriq_pu_blikacja_BIP_REOPTR.pdf	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych: <ul style="list-style-type: none"> • Tecentriq, atezolizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 840 mg, 1, fiol. 14 ml, GTIN: 07613326025546; • Tecentriq, atezolizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1, fiol. 20 ml, GTIN: 05902768001167 w programie lekowym „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, po spełnieniu określonych warunków.
131/2020	Opinia Rady Przejrzystości nr 157/2020 z dnia 29 czerwca 2020 roku	Gruczolowy rak płuca (ICD-10: C34) u osób dorosłych, u których nie występuje mutacja genu EGFR ani rearanżacja w genie ALK w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w I linii leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych	https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/131/ORP/u_26_196_200629_o_157_keytruda_pembrolizumab.pdf	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, we wskazaniu: gruczolowy rak płuca (ICD-10: C34) u osób dorosłych, u których nie występuje mutacja genu EGFR ani rearanżacja w genie ALK w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w I linii leczenia.
	Opinia nr 77/2020 z dnia 3 lipca 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji		https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/131/REK/R_DTL_77_2020_Keytruda_zacz_niona.pdf	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 poz. 357) opiniuje negatywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: gruczolowy rak płuca (ICD-10: C34) u osób dorosłych, u których nie występuje mutacja genu EGFR ani rearanżacja w genie ALK w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w I linii leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.
275/2019	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 7/2020 z dnia 27 stycznia 2020 roku	Pembrolizumab skojarzony z chemioterapią w I linii leczenia nie drobnokomórkowego raka	https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/275/SRP/U_4_27_200127_s	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, kod EAN: 5901549325126, w ramach programu

		płuca o typie płaskonabłonkowym	7 KEYTRUDA pembrolizumab w ref zac.pdf	<p>lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie dla pacjentów z ekspresją PD-L1 1-49% i < 1%.</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, kod EAN: 5901549325126, w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)” w subpopulacji z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$.</p>
	Rekomendacja nr 7/2020 z dnia 30 stycznia 2020 roku Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji		https://bip.aozm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/275/REK/R_P_7_2020_Keytruda.pdf	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)” w subpopulacjach pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 < 1% i PD-L1 1-49% pod warunkiem obniżenia ceny leku lub zaproponowania odpowiedniego instrumentu dzielenia ryzyka zgodnie z uwagami w dalszej części rekomendacji.</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)” w subpopulacji pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$.</p>
131/2019	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 76/2019 z dnia 26 sierpnia 2019 roku	Pembrolizumab skojarzony z chemioterapią w I linii leczenia nie drobnokomórkowego raka płuca o typie niepłaskonabłonkowym	https://bip.aozm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/131/SRP/Us_76_KEYTRUDA_pembrolizumab_w_ref_zacz.pdf	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, EAN: 5901549325126, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”, w subpopulacjach pacjentów leczonych we wnioskowanym programie lekowym z ekspresją PD-L1 w zakresach: $\geq 50\%$, 1-49% oraz < 1%, w ramach aktualnie istniejącej grupy limitowej „1143.0 – pembrolizumab” i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem uwzględnienia uwag Rady.</p>
	Rekomendacja nr 73/2019 z dnia 27 sierpnia 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji		https://bip.aozm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/131/REK/R_P_73_2019_Keytruda.pdf	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”, w subpopulacjach pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 < 1% i PD-L1 1-49% pod warunkiem obniżenia ceny leku lub pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.</p>

Źródło: Opracowanie własne Agencji na podstawie: <https://bipold.aozm.gov.pl/> [dostęp grudzień 2024].

We wcześniejszych ocenach AOTMiT odnaleziono rekomendacje dot. pembrolizumabu, atezolizumabu, cemiplimabu oraz durwalumabu w skojarzeniu z tremelimumabem. Pembrolizumab otrzymał pozytywną rekomendację Prezesa oraz opinię Rady Przejrzystości zarówno dla typu niepłaskonabłonkowego jak i płaskonabłonkowego NDRP w pierwszej linii leczenia w skojarzeniu z chemioterapią. Negatywnie natomiast oceniono tę substancję w ramach RDTL do zastosowania w połączeniu z chemioterapią oraz dodatkowo z pemetreksedem. Atezolizumab oraz cemiplimab (dla pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1) otrzymały

pozytywną rekomendację Prezesa oraz opinię Rady. Z kolei leczenie durwalumabem w skojarzeniu z tremelimumabem otrzymało pozytywną opinię Rady natomiast negatywną rekomendację Prezesa. Uargumentowano to brakiem niezaspokojonej potrzeby i dostępnością terapii dla wskazanej populacji. Cemiplimab także oceniono negatywnie uzasadniając decyzję umiarkowaną jakością dowodów, wątpliwymi szacunkami kosztów oraz objęcia leczeniem szerokiej populacji.

Oceniana technologia nie była dotychczas przedmiotem oceny w Agencji.

3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu określono na podstawie EPAR, odnalezionych wytycznych klinicznych i badań klinicznych włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego.

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne. Ponadto sprawdzono dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej lub nieobjętych refundacją.

3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR:
 - niepłaskonabłonkowy NDRP: pembrolizumab w skojarzeniu z platyną i pemetreksesem;
 - płaskonabłonkowy NDRP: pembrolizumab w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią,
 - niezależnie od histologii: niwolunab/ipilimumab w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą podwójną dawkę platyny, atezolizumab i cemiplimab w monoterapii, atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatiną oraz z paklitakselem związanym z białkami i karboplatiną;
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych: pembrolizumab albo atezolizumabem albo cemiplimab w monoterapii, pembrolizumab/karboplatyna/paklitaksel, niwolunab/ipilimumab ± chemioterapia, standardowa chemioterapia z zastosowaniem kombinacji dwóch leków na bazie platyny, standardowa chemioterapia dwulekowa nieoparta na platynie, atezolizumab/karboplatyna/paklitaksel/bevacizumab;
- wg badań klinicznych włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego: placebo+chemioterapia.

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r. we wskazaniu: w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) bez mutacji aktywującej EGFR lub aberracji genomowych ALK, ROS1 lub RET, refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej: brak
- w ramach programu lekowego B6 Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10:C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10:C45): pembrolizumab albo atezolizumabem albo cemiplimab w monoterapii, pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksesem i pochodną platyny, pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną, niwolunab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny, cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksesem i pochodną platyny lub paklitakselem i pochodną platyny;
- w ramach chemioterapii: cisplatyna, paklitaksel, karboplatyna oraz pemetrekselem (z pewnymi ograniczeniami).

3.5 Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich

Wystąpiono o opinię do 2 ekspertów klinicznych i jednego stowarzyszenia pacjentów. Otrzymano 1 odpowiedź od Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż, którą szczegółowo przedstawiono w załączniku 0. Poniżej przedstawiono podsumowanie otrzymanych informacji oraz wyszczególnienie najważniejszych wniosków.

Podsumowanie

Ekspert wymienia 4 alternatywne metody leczenia stosowane w przedmiotowym wskazaniu, które są zgodne z aktualnym programem lekowym oraz wytycznymi praktyki klinicznej. Jako najtańsza została wskazana

chemioterapia z zastosowaniem cisplatyny natomiast jako najskuteczniejsza – oceniana technologia. W przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Cejemly, przejęłoby ono 20% rynku. Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż zauważa, że badanie kliniczne było przeprowadzone na populacji pochodzenia azjatyckiego w związku z czym wskazane byłoby zbadanie populacji kaukaskiej, ze względu na różnice genotypowe, co może mieć wpływ na osiągnięte efekty leczenia. Jako badania przy kwalifikacji wymieniono m.in. potwierdzenie histopatologiczne nowotworu płuca, ocenę wydolności pacjentów, potwierdzenie przerzutów, ocenę nadekspresji PD-L1>1%, ocenę wydolności narządowej oraz wykluczenie innych czynnych nowotworów czy też nieobecność istotnych klinicznie chorób współistniejących. Punkty końcowe, które powinny być monitorowane w celu oceny skuteczności to czas wolny od progresji oraz ocena ogólnego przeżycia.

3.6 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oszacowania niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej wyrażonej jako utracone lata życia związane z chorobą. W ramach analizy obliczono, jaką część przewidywanej dla populacji generalnej długości życia zyskuje pacjent w związku z zastosowaniem ocenianej interwencji. Ponieważ zidentyfikowano kilka komparatorów dla ocenianej technologii, zdecydowano się na przedstawienie porównania jedynie z jednym z nich – pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią. Ze względu na różne wyniki dla pembrolizumabu w zależności od populacji, u której był stosowany (odpowiednia ekspresja PD-L1, płasko/niepłaskonabłonkowy – *Tabela 12. Zestawienie skuteczności*), w celu uproszczenia obliczeń, wyniki dla przeżycia uśredniono.

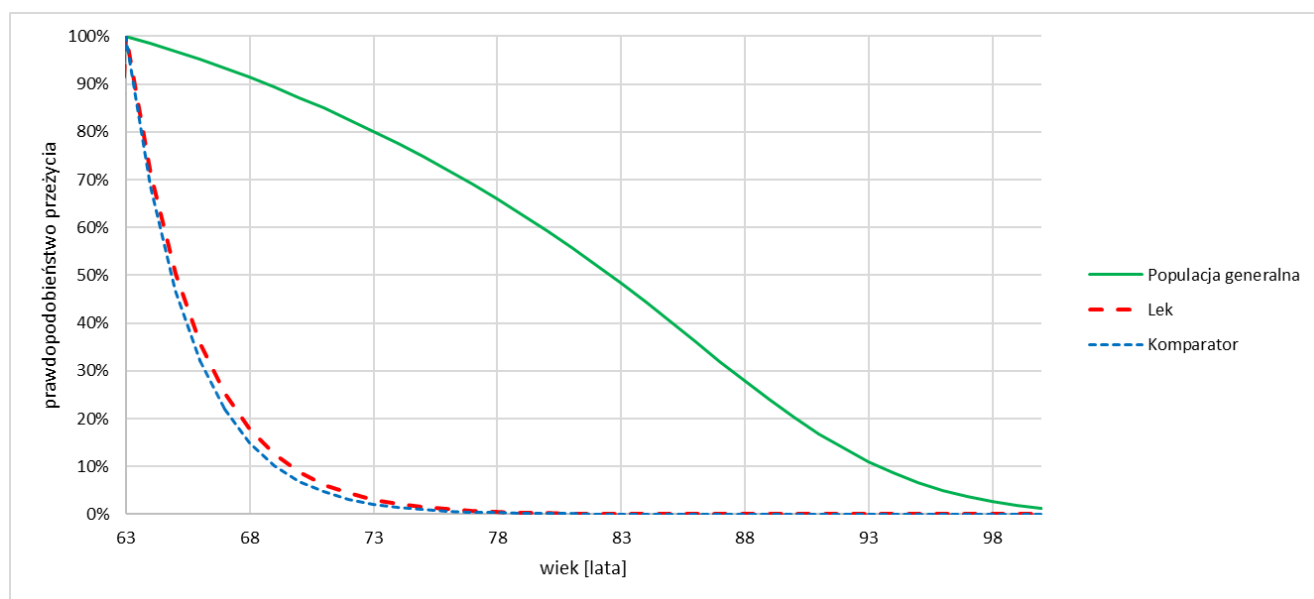
Przewidywane lata życia dla populacji generalnej wyniosły 9,66. Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii wyniosłyby 6,24, a w przypadku przyjętego komparatora (pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią) 6,50. Zyskane lata życia związane z zastosowaniem ocenianej interwencji wynosiłyby 0,26, co stanowi 3% zyskanych lat życia w stosunku do przewidywanego przeżycia populacji generalnej.

Tabela 3. Wynik analizy niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej (UN)

Parametr	Populacja generalna	Oceniana technologia	Komparator
Przewidywane lata życia (LY)	9,66	3,42	3,16
Utracone lata życia związane z chorobą	ND	6,24	6,50
Zyskane lata życia związane z zastosowaniem nowej interwencji	ND	0,26	ND
Procent zyskanych lat życia (w stosunku do przeżycia populacji generalnej)	ND	3%	ND

ND – nie dotyczy.

Źródło: opracowanie własne.



Wykres 1. Wykres prawdopodobieństwa przeżycia dla populacji generalnej, ocenianej interwencji i komparatora

3.7 Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Rak płuca jest jednym z najczęstszych nowotworów na świecie, z prawie 2,5 milionami nowych przypadków diagnozowanych każdego roku. Jest to również najczęstsza przyczyna zgonów z powodu nowotworów złośliwych na świecie, odpowiadająca za 1,8 miliona zgonów rocznie. Przewiduje się, że do 2060 r. stanie się główną przyczyną zgonów, z szacowaną liczbą 2,4 mln zgonów rocznie.

W Polsce rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym. Jest to również główna przyczyna zgonów związanych z nowotworami i przyczyna prawie 6% wszystkich zgonów. Przewiduje się wzrost liczby nowych przypadków w następnych dziesięcioleciach ze względu na starzenie się populacji, ponieważ częstość występowania raka płuc znacznie wzrasta wśród pacjentów w wieku 65 lat lub starszych. Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) zachorowalność na nowotwory złośliwe w Polsce ma wzrosnąć o 20% do 2040 roku.

Większość pacjentów jest diagnozowana w zaawansowanym stadium choroby. W Polsce rozpoznanie stawiane jest najczęściej w III (24-38% przypadków) i IV (47-62% przypadków) stopniu zaawansowania, w zależności od regionu. Wynika to z faktu, że choroba przez długi czas przebiega bezobjawowo, a diagnostykę rozpoczyna się dopiero w późniejszym stadium. Skutkuje to wysokim stosunkiem śmiertelności do zachorowalności, z 5-letnimi wskaźnikami przeżycia wynoszącymi około 10% – 15%.

Klinicznie rak płuca dzieli się na drobnokomórkowego raka płuca (ok. 15% przypadków) i NDRP (ok. 85% przypadków). Badanie biologii molekularnej NDRP, a zwłaszcza odkrycie, że mutacje kierujące lub inne zmiany onkogenne są obecne w ponad połowie wszystkich gruczolakoraków, zrewolucjonizowało diagnostykę i leczenie NDRP. Jednocześnie postęp w zrozumieniu immunologii i przeciwnowotworowych odpowiedzi immunologicznych doprowadził do opracowania leków immunoterapeutycznych, takich jak inhibitory punktu kontrolnego programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i ligandu programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1) (przeciwciała anty-PD-1 i anty-PD-L1), które poprawiają zdolność układu odpornościowego do rozpoznawania i usuwania nowotworów. Terapie molekularne i immunoterapia są obecnie zalecane w zaawansowanym lub przerzutowym NDRP. Pacjenci z wrażliwymi zmianami molekularnymi, odnoszą korzyści ze znacznie wyższego odsetka odpowiedzi, dłuższego przeżycia wolnego od progresji i lepszej jakości życia. Wskaźnik 5-letniego przeżycia w przypadku przerzutowego NDRP wynosi około 6% dla pacjentów leczonych chemioterapią i od 15% do 50% dla pacjentów leczonych terapiami celowanymi lub immunoterapiami³.

Odnalezione wytyczne kliniczne są zgodne w zakresie preferowanych schematów leczenia i w pierwszej linii zalecają immunoterapię za pomocą inhibitorów PD-L1 lub PD-1 w monoterapii bądź w skojarzeniu z chemioterapią, w zależności od sytuacji klinicznej pacjenta. W żadnym z dokumentów oceniana technologia nie została uwzględniona.

Przedmiotem wcześniejszych ocen AOTMiT były następujące substancje czynne: pembrolizumab, atezolizumab, cemiplimab oraz durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem. Pembrolizumab otrzymał pozytywną rekomendację Prezesa oraz opinię Rady Przejrzystości zarówno dla typu niepłaskonabłonkowego jak i płaskonabłonkowego NDRP w pierwszej linii leczenia w skojarzeniu z chemioterapią. Negatywnie natomiast oceniono tą substancję w ramach RDTL do zastosowania w połączeniu z chemioterapią oraz dodatkowo z pemetreksedem. Atezolizumab oraz cemiplimab (dla pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1) otrzymały pozytywną rekomendację Prezesa oraz opinię Rady. Z kolei leczenie durwalumabem w skojarzeniu z tremelimumabem otrzymało pozytywną opinię Rady natomiast negatywną rekomendację Prezesa. Uargumentowano to brakiem niezaspokojonej potrzeby i dostępnością terapii dla wskazanej populacji. Cemiplimab także oceniono negatywnie uzasadniając decyzję umiarkowaną jakością dowodów, wątpliwymi szacunkami kosztów oraz objęcia leczeniem szerokiej populacji.

Spośród terapii wymienianych przez towarzystwa naukowe, w Polsce dla wskazanej populacji w ramach programu lekowego B6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10:C34) oraz międzybłoniaka płucnej (ICD-10:C45)” dostępne są następujące opcje: pembrolizumab albo atezolizumabem albo cemiplimab w monoterapii, pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny, pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatyną, niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny, cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny lub paklitakselem i pochodną platyny.

Na rynku dostępne są podobne substancje, należących do tej samej grupy terapeutycznej i działających w ten sam sposób.

³ Kowalski 2024

Bazując na wytycznych klinicznych oraz dostępności leczenia w Polsce, analitycy Agencji za najbardziej odpowiednie komparatory dla ocenianej technologii uznali substancje dostępne w ramach programu lekowego, które charakteryzują się takim samym mechanizmem działania i stosowane są w ocenianym wskazaniu, tzn. pembrolizumab, atezolizumab, cemiplimab oraz niwolumab.

4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

4.1 Szacowanie wielkości populacji

4.1.1. Opis metodyki

Wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie publikacji *The Detailed Analysis of Polish Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Through Insights from Molecular Testing (POL-MOL Study)*⁴, raporcie Rak Płuca 2021 oraz danych z portalu Statystyki NFZ.

Zgodnie z informacjami zawartymi w publikacji POL-MOL Study, 59% pacjentów miało IV stopień zaawansowania choroby, oraz, u pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym, około 30% testów na obecność mutacji EGFR, ALK i RET było pozytywnych, zatem 70% było negatywnych. Takie odsetki przyjęto do obliczeń.

Dodatkowo wg raportu dot. raka płuca w Polsce rocznie odnotowuje się ponad 21 tys. zachorowań, z czego 85% stanowi NDRP, 15% to DRP a 5% to inne typy histologiczne.

Tabela 4. Szacowanie populacji

Roczna liczba zachorowań [1]	Odsetek NDRP [2]	Odsetek IV stopnia zaawansowania [3]	Odsetek negatywnych testów molekularnych [4]	Wielkość populacji docelowej [1x2x3x4]
21 000	85%	59%	70%	7 372

Źródło: Opracowanie własne Agencji.

Biorąc pod uwagę powyższe informacje, gdyby oceniana technologia była jedyną opcją terapeutyczną, populacja która kwalifikowałaby się do leczenia za pomocą preparatu Cejemly, wyniosłaby ok. 7,4 tys. pacjentów rocznie.

Jednak ze względu na inne możliwości leczenia dla wskazanej populacji, tylko część pacjentów będzie otrzymywać sugemalimab.

Powyższe obliczenia porównano z danymi udostępnionymi na portalu Statystyki NFZ. W 2023 roku do programu lekowego dla raka płuca dołączyło ponad 10 tys. pacjentów. Zgodnie z zapisami programu, dla pacjentów zgodnych z ocenianym wskazaniem dostępne są następujące opcje: pembrolizumab albo atezolizumabem albo cemiplimab w monoterapii, pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny, pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną, niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny, cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny lub paklitakselem i pochodną platyny. Liczba pacjentów, która przyjmowała pembrolizumab albo atezolizumabem albo cemiplimab albo niwolumab wyniosła 7 299.

W przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii, stanowiłaby ona piątą możliwość leczenia dla grupy docelowej. W celu uproszczenia obliczeń, założono, że przejęłaby ona 20% rynku, zatem wielkość populacji wyniosłaby ok. 1 500 osób.

Z kolei w opinii otrzymanej od Konsultanta Wojewódzkiego, dr n.med. Emilii Filipczyk-Cisarż, oszacowane zostało, że rocznie populacja, u której rozpoznano NDRP bez wskazanych mutacji liczy ok. 1 215 osób, z czego 30% mogłoby otrzymać ocenianą technologię – co oznacza docelową populację wielkości ok. 370 osób. Wskazano, że obecna liczba chorych w Polsce wynosi ok. 2 000 osób.

Zważywszy na powyższe, można sądzić, że obliczenia analityków są przeszacowane i stanowią wariant maksymalny.

Leczenie jest kontynuowane do czasu progresji choroby, natomiast nie należy się spodziewać kumulacji pacjentów ze względu na PFS wynoszący ok. 9 miesięcy (wartość oczekiwana estymowana z wykorzystaniem danych dotyczących wartości PFS w kilku punktach czasowych i przy założeniu rozkładu Weibulla: ok. 12 miesięcy).

4.1.2. Wyniki oszacowań

Nowe przypadki rocznie: 4 250 (1 215 – 7 300).

⁴ Kowalski, D.M.; Zaborowska-Szmit, M.; Bryl, M.; Byszek, A.; Dziedzic, D.A.; Jaśkiewicz, P.; Langfort, R.; Krzakowski, M.; Orłowski, T.; Ramlau, R.; et al., *The Detailed Analysis of Polish Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Through Insights from Molecular Testing (POL-MOL Study)*. Int. J. Mol. Sci. 2024, 25, 11354. <https://doi.org/10.3390/ijms252111354>

Liczba osób leczonych rocznie: 4 650 (2 000 – 7 300).

Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku: ok. 930 (370 – 1 500) osób.

4.2 Podsumowanie szacowania populacji

Roczna liczba nowych przypadków z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) bez mutacji aktywującej EGFR lub aberracji genomowych ALK, ROS1 lub RET oszacowana została na ok. 7 400 osób rocznie. Biorąc pod uwagę dostępność innych opcji leczenia założono, że oceniana technologia przejmie ok. 20% rynku. W związku z tym wielkość populacji, która będzie przyjmowała lek Cejemly, oszacowano na ok. 1 500 osób rocznie (w wariancie maksymalnym).

Należy zauważyć, że szacunki Konsultanta Wojewódzkiego są dużo niższe od obliczeń analityków, zatem wyniki są przeszacowane i stanowią wariant maksymalny.

Lek stosowany jest, dopóki obserwowana jest korzyść kliniczna. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła w badaniu rejestracyjnym 9,0 miesięcy (wartość oczekiwana estymowana z wykorzystaniem danych dotyczących wartości PFS w kilku punktach czasowych i przy założeniu rozkładu Weibulla: ok. 12 miesięcy). W związku z tym nie należy spodziewać się kumulacji pacjentów w kolejnych latach. Szacuje się, że populacja docelowa wyniesie ok. 370 – 1500 osób (jako wartość minimalną przyjęto szacunki własne Eksperta, natomiast wartość maksymalna wynika z obliczeń własnych na podstawie danych z portalu Statystyki NFZ).

5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

5.1 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

Informacje dotyczące badań klinicznych z zastosowaniem substancji sugemalimab przedstawiono w tabeli, znajdującej się w załączniku 0. Odnaleziono 11 rekordów, z czego jedno badanie było badaniem obserwacyjnym oraz jedno dotyczyło rozszerzonego dostępu w związku z czym wykluczono je z zestawienia. Zdecydowana większość badań jest na etapie rekrutacji pacjentów bądź nie zaczęła jeszcze tego procesu oraz dotyczy pacjentów z rakiem płuc. Pozostałe wskazania w jakich badana jest wspomniana wyżej substancja to rak wątrobowokomórkowy (jedno badanie zakończone z udostępnionymi wynikami) oraz pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T. Na portalu clinicaltrials.com odnaleziono także badanie rejestracyjne dla leku Cejemly GAMESTONE-302 (NCT03789604). Badanie dalej trwa jednak rekrutacja nowych pacjentów nie jest już możliwa a zakończenie badania planowane jest na czerwiec 2025 roku.

5.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących sugemalimabu we wskazaniu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) bez mutacji aktywującej EGFR lub aberracji genomowych ALK, ROS1 lub RET, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 9 grudnia 2024 roku, aktualizację wykonano 15 stycznia 2025 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 0. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 5. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	dorośli z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) bez mutacji aktywującej EGFR lub aberracji genomowych ALK, ROS1 lub RET	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	sugemalimab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień pierwotnych o najwyższym poziomie wiarygodności	
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

5.3 Opis badań

Do analizy włączono jedną publikację opisującą pierwotne badanie z randomizacją, porównujące sugemalimab z placebo w połączeniu z chemioterapią opartą na platynie jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (GEMSTONE-302). Charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
GEMSTONE-302 CS1001-302 NCT03789604 Zhou 2022 <u>Źródło finansowania:</u> CStone Pharmaceuticals	<u>Badanie:</u> – wielośrodkowe – 3 fazy – dwuramienne – podwójnie zaślepione – kontrolowane placebo – randomizowane 2:1 <u>Hipoteza:</u> Typu superiority <u>Okres obserwacji:</u> Dla daty odcięcia 22.11.2021, mediana czasu obserwacji dla ramienia sugemalimabu oraz ramienia placebo wynosiła odpowiednio 25,4 miesiąca oraz 24,9 miesiąca.	<u>Charakterystyka:</u> • Wszyscy uczestnicy byli pochodzenia azjatyckiego i mieli NDRP w stadium IV; • mediana wieku wynosiła 63,0 lat; • 80,0% stanowili mężczyźni; • 73,3% było byłymi lub obecnymi palaczami; • 38,8% było w wieku ≥65 lat; • 40,1% miało płaskonabłonkowego NDRP; 59,9% miało niepłaskonabłonkowego NDRP; • 60,8% miało ekspresję PD-L1 ≥1% guza; • 11,9% miało przerzuty do wątroby w punkcie początkowym; • 14,0% miało przerzuty do mózgu w punkcie początkowym; • 82,5% miało stan sprawności według ECOG wynoszący 1 <u>Liczba pacjentów</u> Interwencja: 320 Komparator: 159	Łącznie 479 uczestników zostało losowo (2:1) przydzielonych do otrzymywania: Interwencja: • w przypadku płaskonabłonkowego NDRP 1200 mg sugemalimabu z karboplatiną AUC = 5 mg/ml/min i paklitaksemem w dawce 175 mg/m2 podawane dożylnie co 3 tygodnie przez maksymalnie 4 cykle, a następnie 1200 mg sugemalimabu co 3 tygodnie, • w przypadku niepłaskonabłonkowego NDRP 1200 mg sugemalimabu z karboplatiną AUC = 5 mg/ml/min i pemetreksesem w dawce 500 mg/m2, podawane dożylnie co 3 tygodnie przez maksymalnie 4 cykle, a następnie 1200 mg sugemalimabu i 500 mg/m2 pemetreksedu co 3 tygodnie lub Komparator: • placebo plus te same schematy chemioterapii oparte na pochodnych platyny w przypadku płaskonabłonkowego lub niepłaskonabłonkowego NDRP co w grupie otrzymującej sugemalimab przez maksymalnie 4 cykle; następnie placebo w przypadku płaskonabłonkowego NDRP lub placebo plus pemetreksed w przypadku niepłaskonabłonkowego NDRP.	<u>Pierwszorzędowe:</u> • czas przeżycia bez progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i> , PFS), oceniany przez badacza zgodnie z RECIST v1.1. <u>Drugorzędowe:</u> • czas przeżycia całkowitego (ang. <i>overall survival</i> , OS), • PFS u uczestników z ekspresją PD-L1 ≥1% (ocenianą przez badacza zgodnie z RECIST v1.1), • wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i> , ORR) oceniany przez badacza zgodnie z RECIST v1.1, • oraz czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i> , DoR).

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Cejemly oraz ChPL Cejemly.

5.4 Kryteria populacji docelowej

Tabela 7. Kryteria populacji docelowej na podstawie badania rejestracyjnego i ChPL Cejemly

Badanie rejestracyjne	ChPL
Kryteria włączenia/ rozpoczęcia leczenia/ badania przy kwalifikacji	
Chęć udziału w tym badaniu; pełne zrozumienie i zapoznanie się z niniejszym badaniem oraz możliwość dostarczenia pisemnego formularza świadomej zgody (ICF).	ND
Wiek 18-75 lat (w tym 18 i 75 lat) w dniu podpisania ICF.	Produkt leczniczy Cejemly w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu dorośli z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) bez mutacji aktywującej EGFR lub aberracji genomowych ALK, ROS1 lub RET.
Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony niedrobnokomórkowy rak płuca w stadium IV (według klasyfikacji 8. Międzynarodowego Stowarzyszenia Badań nad Rakiem Płuca (IASLC)).	
Bez znanej wrażliwej mutacji EGFR, fuzji ALK, fuzji ROS1 lub fuzji RET (testy na obecność mutacji możliwych do wykrycia przeprowadzono lokalnie, zgodnie z rutynową praktyką kliniczną).	
Brak leczenia systemowego z powodu zaawansowanego/przerzutowego NSCLC.	Produkt leczniczy Cejemly w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu (...)
Mierzalna zmiana docelowa oceniana przez badaczy zgodnie z RECIST v1.1.	Brak informacji
PS w skali ECOG 0-1.	Brak informacji
Oczekiwana długość życia ≥ 12 tygodni.	Brak informacji
Pacjent z wcześniejszym leczeniem przeciwnowotworowym może zostać włączony do badania tylko wtedy, gdy wszystkie działania toksyczne, z wyjątkiem utraty słuchu, łysienia i zmęczenia, związane z wcześniejszym leczeniem przeciwnowotworowym ustąpiły do stopnia ≤ 1 zgodnie z National Cancer Institute [NCI] Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.03.	Brak informacji
Odpowiednia czynność narządów: - Bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/L$ - Płytki krwi $\geq 100 \times 10^9/l$ - Hemoglobina ≥ 9 g/dl lub $\geq 5,6$ mmol/l - Klirens kreatyniny w surowicy ≥ 50 ml/min (zgodnie z równaniem Cockcrofta-Gaulta) - Bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times$ GGN - AST i ALT $\leq 2,5 \times$ GGN; $\leq 5 \times$ GGN dla pacjentów z przerzutami do wątroby - INR, PT lub aPTT $\leq 1,5 \times$ GGN - TSH \leq GGN (jeśli TSH jest poza normalnym zakresem, poziomy wolnego T3 i wolnego T4 muszą być w normalnym zakresie)	Brak informacji
Kobiety w wieku rozrodczym muszą mieć ujemny wynik testu ciąży ≤ 7 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego produktu.	Kobietom w wieku rozrodczym należy doradzić, aby zapobiegały ciąży w trakcie leczenia sugemalimabem. Kobiety w wieku rozrodczym otrzymujące sugemalimab powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki sugemalimabu
Wymagana zgoda na stosowanie skutecznej metody antykoncepcji od momentu podpisania zgody i przez 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki badanej substancji.	
Kryteria wykluczenia/ monitorowania leczenia	

Badanie rejestracyjne	ChPL
Histologicznie potwierdzony drobnokomórkowy rak płuca lub zawierający komponent drobnokomórkowy.	Brak informacji
Pacjenci z aktywnymi lub nieleczonymi przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i/lub nowotworowym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych zostali wykluczeni poza pewnymi wyjątkami.	Brak informacji
Aktualnie poddawany ogólnoustrojowemu leczeniu kortykosteroidami (w dawce równoważnej > 10 mg/dobę prednizonu) lub jakiegokolwiek innej formie leczenia immunosupresyjnego w ciągu 14 dni przed podaniem pierwszej dawki sugemalimabu.	Przed rozpoczęciem leczenia sugemalimabem należy unikać stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych lub leków immunosupresyjnych.
Jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie przeciwciałem/lekiem ukierunkowanym na białka regulacyjne limfocytów T (immunologiczne punkty kontrolne, w tym PD-1, PD-L1, CTLA4, TIM3, LAG3 itp.)	Brak informacji
Nowotwory złośliwe inne niż NSCLC w ciągu 5 lat przed randomizacją.	Brak informacji
Pacjenci z aktywną chorobą autoimmunologiczną lub chorobą autoimmunologiczną w wywiadzie.	Pacjenci z następującymi stanami zostali wykluczeni z badania klinicznego: aktywna choroba autoimmunologiczna; leczenie immunosupresyjne; podanie szczepionki zawierającej żywe wirusy w ciągu 28 dni od rozpoczęcia badania; zakażenie wirusem HIV, zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub zapalenia wątroby typu C; śródmiąższowa choroba płuc lub idiopatyczne zwłóknienie płuc w wywiadzie.
Znana historia zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) i/lub zespół nabytego niedoboru odporności.	
Pacjent z aktywnym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C.	Brak informacji
Pacjenci ze znaną historią alkoholizmu lub nadużywania narkotyków.	Brak informacji
Znana nadwrażliwość na którykolwiek składnik badanego leczenia, na przykład pemetreksed, cisplatynę, karboplatinę lub inne związki platyny.	Brak informacji
Pacjenci z innymi schorzeniami, które w opinii badacza mogą wpływać na przestrzeganie zaleceń przez uczestnika lub powodować, że uczestnik nie będzie kwalifikował się do udziału w badaniu.	Brak informacji

GGN- górna granica normy, ND- nie dotyczy

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Cejemly, <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>, [dostęp: 9.12.2024] i ChPL Cejemly.

Podsumowanie/wnioski:

W Charakterystyce Produktu Leczniczego nie zawarto informacji m.in. dotyczących stanu sprawności pacjenta w momencie podjęcia leczenia, obecności przerzutów do OUN, jak również nie odniesiono się do odpowiedniej czynności narządów czy też minimalnej oczekiwanej długości życia pacjenta. Kryteria włączenia i wykluczenia są precyzyjniej opisane w EPAR Cejemly aniżeli w ChPL.

5.5 Ocena jakości badań

5.5.1 Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE

Wiarygodność badania włączonego do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia Risk of bias Tool 2.0.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości głównego badania rejestracyjnego GEMSTONE-302.

Tabela 7. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako niskie
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	niskie
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	niskie
Brakujące dane o wynikach	pewne zastrzeżenia
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	wysokie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	wysokie
Ogólne ryzyko błędu	pewne zastrzeżenia

WNIOSKI:

Ogólne ryzyko błędu dla badania GEMSTONE-302 określono jako posiadające pewne zastrzeżenia ze względu na zidentyfikowanie ograniczeń w zakresie brakujących danych o wynikach, pomiaru punktu końcowego oraz selekcji raportowanego wyniku, wynikające z uczestniczenia sponsora badania w gromadzeniu, analizie oraz interpretacji danych, finansowania profesjonalnej pomocy w pisaniu tekstów medycznych oraz braku udostępnienia niezależnej, zewnętrznej oceny wyników.

5.5.2. Opis komparatora

W badaniu rejestracyjnym jako komparator zastosowano placebo.

W ocenie analityków technologia porównawcza została nieprawidłowo dobrana, ponieważ są dostępne na rynku alternatywne opcje stosowane w ocenianym wskazaniu.

W chwili obecnej, dla wskazanej populacji, w Polsce w ramach programu lekowego B.6. refundowana jest immunoterapia (pembrolizumab, atezolizumabem, cemiplimab, niwolumab – w monoterapii bądź jako leczenie skojarzone), która jest zgodna z zaleceniami umieszczonymi w odnalezionych wytycznych klinicznych.

5.5.3. Opis punktów końcowych

Badanie GEMSTONE-302:

Punkty końcowe odnoszące się do:

- Śmiertelności:
 - Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) – czas od daty randomizacji do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
- Przeżycia wolnego od progresji:
 - Czas wolny od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS) – czas od daty randomizacji do progresji choroby lub zgonu, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej.
- Jakości życia:
 - Brak punktów końcowych odnoszących się do jakości życia.
- Wyleczenia:
 - Brak punktów końcowych dotyczących wyleczenia.
- Zastępczych punktów końcowych:

-
- Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR) – liczba i odsetek pacjentów, u których uzyskano obiektywną odpowiedź guza (CR [odpowiedź całkowita] lub PR [odpowiedź częściowa]).
 - Czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR) – czas między datą najwcześniejszej kwalifikującej się odpowiedzi a datą progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej.
 - Bezpieczeństwa:
 - Odsetek uczestników, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane.

5.5.4. Ocena innych elementów jakości badania

- Brak informacji odnoszących się do bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu leczniczego Cejemly.
- Niedojrzałe dane dla OS.

5.5.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

- Punkty końcowe takie jak PFS oraz ORR zostały ocenione przez badacza z wykorzystaniem kryteriów RECIST, a niezależny przegląd badań obrazowych nie został udostępniony.
- Badanie w całości zostało przeprowadzone na populacji azjatyckiej. Charakteryzuje się ona odmiennym genotypem, różnicami w aktywności enzymów metabolizujących leki oraz stylem życia jak również odmienną prezentacją choroby w porównaniu do populacji europejskiej.
- Populacja z badania różni się od struktury pacjentów z NDRP w UE i cechuje się stosunkowo niskim wiekiem, wysokim odsetkiem mężczyzn, oraz wysokim odsetkiem palaczy.
- Brak zastosowania aktywnego komparatora nie pozwala na oszacowanie wielkości efektu w stosunku do preferowanych schematów leczenia dla wskazanej grupy pacjentów.

5.5.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

- Wybrany komparator w postaci placebo nie pozwala na ustalenie wyższości ocenianej technologii nad aktualnie stosowanym leczeniem, zalecanym przez wytyczne.

5.6 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania technologii lekowej Cejemly u dorosłych pacjentów z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) bez mutacji aktywującej EGFR lub aberracji genomowych ALK, ROS1 lub RET, oceniano w dwuramiennym, kontrolowanym placebo, podwójnie zaślepionym, wieloośrodkowym badaniu III fazy. Głównym ograniczeniem wynikającym z metodyki badania jest fakt, iż dobrano nieprawidłowy komparator, w związku z czym nie można zdecydować o wyższości ocenianej interwencji w stosunku do aktualnych schematów leczenia dla wskazanej grupy pacjentów. Dodatkowo cała populacja pacjentów była Azjatami (posiadają odmienny genotyp w porównaniu do rasy kaukaskiej) oraz charakterystyka populacji odbiegała od tej prezentowanej w Polsce.

Ogólne ryzyko błędu dla badania GEMSTONE-302 określono jako posiadające pewne zastrzeżenia ze względu na zidentyfikowanie ograniczeń w zakresie brakujących danych o wynikach, pomiaru punktu końcowego oraz selekcji raportowanego wyniku, wynikające z uczestniczenia sponsora badania w gromadzeniu, analizie oraz interpretacji danych, finansowania profesjonalnej pomocy w pisaniu tekstów medycznych oraz braku udostępnienia niezależnej, zewnętrznej oceny wyników.

Ograniczeniem danych do modelowania wynikających z badania jest fakt, że badanie nie zostało jeszcze zakończone a dane dotyczące OS są niedojrzałe. Z tego względu nie można przewidzieć długofalowych skutków interwencji.

6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

6.1 Ocena skuteczności klinicznej

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sugemalimabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu dorosłych w wieku ≥ 18 lat z potwierdzonymi histologicznie lub cytologicznie przerzutowym (stadium IV) płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym NDRP bez mutacji aktywującej EGFR, fuzji ALK, ROS1 lub translokacji RET badano w randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniu fazy 3 (GEMSTONE-302).

Maksymalny czas trwania leczenia sugemalimabem lub placebo wynosił 35 cykli (około 2 lata) lub do czasu progresji choroby, wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, wycofania świadomej zgody, zgonu lub innych przyczyn określonych w protokole.

Uczestnicy otrzymujący placebo i chemioterapię, u których wystąpiła radiologiczna progresja choroby potwierdzona przez badacza, mogli przejść na monoterapię sugemalimabem.

W pierwszym roku okresu leczenia oceny obrazowe wykonywano w 6. tygodniu i 12. tygodniu po podaniu pierwszej dawki, a następnie co 9 tygodni; po 1 roku: oceny obrazowe wykonywano co 12 tygodni do czasu progresji choroby, utraty możliwości obserwacji, zgonu lub zakończenia badania, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej.

Poniżej przedstawiono i omówiono dane dla najważniejszych punktów końcowych.

Analiza przeżycia

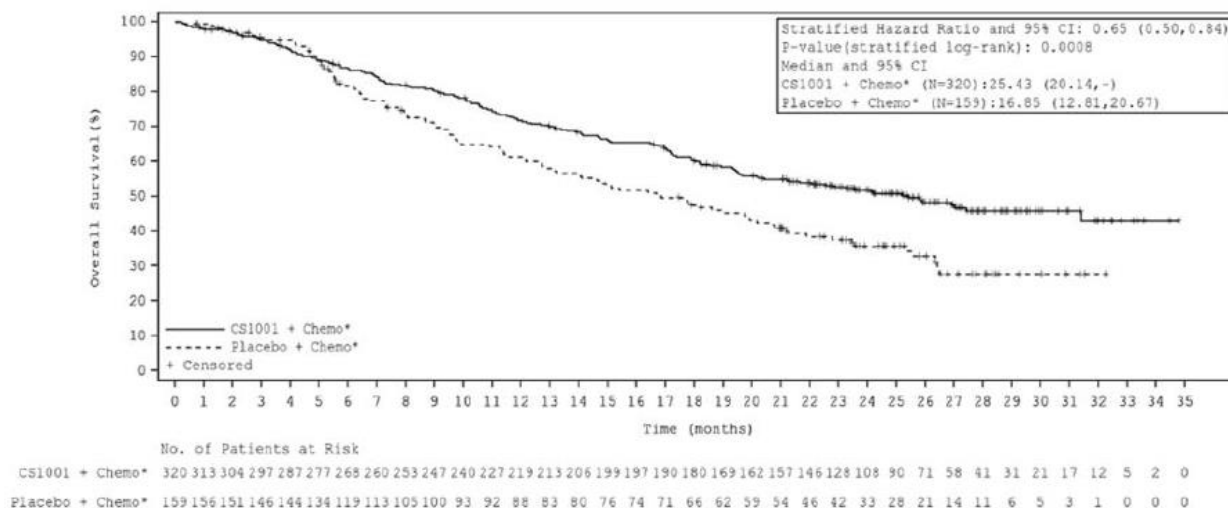
Przeżycie całkowite (OS) zdefiniowano jako czas od randomizacji do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

Odnotowano statystycznie istotną różnicę w zakresie mediany OS wskazując na wyższość ocenianej technologii w porównaniu do grupy kontrolnej. Przy łącznej liczbie 253 zdarzeń OS (53% całkowitej populacji) stratyfikowany HR wynosił 0,65 (95% CI: 0,50-0,84, $p = 0,0008$). Mediana OS w grupie sugemalimabu wyniosła 25,4 miesiąca w porównaniu z 16,9 miesiąca w grupie placebo (Δ OS wzrosło o 8,5 miesiąca). Po zakończeniu fazy podwójnie ślepej próby 45 pacjentów przeszło z ramienia placebo do ramienia sugemalimabu, co mogło zakłócić analizę OS. Nie zakłada się jednak, aby miało to istotny klinicznie wpływ.

Tabela 8. Wyniki dla OS

Całkowity czas przeżycia		
Parametr	Sugemalimab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny N = 320	Placebo w skojarzeniu z chemioterapią N = 159
Liczba (%) uczestników, u których wystąpiło zdarzenie	156 (48,8)	97 (61)
Cenzurowani [n (%)]	164 (51,3)	62 (39)
Mediana OS [miesiące (95% CI)]	25,4 (20,1; NR)	16,9 (12,8; 20,7)
Współczynnik ryzyka [HR (95% CI)]	0,65 (0,50; 0,84)	
Wartość p	0,0008	
Szacowany wskaźnik OS po 12 miesiącach (95%CI)	71,6 (66,3; 76,3)	61,4 (53,0; 68,7)
Różnica (95%CI)	10,2 (0,9; 19,6)	
Szacowany wskaźnik OS po 24 miesiącach (95%CI)	51,7 (45,9; 57,3)	35,6 (27,7; 43,6)
Różnica (95%CI)	16,1 (6,3; 26,0)	

Źródło: EPAR Cejemly s. 84-58.



Rysunek 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego – populacja ITT – badanie GEMSTONE-302

Źródło: EPAR Cejemly, s. 85.

Przeżycie wolne od progresji (PFS)

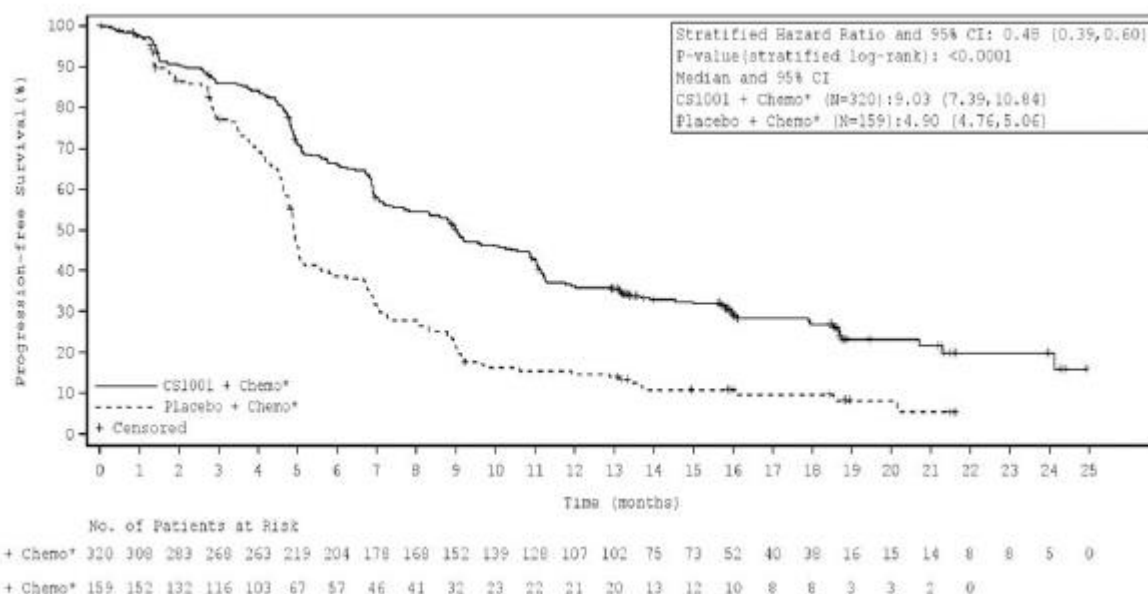
Przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*, PFS) zdefiniowano jako czas od randomizacji do daty progresji choroby (ocenianej zgodnie z RECIST v1.1 przez badacza) lub zgonu, w zależności od tego, co zostało zgłoszone jako pierwsze.

Statystycznie istotna różnica i klinicznie znacząca poprawa PFS oceniana przez badacza zgodnie z RECIST v1.1 została wykazana dla sugemalimabu w połączeniu z chemioterapią. Przy łącznej liczbie 223 zdarzeń PFS (70% całkowitej populacji), stratyfikowany HR wynosił 0,48 (95% CI: 0,39, 0,60], $P < 0,0001$). Mediana PFS wyniosła 9,0 miesiące (95% CI: 7,4, 10,8) w porównaniu do 4,9 miesiąca (95% CI: 4,8, 5,1) w grupie odpowiednio sugemalimabu oraz placebo (Δ PFS zysk 4,1 miesiąca).

Tabela 9. Wyniki dla PFS

Parametr/ Statystyka	Czas przeżycia wolnego od progresji	
	Sugemalimab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny N = 320	Placebo w skojarzeniu z chemioterapią N = 159
Liczba (%) uczestników, u których wystąpiło zdarzenie	223 (69,7)	135 (84,9)
Śmierć	33 (10,3)	10 (6,3)
Progresja	190 (59,4)	125 (78,6)
Cenzurowani [n (%)]	97 (30,3)	24 (51,1)
• Rezygnacja	9 (2,8)	6 (3,8)
• Brak możliwości oceny	1 (0,3)	1 (0,6)
• Utracona obserwacja	0	1 (0,6)
• Brak progresji do daty odcięcia	87 (27,2)	16 (10,1)
Mediana PFS [miesiące (95% CI)]	9,0 (7,4; 10,8)	4,9 (4,8; 5,1)
Współczynnik ryzyka [HR (95% CI)]	0,48 (0,39; 0,60)	
Wartość p	<0,0001	
Szacowany wskaźnik PFS po 12 miesiącach (95%CI)	36,4 (31,0; 41,8)	14,8 (9,7; 21,1)
Różnica (95%CI)	21,5 (13,6; 29,4)	
Szacowany wskaźnik PFS po 21 miesiącach (95%CI)	21,7 (15,9; 28,2)	5,5 (1,7; 12,9)
Różnica (95%CI)	16,2 (7,9; 24,5)	

Źródło: EPAR Cejemly s. 83.



Rysunek 2. Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia bez progresji choroby, ocenianego przez badacza – populacja ITT – badanie GEMSTONE-302

Źródło: EPAR Cejemly, s. 84.

Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi

Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR) zdefiniowany został jako liczba i odsetek pacjentów, u których uzyskano obiektywną odpowiedź guza (CR [odpowiedź całkowita] lub PR [odpowiedź częściowa]).

W ramieniu sugemalimabu 63,4% (203) pacjentów osiągnęło PR, a w ramieniu placebo 40,3% (64) pacjentów osiągnęło PR. Żaden pacjent w żadnym z ramion nie osiągnął CR. Różnica w ORR wynosiła 23,2 punktu procentowego (wartość $p < 0,0001$).

Tabela 10. Podsumowanie najlepszej odpowiedzi ogólnej ocenionej według badacza (DCO 22.11.2021)

Parametr/Statystyka	Odpowiedź ogólna	
	Sugemalimab + chemioterapia (N = 320)	Placebo + chemioterapia (N = 159)
ORR (OR+CR), n (%)	203 (63,4)	64 (40,3)
95% CI	57,9%; 68,7%	32,6%; 48,3%
Różnica (95% CI)	23,2% (13,9%; 32,5%)	
Wartość p	<0,0001	
CR (95% CI)	0 (0,0%; 1,1%)	0 (0,0%; 2,3%)
PR, n (%)	203 (63,4)	64 (40,3)
95% CI	57,9%; 68,7%	32,6%; 48,3%
SD, n (%)	81 (25,3)	73 (45,9)
95% CI	20,6%; 30,4%	38,8%; 54,0%
PD, n (%)	22 (6,9)	15 (9,4)
95% CI	4,4%; 10,2%	5,4%; 15,1%
NE, n (%)	2 (0,6)	1 (0,6)
NA, n (%)	12 (3,8)	6 (3,8)

Źródło: EPAR Cejemly, s. 87.

Analiza DoR została przeprowadzona na uczestnikach, którzy osiągnęli obiektywną odpowiedź (CR + PR). Czas trwania odpowiedzi w ramieniu sugemalimabu wyniósł 9,92 miesiąca w porównaniu do 4,44 miesiąca dla ramienia kontrolnego.

Tabela 11. Podsumowanie czasu trwania odpowiedzi ocenionej wg badacza (DCO 22.11.2021)

Parametr/Statystyka	Odpowiedź ogólna	
	Sugemalimab + chemioterapia (N = 203)	Placebo + chemioterapia (N = 64)
Uczestnicy z odpowiedziami (CR+PR), n (%)	203 (63,4)	64 (40,3)
Liczba pacjentów ze zdarzeniem, n (%)	144 (70,9)	56 (87,5)
PD, n (%)	133 (65,5)	53 (82,8)
Zgon, n (%)	55 (5,4)	3 (4,7)
Cenzurowani, n (%)	59 (29,1)	8 (12,5)
DoR (miesiące)		
Mediana	9,92	4,44
95% CI	8,57; 13,24	3,52; 6,08
Zakres	0,7 – 31,5	0,0 – 26,0

Źródło: EPAR Cejemly, s. 88.

UWAGI ANALITYKÓW:

Ze względu na zidentyfikowanie alternatywnego leczenia dla wskazanej grupy pacjentów zdecydowano się zestawić wyniki dla poszczególnych terapii z ocenianą technologią.

Tabela 12. Zestawienie skuteczności

Parametr	Wskazanie	Komparator	OS (miesiące)	PFS (miesiące)	ORR (%)
Substancja Badanie			HR (95% CI) p	HR (95% CI) p	
Sugemalimab+ ChT GEMSTONE-302	NDRP niezależnie od PDL-1	Placebo+ CBDCA+PXL/PMX	25,4 0,65 (0,50; 0,84) 0,0008	9,0 0,48 (0,39; 0,60) <0,0001	63,4
Pembrolizumab Keynote-024	NDRP PDL-1>50%	ChT dwulekowa	30,0 0,63 (0,47-0,86) 0,005	10,3 0,5 (0,37-0,68) <0,001	44,8
Pembrolizumab + DDP/CBDCA + PMX Keynote-189	Niepłaskonabłonkowy rak płuca niezależnie od PDL-1	Placebo + DDP/CBDCA + PMX	Nieosiągnięty 0,49 (0,38-0,64) <0,01	8,8 0,52 (0,43-0,64) <0,001	47,6
Pembrolizumab + CBDCA + PXL/nab-PXL Keynote-407	Płaskonabłonkowy rak płuca niezależnie od PDL-1	Placebo + CBDCA + PXL/ /nab-PXL	15,9 0,64 (0,49-0,85) <0,001	6,4 0,56 (0,45-0,70) <0,001	57,9
Cemiplimab 1624	NDRP PDL-1>50%	ChT oparta na platynie	22,1 0,68 (0,53;0,87) 0,0022	6,2 0,59 (0,49; 0,72)	36,5
Cemiplimab+ ChT oparta na platynie 16113	NDRP niezależnie od PDL-1	Placebo+ ChT oparta na platynie	21,9 0,55 (0,39;0,78)	8,5 0,48 (0,36; 0,63)	47,9
Atezolizumab +PXL+ CBDCA+ bawacyzumab IMpower150	Niepłaskonabłonkowy NDRP	PXL+ CBDCA+ bawacyzumab	19,8 0,76 (0,63; 0,93) 0,006	8,4 0,59 (0,50; 0,69) <0,0001	56,4
Niwolumab + ipilimumab + chemioterapia CA2099LA	NDRP	Chemioterapia	14,1 0,69 (96,71% CI: 0,55; 0,87) 0,0006	6,83 0,70 (97,48% CI: 0,57; 0,86) 0,0001	37,7

NDRP — niedrobnokomórkowy rak płuca; OS (overall survival) — czas przeżycia całkowitego; PFS (progression-free survival) — czas przeżycia wolnego od progresji choroby; ORR (overall response rate) — całkowity odsetek odpowiedzi; HR (hazard ratio) — iloraz ryzyka; 95% CI (confidence interval) — 95-procentowy przedział ufności; ChT — chemioterapia; DDP — cisplatyna; CBDCA — karboplatyna; PMX — pemetreksed; PXL — paklitaxel; nab-PXL — nab-paklitaxel

Źródło: Opracowanie własne na podstawie A. Płużański, M. Zaborowska-Szmit, Pembrolizumab w pierwszej linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym, ChPL Tecentriq, ChPL Libtayo, ChPL Opdivo oraz EPAR Cejemly.

6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

Analiza bezpieczeństwa w badaniu rejestracyjnym na podstawie EPAR

Kluczowe badanie GEMSTONE-302

Ekspozycja: W badaniu GEMSTONE-302 mediana liczby cykli leczenia wynosiła 10,0 vs 6,0 odpowiednio dla ramienia leczenia sugemalimab + chemioterapia i placebo + chemioterapia. Średnia liczba cykli leczenia wynosiła odpowiednio 14,9 i 8,5. Odsetek pacjentów, którzy ukończyli maksymalną liczbę cykli leczenia w ramach wstępnej chemioterapii, był podobny w obu ramionach leczenia i wynosił odpowiednio 80,3% w grupie sugemalimab + chemioterapia i 78,0% w grupie placebo + chemioterapia. Nie zezwolono na zmniejszenie dawki sugemalimabu, ale można było wstrzymać podanie kolejnej dawki.

TEAEs: Najczęstszymi TEAE były niedokrwistość (sugemalimab + chemioterapia vs placebo + chemioterapia; 245, 76,6% vs 113, 71,1%), zmniejszenie liczby neutrofilii (186, 58,1% vs 94, 59,1%) i zmniejszenie liczby białych krwinek (180, 56,3% vs 94, 59,1%). Niedoczynność tarczycy, zgodnie z oczekiwaniami wynikającymi z mechanizmu działania, występowała częściej w ramieniu sugemalimab + chemioterapia (10,9%) w porównaniu z 1,9% w ramieniu placebo + chemioterapia.

Według ciężkości: TEAE stopnia 3 do 5 zgłoszono u 207 (64,7%) uczestników w ramieniu sugemalimab + chemioterapia i 99 (62,3%) uczestników w ramieniu placebo + chemioterapia. Najczęstszymi TEAE stopnia ≥ 3 było zmniejszenie liczby neutrofilii (sugemalimab + chemioterapia vs. placebo + chemioterapia; 32,5% vs. 33,3%), niedokrwistość (15,0% vs. 11,3%), zmniejszenie liczby białych krwinek (14,4% vs. 17,0%), zmniejszenie liczby płytek krwi (10,6% vs. 10,1%). Zgłoszone TEAE stopnia 3 do 5 z częstością powyżej 2% odzwierciedlają oczekiwany profil bezpieczeństwa chemioterapii zasadniczej.

SAE: Częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem była podobna w ramionach leczenia sugemalimab + chemioterapia i placebo + chemioterapia i wynosiła odpowiednio 34,4% (110 zdarzeń) i 30,8% (49 zdarzeń). Najczęściej zgłaszanym ciężkimi TEAE według PT było zapalenie płuc, które wystąpiło u 18 (5,6%) uczestników w ramieniu leczenia sugemalimabem + chemioterapią i 12 (7,5%) uczestników w ramieniu leczenia placebo + chemioterapią. Wszystkie inne ciężkie TEAE według PT były zgłaszane z częstością $\leq 5\%$ w obu grupach leczenia.

Zgony: Odnotowano 156 (48,8%) zgonów w ramieniu leczenia sugemalimabem + chemioterapią w okresie badania i 97 (61%) w ramieniu placebo + chemioterapia. Większość zdarzeń przypisano badanej chorobie, 117 (36,6%) zdarzeń w grupie sugemalimab + chemioterapia i 81 (50,9%) w grupie placebo + chemioterapia. W podsumowaniu zgonów, 13 (4,1%) zgonów przypisano zdarzeniom niepożądanym jako głównej przyczynie w ramieniu sugemalimab + chemioterapia i 7 (4,4%) w ramieniu placebo + chemioterapia. Liczba zgonów przypisanych „innym” wynosiła 26 (8,1%) w ramieniu sugemalimab + chemioterapia i 9 (5,7%) w ramieniu placebo + chemioterapia. Wśród 26 zgonów w grupie sugemalimabu przypisanych do innych, 8 wystąpiło bez wcześniejszego wykrycia progresji choroby.

Zintegrowana analiza bezpieczeństwa objęła dane z kluczowego badania GEMSTONE-302, puli bezpieczeństwa terapii skojarzonej sugemalimabem oraz puli bezpieczeństwa monoterapii sugemalimabem. Wszyscy uczestnicy z puli bezpieczeństwa otrzymali co najmniej jedną dawkę sugemalimabu 1200 mg.

Tabela 13. Zestawienie zdarzeń niepożądanych (skumulowane wyniki w zakresie bezpieczeństwa)

Kategoria TEAE	Sugemalimab + chemioterapia				
	NDRP			Inne wskazania (N=74) n (%)	Łącznie (N=435) n (%)
	302 NDRP* (N=320) n (%)	101b NDRP** (N=41) n (%)	Łącznie (N=361) n (%)		
TEAE	319 (99,7)	41 (100,0)	360 (99,7)	74 (100,0)	434 (99,8)
TEAE stopnia 3-5	207 (64,7)	35 (85,4)	242 (67,0)	60 (81,1)	302 (69,4)
Poważnego TEAE	110 (34,4)	21 (51,2)	131 (36,3)	40 (54,1)	171 (39,3)
TEAE prowadzące do przerwania leczenia	62 (19,4)	18 (43,9)	80 (22,2)	30 (40,5)	110 (25,3)
TEAE prowadzące do śmierci	20 (6,3)	4 (9,8)	24 (6,6)	5 (6,8)	29 (6,7)
TRAE	317 (99,1)	41 (100,0)	358 (99,2)	73 (98,6)	431 (99,1)
TREAE stopnia 3-5	185 (57,8)	32 (78,0)	217 (60,1)	54 (73,0)	271 (62,7)
Poważnego TRAE	78 (24,4)	13 (31,7)	91 (25,2)	25 (33,8)	116 (26,7)

TRAE prowadzące do przerwania leczenia	51 (15,9)	16 (39,0)	67 (18,6)	23 (31,1)	90 (20,7)
TREAE prowadzące do śmierci	11 (3,4)	1 (2,4)	12 (3,3)	1 (1,4)	13 (3,0)
Oceniane przez badacza irAE	114 (35,6)	21 (51,2)	135 (37,4)	47 (63,5)	182 (41,8)

*z badania GEMSTONE-302; **z badania CS1001-101b

irAE – zdarzenia niepożądane związane z układem odpornościowym, NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca, TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, TRAE – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Źródło: EPAR Cejemly, s. 100-101.

Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu

Zdarzenia niepożądane związane z układem odpornościowym:

Zdarzenia niepożądane związane z układem odpornościowym (ang. *immune-related adverse events*, irAE) zgłoszono u 182 (41,8%) uczestników w puli bezpieczeństwa chemioterapii skojarzonej sugemalimabem. Najczęściej zgłaszanymi kategoriami zdarzeń niepożądanych związanych z układem odpornościowym w puli skojarzonego leczenia były: niedoczynność tarczycy związana z układem odpornościowym (62 [14,3%] uczestników), skórne działania niepożądane związane z układem odpornościowym (z wyłączeniem ciężkich) (46 [10,6%] uczestników), zapalenie wątroby związane z układem odpornościowym (42 [9,7%] uczestników) i nadczynność tarczycy związana z układem odpornościowym (41 [9,4%] uczestników).

Działania niepożądane związane z układem odpornościowym zostały zidentyfikowane jako istotne ryzyko w planie zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*, RMP), i zgodnie z zaleceniem pacjenci powinni zostać poinformowani przez lekarza o zagrożeniach związanych z leczeniem. Zostały one również uwzględnione w punkcie 4.4 ChPL w celu ostrzeżenia pracowników służby zdrowia i zapewnienia zaleceń dotyczących sposobu ich złagodzenia w stosownych przypadkach.

Informacje z ChPL

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania sugemalimabu w skojarzeniu z chemioterapią oceniano u 435 pacjentów otrzymujących 1200 mg co 3 tygodnie w badaniach klinicznych w różnych rodzajach nowotworów.

Częstość występowania działań niepożądanych w tej populacji pacjentów wynosiła 95,6%. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) były: niedokrwistość (77,5%), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (34,0%), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (32,0%), wysypka (26,2%), hiperlipidemia (21,6%), hiperglikemia (18,4%), hiponatremia (16,8%), hipokaliemia (15,6%), białkomocz (14,0%), ból brzucha (13,8%), zmęczenie (13,3%), ból stawów (12,2%), niedoczulica (11,5%), niedoczynność tarczycy (10,3%) i hipokalcemia (10,1%).

Częstość występowania działań niepożądanych stopnia ≥ 3 . u tych pacjentów wynosiła 33,1%. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia ≥ 3 . ($> 1\%$) były: niedokrwistość (17,5%), hiponatremia (4,4%), hipokaliemia (3,0%), hiperlipidemia (2,3%), zwiększenie aktywności amylazy (2,1%), nieprawidłowa czynność wątroby (1,8%), hiperglikemia (1,6%), zmęczenie (1,4%), wysypka (1,1%), zwiększenie stężenia fosfatazy alkalicznej we krwi (1,4%) i zapalenie płuc (1,1%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych sugemalimabu w skojarzeniu z chemioterapią lub sugemalimabu w monoterapii wymieniono w tabeli 2. Działania te są przedstawione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania jest określona jako: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającą się częstością.

Tabela 14. Działania niepożądane

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często	niedokrwistość
Niezbyt często	niedokrwistość hemolityczna [#] , pancytopenia/bicytopenia pochodzenia immunologicznego*
Zaburzenia układu immunologicznego	
Niezbyt często	reakcja anafilaktyczna, zapalenie naczyń z obecnością przeciwciał przeciwko cytoplazmie neutrofilii [#]
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	

Często	reakcja związana z infuzją
Zaburzenia endokrynologiczne	
Bardzo często	niedoczynność tarczycy
Często	nadczynność tarczycy
Niezbyt często	zapalenie przysadki pochodzenia immunologicznego*, niewydolność kory nadnerczy, zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	hiperlipidemia ^a , hiperglikemia ^b , hiponatremia, hipokaliemia, hipokalcemia ^c
Często	hiperurykemia ^d , hipochloremia ^e , hipomagnezemia ^a , cukrzyca
Niezbyt często	dyslipidemia ^a
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	niedoczulica ^f
Często	neuropatia obwodowa
Niezbyt często	zapalenie mózgu o podłożu immunologicznym, zespół Guillaina-Barrego/demielinizacja pochodzenia immunologicznego*
Zaburzenia serca	
Często	tachykardia ^g
Niezbyt często	zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym
Zaburzenia oka	
Często	zapalenie spojówek, suchość oka
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często	zapalenie płuc ^h
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	ból brzucha ⁱ
Często	zapalenie jamy ustnej, suchość w jamie ustnej
Niezbyt często	zapalenie trzustki, zapalenie odbytnicy, zapalenie jelita grubego [#]
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często	nieprawidłowa czynność wątroby, zapalenie wątroby ^k
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	wysypka ^l
Często	hipopigmentacja skóry ^m
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często	ból stawów
Często	ból mięśni, ból kości
Niezbyt często	zapalenie mięśni [#] , zapalenie stawów o podłożu immunologicznym
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Bardzo często	białkomocz ⁿ
Często	zapalenie nerek ^o
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	zmęczenie
Zaburzenia naczyniowe	
Często	nadciśnienie tętnicze
Badania diagnostyczne	
Bardzo często	zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej
Często	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, zwiększenie aktywności amylazy, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi ^p , zwiększenie stężenia hormonu tyreotropowego we krwi, zmniejszenie stężenia hormonu tyreotropowego we krwi, zwiększenie stężenia tyroksyny we krwi ^q , zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej MB we krwi, zmniejszenie stężenia tyroksyny wolnej, zwiększenie stężenia trijodotyroniny wolnej, zwiększenie aktywności lipazy

Niezbyt często	zwiększenie stężenia troponiny T, zmniejszenie stężenia kortyzolu
<p>#Częstość oszacowana na podstawie występowania w badaniu sugemalimabu w monoterapii.</p> <p>*Pogrupowane terminy, które odnoszą się do efektu klasy działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego. W badaniach klinicznych sugemalimabu w skojarzeniu z chemioterapią obserwowano jedynie zahamowanie czynności szpiku, zmniejszenie stężenia kortykotropiny we krwi i zapalenie nerwów, odpowiednio w ramach pancytopenii/bicytopenii, zapalenia przysadki i zespołu Guillaina-Barrego/demielinizacji pochodzenia immunologicznego.</p> <p>Poniższe terminy określają grupę powiązanych zdarzeń, które opisują stan medyczny, a nie pojedyncze zdarzenie:</p> <ol style="list-style-type: none"> Hiperlipidemia (hiperlipidemia, hipercholesterolemia, hipertriglicerydemia, zwiększenie stężenia triglicerydów we krwi) Hiperglikemia (hiperglikemia, zwiększenie stężenia glukozy we krwi) Hipokalcemia (hipokalcemia, zmniejszenie stężenia wapnia we krwi) Hiperurykemia (hiperurykemia, zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi) Hipochloremia (hipochloremia, zmniejszenie stężenia chlorków we krwi) Niedoczulica (niedoczulica, znieczulenie) Tachykardia (częstoskurcz, częstoskurcz zatokowy, częstoskurcz nadkomorowy, częstoskurcz przedsionkowy, migotanie przedsionków, migotanie komór) Zapalenie płuc (zapalenie płuc, choroba płuc o podłożu immunologicznym, śródmiąższowa choroba płuc) Ból brzucha (ból brzucha, dyskomfort w jamie brzusznej, rozdęcie brzucha, ból górnej części brzucha) Zapalenie jamy ustnej (zapalenie jamy ustnej, owrzodzenia jamy ustnej) Zapalenie wątroby (zapalenie wątroby, zaburzenia wątroby o podłożu immunologicznym, zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, polekowe uszkodzenie wątroby, niewydolność wątroby) Wysypka (wysypka, wysypka plamisto-grudkowa, wyprysk, rumień, zapalenie skóry, trądzikowe zapalenie skóry, wysypka rumieniowa, wysypka świądowa, pokrzywka, świąd, zapalenie skóry o podłożu immunologicznym) Hipopigmentacja skóry (hipopigmentacja skóry, depigmentacja skóry, leukoderma) Białkomocz (białkomocz, obecność białka w moczu) Zapalenie nerek (zapalenie nerek, zaburzenia czynności nerek, niewydolność nerek, ostre uszkodzenie nerek) Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi (zwiększenie stężenia bilirubiny niesprężonej we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny sprężonej) Zwiększenie stężenia tyroksyny we krwi (zwiększenie stężenia tyroksyny we krwi, zwiększenie stężenia wolnej tyroksyny) 	

Źródło: ChPL Cejemly, s.12.

Alerty dotyczące bezpieczeństwa

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)⁵, na dzień 14.01.2025 r. nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Cejemly (sugemalimab).

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)⁶ na dzień 14.01.2025 r. odnotowano informacje na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Cejemly. Zidentyfikowano 4 przypadki działań niepożądanych, wszystkie były ciężkie (w tym 1 zgon). Zdarzenia dotyczyły braku skuteczności leku, progresji choroby, przerzutów do OUN, odwodnienia oraz spadku morfologii.

W bazie EudraVigilance⁷ do dnia 14.01.2025 r. odnotowano 20 przypadków działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem leku Cejemly.

W bazie VigiAccess⁸ prowadzonej przez WHO, w dniu 14.01.2025 r. odnotowano 2 przypadki działań niepożądanych leku Cejemly. Jeden dotyczył gorączki a drugi odwodnienia.

6.3 Podsumowanie siły interwencji

Wnioski z oceny skuteczności:

U pacjentów z przerzutowym NDRP wykazano klinicznie istotną korzyść oraz statystycznie istotną różnicę w zakresie mediany PFS (HR=0,50; 95% CI: 0,39; 0,64; p<0,0001) i OS (HR=0,65; 95% CI: 0,51; 0,84, p=0,0008) dla zastosowania sugemalimabu w skojarzeniu z chemioterapią (odpowiednio 7,8 oraz 25,4 miesiąca) w porównaniu do placebo w skojarzeniu z chemioterapią (odpowiednio 4,9 oraz 16,9 miesiąca).

W zakresie ORR odsetek odpowiedzi był wyższy dla ramienia interwencji (63,4%) niż w ramieniu komparatora (40,3%), p<0,0001. Żaden z pacjentów nie osiągnął CR.

⁵ <https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-dot-produktow-leczniczych> [dostęp: 14.01.2025].

⁶ <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 14.01.2025].

⁷ <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 14.01.2025].

⁸ <https://vigiaccess.org/> [dostęp: 14.01.2024].

Należy jednak pamiętać, że są dostępne dla wskazanej grupy pacjentów alternatywne terapie z wykorzystaniem substancji o takim samym celu terapeutycznym, w związku z czym, w ocenie analityków, dobranie komparatora było nieprawidłowe. Mając na uwadze powyższe nie można wnioskować o wyższości ocenianej technologii nad aktualnie zalecanym przez wytyczne kliniczne leczeniem.

Wnioski z oceny bezpieczeństwa:

Najczęstszymi TEAE były niedokrwistość (sugemalimab + chemioterapia vs. placebo + chemioterapia; 245, 76,6% vs. 113, 71,1%), zmniejszenie liczby neutrofilii (186, 58,1% vs. 94, 59,1%) i zmniejszenie liczby białych krwinek (180, 56,3% vs. 94, 59,1%).

TEAE stopnia 3 do 5 zgłoszono u 207 (64,7%) uczestników w ramieniu sugemalimab + chemioterapia i 99 (62,3%) uczestników w ramieniu placebo + chemioterapia.

Najczęstszymi TEAE stopnia ≥ 3 było zmniejszenie liczby neutrofilii (sugemalimab + chemioterapia vs. placebo + chemioterapia; 32,5% vs. 33,3%), niedokrwistość (15,0% vs. 11,3%), zmniejszenie liczby białych krwinek (14,4% vs. 17,0%), zmniejszenie liczby płytek krwi (10,6% vs. 10,1%).

Częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia była podobna w ramionach leczenia sugemalimab + chemioterapia i placebo + chemioterapia i wynosiła odpowiednio 34,4% (110 zdarzeń) i 30,8% (49 zdarzeń).

Najczęściej zgłaszanym poważnym TEAE było zapalenie płuc, które wystąpiło u 18 (5,6%) uczestników w ramieniu leczenia sugemalimabem + chemioterapią i 12 (7,5%) uczestników w ramieniu leczenia placebo + chemioterapią.

Odnotowano 156 (48,8%) zgonów w ramieniu leczenia sugemalimabem + chemioterapią w okresie badania i 97 (61%) w ramieniu placebo + chemioterapia. Większość zdarzeń przypisano badanej chorobie, 117 (36,6%) zdarzeń w grupie sugemalimab + chemioterapia i 81 (50,9%) w grupie placebo + chemioterapia. W ogólnym podsumowaniu zgonów, 13 (4,1%) przypisano zdarzeniom niepożądanym jako głównej przyczynie w ramieniu sugemalimab + chemioterapia i 7 (4,4%) w ramieniu placebo + chemioterapia. Liczba zgonów przypisanych „innym” wynosiła 26 (8,1%) w ramieniu sugemalimab + chemioterapia i 9 (5,7%) w ramieniu placebo + chemioterapia.

Częstość występowania ocenianych przez badacza irAEs była wyższa w ramieniu sugemalimab + chemioterapia w porównaniu z ramieniem placebo + chemioterapia (117 [36,6%] vs 27 [17,0%] uczestników). Najczęściej zgłaszanymi kategoriami irAE ocenianymi przez badacza w ramieniu sugemalimab + chemioterapia i ramieniu placebo + chemioterapia były: niedoczynność tarczycy (odpowiednio 41 [12,8%] i 5 [3,1%] uczestników), nadczynność tarczycy (odpowiednio 31 [9,7%] i 3 [1,9%] uczestników), zapalenie wątroby (odpowiednio 29 [9,1%] i 8 [5,0%] uczestników) oraz skórne działania niepożądane (z wyłączeniem ciężkich) (odpowiednio 26 [8,1%] i 9 [5,7%] uczestników).

Wyniki zintegrowanej analizy bezpieczeństwa są zgodne z wynikami badania kluczowego.

7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

Ze względu na dostępność alternatywnych substancji stosowanych w ocenianym wskazaniu o takim samym celu terapeutycznym oraz braku dowodów na wyższość którejkolwiek z technologii, zdecydowano o przeprowadzeniu jedynie analizy minimalizacji kosztów. W związku z powyższym nie szacowano efektów zdrowotnych.

7.1 Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

7.1.1. Założenia

- W analizie uwzględniono substancje dostępne w ramach programu lekowego, które charakteryzują się takim samym mechanizmem działania i stosowane są w ocenianym wskazaniu, tzn. pembrolizumab, atezolizumab, cemiplimab, niwolumab, oraz ocenianą technologię – sugemalimab.
- Zestawiono jedynie koszty rocznego stosowania poszczególnych terapii. Pominięto substancje stosowane w skojarzeniu ze względu na ich relatywnie niski koszt (chemioterapia).
- Dawkowanie było zgodne z ChPL dla poszczególnych preparatów:
 - Zalecane dawkowanie pembrolizumabu to 200 mg co 3 tygodnie.
 - Zalecane dawkowanie atezolizumabu to 840 mg co 2 tygodnie lub 1200 mg co 3 tygodnie lub 1680 mg co 4 tygodnie. W celu uproszczenia obliczeń przyjęto dawkowania 1200 mg co 3 tyg.
 - Zalecane dawkowanie cemiplimabu to 350 mg co 3 tygodnie.
 - Zalecane dawkowanie niwolumabu to 240 mg co 2 tygodnie.
 - Zalecane dawkowanie sugemalimabu to 1200 mg (dla osób o masie ciała 115 kg lub mniejszej) lub 1500 mg (dla osób o masie ciała powyżej 115 kg) co 3 tygodnie.
- Ceny dla leków z programu lekowego zaczerpnięto z Obwieszczenie MZ z dnia 18 grudnia 2024 r.:
 - Keytruda (pembrolizumab) – limit 14 927,60 zł za 1 fiole. 4 ml o stężeniu 25mg/ml.
 - Tecentriq (atezolizumab) – limit 18 701,72 zł za 1 fiole. 20 ml zawierającą 1200 mg substancji.
 - Libtayo (cemiplimab) – limit 16 256,16 zł za 1 fiole. zawierającą 350 mg substancji.
 - Opdivo (niwolumab) – limit 2 708,87 zł za 1 fiole. 4 ml o stęż. 10 mg/ml.
 - Należy podkreślić, że zastosowane ceny nie uwzględniają ewentualnych umów dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS) zatem ostateczne ceny mogą być niższe od zaprezentowanych.
- Cena dla preparatu Cejemly była dostępna jedynie w publikacji Zhao 2023 (średnio 1 945 USD (≈7 950 PLN⁹)/600 mg– koszt jednej fioleki 20 ml koncentratu).

7.1.2. Dane wejściowe

Tabela 15. Dane wejściowe – oceniana technologia

Założenie	Wartość	Źródło
Średni kurs NBP za 1 USD [PLN]	4,1002	Tabela nr 247/A/NBP/2024 z dnia 2024-12-20
Dawka sugemalimabu zalecana na podanie [mg]	1 200 – 1 500	ChPL Cejemly
Cykl leczenia [dni]	21	ChPL Cejemly
Liczba podań w cyklu leczenia [szt.]	1	ChPL Cejemly
Cena sugemalimabu za mg [PLN]	13,25	Zhao 2023

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 16. Dane wejściowe – komparator – pembrolizumab

Założenie	Wartość	Źródło
Dawka pembrolizumabu zalecana na podanie [mg]	200	ChPL Keytruda
Cykl leczenia [dni]	21	ChPL Keytruda
Liczba podań w cyklu leczenia [szt.]	1	ChPL Keytruda

⁹ 1 USD= 4,1002 PLN (kurs na dzień 20.12.2024)

Założenie	Wartość	Źródło
Cena za 1 mg pembrolizumabu [PLN]	149,28	Obwieszczenie MZ z dnia 18 grudnia 2024 r.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 17. Dane wejściowe – komparator – atezolizumab

Założenie	Wartość	Źródło
Dawka atezolizumabu zalecana na podanie [mg]	1200	ChPL Tecentriq
Cykl leczenia [dni]	21	ChPL Tecentriq
Liczba podań w cyklu leczenia [szt.]	1	ChPL Tecentriq
Cena za 1 mg atezolizumabu [PLN]	15,58	Obwieszczenie MZ z dnia 18 grudnia 2024 r.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 18. Dane wejściowe – komparator – cemiplimab

Założenie	Wartość	Źródło
Dawka cemiplimabu zalecana na podanie [mg]	350	ChPL Libtayo
Cykl leczenia [dni]	21	ChPL Libtayo
Liczba podań w cyklu leczenia [szt.]	1	ChPL Libtayo
Cena za 1 mg cemiplimabu [PLN]	46,45	Obwieszczenie MZ z dnia 18 grudnia 2024 r.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 19. Dane wejściowe – komparator – niwolumab

Założenie	Wartość	Źródło
Dawka niwolumabu zalecana na podanie [mg]	240	ChPL Opdivo
Cykl leczenia [dni]	14	ChPL Opdivo
Liczba podań w cyklu leczenia [szt.]	1	ChPL Opdivo
Cena za 1 mg niwolumabu [PLN]	46,45	Obwieszczenie MZ z dnia 18 grudnia 2024 r.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

7.1.3 Wyniki

Poniżej zaprezentowano oszacowanie rocznych kosztów terapii lekiem sugemalimab oraz wybranych komparatorów, zgodnie z dawkowaniem leków opisanym w ChPL.

Tabela 20. Oszacowanie rocznych kosztów terapii

Substancja czynna	Dawka na podanie [mg]	Cykl [dni]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w roku	Cena za mg [PLN]	Koszt na rok [PLN]
1	2	3	4	5	6	7=2×4×5×6
Oceniana technologia: sugemalimab						
Sugemalimab	Min. 1200	21	1	17	13,25	270 300
	Max. 1500					337 875
Komparator: pembrolizumab						
Pembrolizumab	200	21	1	17	149,28	507 552
Komparator: atezolizumab						
Atezolizumab	1200	21	1	17	15,58	317 832
Komparator: cemiplimab						
Cemiplimab	350	21	1	17	45,45	270 428
Komparator: niwolumab						
Niwolumab	240	14	1	26	46,45	289 848

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

PODSUMOWANIE:

Powyższe obliczenia pokazują, że roczne koszty leczenia z zastosowaniem ocenianej technologii są zbliżone do większości pozostałych terapii wykorzystujących posobne substancje lecznicze w ocenianym wskazaniu. Spośród zaprezentowanych komparatorów najwyższą ceną charakteryzował się pembrolizumab. Należy jednak zaznaczyć, że nie odnaleziono ceny leku Cejemly dla rynku europejskiego a cena pochodzi z rynku azjatyckiego, gdzie lek jest stosowany od kilku lat, oraz nie zostały uwzględnione instrumenty podziału ryzyka w związku z czym przedstawione wyniki należy traktować z ostrożnością.

7.2 Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej Cejemly we wskazaniu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) bez mutacji aktywującej EGFR lub aberracji genomowych ALK, ROS1 lub RET, przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 20 grudnia 2024 roku, aktualizację przeprowadzono 15 stycznia 2025 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 0.

Dodatkowo dokonano przeszukania wolnotekstowego przy zastosowaniu słów kluczowych: Cejemly, sugemalimab, w wyszukiwarce internetowej Google oraz stron internetowych następujących agencji HTA i organizacji:

- 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>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

Do przeglądu systematycznego włączono 6 publikacji. Charakterystykę metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
Li 2022	<p><u>Populacja:</u> pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w Chinach</p> <p><u>Leczenie:</u> sugemalimab + chemioterapia (S.C.)</p> <p><u>Typ analizy:</u> Analiza efektywności kosztów (ang. <i>cost-effectiveness analysis</i>), trójstanowy model Markowa</p> <p><u>Horyzont czasowy:</u> 10 lat</p> <p><u>Perspektywa analizy:</u> Chińska opieka zdrowotna.</p> <p><u>Źródła danych klinicznych:</u> Badanie rejestracyjne GEMSTONE-302</p> <p><u>Próg opłacalności:</u> 37 663 USD</p> <p><u>Dyskontowanie:</u> b.d.</p>	placebo + chemioterapia (PC)	<p>W analizie podstawowej, w porównaniu z PC, SC zyskał dodatkowe 0,57 QALY przy koszcie inkrementalnym wynoszącym 62 404,15 USD, co dało ICER w wysokości 109 480,97 USD/QALYs. Gdy dostępny był program pomocy pacjentom (ang. <i>patient assistance program</i>, PAP), ICER zmniejszył się do 52 327,02 USD/QALYs. W analizie podgrup wartości ICER były powyżej progu WTP z lub bez PAP. Wyniki analizy wrażliwości sugerowały, że wyniki modelu były wiarygodne.</p> <p>Z perspektywy chińskiego systemu opieki zdrowotnej, SC nie był opłacalny w porównaniu z PC jako leczenie pierwszego rzutu NSCLC, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1 i podtypu histologicznego.</p>

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
Wang 2022	<p><u>Populacja:</u> pacjenci z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca</p> <p><u>Leczenie:</u> sugemalimab + chemioterapia (S.C.)</p> <p><u>Typ analizy:</u> Analiza użyteczności kosztów (ang. <i>cost-utility analysis</i>), trójstanowy model przeżycia</p> <p><u>Horyzont czasowy:</u> 10 lat</p> <p><u>Perspektywa analizy:</u> Chińska opieka zdrowotna.</p> <p><u>Źródła danych klinicznych:</u> Badanie rejestracyjne GEMSTONE-302</p> <p><u>Próg opłacalności:</u> 36 203,88 USD</p> <p><u>Dyskontowanie:</u> b.d.</p>	chemioterapia	<p>Wyniki analizy bazowej wykazały, że zastosowanie sugemalimabu z chemioterapią przyczyniło się do zyskania 1,63 QALY przy całkowitym koszcie 130 667,70 USD, chemioterapia wiązała się z zyskaniem 1,04 QALY przy całkowitym koszcie 64 001,02 USD, a ICER wyniósł 113 155,52 USD/QALY (ΔQALY=0,59), co znacznie przekraczało obecny próg gotowości do zapłaty w Chinach (3-krotność PKB na mieszkańca w 2021 r.) (36 203,88 USD).</p> <p>Wyniki sugerują, że sugemalimab w połączeniu ze schematem chemioterapii jest bardziej skuteczny, ale nieekonomiczny dla pacjentów z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca otrzymujących terapię pierwszego rzutu w Chinach i że odpowiednie obniżenie ceny leku mogłoby zwiększyć prawdopodobieństwo, że terapia ta będzie opłacalna.</p>
Zheng 2022	<p><u>Populacja:</u> pacjenci z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca</p> <p><u>Leczenie:</u> sugemalimab + chemioterapia</p> <p><u>Typ analizy:</u> Analiza użyteczności kosztów (ang. <i>cost-utility analysis</i>), trójstanowy model Markova</p> <p><u>Horyzont czasowy:</u> 10 lat</p> <p><u>Perspektywa analizy:</u> Chińska opieka zdrowotna.</p> <p><u>Źródła danych klinicznych:</u> Badanie rejestracyjne GEMSTONE-302</p> <p><u>Próg opłacalności:</u> 37 663,26 USD</p> <p><u>Dyskontowanie:</u> b.d.</p>	chemioterapia	<p>W porównaniu z chemioterapią, leczenie NDRP za pomocą sugemalimabu przyniosło dodatkowe 0,50 QALY przy dodatkowym koszcie wynoszącym 73 627,99 USD, z inkrementalnym współczynnikiem efektywności kosztowej (ICER) wynoszącym 148 354,07/QALY przy proggu gotowości do zapłaty (WTP) wynoszącym 37 663,26 USD/QALY. Jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała, że głównym czynnikiem motywującym w tym modelu był koszt sugemalimabu. Jednak żaden z parametrów nie wpłynął znacząco na wyniki modelu.</p> <p>Terapia skojarzona sugemalimabem nie jest ekonomicznie efektywna w leczeniu pierwszego rzutu przerzutowego nieplaskonabłonkowego NSCLC, z perspektywy chińskiego systemu opieki zdrowotnej.</p>
Zhao 2023	<p><u>Populacja:</u> Dorośli Chińczycy (w wieku 18 lat) z histopatologicznie potwierdzonym stadium IIIB-IV NDRP typu dzikiego z nieograniczoną ekspresją PD-L1.</p> <p><u>Leczenie:</u> Leczenie pierwszego rzutu chemioterapią opartą na platynie i paklitakselu (SC) w połączeniu lub bez z nedaplatyną, tislelizumabem, kamrelizumabem, sintilimabem, sugemalimabem lub pembrolizumabem, a następnie docetakselem, tislelizumabem lub niwolumabem w drugiej linii. SC i docetaksel były stosowane jako leki porównawcze odpowiednio w leczeniu pierwszego i drugiego rzutu.</p> <p><u>Typ analizy:</u> Do oceny skuteczności i opłacalności wykorzystano odpowiednio QALY i inkrementalny współczynnik efektywności kosztowej (ICER). Metaanaliza sieciowa z nieproporcjonalnymi hazardami została wykorzystana do obliczenia</p>		<p>Pembrolizumab + SC, a następnie docetaksel (PED) były najskuteczniejszą sekwencją leczenia. QALY dla pacjentów otrzymujących SC, nedaplatynę + SC, tislelizumab + SC, sintilimab + SC, kamrelizumab + SC, sugemalimab + SC, pembrolizumab + SC, a następnie docetaksel wynosiły 0, 866, 0,906, 1,179, 1,266, 1,179, 1,266, 1,603, 1,721, 1,807; QALY dla SC, nedaplatyny + SC, a następnie tislelizumabu wynosiły 1,283, 1,301; QALY dla SC, nedaplatyny + SC, a następnie niwolumabu wynosiły 1,353, 1,389. Camrelizumab + SC, a następnie docetaksel (CAD) były najbardziej opłacalne. W porównaniu do SC z lub bez nedaplatyny, tislelizumabu lub sintilimabu, a następnie docetakselu, ICER dla CAD wynosiły odpowiednio 12 276 USD, 13 210 USD, 6 974 USD, 9 421 USD/QALY. W porównaniu z nedaplatyną lub SC, a następnie tislelizumabem, ICER CAD wyniosły 4 183 USD, 2 804 USD/QALY; CAD był dominujący w porównaniu z nedaplatyną lub SC, a następnie niwolumabem; ICER sugemalimabu + SC, a następnie docetakselu i PED wyniosły 522 023 USD, 481 639 USD/QALY w porównaniu z CAD. Pembrolizumab + SC i kamrelizumab + SC były odpowiednio najbardziej skutecznymi i kosztowo-efektywnymi opcjami pierwszej linii. Analiza wrażliwości i scenariuszy potwierdziła wiarygodność wyników.</p> <p>Kamrelizumab plus karboplatyna i paklitaksel w pierwszej linii, a następnie docetaksel w drugiej linii</p>

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
	<p>względnej skuteczności pomiędzy interwencjami. Opracowano model sekwencyjny w celu oszacowania kosztów i lat życia skorygowanych o jakość (QALY)</p> <p><u>Horyzont czasowy:</u> Dożywni (20 lat)</p> <p><u>Perspektywa analizy:</u> Chińska opieka zdrowotna</p> <p><u>Źródła danych klinicznych:</u> Badanie kliniczne dla poszczególnych substancji zastosowanych w analizie</p> <p><u>Próg opłacalności:</u> 19 091 USD</p> <p><u>Dyskontowanie:</u> 5%</p>		<p>to optymalna sekwencja leczenia pod względem opłacalności, podczas gdy pembrolizumab plus karboplatyna i paklitaksel (SC), a następnie docetaksel w drugiej linii to optymalna sekwencja leczenia pod względem skuteczności. Pembrolizumab plus SC (P + C) i kamrelizumab plus SC (CA + C) są najskuteczniejszymi i najbardziej opłacalnymi terapiami spośród siedmiu dostępnych terapii pierwszego rzutu (SC, nedaplatyna, tislelizumab, kamrelizumab, sintilimab, sugemalimab lub pembrolizumab w połączeniu z SC).</p>
<p>Liang 2023</p>	<p><u>Populacja:</u> pacjenci z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca</p> <p><u>Leczenie:</u> sugemalimab + chemioterapia</p> <p><u>Typ analizy:</u> Analiza użyteczności kosztów (ang. <i>cost-utility analysis</i>), trójstanowy model Markova</p> <p><u>Horyzont czasowy:</u> Dożywni (15 lat)</p> <p><u>Perspektywa analizy:</u> System opieki zdrowotnej w Chinach.</p> <p><u>Źródła danych klinicznych:</u> Badanie rejestracyjne GEMSTONE-302</p> <p><u>Próg opłacalności:</u> 38 017 USD/QALY lub 86 376 USD/QALY</p> <p><u>Dyskontowanie:</u> b.d.</p>	<p>Chemioterapia</p>	<p>W porównaniu z samą chemioterapią, Sugema-Chemo przyniosła zysk w postaci 0,82 QALY oraz 1,26 lat życia, a także średni wzrost kosztów o 72 472 USD. ICER wyniósł 88 744 USD/QALY. Wyniki modelu były wrażliwe na średnią masę ciała i koszt sugemalimabu. Sugema-Chemo była opłacalna przy progu WTP wynoszącym 86 376 USD/QALY, jeśli średnia masa ciała wynosiła <62,44 kg lub jeśli cena sugemalimabu wynosiła <2 996 USD/mg. Ponadto, Sugema-Chemo była również opłacalna, gdy koszt sugemalimabu wyniósł <1 839 USD / mg przy progu WTP wynoszącym 38 017 USD / QALY. Sugema-chemioterapia z prawdopodobieństwem > 50% została uznana za kosztowo-efektywną w większości podgrup przy progu 86 376 USD/QALY. Przy progu opłacalności na poziomie 38 017 USD/QALY prawdopodobieństwo bycia terapią kosztowo-efektywną wyniosło 0%.</p> <p>Sugema-Chemo może nie być opłacalna u pacjentów z przerzutowym NDRP w Chinach. Podejmując decyzję między Sugema-Chemo a samą chemioterapią, należy wziąć pod uwagę zarówno masę ciała pacjentów, jak i cenę sugemalimabu. Obniżenie ceny sugemalimabu może być skutecznym środkiem poprawy opłacalności leczenia.</p>
<p>Chen 2023</p>	<p><u>Populacja:</u> pacjenci z zaawansowanym niepłaskonabłonkowym NDRP</p> <p><u>Leczenie:</u> sintilimab + chemioterapia</p> <p><u>Typ analizy:</u> Analiza użyteczności kosztów (ang. <i>cost-utility analysis</i>), trójstanowy model Markova</p> <p><u>Horyzont czasowy:</u> Dożywni (15 lat)</p> <p><u>Perspektywa analizy:</u> System opieki zdrowotnej w Chinach.</p> <p><u>Źródła danych klinicznych:</u> Badania kliniczne ORIENT-11, CameL, IMpower132, KEYNOTE-189 oraz GEMSTONE-302</p> <p><u>Próg opłacalności:</u> 1-3 krotność PKB <i>per capita</i></p> <p><u>Dyskontowanie:</u> b.d.</p>	<p>sugemalimab + chemioterapia, kamrelizumab + chemioterapia, atezolizumab + chemioterapia, pembrolizumab + chemioterapia</p>	<p>W porównaniu z kamrelizumabem + chemioterapią (LYs= 3,01; QALYs= 1,80), sugemalimab + chemioterapia (LYs= 2,59; QALYs= 1,65) i atezolizumab + chemioterapia (LYs= 2,53; QALYs= 1,60) były zdominowane, a ICER wygenerowane z sintilimabu + chemioterapii (LYs= 3,51; QALYs= 2,37) i pembrolizumabu + chemioterapii (LYs= 3,72; QALYs= 2,38) wynosiły odpowiednio 15 280,83 USD/QALY i 159 784,76 USD/QALY.</p> <p>Deterministyczna analiza wrażliwości wykazała, że niepewność dotycząca ICER wynikała głównie z parametrów związanych z HR uzyskanych z metaanalizy i ceny leku. Probabilistyczna analiza wrażliwości sugerowała, że leczenie kamrelizumabem było opłacalne przy progu gotowości do zapłaty równym 1-krotności PKB na mieszkańca. Gdy próg został ustalony jako 3-krotność PKB na mieszkańca, strategia sintilimabu wykazała opłacalną przewagę. Analiza wrażliwości potwierdziła wiarygodność wyników scenariusza podstawowego.</p> <p>Ta ocena ekonomiczna wykazała, że sintilimab w połączeniu z chemioterapią okazał się lepszym leczeniem pod względem opłacalności dla chińskich pacjentów z rozpoznaniem zaawansowanego niepłaskonabłonkowego NDRP bez wcześniejszego leczenia. Jeśli próg opłacalności wzrośnie lub cena leku spadnie, opłacalność strategii z wykorzystaniem atezolizumabu, pembrolizumabu i sugemalimabu ulegnie poprawie.</p>

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie stron internetowych podanych w powyższej tabeli.

WNIOSKI:

W odnalezionych publikacjach (wszystkie dane pochodzą z Chin) dotyczących porównania ocenianej technologii z chemioterapią zauważa się wyższą skuteczność z zastosowaniem terapii skojarzonej Cejemly + chemioterapia (zysk QALY ok. 0,5). Podkreśla się natomiast, że dla prognozy opłacalności równego 38 tys. USD prawdopodobieństwo osiągnięcia efektywności kosztowej wynosi 0%.

Odnaleziono również publikacje (także dotyczące rynku chińskiego) porównujące ocenianą technologię z innymi inhibitorami punktu kontrolnego stosowanymi w przedmiotowym wskazaniu. Przedstawione analizy wskazują na wyższość alternatywnych technologii – wg Zhao 2023 kamrelizumab plus karboplatyna i paklitaksel w pierwszej linii, a następnie docetaksel w drugiej linii to optymalna sekwencja leczenia pod względem opłacalności, podczas gdy pembrolizumab plus karboplatyna i paklitaksel (SC), a następnie docetaksel w drugiej linii to optymalna sekwencja leczenia pod względem skuteczności, natomiast wg Chen 2023 sintilimab w połączeniu z chemioterapią okazał się lepszym leczeniem pod względem opłacalności dla chińskich pacjentów z rozpoznaniem zaawansowanego niepłaskonabłonkowego NDRP bez wcześniejszego leczenia. Leczenie najskuteczniejsze wg analiz, tj. pembrolizumab plus chemioterapia jest dostępne w Polsce w ramach programu lekowego.

Ze względu na obecność efektywniejszych terapii o takim samym profilu działania, oceniana technologia powinna być rozpatrywana jako kolejna substancja w tej samej grupie limitowej ze znacząco niższą ceną, tak aby koszty leczenia nie przekraczały aktualnego prognozy opłacalności.

7.3 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Cejemly/sugemalimab we wskazaniu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) bez mutacji aktywującej EGFR lub aberracji genomowych ALK, ROS1 lub RET 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 – <https://www.cda-amc.ca/>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 20 grudnia 2024 przy zastosowaniu słowa kluczowego Cejemly i sugemalimab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 informacje dotyczące ocenianej technologii. W przypadku brytyjskiej agencji ocena została zawieszona ze względu na wycofanie przez firmę wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. Z kolei agencja z Niderlandów jest w trakcie opiniowania, nie określono, kiedy rekomendacja zostanie wydana. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego

Organizacja rok kraj/region/zasięg link	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2023 Wielka Brytania https://www.nice.org.uk/guidance/development/gid-ta10900	Sugemalimab z chemioterapią w nieleczonym niedrobnokomórkowym raku płuca z przerzutami	Zawieszono	Firma poinformowała, że obecnie nie ubiega się już o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu od <i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i> (MHRA) dla tego wskazania. W związku z tym NICE zdecydowała się zawiesić ocenę w swoim bieżącym programie prac. Ponieważ ocena ta została odwołana, NICE będzie nadal monitorować wszelkie zmiany i będzie informować zainteresowane strony, jeśli sytuacja ulegnie zmianie.
Zorginstituut Nederland 2024 Niderlandy https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/programmas-en-samenwerkingsverbanden/horizonsca-n-geneesmiddelen/sluit-voor-dure-geneesmiddelen/overzicht-geneesmiddelen-in-de-sluis	Do leczenia pierwszego rzutu dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami (NSCLC) bez uwrażliwiania na mutacje w genie EGFR lub aberracje genomowe nowotworów ALK, ROS1 lub RET.	W trakcie oceny	Leki o wysokiej cenie, zanim trafią po podstawowego pakietu ubezpieczenia zdrowotnego, są poddawane analizie w zakresie efektywności kosztowej oraz skuteczności klinicznej.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie stron internetowych podanych w powyższej tabeli.

WNIOSKI:

Odnaleziono jedną zawieszoną rekomendację (ze względu na wycofanie wniosku) oraz jedną, która nie została jeszcze zakończona.

7.4 Podsumowanie oceny ekonomicznej

Ze względu na brak dowodów na wyższość którejkolwiek z technologii stosowanych w przedmiotowym wskazaniu oraz ten sam mechanizm działania substancji czynnych, przeprowadzono jedynie analizę minimalizację kosztów, bez obliczania efektu zdrowotnego. Jako komparator wskazano substancje dostępne w ramach programu lekowego, które charakteryzują się takim samym mechanizmem działania i stosowane są w ocenianym wskazaniu, tzn. pembrolizumab, atezolizumab, cemiplimab oraz niwolumab. Analiza wykazała, że roczne koszty terapii z zastosowaniem ocenianej technologii są zbliżone do większości komparatorów, najwyższym kosztem charakteryzuje się pembrolizumab.

Zagraniczne rekomendacje refundacyjne i analizy HTA

Odnaleziono jedną zawieszoną rekomendację (ze względu na wycofanie wniosku) z Wielkiej Brytanii oraz jedną z Niderlandów, która nie została jeszcze zakończona.

W odnalezionych publikacjach (dane pochodzą z Chin) dotyczących porównania ocenianej technologii z chemioterapią zauważa się wyższą skuteczność z zastosowaniem terapii skojarzonej Cejemly + chemioterapia (zysk QALY ok. 0,5). Podkreśla się natomiast, że dla prognozy opłacalności równego 38 tys. USD prawdopodobieństwo osiągnięcia efektywności kosztowej wynosi 0%.

Odnaleziono również publikacje (także dotyczące rynku chińskiego) porównujące ocenianą technologię z innymi inhibitorami punktu kontrolnego stosowanymi w przedmiotowym wskazaniu. Przedstawione analizy wskazują na wyższość alternatywnych technologii pod względem skuteczności czy też opłacalności.

8 OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

- Ogólne ryzyko błędu dla badania GEMSTONE-302 określono jako posiadające pewne zastrzeżenia ze względu na zidentyfikowanie ograniczeń w zakresie brakujących danych o wynikach, pomiaru punktu końcowego oraz selekcji raportowanego wyniku, wynikające z uczestniczenia sponsora badania w gromadzeniu, analizie oraz interpretacji danych, finansowania profesjonalnej pomocy w pisaniu tekstów medycznych oraz braku udostępnienia niezależnej, zewnętrznej oceny wyników.
- Brak informacji odnoszących się do bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu leczniczego Cejemly.
- Niedojrzałe dane dla OS.
- Błędnie dobrany komparator – mimo dostępnych aktywnych substancji zastosowano placebo.

8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*)

- Badanie w całości zostało przeprowadzone na populacji azjatyckiej.
- Populacja z badania różni się od struktury pacjentów z NDRP w UE i cechuje się stosunkowo niskim wiekiem, wysokim odsetkiem mężczyzn, oraz wysokim odsetkiem palaczy.
- Brak zastosowania aktywnego komparatora nie pozwala na oszacowanie wielkości efektu w stosunku do preferowanych schematów leczenia dla wskazanej grupy pacjentów.

8.3. Niepewność dodatkowych danych

- Ze względu na niewystarczającą liczbę danych podana liczba pacjentów (1 500) w skali roku jest oszacowaniem niedokładnym.

8.4. Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego

- Wybrany komparator w postaci placebo nie pozwala na ustalenie wyższości ani równości ocenianej technologii w porównaniu do aktualnie stosowanego leczenia, zalecanego przez wytyczne.
- Do wyliczenia kosztów terapii nie uwzględniono kosztów dodatkowych, a jedynie koszt podanego leku.
- Ze względu na dostępność w Polsce refundowanego leczenia substancjami z tej samej grupy farmakoterapeutycznej o takim samym mechanizmie działania oraz braku dowodów na wyższość którejkolwiek z technologii, zdecydowano o przeprowadzeniu jedynie analizy minimalizacji kosztów. W związku z powyższym nie szacowano efektów zdrowotnych.

8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

- Ze względu na ograniczenia wynikające z metodyki badania rejestracyjnego (badanie w porównaniu do placebo) oraz braku dowodów na istnienie różnic pomiędzy wybranymi technologiami odstąpiono od wykonania pełnej analizy farmakoekonomicznej.
- Nie uwzględniono działań niepożądanych oraz zmian jakości życia w trakcie terapii.

8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

- Zidentyfikowane niepewności dotyczące metodyki materiału dowodowego (badanie przeprowadzone na populacji azjatyckiej, o odmiennej charakterystyce w porównaniu do populacji europejskiej, nieprawidłowy komparator) zwiększają niepewności wnioskowania o korzyściach klinicznych ocenianej technologii, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoekonomicznego.
- Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.

9. ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH

9.1. Populacja docelowa

Wcześniej nieleczeni dorośli pacjenci z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) bez mutacji aktywującej EGFR lub aberracji genomowych ALK, ROS1 lub RET.

9.2. Wskaźniki oceny efektywności

- Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) – zdefiniowane jako czas od daty randomizacji do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
- Przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS) – zdefiniowane jako czas od daty randomizacji do progresji choroby lub zgonu, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej.
- Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR) – zdefiniowane jako liczba i odsetek pacjentów, u których uzyskano obiektywną odpowiedź guza (CR [odpowiedź całkowita] lub PR [odpowiedź częściowa]).
- Czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR) – zdefiniowane jako czas między datą najwcześniejszej kwalifikującej się odpowiedzi a datą progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej.

9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne

Oczekiwane korzyści zdrowotne dla powyższych wskaźników oceny efektywności wynoszą:

- Oczekiwane wydłużenie czasu przeżycia całkowitego: oczekiwana mediana OS [miesiące] – powyżej 25.
- Oczekiwane wydłużenie przeżycia wolnego od progresji: oczekiwana mediana PFS [miesiące] – powyżej 9.
- Odsetek pacjentów z potwierdzoną CR/PR (ORR) – min. 60% leczonych.
- Oczekiwane wydłużenie czasu trwania odpowiedzi: oczekiwana mediana DoR [miesiące] – ok. 10.

10. PIŚMIENNICTWO

Badania pierwotne i wtórne

Zhou 2022 C. Zhou, Z. Wang, Y. Sun, L. Cao et al., *Sugemalimab versus placebo, in combination with platinum-based chemotherapy, as first-line treatment of metastatic non-small-cell lung cancer (GEMSTONE-302): interim and final analyses of a double-blind, randomised, phase 3 clinical trial*, January 14, 2022 [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00650-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00650-1)

Rekomendacje kliniczne i finansowe

ASCO <https://society.asco.org/sites/new-www.asco.org/files/content-files/practice-patients/2022-Stage-IV-NSCLC-Algorithms-All.pdf>

ESMO 2023 [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(22\)04785-8/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(22)04785-8/fulltext)

NCCN 2025 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf#page=104&zoom=100,0,0

NICE 2023 <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10900> [dostęp: 16.01.2025].

PTOK 2021 http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_03_Nowotwory_klatki_piersiowej_20210831.pdf

ZORG <https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/programmas-en-samenwerkingsverbanden/horizonscan-geneesmiddelen/sluis-voor-dure-geneesmiddelen/overzicht-geneesmiddelen-in-de-sluis> [dostęp: 16.01.2025].

Pozostałe publikacje

Cejemly AIHTA <https://eprints.aihta.at/1521/1/Fact%20Sheet%20Nr.177.pdf> [dostęp: 16.01.2025]

Chen 2023 Chen X, Zhao M and Tian L (2023), *Economic evaluation of five first-line PD- (L)1 inhibitors for treating non-squamous non-small cell lung cancer in China: A cost-effectiveness analysis based on network meta-analysis*. Front. Pharmacol. 14:1119906. doi: 10.3389/fphar.2023.1119906

ChPL Cejemly Charakterystyka Produktu Leczniczego Cejemly, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/cejemly-epar-product-information_pl.pdf

ChPL Libtayo Charakterystyka Produktu Leczniczego Libtayo, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_pl.pdf

ChPL Opdivo Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201105149622/anx_149622_pl.pdf

ChPL Tecentriq Charakterystyka Produktu Leczniczego Tecentriq, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_pl.pdf

EPAR Cejemly European public assessment report Cejemly, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cejemly-epar-public-assessment-report_en.pdf

EudraVigilance <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 14.01.2025]

FDA <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 14.01.2025]

Kowalski 2024 Kowalski, D.M.; Zaborowska-Szmit, M.; Bryl, M.; Byszek, A.; Dziedzic, D.A.; Jaśkiewicz, P.; Langfort, R.; Krzakowski, M.; Orłowski, T.; Ramlau, R.; et al. *The Detailed Analysis of Polish Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Through Insights from Molecular Testing (POL-MOL Study)*. Int. J. Mol. Sci. 2024, 25, 11354. <https://doi.org/10.3390/ijms252111354>

Li 2022 Li W and Wan L (2022), *Cost-effectiveness analysis of sugemalimab vs. placebo, in combination with chemotherapy, for treatment of first-line metastatic NSCLC in China*. Front. Public Health 10:1015702. doi: 10.3389/fpubh.2022.1015702

Liang 2023 Liang X, Chen X, Li H, Liu X and Li Y (2023) *Sugemalimab plus chemotherapy vs. chemotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer: A cost-effectiveness analysis*. Front. Public Health 11:1054405. doi: 10.3389/fpubh.2023.1054405

NBP kurs walut <https://nbp.pl/statystyka-i-sprawozdawczosc/kursy/tabela-a/>

Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r.

ORP 101/2024 Opinia Rady Przejrzystości nr 101/2024 z dnia 30 września 2024 roku; https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/108/SRP/U_261_20240930_s_101_lmjudo_w_ref_zacz_R_EOPTR%201.pdf

ORP 102/2024 Opinia Rady Przejrzystości nr 102/2024 z dnia 30 września 2024 roku; https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/108/SRP/U_262_20240930_s_102_lmfinzi_w_ref_zacz_R_EOPTR%201.pdf

ORP 103/1022 Opinia Rady Przejrzystości nr 103/2022 z dnia 21 listopada 2022 roku; https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/077/SRP/U_46_291_21112022_s_103_Libtayo_cemiplimu_mabum_w_ref_REOPTR.pdf

ORP 130/2024 Opinia Rady Przejrzystości nr 130/2024 z dnia 25 listopada 2024 roku; https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/165/SRP/U_312_20241125_s_130_Libtayo_rak%20p%C5%82uca_w%20ref_zacz_REOPTR.pdf

ORP 157/2020 Opinia Rady Przejrzystości nr nr 157/2020 z dnia 29 czerwca 2020 roku; https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/131/ORP/u_26_196_200629_o_157_keytruda_pembrolizu_mab.pdf

ORP 28/2022	Opinia Rady Przejrzystości nr 50/2022 z dnia 23 maja 2022 roku; https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/028/SRP/U_20_142_23052022_s_50_Tecentriq_atezolizumabum_w_ref_zacz_REOPTR.pdf
ORP 7/2020	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 7/2020 z dnia 27 stycznia 2020 roku; https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/275/SRP/U_4_27_200127_s_7_KEYTRUDA_pembrolizumab_w_ref_zacz.pdf
ORP 76/2019	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 76/2019 z dnia 26 sierpnia 2019 roku; https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/131/SRP/U_34_346_190826_s_76_KEYTRUDA_pembrolizumab_w_ref_zacz.pdf
Płużański 2021	A. Płużański, M. Zaborowska-Szmit, <i>Pembrolizumab w pierwszej linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym</i> , Onkol Prakt Klin Edu 2021; 7, 1: 42–48
Raport Rak Płuca 2021	https://immuno-onkologia.pl/wp-content/uploads/2021/06/rak-pluca-2021-Raport.pdf [dostęp: 16.01.2025]
REK 105/2024	Rekomendacja nr 105/2024 z dnia 1 października 2024 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/108/REK/2024%2010%2001%20BP%20Rekomendacja%20nr%20105%202024%20Imfinzi%20BIP_REOPTR.pdf
REK 106/2022	Rekomendacja nr 106/2022 z dnia 21 listopada 2022 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/077/REK/RP_nr_106_2022_Libtayo_BIP_REOPTR.pdf
REK 106/2024	Rekomendacja nr 106/2024 z dnia 1 października 2024 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/108/REK/2024%2010%2001%20BP%20Rekomendacja%20nr%20106%202024%20Imjudo%20BIP_REOPTR.pdf
REK 135/2024	Rekomendacja nr 135/2024 z dnia 26 listopada 2024 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/165/REK/RP%20135_2024%20Libtayo%20BIP_REOPTR.pdf
REK 49/2022	Rekomendacja nr 49/2022 z dnia 27 maja 2022 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/028/REK/BP_RP_nr_49_2022_Tecenriq_publicacja_BIP_REOPTR.pdf
REK 7/2020	Rekomendacja nr 7/2020 z dnia 30 stycznia 2020 roku Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/275/REK/RP_7_2020_Keytruda.pdf
REK 73/2019	Rekomendacja nr 73/2019 z dnia 27 sierpnia 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/131/REK/RP_73_2019_Keytruda.pdf
REK 77/2020	Opinia nr 77/2020 z dnia 3 lipca 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/131/REK/RDTL_77_2020_Keytruda_zaczerniona.pdf
URPL	https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-dot-produktow-leczniczych [dostęp: 14.01.2025]
VigiAccess	https://vigiaccess.org/ [dostęp: 14.01.2025]
Wang 2022	Wang H, Liao L, Xu Y, Long Y, Wang Y and Zhou Y (2022) <i>Economic evaluation of first-line sugemalimab plus chemotherapy for metastatic non-small cell lung cancer in China</i> . Front. Oncol. 12:1081750. doi: 10.3389/fonc.2022.1081750
Zhao 2023	Zhao M, Shao T, Chi Z and Tang W (2023), <i>Effectiveness and cost-effectiveness analysis of 11 treatment paths, seven first-line and three second-line treatments for Chinese patients with advanced wild-type squamous non-small cell lung cancer: A sequential model</i> . Front. Public Health 11:1051484. doi: 10.3389/fpubh.2023.1051484
Zheng 2022	Zheng Z, Zhu H, Fang L and Cai H(2022), <i>Cost-effectiveness analysis of sugemalimab vs. chemotherapy as firstline treatment of metastatic nonsquamous non-small cell lung cancer</i> . Front. Pharmacol. 13:996914. doi: 10.3389/fphar.2022.996914

11. ZAŁĄCZNIKI

11.1. Fragmenty EPAR

Disease or condition

The claimed therapeutic indication is: “Sugemalimab in combination with platinum-based chemotherapy is indicated for the first-line treatment of adults with metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC) with no sensitising EGFR, ALK, ROS1 or RET genomic tumour aberrations.”

Epidemiology and risk factors

Lung cancer is the leading cause of cancer mortality worldwide (1.8 million, or 18% of all cancer deaths in 2020), with 2.2 million newly diagnosed cases, or 11.4% of all cancers diagnosed, in 2020. In Europe, 477,534 new lung cancer cases and 384,176 deaths due to lung cancer were estimated to occur in the same year (Globocan 2020).

The primary risk factor for lung cancer is smoking tobacco, which accounts for most lung cancer-related deaths. The risk for lung cancer increases with the number of packs of cigarettes smoked per day and with the number of years spent smoking. Exposed non-smokers also have an increased relative risk of developing lung cancer (NCCN Guidelines v. 3.2022).

Biologic features

Lung cancer is classified into two main types: small cell lung cancer (SCLC) and NSCLC. NSCLC is the predominant subtype, accounting for approximately 85% of all cases. NSCLC can be divided into two major histologic types: non-squamous and squamous cell carcinoma. Non-squamous histology accounts for more than half of all NSCLC, whereas squamous histology accounts for approximately 30% (Brambilla et al, 2014 and Schrupp DS et al. NSCLC; Principles and Practice of Oncology. 9th Edition. 2011) in Europe.

Clinical presentation, diagnosis and stage/prognosis

More than half of the patients are diagnosed at an advanced stage of disease, which directly contributes to poor survival, as expressed by an untreated median OS of 4 months and a metastatic 5-year survival rate of <5% (Lindsey A. et al, 2016). Poor prognostic factors for survival in patients with NSCLC include advanced stage of disease at the time of initial diagnosis, poor performance status (PS), and a history of unintentional weight loss. More than half of the patients with NSCLC are diagnosed with distant metastatic disease, which directly contributes to poor survival prospects.

Management

Over the past decade, there have been considerable advances in the management of NSCLC. Improved understanding of the biology and molecular subtypes of NSCLC has led to development of a number of biomarker-directed therapies for patients with metastatic disease, including drugs targeting EGFR mutations, ALK rearrangements, and other molecular aberrations. These therapies have improved OS for patients with metastatic NSCLC with an oncogenic driver (Arbour and Riely 2019). For patients with metastatic NSCLC with no actionable oncogenic driver, the development of immune checkpoint

inhibitors (ICIs) has transformed the care, providing a survival benefit when administered as monotherapy following disease progression on platinum-based chemotherapy (Borghaei et al 2015, Brahmer et al 2015, Herbst et al 2016, Rittmeyer et al 2017) or when administered with or without chemotherapy in the first-line setting (Borghaei et al 2017, Gandhi et al 2018, Paz-Ares et al 2018, Socinski et al 2018, West et al 2019, Jotte et al 2020, Nishio et al 2021, Paz-Ares et al 2021).

Before ICI therapy became available as the first-line treatment for advanced or metastatic NSCLC, platinum-based doublet therapy was the recommended treatment option in patients with no actionable oncogenic driver and an ECOG performance status of 0 to 2. Pemetrexed use is restricted to non-squamous cell carcinoma in first- (or later-) line of treatment in advanced disease and is preferred to gemcitabine- or docetaxel-based combinations in non-squamous NSCLC (Planchard et al 2018).

The approval of ICIs has now been extended to first-line treatment therapy for NSCLC with no actionable oncogenic driver, either as monotherapy or in combination with chemotherapy (Reck et al 2016, Paz-Ares et al 2018, Mok et al 2019). Pembrolizumab in combination with platinum and pemetrexed has since become a new standard of care for patients with first-line non-squamous NSCLC, irrespective of PD-L1 status (Gandhi et al 2018). ICI monotherapy has been approved for patients with PD-L1 positive expression ($\geq 50\%$) and, in some countries, the approval was also extended to patients with tumour PD-L1 expression $\geq 1\%$ (Reck et al 2016, Mok et al 2019, Keytruda USPI 2021, Keytruda SmPC 2021).

Similarly, in the first-line squamous NSCLC setting, pembrolizumab has been approved as first-line treatment therapy for squamous NSCLC, either as monotherapy for the “PD-L1 high” ($\geq 50\%$) population (and also for the population with PD-L1 $\geq 1\%$ in the US) (Reck et al 2016) or in combination with chemotherapy irrespective of PD-L1 expression (Paz-Ares et al 2018). More recently, nivolumab/ipilimumab with platinum-doublet chemotherapy has been approved as first-line treatment for NSCLC irrespective of histology, and nivolumab/ipilimumab combination therapy alone was approved in tumours expressing PD-L1 $\geq 1\%$ in some countries (Opdivo SmPC 2021, Opdivo USPI 2021). Other ICIs approved for treatment in the first-line setting include atezolizumab and cemiplimab as monotherapy for first-line treatment of NSCLC whose tumours have high PD-L1 expression irrespective of histology, and atezolizumab as first-line treatment of metastatic non-squamous NSCLC with no EGFR or ALK genomic tumour aberrations in combination with bevacizumab, paclitaxel, and carboplatin as well as with paclitaxel protein-bound and carboplatin (Tecentriq SmPC 2021, Tecentriq USPI 2021, Libtayo SmPC 2021, Libtayo USPI 2021).

Although there are available products approved in this setting, there is always a need to enrich the treatment armamentarium.

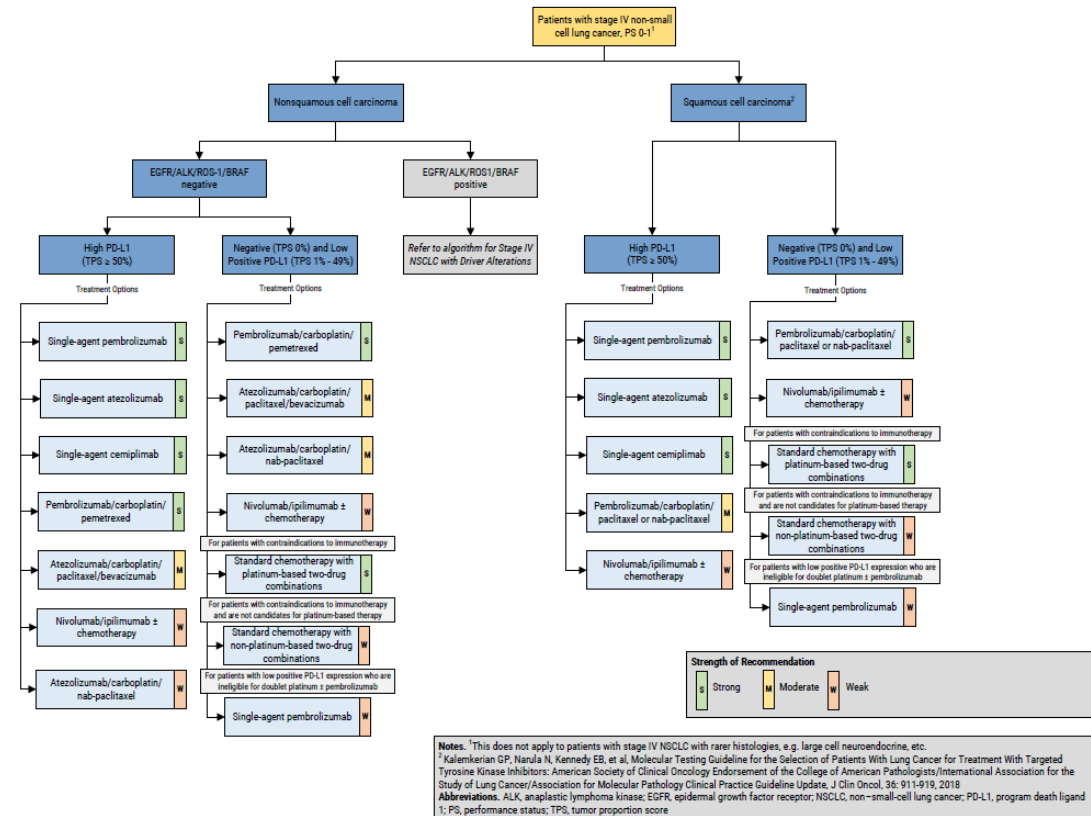
11.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Tabela 23. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) bez mutacji aktywującej EGFR lub aberracji genomowych ALK, ROS1 lub RET

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
<p>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) Polska 2021 Link</p>	<p>Rekomendacje</p> <ul style="list-style-type: none"> — U chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca wybór metody leczenia zależy od charakterystyki klinicznej i patomorfologicznej oraz molekularnej (I, A). — Chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia z obecnością ekspresji PD-L1 w co najmniej 50% komórek i bez obecności mutacji genu EGFR i rearanżacji genów ALK oraz ROS1 w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać pembrolizumab (I, A). — Chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia z ekspresją PD-L1 niższą niż 50%, bez obecności mutacji genu EGFR i rearanżacji genów ALK oraz ROS1 w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią lub chemioterapię (schematy dwulekowe z cisplatyną lub — w uzasadnionych sytuacjach — z karboplatiną, a monoterapia może być rozważana jedynie w wybranych sytuacjach klinicznych) (I, A). — U chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia nie jest uzasadnione stosowanie bewacyzumabu lub cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią (I, A). — U chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami w kościach zaleca się stosowanie kwasu zoledronowego (I, B). — U chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z dolegliwościami ze strony klatki piersiowej lub związanymi z przerzutami należy zawsze rozważyć zastosowanie radioterapii paliatywnej (I, A). — U chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z nawracającym wysiękiem nowotworowym w opłucnej celowe jest wykonanie pleurodezy z użyciem talku (II, A).
<p>European Society For Medical Oncology (ESMO) Europa 2023 Link</p>	<p>Recommendations <i>General recommendations</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • The treatment strategy should consider the histology, molecular pathology, age, PS, comorbidities and the patient's preferences [IV, A]. • Systemic therapy should be offered to all stage IV patients with PS 0-2 [I, A]. • In any stage of NSCLC, smoking cessation should be highly encouraged, because it improves the outcome [II, A]. • The treatment strategy for patients with oligometastatic disease should be discussed upfront in the MTB [IV, A]. • Pemetrexed use is restricted to non-squamous nonsmall- cell carcinoma in any line of treatment [I, A]. <p><i>First-line combination treatment for patients with advanced NSCLC with PS 0-1, regardless of tumour PD-L1 status and without contraindication for ICI</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Combinations of platinum-based ChT and anti-PD-(L1) inhibitors are preferred to platinum-based ChT [I, A]. • For patients with non-squamous non-small-cell carcinoma, first-line ChT-ICI options consist of pembrolizumab-pemetrexed-platinum [I, A; ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) v1.1 score: 4], atezolizumab-bevacizumab-paclitaxel-carboplatin [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 3], atezolizumab-carboplatine-nab-paclitaxel [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 3] or nivolumab-ipilimumab plus two cycles of ChT [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 4]. • For patients with squamous-cell carcinoma, first-line ChT-ICI options consist of pembrolizumab-carboplatine(nab)-paclitaxel [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 4] or nivolumab-ipilimumab plus two cycles of ChT [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 4]. • Cemiplimab-platinum-doublet ChT (with pemetrexed maintenance for non-squamous histology) [I, A; FDA approved, not EMA approved] and durvalumab-tremelimumab-platinum- doublet ChT [I, A; FDA approved, not EMA approved] are options regardless of histology. • Nivolumab-ipilimumab is an option for PD-L1 ≥1% tumours regardless of histology [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 4; FDA approved, not EMA approved]. • Duration of treatment should be adjusted to clinical efficacy and tolerability [IV, A]. In most registered strategies, duration of ICIs treatment was limited to 2 years, and therefore these ICI can be discontinued after 2 years [I, B]. Due to risk of toxicity, especially nivolumab-ipilimumab maintenance should be discontinued after 2 years [I, A]. <p><i>First-line treatment for patients with advanced NSCLC with PS 0-1, tumour PD-L1 ≥50% and without contraindication for ICI</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab is considered a standard first-line option [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 5]. Alternatives are atezolizumab (also if ICs ≥10%) [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 5] and cemiplimab [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 4]. • ChT-ICI or nivolumab-ipilimumab with two cycles of ChT instead of monotherapy anti-PD-(L)1 is an option for patients with PS 0-1, PD-L1 50% and a need for a fast tumour load reduction and without contraindications for immunotherapy [IV, B]. • Monotherapy ICI is not recommended for patients with tumours with a PD-L1 expression <50% or for never smokers [I, D].

	<ul style="list-style-type: none"> • Duration of treatment should be adjusted to clinical efficacy and tolerability [IV, A]. In most registered strategies, duration of ICI treatment was limited to 2 years, and therefore these ICI can be discontinued after 2 years [I, A]. Due to risk of toxicity, especially nivolumab-ipilimumab maintenance should be discontinued after 2 years [I, A]. <p><i>First-line treatment for elderly patients with advanced NSCLC</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Treatment recommendations for elderly patients with good PS and adequate organ function are similar to the general population, although the benefit of ChT-ICI is unclear in patients aged ≥ 75 years [III, A]. • The toxicity of platinum doublets should be discussed; however, carboplatin is the preferred option when toxicity is deemed tolerable [I, A]. • For patients not eligible for doublet ChT, single-agent ChT remains the SoC [I, B]. <p><i>First-line treatment for patients with advanced NSCLC with contraindication for ICI and PS 0-2</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • ChT with platinum doublets should be considered in all patients without major comorbidities and PS 0-2 [I, A]. <ul style="list-style-type: none"> ○ Four cycles of platinum-based doublets followed by less toxic maintenance monotherapy [I, A], or four cycles in patients not suitable/eligible for maintenance monotherapy [I, A], up to a maximum of six cycles [IV, B], is currently recommended. ○ The carboplatin-nab-paclitaxel regimen could be considered a chemotherapeutic option, particularly in patients with greater risk of neurotoxicity, preexisting hypersensitivity to paclitaxel or contraindications for standard paclitaxel premedication [I, B]. ○ Platinum-based doublets with a third-generation cytotoxic agent (gemcitabine, vinorelbine, taxanes) are recommended in squamous-cell carcinoma patients without major comorbidities and PS 0-2 [I, A]. • Pemetrexed-based combination ChT is preferred to gemcitabine-or docetaxel-based combinations in patients with non-squamous non-small-cell carcinoma [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 4]. • Bevacizumab might be considered with a carboplatin-paclitaxel- or carboplatin-pemetrexed-based regimen in the absence of contraindications [I, B; for carboplatin-paclitaxel-bevacizumab ESMO-MCBS v1.1 score: 2 in NSCLC other than predominantly squamous-cell histology]. • Maintenance ChT should be offered only to patients with PS 0-1 after first-line ChT. Decisions about maintenance should consider histology, response to platinum-doublet ChT and remaining toxicity after first-line ChT as well as PS and the patient's preference. • In patients with non-squamous non-small-cell carcinoma and PS 0-1, pemetrexed switch maintenance should be considered in patients having disease control following four cycles of non-pemetrexed-containing platinum-based ChT [I, B]. • Pemetrexed continuation maintenance should be considered in patients having disease control following four cycles of cisplatin-pemetrexed [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 4]. • Continuation maintenance with gemcitabine is an option in patients treated with four cycles of cisplatin- gemcitabine [I, C]. • Treatment duration, except in case of disease progression, should be individualised based on disease control and toxicity [II, B].
<p>American Society of Clinical Oncology (ASCO) Stany Zjednoczone 2022 Link</p>	

First-Line Treatment Options for Patients with Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer without Driver Alterations



Rysunek 3. Leczenie pierwszej linii u pacjentów z NDRP w 4 stadium bez mutacji kierujących

Źródło: ASCO 2022

PD-L1 $\geq 1\%$ and negative for actionable molecular biomarkers

PD-L1 $\geq 50\%$ FIRST-LINE THERAPY (PS 0–2)

Adenocarcinoma, Large Cell, NSCLC NOS

Preferred

- Pembrolizumab/carboplatin/pemetrexed (category 1)
- (Carboplatin or cisplatin) + pemetrexed + pembrolizumab (category 1)
- Atezolizumabe (category 1)
- Cemiplimab-rwlc (category 1)
- Cemiplimab-rwlc + pemetrexed + (carboplatin or cisplatin) (category 1)

Other Recommended

- Carboplatin + paclitaxel + bevacizumab + atezolizumabe (category 1)
- Carboplatin + albumin-bound paclitaxel + atezolizumabe,
- Nivolumab + ipilimumab + pemetrexed + (carboplatin or cisplatin) (category 1)
- Cemiplimab-rwlc + paclitaxel + (carboplatin or cisplatin) (category 1)
- Tremelimumab-actl + durvalumab + carboplatin + albumin-bound paclitaxel (category 2B)
- Tremelimumab-actl + durvalumab + (carboplatin or cisplatin) + pemetrexed (category 2B)

Useful in Certain Circumstances

- Nivolumab + ipilimumab (category 1)

Squamous Cell Carcinoma

Preferred

- Pembrolizumab (category 1)
- Carboplatin + (paclitaxel or albumin-bound paclitaxel) + pembrolizumab (category 1)
- Atezolizumabe (category 1)
- Cemiplimab-rwlc (category 1)
- Cemiplimab-rwlc + paclitaxel + (carboplatin or cisplatin)(category 1)

Other Recommended

- Nivolumab + ipilimumab + paclitaxel + carboplatin (category 1)
- Tremelimumab-actl + durvalumab + carboplatin + albumin-bound paclitaxel (category 2B)
- Tremelimumab-actl + durvalumab + (carboplatin or cisplatin) + gemcitabine (category 2B)

The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Stany Zjednoczone 2025 [Link](#)

	<p><u>Useful in Certain Circumstances</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab + ipilimumab (category 1) <p>PD-L1 <1% and negative for actionable molecular biomarkers</p> <p>SYSTEMIC THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE</p> <p>ADENOCARCINOMA, LARGE CELL, NSCLC NOS (PS 0–1)</p> <p>No contraindications to PD-1 or PD-L1 inhibitors AND NO EGFR exon 19 deletion or L858R; ALK, RET, or ROS1 rearrangements</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab/carboplatin/pemetrexed (category 1) • Pembrolizumab/cisplatin/pemetrexed (category 1) • Cemiplimab-rwlc/pemetrexed/(carboplatin or cisplatin) (category 1) <p><u>Other Recommended</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Atezolizumabf/carboplatin/paclitaxel/bevacizumab (category 1) • Atezolizumabf/carboplatin/albumin-bound paclitaxel • Nivolumab/ipilimumab • Nivolumab/ipilimumab/pemetrexed/(carboplatin or cisplatin) (category 1) • Cemiplimab-rwlc/paclitaxel/(carboplatin or cisplatin) (category 1) • Tremelimumab-actl/durvalumab/carboplatin/albumin-bound paclitaxel (category 1) • Tremelimumab-actl/durvalumab/(carboplatin or cisplatin)/pemetrexed (category 1) <p>Contraindications to PD-1 or PD-L1 inhibitors OR EGFR exon 19 deletion or L858R; ALK, RET, or ROS1 rearrangements</p> <p><u>Useful in Certain Circumstances</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bevacizumabg/carboplatin/paclitaxel (category 1) • Bevacizumabg/carboplatin/pemetrexed • Bevacizumabg/cisplatin/pemetrexed • Carboplatin-combination therapy (category 1) <ul style="list-style-type: none"> ◦ Combination options include: albumin-bound paclitaxel, docetaxel, etoposide, gemcitabine, paclitaxel or pemetrexed • Cisplatin-combination therapy (category 1) <ul style="list-style-type: none"> ◦ Combinations options include: docetaxel, etoposide, gemcitabine, paclitaxel, or pemetrexed • Gemcitabine/docetaxel (category 1) • Gemcitabine/vinorelbine (category 1) <p>SYSTEMIC THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE</p> <p>SQUAMOUS CELL CARCINOMA (PS 0–1)</p> <p>No contraindications to PD-1 or PD-L1 inhibitors</p> <p><u>Preferred</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab/carboplatin/paclitaxel (category 1) • Pembrolizumab/carboplatin/albumin-bound paclitaxel (category 1) • Cemiplimab-rwlc/paclitaxel/(carboplatin or cisplatin) (category 1) <p><u>Other Recommended</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab/ipilimumab • Nivolumab/ipilimumab/paclitaxel/carboplatin (category 1) • Tremelimumab-actl/durvalumab/carboplatin/albumin-bound paclitaxel (category 1) • Tremelimumab-actl/durvalumab/(carboplatin or cisplatin)/gemcitabine (category 1) <p>Contraindications to PD-1 or PD-L1 inhibitors</p> <p><u>Useful in Certain Circumstances</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Carboplatin/albumin-bound paclitaxel (category 1) • Carboplatin/docetaxel (category 1) • Carboplatin/gemcitabine (category 1) • Carboplatin/paclitaxel (category 1) • Cisplatin/docetaxel (category 1) • Cisplatin/etoposide (category 1) • Cisplatin/gemcitabine (category 1) • Cisplatin/paclitaxel (category 1) • Gemcitabine/docetaxel (category 1) • Gemcitabine/vinorelbine (category 1)
--	---

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.3. Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich

1. Opinia dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż – Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej
Uprzejmie proszę o uzupełnienie informacji w poniższych tabelach.

1. Epidemiologia

Lp.	Wskazanie	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
1.	W skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny, wskazany w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) bez mutacji aktywującej EGFR lub aberracji genomowych ALK, ROS1 lub RET.	ok.2000	ok. 1215	ok.30%	KRN Onkologia Kliniczna pod redM.Krzakowskiego szacunek własny

2. Technologie opcjonalne

UWAGA: Jeżeli jedną z opcji postępowania jest brak aktywnego leczenia lub technologie nierefundowane, proszę takie postępowanie uwzględnić w odpowiedzi i określić odsetek pacjentów, w przypadku których ma ono zastosowanie.

Wskazanie	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
W skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny, wskazany w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) bez mutacji aktywującej EGFR lub aberracji genomowych ALK, ROS1 lub RET.	<i>Pembro+ poch.DDP+ Pemetreksed</i>	50%	40%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Akt.Programy Lekowe Rekomendacje .NCCN,ESMO, PTOK
	<i>Nivo+IPI +chth</i>	10%	10%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Akt.Programy Lekowe Rekomendacje .NCCN,ESMO, PTOK
	<i>CHTH z DDP</i>	20%	20%	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Akt.Programy Lekowe Rekomendacje .NCCN,ESMO, PTOK
	<i>Cemiplimab+Pemet + poch DDP</i>	20%	10%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Akt.Programy Lekowe Rekomendacje .NCCN,ESMO, PTOK
	<i>Cejemly + DDP</i>	0	20%	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Akt.Programy Lekowe Rekomendacje .NCCN,ESMO, Badanie Kliniczne GEMSTONE-302

Uprzejmie proszę o odpowiedzi na poniższe pytania. Odpowiedzi powinny zostać poprzedzone zapoznaniem się z załącznikiem – dokumentem EPAR (European Public Assessment Report) Cejemly s. 67-82. W wymienionym dokumencie znajdują się szczegóły dotyczące badania (badań) klinicznego, na podstawie którego zarejestrowano oceniany produkt leczniczy. Celem kierowanych do Pani/Pana poniżej pytań jest sformułowanie schematu PICO (ang. Population, Intervention, Comparator(s), Outcomes), pozwalającego na zdefiniowanie pytania badawczego, stanowiącego punkt wyjścia dla dalszych etapów oceny technologii.

Populacja

1. Proszę zdefiniować populację, która wg Pani/Pana opinii powinna zostać włączona do badania klinicznego w celu zmierzenia skuteczności ocenianej interwencji w ocenianym wskazaniu.

Ponieważ w badaniu rejestracyjnym GEMSTONE-302 wszyscy uczestnicy byli pochodzenia azjatyckiego, wskazane byłoby zbadanie populacji naszej czyli białej(kaukaskiej) , gdyż różni się genotypowo.

Pozostałe elementy jak udział w badaniu zarówno płaskonablonkowych jak i niepłaskonablonkowych raków płuca, kobiet i mężczyzn , palących i niepalących powinny zostać uwzględnione.

2. Czy można spodziewać się różnic między populacją objętą badaniem klinicznym a populacją zgodną ze wskazaniem rejestracyjnym ocenianej interwencji? Jeśli tak, jaki jest potencjalny wpływ tych różnic na skuteczność leczenia?

Różnice genotypowe między rasą azjatycką , która była uczestnikiem badania , a rasą kaukaską , potencjalnych uczestników badania, może mieć wpływ na odpowiedź na zastosowane leczenie.

3. Czy pacjenci byli diagnozowani lub leczeni inaczej w badaniu w porównaniu ze standardową praktyką kliniczną? Jeśli tak, proszę o wyjaśnienie.

Nie- na podstawie analizy badania rejestracyjnego GEMSTONE-302 badany preparat kojarzony był z chemioterapią rekomendowaną w naszych standardach

4. Proszę podać istotne cechy socjodemograficzne pacjentów (np. wiek, pochodzenie etniczne) oraz kliniczne cechy wyjściowe (np. ciężkość stanu, choroby współistniejące), które mogą powodować różnice w wynikach leczenia.

Wszyscy uczestnicy badania byli pochodzenia azjatyckiego.+W badaniu rejestracyjnym 82% uczestników badania było w stanie sprawności wg ECOG =1 , , przeważali mężczyźni – 80% , czynni palacze stanowili przewagę bo 73,3%, ponad 60% miało ekspresję PD-L1 >1%

W badaniu uczestniczyli chorzy z przerzutami do wątroby i mózgu co niewątpliwie miało wpływ na efektywność.

5. Jakie kryteria powinny być brane pod uwagę przy kwalifikacji do leczenia ocenianą interwencją?

Potwierdzenie hist pat nowotworu p luca – płasko i niepłaskonablonkowego, wydolność pacjentów wg ECOG 0-1, potwierdzenie przerzutów mo.zliwych do oceny wg RECIST , nadekspresja PD-L1 >1% , wydolność narządowa tzn morfologia , parametry nerkowe i watrobowe w granicach normy , nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych ,nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących., wiek powyżej 18 roku zycia., wykluczenie innych czynnych nowotworów

Interwencja

1. Czy istnieją czynniki towarzyszące, które mogą wpływać na bezpieczeństwo lub skuteczność ocenianej interwencji (np. wcześniejsze, równoczesne lub późniejsze leczenie, szkolenie w zakresie podawania leku itp.)?

Indywidualny profil pacjenta wiążący się z niezależnym współwystępowaniem innych chorób internistycznych co w konsekwencji niesie ryzyko toksyczności zastosowanej technologii , dlatego terapie takie mogą być prowadzone pod fachowym okiem przeszkolonego w tym zakresie personelu z Onkologii Klinicznej.

2. Czy zawodowe doświadczenie lekarza lub personelu medycznego odgrywa istotną rolę w decyzji o zastosowaniu ocenianej interwencji?

Z uwagi na bezpieczeństwo stosowanego leczenia wiążące się z profilem toksyczności jakie za sobą niesie leczenie immunologiczne jak również leczenie oparte o cytostatyki , terapie powyższe prowadzone mogą być tylko w Oddziałach do tego przygotowanych i przeszkolonych w tym zakresie czyli Oddziały Onkologii Klinicznej.

-
3. Czy na decyzję o zastosowaniu ocenianej interwencji w praktyce klinicznej może mieć wpływ jej droga lub częstotliwość podawania?

NIE

4. Jakie mogą być istotne kryteria przerwania leczenia? Czy istnieje określony punkt czasowy, w którym sprawdza się efekt terapeutyczny?

W/w terapię prowadzi się do czasu progresji nowotworu lub niekontrolowanych toksyczności, dlatego sprawdza się odpowiedź na leczenie wg RECIST co 2-3 miesiące.

5. Proszę oszacować najbardziej prawdopodobny średni czas trwania leczenia ocenianą technologią. Do jakiego momentu powinna być prowadzona terapia (np. progresja choroby)?

Do progresji lub niekontrolowanych toksyczności. Zgodnie z wynikami Badania Klinicznego GEMSTONE-302, czas utrzymywania się odpowiedzi DOR wynosił średnio 10,4 m

6. Jak oceniana technologia wpisuje się w aktualne postępowanie w ocenianym wskazaniu (np. zastąpienie aktualnie dostępnej opcji leczenia lub ewentualny podział rynku)?

Vide punkt 2 Technologie opcjonalne – ok. 20% -

7. Proszę wskazać, jakie problemy mogą wystąpić w związku z zastosowaniem ocenianej technologii.

Ocena nadekspresji PD-L1 w momencie potwierdzenia zaawansowanego nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca.

Komparatory (alternatywne opcje leczenia)

1. Czy istnieją różne opcje leczenia dla różnych grup pacjentów zgodnie z ocenianym wskazaniem, w zależności od stopnia zaawansowania, wcześniejszego leczenia, poziomów biomarkerów itp.?

Vide pkt.2 Technologie opcjonalne

2. Jakie są cele obecnego sposobu leczenia?

Wskazanie efektywności w/w terapii w rasie kaukaskiej.

3. Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?

Nie widzę

4. Czy istnieją czynniki, które mogą wpływać na bezpieczeństwo lub skuteczność komparatorów (np. wcześniejsze, równoczesne lub późniejsze leczenie)?

Vide punkt 1,2 - Interwencja

5. Czy na decyzję o zastosowaniu komparatorów w praktyce klinicznej ma wpływ ich droga lub częstotliwość ich podawania?

NIE

Wyniki

1. Jakie punkty końcowe (efekty zdrowotne) powinny być monitorowane w polskim systemie w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z zastosowaniem ocenianej technologii?

Ocena czasu wolnego do progresji PR, ocena ogólnego przeżycia OS

2. Jeśli w podanym wskazaniu w ocenie skuteczności ujęte są zastępcze punkty końcowe takie jak parametry laboratoryjne, czy uważa je Pan/Pani za istotne z klinicznego punktu widzenia?

Parametry laboratoryjne mogą wskazywać na toksyczności leczenia., a nie na skuteczność.

Pozostałe pytania

1. Jaki minimalny czas trwania badania byłby odpowiedni dla przedmiotowego wskazania i jakie okresy obserwacji (ang. *follow-up*) są istotne? Należy wziąć pod uwagę zarówno wyniki długo-jak i krótkoterminowe. Proszę uzasadnić.

W analizie badania rejestracyjnego GEMSTONE-302 mediana follow-up wynosiła 17,8 m., mediana czasu do progresji PFS wynosiła 9 m

-
2. Proszę wskazać ewentualne uwagi dotyczące badań niezbędnych przy kwalifikacji do leczenia ocenianą technologią i jego monitorowania.

Tak jak wpuncie 5-Populacja

3. Proszę podać ewentualne uwagi dotyczące dawkowania ocenianej technologii i komparatorów w badaniu klinicznym.

Zgodnie z CHPL

4. Proszę odnieść się do warunków podawania ocenianej technologii w Polsce – jakie trudnienia mogą wystąpić i w jaki sposób ewentualnie należałoby je rozwiązać.

Nie widzę. Oceniana technologia powinna być stosowana w wyspecjalizowanych , przygotowanych do w/w technologii Oddziałach Onkologii Klinicznej.

5. Inne uwagi.

Nie mam

11.4. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych

Tabela 24. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących sugemalimabu

Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Data rozpoczęcia	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
A Study of AK104 in Subjects With Unresectable Locally Advanced NSCLC NCT06617416	3	Jeszcze nie rekrutuje	2024-09-30	2028-12-30	560	Link	–
Safety and Tolerability of LDRT+Sugemalimab+Chemotherapy+Olaparib for First-Line Treatment of SLFN-11 Positive ES-SCLC NCT06217757	1/2	Rekrutuje	2024-04-18	2027-03-20	45	Link	–
Safety and Efficacy of NK510 to Treat NSCLC NCT06097962	1	Rekrutuje	2023-07-01	2024-07-01	9	Link	–
Radiotherapy Combined With ICIs as Treatment for LA-NSCLC After Failing Induction Immunotherapy NCT06031597	3	Jeszcze nie rekrutuje	2023-09-15	2025-12-31	105	Link	–
A Trial of Sugemalimab and Chemotherapy in Unresectable Stage III NSCLC NCT05940532	2	Rekrutuje	2023-06-14	2026-12	41	Link	–
Study of Sugemalimab (or Placebo) Plus PGemOx Regimen in Participants With Extranodal NK/T-Cell Lymphoma NCT05700448	3	Jeszcze nie rekrutuje	2024-11	2028-11	150	Link	–
Sugemalimab as Consolidation Therapy in Patients With LS-SCLC Following cCRT or sCRT SURPASS NCT05623267	2/3	Rekrutuje	2023-07-01	2027-03-31	346	Link	–

Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Data rozpoczęcia	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
Intra-tumor Injection of Drug-eluting Microspheres With Multiple Drugs NCT04770207	2	Rekrutuje	2020-11-01	2035-11-01	100	Link	–
A Phase Ib/II Study of Fisogatinib(BLU-554) in Subjects With Hepatocellular Carcinoma NCT04194801	1/2	Zakończone	2019-12-16	2021-10-20	26	Link	2023-02-06

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>, [dostęp: 06.12.2024].

11.5. Strategie wyszukiwania

Tabela 25. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline via PubMed [data ostatniej aktualizacji: 15.01.2025]

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#3	#1 AND #2	12
#2	((((((cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)) AND (english[Filter])	1 763 647
#1	((cejemly) OR (sugemalimab)) AND (english[Filter])	40

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 26. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Blaversa w bazie Medline via PubMed [data ostatniej aktualizacji: 15.01.2025]

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Cejemly OR sugemalimab	40
#2	non-small-cell lung cancer OR non-small-cell lung carcinoma OR NSCLC OR non small cell lung cancer OR non-small cell lung carcinoma OR non-small cell cancer of lung OR non-small cell carcinoma of lung OR non-small cell carcinoma of the lung	126 253
#3	Driver Alterations OR EGFR OR ALK OR ROS1 OR RET OR genomic tumour aberrations	196 446
#4	#1 AND #2 AND #3	5

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 27. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Balversa w bazie Embase [data ostatniej aktualizacji: 15.01.2025]

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"random*".af.	5 397 059
#2	randomized controlled trial.af.	1 322 451
#3	controlled clinical trial.af.	227 236
#4	placebo.af.	1 064 787
#5	clinical trials.af.	1 660 560
#6	(Cejemly OR sugemalimab).af.	124
#7	(non-small-cell lung cancer* OR non-small-cell lung carcinoma* OR NSCLC OR non small cell lung cancer* OR non-small cell lung carcinoma* OR non-small cell cancer of lung* OR non-small cell carcinoma of lung* OR non-small cell carcinoma of the lung*).af.	275 823
#8	(Driver Alterations OR EGFR OR ALK OR ROS1 OR RET OR genomic tumour aberrations).af.	339 750
#9	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5	6 334 728
#10	6 AND 7 AND 8 AND 9	50

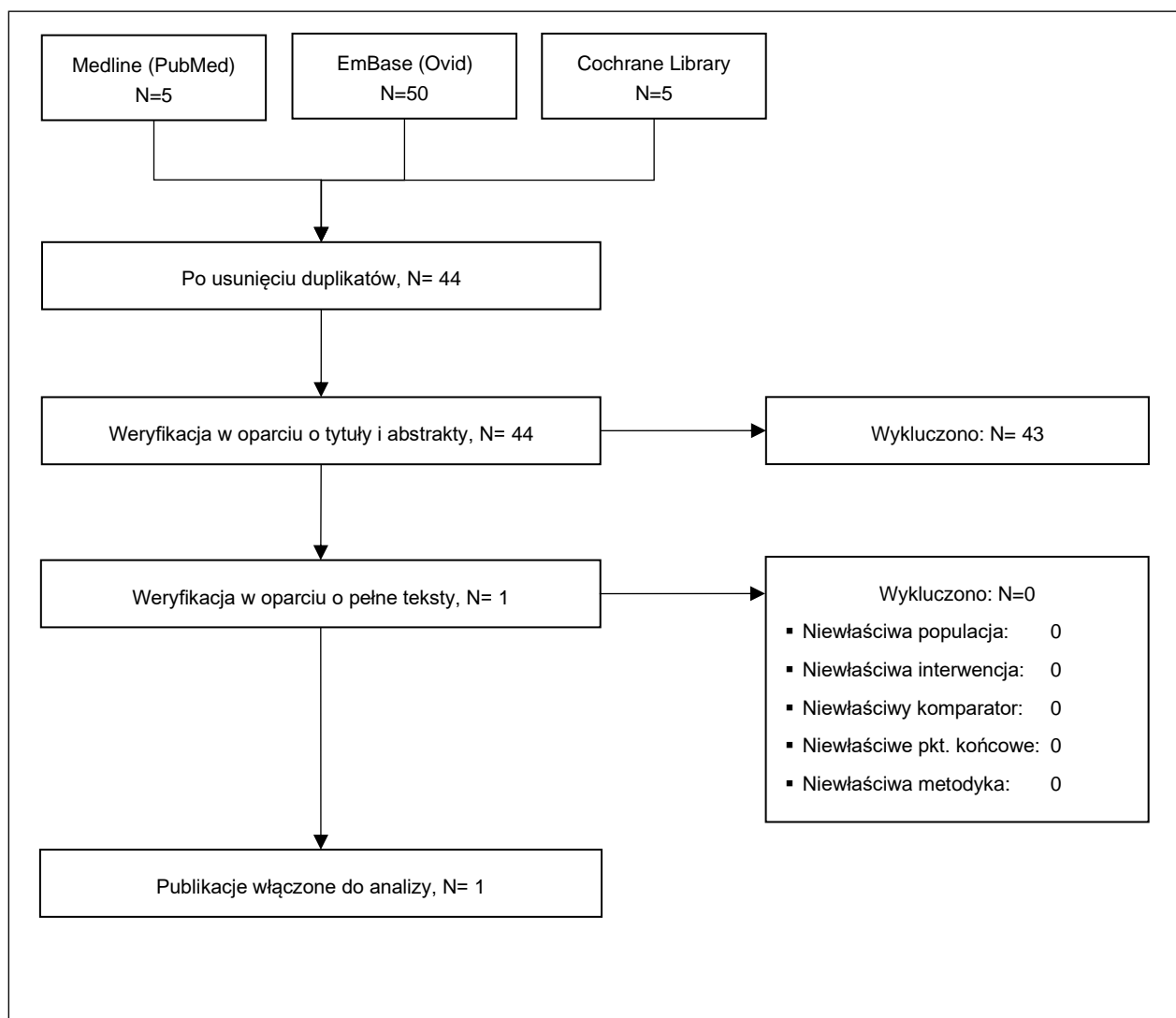
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 28. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Balversa w bazie Cochrane Library [data ostatniej aktualizacji: 15.01.2025]

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Cejemly OR sugemalimab	25
#2	non-small-cell lung cancer OR non-small-cell lung carcinoma OR NSCLC OR non small cell lung cancer OR non-small cell lung carcinoma OR non-small cell cancer of lung OR non-small cell carcinoma of lung OR non-small cell carcinoma of the lung	20 233
#3	Driver Alterations OR EGFR OR ALK OR ROS1 OR RET OR genomic tumour aberrations	17 452
#4	#1 AND #2 AND #3	5

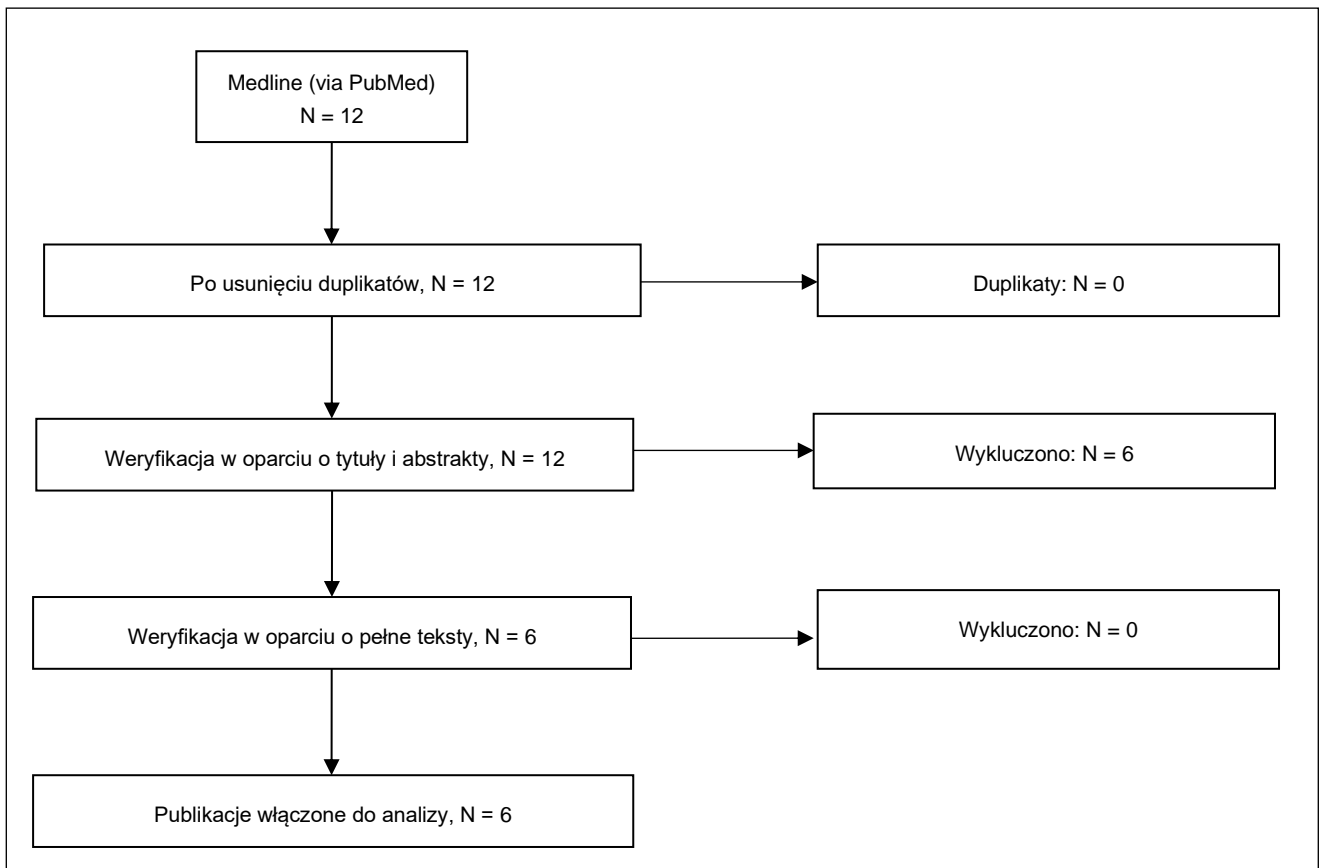
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.6. Diagram selekcji publikacji



Rysunek 4. Diagram selekcji publikacji dla doniesień naukowych dla leku Cejemy

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.



Rysunek 5. Diagram selekcji analiz HTA

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.