



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Libtayo (cemiplimab)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie niedrobnokomórkowego
lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”
Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.38.2022

Data ukończenia: 9 listopada 2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCIZ

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Regeneron Ireland Designated Activity Company)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Regeneron Ireland Designated Activity Company w zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r. poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r. poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Regeneron Ireland Designated Activity Company

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r. poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o. oraz Roche Polska sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o. oraz Roche Polska sp. z o.o. w zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r. poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r. poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o. oraz Roche Polska sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o. oraz Roche Polska sp. z o.o.)

Zakres wyłączenia jawności: dane MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o. oraz Roche Polska sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o. oraz Roche Polska sp. z o.o.)

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AIOM	Italian Association of Medical Oncology
AKL	analiza kliniczna
ALK	kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i>)
AR	analiza racjonalizacyjna
ASCO/CCO	American Society of Clinical Oncology and Ontario Health
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
b/d	brak danych
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CEMI	cemiplimab
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHT	chemioterapia
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CR	odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i>)
CT-CAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CZN	cena zbytu netto
DOR	czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i>)
ECOG	Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej (ang. Eastern Cooperative Oncology Group)
EGFR	receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (ang. <i>epidermal growth factor receptor</i>)
EKG	elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EQ-5D-3L	3-level EuroQoL 5 Dimensions
EURD	The European Union Reference Dates
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HHI	inhibitor szlaku Hedgehog (ang. <i>hedgehog pathway inhibitor</i>)
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HR	iloraz hazardu (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>incremental cost utility ratio</i>)
IQR	rozstęp kwartylny (ang. <i>interquartile range</i>)

IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRAE	zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (ang. <i>immune-related adverse events</i>)
IVRS	<i>Interactive Voice Response System</i>
IWRS	<i>Interactive Web Response System</i>
IS	istotność statystyczna
ITT	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
laBCC	miejscowo zaawansowany rak podstawnokomórkowy skóry (ang. <i>locally advanced basal cell carcinoma</i>)
laCSCC	miejscowo zaawansowany rak kolczystokomórkowy (płaskonabłonkowy) skóry (ang. <i>locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma</i>)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2021 r. poz. 1977 z późn zm.)
mBCC	miejscowo zaawansowany rak podstawnokomórkowy skóry (ang. <i>metastatic basal cel carcinoma</i>)
mCSCC	przerzutowy rak kolczystokomórkowy (płaskonabłonkowy) skóry (ang. <i>metastatic cutaneous squamous cell carcinoma</i>)
MD	różnica średnich (ang. <i>mean difference</i>)
mies.	miesiąc
MR	rezonans magnetyczny
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n/a	nie do oszacowania
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
nd	nie dotyczy
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>)
NSCLC	niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. <i>non-small cell lung cancer</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
ORR	obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PD	progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i>)
PL-L1	ligand receptora programowanej śmierci 1
PL-L2	ligand receptora programowanej śmierci 2
PEMB	pembrolizumab
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival</i>)
PKB	produkt krajowy brutto

PR	częściowa odpowiedź (ang. <i>partial response</i>)
PS	stan sprawności (ang. <i>performance status</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RECIST	kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe
ROS1	receptor kinazy tyrozynowej (ang. <i>receptor tyrosine kinase</i>)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
RP	Rada Przejrzystości
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SD	stabilizacja choroby (ang. <i>stable disease</i>)
SEOM	Spanish Society of Medical Oncology
SMC	Scottish Medicines Consortium
TEAE	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment emergent adverse events</i>)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TK	tomografia komputerowa
TPS	wskaźnik namnażania się komórek nowotworowych (ang. <i>tumor proportion score</i>)
TRAE	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>treatment related adverse events</i>)
TTR	czas do wystąpienia odpowiedzi (ang. <i>time to response</i>)
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
ZIN	Zorginstituut Nederland

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	15
3.2. Problem zdrowotny	16
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	19
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	21
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	21
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	28
3.5. Refundowane technologie medyczne	31
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	31
4. Ocena analizy klinicznej	33
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	33
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	33
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	34
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	34
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	35
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	39
4.1.3.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	40
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	41
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	41
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	41
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	43
4.2.3. Informacje na podstawie innych źródeł	48
4.2.3.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	48

4.2.3.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	49
4.3.	Komentarz Agencji	50
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	53
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	53
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	53
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	53
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	55
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	55
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	55
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	55
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	56
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	57
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	57
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	57
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	58
5.4.	Komentarz Agencji.....	58
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	59
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	59
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	59
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	59
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	61
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	62
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	63
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	64
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	65
6.4.	Komentarz Agencji	65
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	67
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	68
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	69
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	72
11.	Kluczowe informacje i wnioski	74
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	78
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	80
14.	Źródła.....	81
15.	Załączniki.....	83

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 05.09.2022
PLR.4500.1376.2022.13.MGA

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Libtayo (cemiplimab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 350 mg, 1 fiol., GTIN: 05909991408329
 - Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

-
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC)
One Warrington Place
Dublin 2, D02 HH27
Irlandia

Wnioskodawca

Regeneron Ireland Designated Activity Company
Harcourt Street, Harcourt Centre, Block 9
Dublin 2, D02 WR20
Irlandia

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Libtayo (cemiplimab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 350 mg, 1 fiol., GTIN: 05909991408329
Kod ATC	L01FF06 Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory PD-1/PD-L1 (białko programowanej śmierci komórki 1/ligand śmierci 1)
Substancja czynna	Cemiplimab
Wnioskowane wskazanie	w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”
Dawkowanie	Zalecane dawkowanie cemiplimabu to 350 mg co 3 tygodnie (Q3W), podawane we wlewie dożylnym przez 30 minut. Leczenie można kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Nie jest zalecana redukcja dawki. Może być konieczne opóźnienie podania dawki lub odstawienie produktu leczniczego LIBTAYO, w zależności od bezpieczeństwa i tolerancji leczenia w indywidualnych przypadkach.
Droga podania	Produkt Libtayo przeznaczony jest tylko do stosowania dożylnego
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Cemiplimab jest przeciwciałem monoklonalnym będącym w pełni ludzką immunoglobuliną klasy G4 (IgG4), wiążącym się z receptorem programowanej śmierci (PD-1) i blokującym jego oddziaływanie z ligandami PD-L1 i PD-L2. Połączenie PD-1 z jego ligandami PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji w komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworowych i (lub) w innych komórkach w mikrośrodkowisku nowotworu, prowadzi do zahamowania funkcji limfocytów T, takich jak proliferacja, wydzielanie cytokin i działanie cytotoksyczne. Cemiplimab nasila odpowiedzi ze strony limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie wiązania się PD-1 z ligandami PD-L1 i PD-L2.

Źródło: ChPL Libtayo

PL-L1 – ligand receptora programowanej śmierci 1, PD-L2 – ligand receptora programowanej śmierci 2

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EU/1/19/1376/001 Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 czerwca 2019 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10 maja 2021 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<u>Rak kolczystokomórkowy (płaskonabłonkowy) skóry</u> Produkt leczniczy LIBTAYO w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym (płaskonabłonkowym) skóry (ang. mCSCC - <i>metastatic cutaneous squamous cell carcinoma</i> lub laCSCC - <i>locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma</i>), którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii. <u>Rak podstawnokomórkowy skóry</u> Produkt leczniczy LIBTAYO w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem lub z przerzutowym rakiem podstawnokomórkowym skóry (ang. laBCC – <i>locally advanced basal cell carcinoma</i> lub mBCC – <i>metastatic basal cell carcinoma</i>), u których stwierdzono progresję choroby lub którzy wykazują nietolerancję na inhibitor szlaku Hedgehog (HHI, ang. hedgehog pathway inhibitor).

	<p>Niedrobnokomórkowy rak płuca</p> <p>Produkt leczniczy LIBTAYO w monoterapii jest wskazany do stosowania jako terapia pierwszego rzutu w leczeniu dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (ang. <i>non-small cell lung cancer</i>, NSCLC) z ekspresją PD-L1 (w $\geq 50\%$ komórek guza), bez EGFR, aberracji ALK lub ROS1, u których występuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> – miejscowo zaawansowany NSCLC i którzy nie kwalifikują się do radykalnej chemioradioterapii lub – przerzutowy NSCLC.
Status leku sierozego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Źródło: ChPL Libtayo

Skróty: ALK – kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. *anaplastic lymphoma kinase*), EGFR – receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*), EURD – The European Union Reference Dates, HHI – inhibitor szlaku Hedgehog (ang. *hedgehog pathway inhibitor*), laBCC – miejscowo zaawansowany rak podstawnokomórkowy skóry (ang. *locally advanced basal cell carcinoma*), laCSCC – miejscowo zaawansowany rak kolczystokomórkowy (płaskonabłonkowy) skóry (ang. *locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma*), mBCC – miejscowo zaawansowany rak podstawnokomórkowy skóry (ang. *metastatic basal cell carcinoma*), mCSCC – przerzutowy rak kolczystokomórkowy (płaskonabłonkowy) skóry (ang. *metastatic cutaneous squamous cell carcinoma*), NSCLC – niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. *non-small cell lung cancer*), PD-L1 – ligand receptora programowanej śmierci 1, ROS1 – receptor kinazy tyrozynowej (ang. *receptor tyrosine kinase*)

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Terapia produktem leczniczym Libtayo w leczeniu niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca nie była dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

W 2020 r. lek Libtayo był przedmiotem oceny w Agencji w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka kolczystokomórkowego skóry cemiplimabem (ICD-10: C44.12, C44.22, C44.32, C44.42, C44.52, C44.62, C44.72, C44.82, C44.92)” (BIP AOTMiT 201/2020¹). Zarówno Rada Przejrzystości (Stanowisko Rady Przejrzystości nr 83/2020 z dnia 16 listopada 2020 roku), jak i Prezes AOTMiT (Rekomendacja nr 83/2020 z dnia 16 listopada 2020 r.), uznali za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Libtayo pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka zapewniającego efektywność kosztową wnioskowanej technologii.

Ponadto produkt leczniczy Libtayo był przedmiotem oceny w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) we wskazaniach:

- rak płaskonabłonkowy skóry małżowiny usznej (ICD-10: C44.2) – Opinia RP nr 278/2020 z dnia 19 października 2020 roku, Opinia AOTMiT 135/2020 z dnia 21 października 2020 roku (BIP AOTMiT 224/2020²);
- rak płaskonabłonkowy skóry: (ICD-10: C44.7) – Opinia RP nr 226/2020 z dnia 14 września 2020 roku, Opinia AOTMiT nr 112/2020 z dnia 18 września 2020 roku (BIP AOTMiT 191/2020³);
- rak płaskonabłonkowy skóry szyi w stadium nieresekcyjnym (ICD-10: C44.4) – Opinia RP nr 151/2020 z dnia 22 czerwca 2020 roku, Opinia AOTMiT nr 74/2020 z dnia 25 czerwca 2020 roku (BIP AOTMiT 125/2020⁴);
- rak płaskonabłonkowy skóry twarzy i głowy w stadium nieresekcyjnym (ICD-10: C44.3, C44.4) – Opinia RP nr 150/2020 z dnia 22 czerwca 2020 roku, Opinia AOTMiT 73/2020 z dnia 25 czerwca 2020 roku (BIP AOTMiT 124/2020⁵);
- rak płaskonabłonkowy skóry głowy w stadium nieresekcyjnym (ICD-10: C44.4) – Opinia RP nr 141/2020 z dnia 15 czerwca 2020 roku, Opinia AOTMiT nr 66/2020 z dnia 18 czerwca 2020 roku (BIP AOTMiT 114/2020⁶);

¹ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6943-201-2020-zlc>

² <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6989-224-2020-zlc>

³ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6923-191-2020-zlc>

⁴ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6778-125-2020-zlc>

⁵ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6776-124-2020-zlc>

⁶ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6755-114-2020-zlc>

- rak płaskonabłonkowy skóry w stadium nieresekcyjnym (ICD-10: C44.5) – Opinia RP nr 142/2020 z dnia 15 czerwca 2020 roku, Opinia AOTMiT nr 67/2020 z dnia 18 czerwca 2020 roku (BIP AOTMiT 111/2020⁷);
- rak skóry typu mieszanego (podstawnokomórkowy/ płaskonabłonkowy) (ICD-10: C44.9) – Opinia RP nr 277/2020 z dnia 19 października 2020 roku, Opinia AOTMiT nr 134/2020 z dnia 21 października 2020 roku (BIP AOTMiT 225/2020⁸).

Lek Libtayo uzyskał pozytywną opinię zarówno Rady Przejrzystości, jak i Prezesa AOTMiT we wszystkich wyżej wymienionych wskazaniach.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3 Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Libtayo (cemiplimab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 350 mg, 1 fiol., GTIN: 05909991408329 – [REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa, 1231.0, Cemiplimab
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	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 $\geq 50\%$ komórek guza), bez EGFR, abberacji ALK lub ROS1, u których występuje przerzutowy NDRP [REDACTED]
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[REDACTED]

⁷ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6749-111-2020-zlc>

⁸ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6991-225-2020-zlc>

	<p>[Redacted content]</p>
<p>Kryteria wyłączenia z programu</p>	<p>[Redacted content]</p>
<p>Kryteria włączenia do programu pacjentów leczonych w ramach innego sposobu finansowania terapii</p>	<p>[Redacted content]</p>
<p>Określenie czasu leczenia w programie</p>	<p>[Redacted content]</p>

Skróty: ALK – kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. *anaplastic lymphoma kinase*), CTC-AE – Common Terminology Criteria for Adverse Events, ECOG – Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*), EGFR – receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*), EKG – elektrokardiografia, MR – rezonans magnetyczny, NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, OUN – ośrodkowy układ nerwowy, PD-L1 – ligand receptora programowanej śmierci 1, RDTL – ratunkowy dostęp do technologii lekowych, RECIST – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe, ROS1 – receptor kinazy tyrozynowej (ang. *receptor tyrosine kinase*), TK – tomografia komputerowa, WHO – Światowa Organizacja Zdrowia

Aktualnie w AOTMiT procedowane jest zlecenie dot. modyfikacji aktualnych zapisów w programie lekowym B.6 z jednoczesnym uwzględnieniem nowych terapii znajdujących się w procesie refundacyjnym (nr pisma PLR.4500.1376.2022.13.MGA). Propozycja zmian dotycząca cemiplimabu w ramach powyższego zlecenia

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zarejestrowane brzmi następująco:

Produkt leczniczy LIBTAYO w monoterapii jest wskazany do stosowania jako terapia pierwszego rzutu w leczeniu dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (ang. non-small cell lung cancer, NSCLC) z ekspresją PD-L1 (w $\geq 50\%$ komórek guza), bez EGFR, aberracji ALK lub ROS1, u których występuje:

- miejscowo zaawansowany NSCLC i którzy nie kwalifikują się do radykalnej chemioradioterapii lub
- przerzutowy NSCLC.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Libtayo będzie on dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”

Poziom odpłatności wnioskowanego leku jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji.

Grupa limitowa

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań dla produktu leczniczego Libtayo w ramach istniejącej grupy limitowej 1231.0, Cemiplimab.

Produkt leczniczy Libtayo (od 1 listopada 2021 r.) refundowany jest w ramach programu lekowego B.125 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka kolczystokomórkowego skóry cemiplimabem (ICD-10:C44.12, C44.22, C44.32, C44.42, C44.52, C44.62, C44.72, C44.82, C44.92)”.

Podstawę limitu w grupie limitowej 1231.0, Cemiplimab stanowi produkt Libtayo (cemiplimab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 350 mg, 1 fiol.

Przyjęte założenie jest zgodne z zapisami art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji.

Instrument dzielenia ryzyka

Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag w zakresie wnioskowanych warunków objęcia refundacją.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Terminem raka płuca (ICD-10: C34) określa się raka tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) i mięszu płucnego (pęcherzyków płucnych).

Do powstania nowotworu dochodzi na skutek przemiany komórek prawidłowego nabłonka oddechowego w wyniku zaburzeń (w większości mutacji) genów ważnych dla wzrostu komórki i jej podziałów. Zaburzenia te powstają najczęściej na skutek działania czynników rakotwórczych.

Źródło: KRN 2022 (data dostępu 04.11.2022 r).

Klasyfikacja

Podział pierwotnych nowotworów płuca ze względu na postaci morfologiczne, cechy biologiczne, przebieg kliniczny i sposoby leczenia dzieli się na:

1. NDRP – grupa nowotworów płuca rozpoznawana u 80-85% przypadków,
2. drobnokomórkowego raka płuca – nowotwory płuca rozpoznawane w 15% przypadków,
3. rzadkie nowotwory płuca – rozpoznawane w < 5% przypadków.

Raki niedrobnokomórkowe rozwijają się wolniej i charakteryzują się ograniczoną chemiowrażliwością.

Wśród niedrobnokomórkowych raków płuca wyróżnia się trzy podstawowe typy histologiczne:

- Rak płaskonabłonkowy płuca – ocenia się, że stanowi 40% przypadków raka płuca. Jest zazwyczaj skutkiem palenia papierosów i zwykle ma swój początek w komórkach, z których jest zbudowany nabłonek wyściełający drogi oddechowe. Wykazuje tendencje do bardziej powolnego wzrostu niż inne postaci raka płuca i później daje przerzuty.
- Gruczolakorak – Często rozwija się na zewnętrznej przestrzeni płuca i niekiedy już na wczesnym etapie może dawać przerzuty do węzłów chłonnych lub innych miejsc w organizmie.
- Rak wielkomórkowy – jest postacią, która stanowi 10% wszystkich przypadków nowotworów płuca. Jest stwierdzany zazwyczaj u palaczy.

Według PTOK 2021 zaawansowany rak płuca określany jest [] w oparciu o klasyfikację TNM. Poniżej w tabelach przedstawiono aktualną skalę TNM oraz opis stopnia zaawansowania raka płuca.

Tabela 5. Klasyfikacja TNM w raku płuca [źródło PTOK 2021]

Guz pierwotny (T)	
Tx	guz pierwotny nie może być oceniony lub jego obecność wykazano jedynie na podstawie obecności komórek nowotworowych w wydzielinie oskrzelowej, bez możliwości uwidocznienia w badaniu obrazowym i bronchoskopowym
T0	nieobecność cech guza pierwotnego
Tis	rak przedinwazyjny (<i>in situ</i>)
T1	guz o największym wymiarze ≤ 3 cm, otoczony mięszem płucnym lub opłucną trzewną, w badaniu bronchoskopowym nie nacieka oskrzela głównego ^a
T1(mi)	gruczolakorak minimalnie inwazyjny ^b
T1a	guz o największym wymiarze ≤ 1 cm ^a
T1b	guz o największym wymiarze > 1 cm, ale ≤ 2 cm ^a
T1c	guz o największym wymiarze > 2 cm, ale ≤ 3 cm ^a
T2	guz o największym wymiarze > 3 cm, ale ≤ 5 cm lub o ≥ 1 z następujących cech: – naciekający główne oskrzele, ale nie dochodzący do rozwidlenia tchawicy – naciekający opłucną trzewną – guz powodujący niedodmę lub obturacyjne zapalenie płuca sięgające okolicy wnęki, obejmujące część płuca lub całe płuco
T2a	guz o największym wymiarze > 3 cm, ale ≤ 4 cm
T2b	guz o największym wymiarze > 4 cm, ale ≤ 5 cm

Guz pierwotny (T)	
T3	guz o największym wymiarze >5 cm, ale ≤7 cm lub o ≥1 z następujących cech: – bezpośrednio naciekający opłucną ścienną, ścianę klatki piersiowej (w tym guz szczytu płuca), nerw przeponowy lub osierdzie – guz z odrębnymi ogniskami raka w obrębie tego samego płata płuca
T4	guz o największym wymiarze >7 cm lub o ≥1 z następujących cech: – naciekający przeponę, śródpiersie, serce, duże naczynia, tchawicę, nerw krtaniowy wsteczny, przełyk, rozwidlenie tchawicy lub trzon kręgu – guz z odrębnymi ogniskami raka w obrębie innego płata tego samego płuca
Przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych (N)	
Nx	nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
N0	nie stwierdza się przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych
N1	przerzuty w węzłach przyoskrzelowych lub węzłowych po stronie guza lub ich bezpośrednie naciekanie
N2	przerzuty w węzłach śródpiersowych po stronie guza i/lub w węzłach pod ostrogą główną
N3	przerzuty w przeciwległych węzłach węzłowych lub śródpiersowych przerzuty w węzłach nadobojczykowych
Przerzuty odległe (M)	
Mx	nie można ocenić obecności przerzutów odległych
M0	nie stwierdza się przerzutów odległych
M1a	odrębne ognisko lub ogniska raka w drugim płucu – ogniska raka w opłucnej lub w osierdziu lub wysięk nowotworowy w jamie opłucnej lub jamie osierdzia ^c
M1b	pojedyncze przerzuty odległe (poza klatką piersiową) ^d
M1c	mnogie przerzuty odległe (poza klatką piersiową) w jednym lub wielu narządach

^a Rzadkie, powierzchownie rozprzestrzeniające się guzy o dowolnym wymiarze z naciekiem ograniczonym do ściany oskrzela (również oskrzela głównego) są także klasyfikowane jako T1a.

^b Pojedynczy gruczolakorak ≤3 cm, głównie tapetujący przegrody międzypęcherzykowe, z naciekiem ≤5 mm w jednym z ognisk.

^c Zazwyczaj płyn w jamie opłucnej lub jamie osierdzia w przebiegu raka płuca ma charakter nowotworowy. U niewielkiej części chorych badania mikroskopowe płynu z jamy opłucnej lub jamy osierdzia nie wykazują obecności komórek nowotworu, płyn nie zawiera krwi i nie ma charakteru wysięku. Jeśli nie ma przesłanek klinicznych do wiązania wysięku z nowotworem, obecności płynu w jamie opłucnej lub jamie osierdzia, nie należy brać pod uwagę w klasyfikacji zaawansowania nowotworu.

^d Dotyczy także pojedynczego, odległego (nieregionalnego) węzła chłonnego.

Tabela 6. Stopnie zaawansowania raka płuca (UICC, 2016) [PTOK 2019]

Stopień zaawansowania	Cecha T	Cecha N	Cecha M
Rak utajony	TX	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA1	T1a(mi), T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a, T1b, T1c	N1	M0
	T2a, T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a, T1b, T1c, T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0, N1	M0
IIIB	T3, T4	N2	M0
	T1a, T1b, T1c,	N3	M0

Stopień zaawansowania	Cecha T	Cecha N	Cecha M
	T2a, T2b	N3	M0
IIIC	T3, T4	N3	M0
IVA	Każde T	Każde N	M1a, M1b
IVB	Każde T	Każde N	M1c

Źródło: AWA Keytruda 2019, PTOK 2021

Epidemiologia

Rak płuca stanowi 95% wszystkich pierwotnych nowotworów płuca i jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. W 2018 roku stanowił u mężczyzn i kobiet — odpowiednio — po 16,1% ogółu zachorowań na nowotwory (13 425 i 7 801 zachorowań rocznie) oraz był przyczyną — odpowiednio — 28,2% i 17,6% wszystkich zgonów nowotworowych (15 619 i 8 076 zgonów).

Według danych KRN w 2019 r. odnotowano 22 271 zachorowań na raka płuca w Polsce.

Źródło: KRN 2022 (data dostępu 04.11.2022 r.), PTOK 2021

Rokowanie

Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów. Ocenia się, że odsetek 5-letnich przeżyć ogółu chorych wynosi ok. 10%. Najważniejszymi czynnikami rokowniczymi są: wyjściowe zaawansowanie nowotworu, a w zaawansowanym stadium – stan sprawności i ubytek masy ciała. Odsetek 5-letnich przeżyć po doszczętniej resekcji mięszu płucnego w stopniach I, II i IIIA wynosi kolejno 60-80%, 40-50% i 15-25%. U chorych w stopniu IIIB odsetek ten wynosi ok. 10%. Wśród chorych z rozsiewem NDRP (stopień IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, a przeżycia ponad 2-letnie należą do rzadkości. Jak wskazują wytyczne praktyki klinicznej NCCN jedynie 18% wszystkich chorych na raka płuc przeżywa 5 lub więcej lat od diagnozy.

Źródło: AWA Keytruda 2019

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Opinie ekspertów

W ramach prac otrzymano trzy opinie eksperckie: prof. dr. hab. n. med. Macieja Krzakowskiego – Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, dr. n. med. Wiesława Bala – Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej i dr. n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż – Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej.

Tabela 7 Opinie eksperckie w zakresie danych epidemiologicznych

Wskazanie	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej		Dr n. med. Wiesław Bal Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej		Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	
	Obecna liczba chorych w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Obecna liczba chorych w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Obecna liczba chorych w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP)	+/- 30 000	-	55 000	3%	ok. 19 000	-
	+/- 12 000	-	1 000	6%	ok. 11 400	-
	+/- 1 800	30%*	8 000	8%	ok. 7 410	-
	+/- 500	30%*	3 000	25%	ok. 2 223	-
	+/- 250	30%*	2 000	50%	ok. 1 111	ok. 546
Źródło	Oszacowania własne na podstawie wskaźników epidemiologicznych oraz częstości występowania wymienionych zaburzeń genetycznych i ekspresji PD-L1 powyżej 50%.		Szacunki własne na podstawie ONKOLOGIA W PRAKTYCE KLINICZNEJ — EDUKACJA 2022, tom 8, nr 1		KRN 2019 Onkologia Kliniczna pod red M. Krzakowskiego Szacunek własny	

* odsetek 30% został oszacowany w oparciu o fakt, iż w obecnym programie B.6. refundowana jest monoterapia pembrolizumabem u chorych z ekspresją $\geq 50\%$ bez zaburzeń genów EGFR, ALK i ROS1

ALK – kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. *anaplastic lymphoma kinase*), EGFR – receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*), ECOG – skala sprawności wg. ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*), KRN – Krajowy Rejestr Nowotworów, NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca (NSCLC, ang. *non-small cell lung cancer*), PD-L1 – ligand receptora programowanej śmierci 1, ROS1 – receptor kinazy tyrozynowej (ang. *receptor tyrosine kinase*)

Liczebność populacji wskazana przez ekspertów, spełniająca kryteria włączenia do programu lekowego wynosi od 250 do 2 000 pacjentów.

Dane NFZ

Według danych NFZ liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C34 – rak płuca wyniosła odpowiednio: 77 639 pacjentów w 2018 r., 78 498 w 2019 r., 74 497 w 2020 r., 75 070 w 2021 roku.

Natomiast liczba pacjentów leczonych w programie lekowym B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” wyniosła odpowiednio: 1 321 pacjentów w 2018 r., 3 272 w 2019 r., 4 166 w 2020 r. i 6 017 pacjentów w 2021 roku.

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów z rozpoznaniem C34 oraz leczonych w programie B.6 w latach 2018-2021 w oparciu o dane NFZ.

Tabela 8 Liczebność populacji wg danych NFZ – liczba pacjentów leczonych w programie lekowym B.6 z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C34

Rok	Populacja pacjentów	
	Z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C34	Leczonych w programie B.6
2018	77 639	1 321
2019	78 498	3 272
2020	74 497	4 166
2021	75 070	6 017

Ponadto wyodrębniono dane dotyczące liczby pacjentów stosujących poszczególne substancje czynne w ramach programu lekowego B.6. Według danych NFZ pembrolizumab w latach 2018 – 2021 stosowało kolejno: 228, 627, 976 i 2 335 pacjentów. Należy jednak zauważyć, że wyższa liczba pacjentów leczonych pembrolizumabem w 2021 r. w stosunku do lat poprzednich może wynikać z faktu, iż oprócz refundacji pembrolizumabu we wskazaniu: *w monoterapii w raku płaskonabłonkowym i niepłaskonabłonkowym oraz z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$* , od stycznia 2021 r. rozszerzono refundację pembrolizumabu w ramach programu B.6. o dwa wskazania:

- w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny w raku niepłaskonabłonkowym oraz z ekspresją PD-L1 $< 50\%$,
- w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną w raku płaskonabłonkowym oraz z ekspresją PD-L1 $< 50\%$,

Liczbę pacjentów leczonych w programie B.6 w zależności od stosowanej substancji czynnej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9 Liczba pacjentów leczonych w programie B.6 w zależności od stosowanej substancji czynnej lata 2018-2021

Substancja czynna	2018	2019	2020	2021
Substancje czynne refundowane w ramach programu lekowego B.6				
Pembrolizumab	228	627	976	2 335
Afatynib	-	261	398	279
Alektyn b	-	57	138	186
Atezolizumab	-	692	1 019	1 157
Brygatynib	-	-	5	14
Cerytynib	-	-	1	2
Kryzotynib	75	132	104	85
Durwalumab	-	-	-	336
Erlotynib	265	268	216	-
Lorlatynib	-	-	-	35
Nintedanib	-	85	153	126
Niwolumab	442	866	932	1 068

Substancja czynna	2018	2019	2020	2021
Ozymertynib	108	162	201	471

Do najczęściej stosowanych substancji czynnych w ramach PL B.6 należą: pembrolizumab, niwolumab oraz atezolizumab.

Według ekspertów ankietowanych na potrzeby niniejszej AWA populacja docelowa pacjentów obejmuje od ok. 250 do 2 000 pacjentów. Natomiast oszacowana na podstawie powyższych opinii eksperckich liczba pacjentów, która mogłaby stosować lek Libtayo w przypadku pozytywnej decyzji o refundacji waha się w zakresie od 75 do 1 000 pacjentów. Należy podkreślić, iż dane przekazane przez ankietowanych ekspertów charakteryzują się znaczną rozbieżnością.

Komparator obrany przez wnioskodawcę – pembrolizumab dominuje nad innymi substancjami czynnymi refundowanymi w ramach programu lekowego B.6 – w ostatnim roku (2021) zrefundowano go u 2 335 pacjentów. Należy jednak podkreślić, że

. Tym samym weryfikacja oszacowań liczebności populacji docelowej wskazanej przez wnioskodawcę na podstawie zgromadzonych danych jest utrudniona.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 17.10.2022 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Przeszukano następujące źródła:

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

Korzystano również z wyszukiwarki Google. Do analizy włączono opracowania najnowszych wytycznych opublikowanych w latach 2019-2022, ze względu na fakt, że pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla produktu Libtayo zostało wydane przez EMA w 2019 r. Ponadto, ze względu na fakt, iż populacja wnioskowana została zawężona względem wskazania rejestracyjnego do pacjentów chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca leczonych w pierwszej linii (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu) z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, bez mutacji w genie EGFR i rearanżacji w genach ALK lub ROS1 i , w niniejszym rozdziale przedstawiono wytyczne dotyczące populacji docelowej.

Odnaleziono 8 dokumentów wytycznych dotyczących postępowania terapeutycznego u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca: Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2021 r. (PTOK), National Comprehensive Cancer Network z 2022 r. (NCCN), National Institute for Health and Care Excellence z 2019 r. (NICE), National Cancer Institute z 2022 r. (NCI), American Society of Clinical Oncology and Ontario Health z 2022 r. (ASCO/CCO), Italian Association of Medical Oncology z 2019 r. (AIOM), oraz Spanish Society of Medical Oncology z 2019 r. (SEOM).

Wnioskowana technologia (cemiplimab) wymieniana jest przez wytyczne NCCN 2022 (z siłą zaleceń 1) oraz ASCO/COO 2022 (siła rekomendacji: silna) jako opcja I linii leczenia. W wytycznych NCCN 2022 zawężono rekomendację do chorych ze stanem sprawności według skali ECOG: 0-2, natomiast według wytycznych ASCO/CCO 2022 do pacjentów ze stanem sprawności wg. ECOG: 0-1. Wytyczne NCCN rekomendują zastosowanie cemiplimabu u pacjentów zarówno z niepłaskokomórkowym, jak i z płaskonabłonkowym NDRP. Ponadto wytyczne PTOK zgodnie z doniesieniami naukowymi wskazują na wartość w leczeniu pierwszej linii cemiplimabem na podstawie wyników badań III fazy (brak kategorii rekomendacji).

W wytycznych NCI 2022, ESMO 2020, AIOM 2019 i SEOM 2019 nie odniesiono się do stosowania cemiplimabu. Brak uwzględnienia cemiplimabu może wynikać z daty dopuszczenia leku do obrotu (lek Libtayo został dopuszczony do obrotu 28 czerwca 2019 r.).

Wśród innych zalecanych przez wytyczne terapii w 1. linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, [redacted] z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, bez mutacji w genie EGFR i rearanżacji w genach ALK lub ROS1 wymieniane są:

- pembrolizumab w monoterapii,
- pembrolizumab + chemioterapia,
- atezolizumab,
- niwolumab i ipilimumab,
- niwolumab i ipilimumab + chemioterapia
- chemioterapia.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Rekomendacje polskie	
PTOK 2021 (Polska)	<p>Wytyczne dotyczą nowotworów klatki piersiowej</p> <p>Niedrobnokomórkowy rak płuca w [redacted] – I linia leczenia, ekspresja PD-L1 $\geq 50\%$, bez mutacji w genie EGFR i abberacji ALK</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <ul style="list-style-type: none"> • [redacted] <p>Immunoterapia</p> <p><i>Spośród inhibitorów punktów kontrolnych reakcji immunologicznej udowodnioną na podstawie wyników badań III fazy wartość w leczeniu pierwszej linii mają: — pembrolizumab (inhibitor PD-1) stosowany w monoterapii lub łącznie z CHT; — atezolizumab (inhibitor PD-L1) stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z CHT albo z bewacyzumabem i CHT; — niwolumab (inhibitor PD-1) stosowany w skojarzeniu z ipilimumabem [inhibitor CTLA4 (cytotoxic T cell antigen)] i CHT; — cemiplimab (inhibitor PD-1) stosowany w monoterapii.</i></p> <p><i>Wyniki badania III fazy EMPOWER-Lung1, które zakładało losowe przydzielenie chorych z ekspresją PD-L1 równą lub większą od 50% do leczenia cemiplimabem (inhibitor PD-1) lub do standardowej chemioterapii zawierającej pochodne platyny, wykazało znamiennej redukcję ryzyka progresji i zgonu po zastosowaniu immunoterapii (odpowiednio — o 46% i 43%) w porównaniu do chemioterapii. Cemiplimab w monoterapii uzyskał niedawno w Europie pozytywną opinię do leczenia pierwszej linii chorych na zaawansowanego miejscowo lub uogólnionego NDRP z wysoką ekspresją PD-L1 oraz nieposiadających mutacji EGFR lub rearanżacji ALK i ROS1 w komórkach nowotworu. Lek nie jest jak dotąd refundowany w Polsce.</i></p>
	<p>Jakość dowodów naukowych</p> <p><i>I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją</i></p> <p><i>II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez doboru losowego)</i></p> <p><i>III - Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych</i></p> <p>Kategorie rekomendacji</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>się od oszacowanego.</p> <p><u>Sila rekomendacji:</u></p> <p>Silna, umiarkowana lub słaba: ocena ta odzwierciedla stopień, w jakim panel jest przekonany, że: pożądane efekty interwencji przeważają nad efektami niepożądanymi lub odwrotnie, w obrębie całej populacji pacjentów, dla których przeznaczone jest zalecenie. Czynniki decydującymi o sile rekomendacji jest równowaga: korzyści i szkody, pewność dowodów, zaufanie do wartości i preferencji oraz wykorzystanie zasobów</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>
ESMO 2020 (Europa)	<p><u>Wytyczne praktyki klinicznej – przerzutowy, niedrobnokomórkowy rak płuca</u></p> <p>Ustalając strategię leczenia NDRP pod uwagę należy wziąć czynniki takie jak: histologia, profil molekularny, wiek, stan sprawności, choroby współistniejące oraz preferencje pacjenta. Leczenie systemowe powinno być oferowane wszystkim chorym [redacted] i stanie sprawności 0-2 (I, A).</p> <p>W każdym stopniu zaawansowania NDRP należy zalecić zaprzestanie palenia – może to poprawić rokowanie pacjentów, a palenie może wchodzić w interakcje z zastosowaną terapią systemową (II, A).</p> <p>Rekomendowane schematy leczenia w I linii przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca, PD-L1 ≥50%, EGFR i ALK ujemny</p> <p>Pembrolizumab uważany jest za standardową opcję leczenia pierwszego rzutu u pacjentów z zaawansowanym NDRP i ekspresją PD-L1≥50%, którzy nie mają przeciwwskazań do zastosowania immunoterapii (takich jak ciężka choroba autoimmunologiczna lub przeszczep narządu) (I, A).</p> <p>Atezolizumab stanowi obiecującą opcję leczenia pierwszego rzutu u chorych z NDRP z wysokim PD-L1 (I, B).</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <p>I – Dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędu) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności</p> <p>II – Małe badania randomizowane lub duże randomizowane badania z ryzykiem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub metaanaliza z takich badań lub badań z udowodnioną heterogenicznością</p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <p>A – Silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną, mocno rekomendowana interwencja</p> <p>B – Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub strat (zdarzenia niepożądane, koszty), rekomendacja opcjonalna</p> <p>C – Silne dowody przeciwko skuteczności lub świadczące o negatywnych wynikach, interwencja nie rekomendowana</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili potencjalne konflikty interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>
AIOM 2019 (Włochy)	<p><u>Leczenie zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca: wytyczne praktyki klinicznej</u></p> <p>I linia leczenia zaawansowanego NDRP, bez mutacji aktywujących</p> <ul style="list-style-type: none"> u pacjentów z dzikim typem EGFR/ALK, zaawansowanym NDRP i PD-L1 ≥50% jako 1. linia leczenia powinien zostać rozważony pembrolizumab (jakość dowodów: umiarkowana; rekomendacja: silne za). <p><u>Jakość dowodów:</u></p> <p>Umiarkowana (umiarkowany stopień pewności wyników badania) – umiarkowane prawdopodobieństwo, że oszacowane efekty są podobne do efektów rzeczywistych, ale możliwość, że jest to istotnie różne jest ograniczona.</p> <p><u>Sila rekomendacji:</u></p> <p>Silne za – interwencja powinna być rozważona jako leczenie z wyboru (korzyści przewyższają ryzyko),</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili potencjalne konflikty interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>
SEOM 2019 (Hiszpania)	<p><u>Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca: wytyczne praktyki klinicznej</u></p> <p>I linia leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w [redacted], z ekspresją PD-L1 ≥50%, bez mutacji aktywujących</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>I linia leczenia płaskonabłonkowego NDRP w [redacted], z ekspresją PD-L1 ≥50%, bez mutacji aktywujących</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p>

Rysunek 1. Postępowanie w przypadku I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w [redacted], z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, bez mutacji aktywujących z uwzględnieniem umiejscowienia wnioskowanej terapii.



3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W ramach prac otrzymano trzy opinie eksperckie: prof. dr. hab. n. med. Macieja Krzakowskiego – Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, dr. n. med. Wiesława Bała – Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej i dr. n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż – Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej oraz jedną opinię od przedstawiciela organizacji pacjenckiej: Andrzej Lista – Przewodniczącego Stowarzyszenia Walki z Rakiem Płuca Oddział Szczecin. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Szczegółowe informacje zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 11 Opinie ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr n. med. Wiesław Bał Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr n. med. Emilia Filipczyk- Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	Niedostateczny odsetek chorych kierowanych na oznaczenie ekspresji PD-L1 i mniejsze wykorzystanie terapii	Późna wykrywalność raka płuca Słaba jakość materiału do badania HP a tym samym do oceny ekspresji PD-L1	Brak wyboru preparatu immunologicznego w grupie chorych z nadekspresją PDL-1 > 50% bez mutacji EGFR i rearanżacji ALK i ROS1
Rozwiązania systemowe, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	Wprowadzenie ośrodków kompleksowego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach płuca i opłucnej (usprawnienie diagnostyki i kwalifikowania chorych do leczenia)	Skrinnig raka płuca w grupach wysokiego ryzyka Monitorowanie jakości oddziałów pulmonologicznych	Możliwość wyboru preparatów immunologicznych anty PD -1
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	Jak wyżej	Brak	Nie widzę
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	Nie dotyczy	Brak	W kryteriach kwalifikacji określono jasno dobór pacjenta co zabezpiecza przed nadużyciami
Subpopulacja pacjentów, która mogłaby <u>naibardziej</u> skorzystać na stosowaniu ocenianej technologii	Nie dotyczy	Tak – zgodnie z zapisem CHPL leku – ekspresja PDL-1 powyżej 50%	Nie mam zdania
Subpopulacja pacjentów, która <u>nie</u> skorzysta ze stosowania ocenianej technologii	Nie dotyczy	Nie	Nie mam zdania, ale za mało danych oceniających bezpieczeństwo u chorych w wieku > 75 roku życia, a więc w tej grupie wiekowej kwalifikacja do w/w terapii nie powinna być zalecana, nie ma w/w sugestii w CHPL, jeśli chodzi o pembrolizumab
Inne uwagi	Brak	Brak	Brak uwag

Tabela 12 Opinia przedstawiciela organizacji pacjenckiej

Ekspert	Andrzej Lis Prezes Stowarzyszenia Walki z rakiem Płuca Oddział Szczecin
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	Diagnostyka trwa zbyt długo. Trudny dostęp do kompleksowej diagnostyki molekularnej, niewiele ośrodków w Polsce wykonuje pełen panel badań molekularnych. Zbyt późno wdrażane leczenie.

Ekspert	Andrzej Lis Prezes Stowarzyszenia Walki z rakiem Płuca Oddział Szczecin
Rozwiązania systemowe, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Poprawa diagnostyki. Pacjenci czekają przede wszystkim na to, aby badania molekularne były wykonywane w każdym ośrodku.</i> • <i>Lung cancer Unity, w których pacjent z rakiem płuca miałby kompleksową diagnostykę w zależności od rozpoznania.</i> • <i>Egzekwowanie standaryzacji badań patomorfologicznych, wprowadzenie warunku wykonania odpowiedniej diagnostyki molekularnej zanim rozpocznie się leczenie.</i>
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	<i>Nie widzimy żadnych potencjalnych problemów.</i>
Najbardziej dotkliwe objawy z punktu widzenia chorego	<i>Wszystkie objawy związane z zaawansowaniem choroby: duszność, krwioplucie, dolegliwości bólowe, zespół żyły głównej, przerzuty do mózgu (objawy neurologiczne), osłabienia, szybka męczliwość, zaburzenia połykania, nawracające infekcje płucne. szybka progresja choroby, jeśli jest źle dobrane leczenie (chemioterapia). Dlatego przełomem jest immunoterapia. Z maksymalnie 2 lat okresu przeżywalności, obecnie jest to 5-7.</i>
Aspekty choroby odnośnie których pacjenci oczekują poprawy po zastosowaniu nowej technologii	<i>Szerszy dostęp do leczenia. Powoli zbliżamy się do standardów europejskich, ale nadal mamy luki w dostępie do leków przynoszących udowodnione klinicznie korzyści chorym. Przy zastosowaniu nowej technologii, lepiej będzie można dopasować immunoterapię do profilu pacjenta – wynik to z tego, że każda z molekuł obecnych na rynku ma swoją wybraną grupę pacjentów, która najlepiej odpowiada. Jeśli ktoś np.: ma przerzuty do mózgu, to wtedy lepszy jest cemiplimab (zgodnie z wynikami badań). Skuteczniejszy dobór terapii = lepsza korzyść terapeutyczna dla pacjenta.</i>
Inne uwagi	<i>Brak.</i>

Poniżej zaprezentowano informację o aktualnie stosowanych technologiach oraz o technologiach, które będą stosowane w przypadku refundacji ocenianej technologii na podstawie opinii ekspertów.

Tabela 13 Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących	
		Aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii
Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	<i>Pembrolizumab w monoterapii</i>	90%	60%
	<i>Chemioterapia</i>	10%	10%
Dr n. med. Wiesław Bal – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	<i>Leczenie objawowe</i>	30%	30%
	<i>Pembrolizumab</i>	40%	ok. 30%
	<i>Chemioterapia</i>	30%	30%
Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	<i>Pembrolizumab</i>	70%	35%
	<i>Chemioterapia</i>	30%	30%
	<i>Cemiplimab</i>	-	35%

Według ankietowanych ekspertów najczęściej stosowaną formą leczenia raka płuca jest pembrolizumab. W przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Libtayo zdaniem ekspertów dojdzie do zmniejszenia odsetka pacjentów stosujących pembrolizumab. Jako drugą opcję leczenia eksperci wskazują chemioterapię.

Aktualnie w AOTMiT procedowane jest zlecenie dot. modyfikacji aktualnych zapisów w programie lekowym B.6 z jednoczesnym uwzględnieniem



3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2022 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2022 poz. 111), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu ICD-10: C34 są:

- W programie lekowym B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”:
 - inhibitory kinazy tyrozynowej TKI EGFR: afatynib, ozymertynib, dakomytynib, lorlatynib;
 - inhibitory ALK/ROS1 (kryzotynib, alektynib, cerytynib, brygatynib), przeciwciała monoklonalne będące inhibitorami receptora programowanej śmierci typu 1 [PD-1] (pembrolizumab, niwolumab, durwalumab) lub inhibitorami ligandu PD-1 (atezolizumab), a także inhibitor angiogenezy (nintedanib).
- w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu oznaczonym kodem ICD-10: C34:
 - karpoblatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, irynotekan, lanreotyd, metotreksat, oktreetyd, paklitaksel, topotekan, tamoksifen, winkrystyna, winorelbina;
 - pemetreksed we wskazaniu: nowotwór złośliwy oskrzela i płuca w przypadku leczenia pacjentów dorosłych z rozpoznaniem: 1) gruczolakoraka płuca lub 2) wielkomórkowego raka płuca, lub 3) niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą wymienionych typów histologicznych;
 - inhibitory TKI EGFR pierwszej generacji: erlotynib i gefitynib w leczeniu NDRP w terapii pierwszej linii leczenia (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu) albo drugiej linii leczenia (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu).

Szczegółowe dane przedstawiono w Tabeli 47 – Zał. 6.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla cemiplimabu wskazał pembrolizumab. W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz Agencji.

Tabela 14. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p><u>Komparator główny:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pembrolizumab <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <ul style="list-style-type: none"> • chemioterapia 	<p><i>Cemiplimab należy do grupy tzw. inhibitorów punktów kontroli immunologicznej. W ramach immunoterapii I linii leczenia NDRP, według najnowszych wytycznych klinicznych NCCN 2022, zastosować można: pembrolizumab (inhibitor PD-1), atezolizumab (inhibitor PD-L1), niwolumab (inhibitor PD-1) oraz wnioskowany cemiplimab (inhibitor PD-1). Spośród powyższych w monoterapii w I linii (tj. u chorych nie poddawanych wcześniej systemowemu leczeniu z powodu zaawansowania nowotworu) zastosować można: pembrolizumab, atezolizumab i cemiplimab (pembrolizumab i atezolizumab również w skojarzeniu z chemioterapią).</i></p> <p>_____</p> <p>_____ <i>W I linii terapii, atezolizumab refundowany jest wyłącznie u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca (w skojarzeniu z karpoblatyną oraz etopozydem w fazie indukcyjnej), stąd atezolizumab nie może stanowić komparatora dla ocenianej interwencji.</i></p> <p>_____</p>	<p>Wybór komparatorów dokonany przez wnioskodawcę jest zgodny z aktualną praktyką kliniczną.</p> <p>Niemniej z uwagi na fakt, iż w maju 2022 r. w Agencji podlegał ocenie atezolizumab (Tecentq) _____ i otrzymał pozytywną opinię zarówno RP, jak i Prezesa Agencji zdaniem analityków Agencji może stanowić potencjalny komparator.</p> <p>Szczegółowy komentarz przedstawiono pod tabelą.</p>

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji

Skróty: NCCN – National Comprehensive Cancer Network, NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca, PD-L1 – ligand receptora programowanej śmierci 1

Analitycy Agencji przyjmują powyższe wyjaśnienia, niemniej należy podkreślić, że chemioterapia jest wskazywana przez ekspertów jako aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna. Eksperti ankietowani przez Agencję wskazują, że chemioterapię stosuje się u od 10% do 30% pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, a pozytywna decyzja o refundacji leku Libtayo nie wpłynie na odsetek pacjentów stosujących chemioterapię.

Dodatkowo w maju 2022 r. lek Tecentriq był oceniany w Agencji [redacted] i otrzymał pozytywną opinię RP (Stanowisko RP nr 50/2022 z dnia 23 maja 2022 roku⁹), jak również pozytywną rekomendację Prezesa Agencji (Rekomendacja nr 49/2022 z dnia 27 maja 2022 r.¹⁰).

[redacted] Z uwagi na powyższe zdaniem analityków Agencji Tecentriq może stanowić potencjalny komparator dla leku Libtayo.

⁹

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/028/SRP/U_20_142_23052022_s_50_Tecentriq_atezolizumabum_w_ref_zacz_RE OPTR.pdf

¹⁰ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/028/REK/BP_RP_nr_49_2022_Tecentriq_publ_kacja_BIP_REOPTR.pdf

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa cemiplimabu w pierwszej linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, bez mutacji w genie EGFR i rearanżacji w genach ALK lub ROS1.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji badań pierwotnych i wtórnych do analizy klinicznej wnioskodawcy oraz kryteria ich wykluczenia.

Tabela 15. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, bez mutacji w genie EGFR i rearanżacji w genach ALK lub ROS1, kwalifikowani do pierwszej linii leczenia.	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia.	Brak uwag.
Interwencja	Cemiplimab	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia.	Brak uwag.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> pembrolizumab, chemioterapia* 	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia.	Brak uwag.
Punkty końcowe	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie ogólne (OS), przeżycie wolne od progresji (PFS), obiektywna odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1, jakość życia. <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE), zdarzenia niepożądane związane z układem immunologicznym, zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE). 	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia.	Brak uwag.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych badania dotyczące efektywności praktycznej (pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne, rejestry pacjentów) 	<ul style="list-style-type: none"> prace przeglądowe i pogładowe, opisy przypadków, badania kliniczne bez randomizacji 	Brak uwag.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> badania opublikowane w formie pełnotekstowej publikacje w języku angielskim i polskim 	<ul style="list-style-type: none"> raporty badań klinicznych, listy do redakcji, doniesienia konferencyjne, publikacje w innych językach niż angielski i polski 	Brak uwag.

* chemioterapia dwulekowa z zastosowaniem pochodnych platyny

Skróty: ALK – anaplastyczna kinaza chłoniaka (ang. *anaplastic lymphoma kinase*), EGFR – receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*), OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*), PD-L1 – ligandy receptora programowanej śmierci 1, PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*), RECIST – kryteria odpowiedzi na leczenie (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*), ROS1 – protoonkogenna kinaza tyrozynowa (ang. *protooncogene tyrosine-protein kinase*), TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*), TRAE – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment related adverse events*)

Ponadto wnioskodawca wskazał, że do przeglądu badań wtórnych kwalifikowano przeglądy systematyczne (spełniające co najmniej 4 z 5 kryteriów Cook'a: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badania, a także pod warunkiem, iż miały zdefiniowane źródła danych oraz strategię wyszukiwania w co najmniej 2 bazach danych), w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo cemiplimabu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) [REDACTED] z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, dokonano przeszukania baz Medline przez PubMed, EMBASE, the Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination, strony agencji oceny technologii medycznych takich jak NICE (National Institute for Health and Care Excellence), IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen), CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), HAS (Haute Autorité de Santé), PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee), referencji odnalezionych doniesień, rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu) oraz wyszukiwarek internetowych. Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 23 maja 2022 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo dla ocenianej interwencji i komparatorów w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukiwanie zostało wykonane przez dwóch analityków w co najmniej 3 bazach publikacji medycznych).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach PubMed, EMBASE, the Cochrane Library. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno randomizowane badanie kliniczne (EMPOWER Lung 1) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu w porównaniu z chemioterapią dwulekową w leczeniu pacjentów z NDRP [REDACTED] i z ekspresją PD-L1 w komórkach nowotworowych $\geq 50\%$.

Nie odnaleziono natomiast badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z wybranym komparatorem, tj. pembrolizumabem. Z tego względu wnioskodawca przeprowadził oddzielne wyszukiwanie dla pembrolizumabu. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 randomizowane, kontrolowane badania kliniczne dotyczące porównania skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu z chemioterapią dwulekową w populacji pacjentów z NDRP [REDACTED] i z ekspresją PD-L1 w komórkach nowotworowych $\geq 50\%$ - KEYNOTE-024 oraz KEYNOTE-042, które posłużyły do przeprowadzenia porównania pośredniego z cemiplimabem metodą Bucher'a.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badań wtórnych, wnioskodawca zidentyfikował 4 przeglądy systematyczne z metaanalizą sieciową dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu w I linii leczenia NDRP [REDACTED] i ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ w porównaniu z pembrolizumabem: He 2022, Siciliano 2022, Zhang 2022 oraz Freemantle 2022. Dodatkowo wnioskodawca włączył również metaanalizę sieciową [REDACTED], której celem było porównanie skuteczności monoterapii CEMI z monoterapią innymi inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych u pacjentów z NDRP w IIIB/C lub IV stopniu zaawansowania i ekspresją PD-L1 w komórkach nowotworowych $\geq 50\%$ [REDACTED] [REDACTED]). Do wyników badań wtórnych odniesiono się w rozdz. 4.3 niniejszej AWA.

Wnioskodawca dodatkowo wskazał, że w wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych badań efektywności praktycznej cemiplimabu, ani nieopublikowanych badań z dostępnymi wynikami dla wnioskowanej populacji.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badań EMPOWER-Lung 1, KEYNOTE-024 oraz KEYNOTE-042.

Tabela 16. Skrócowa charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>EMPOWER-LUNG 1</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Regeneron Pharmaceuticals and Sanofi</p>	<p><u>Typ badania:</u> wieloośrodkowe (138 ośrodków*), randomizowane, otwarte, badanie fazy III, prowadzone w 24 krajach, w tym w Polsce.</p> <p>Randomizacja centralna, przeprowadzona przez system IWRS ze stratyfikacją według histologii guza pacjenta (płaskonabłonkowy vs niepłaskonabłonkowy) oraz regionu geograficznego (Europa, Azja lub reszta świata).***</p> <p><u>Hipoteza:</u> superiority.</p> <p><u>Analiza danych:</u> skuteczność oceniano w populacji ITT (zgodnie z zaplanowanym leczeniem uwzględniając wszystkich zrandomizowanych pacjentów), natomiast bezpieczeństwo w populacji pacjentów leczonych (którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia w badaniu).</p> <p><u>Mediana okresu obserwacji:</u></p> <p>W populacji pacjentów ITT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cemiplimab 13,1 mies. (IQR: 8,6; 20,2), • chemioterapia 13,1 mies. (IQR: 8,7; 20,1). <p>U pacjentów z potwierdzoną ekspresją PD-L1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cemiplimab 10,8 mies. (IQR: 7,6; 15,8), • chemioterapia 10,9 mies. (IQR: 7,8; 15,6). <p><u>Interwencja:</u></p> <p>Cemiplimab (CEMI) 350 mg co 3 tyg. do 36 cykli leczenia.</p> <p><u>Komparator:</u></p> <p>Chemioterapia (CHT) dwulekowa z zastosowaniem pochodnych platyny w 4-6 cyklach leczenia (szczegółowe schematy dawkowania chemioterapii dwulekowych stosowane w ramieniu kontrolnym w badaniu EMPOWER-Lung 1 zawiera AKL wnioskodawcy na str. 34, tab. 9).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat, • płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy NDRP stopnia IIIB, IIIC lub IV, • odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, • pacjenci z histologicznie lub cytologicznie udokumentowanym płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym NDRP w stadium IIIB lub IIIC, którzy nie kwalifikują się do leczenia jednoczasową chemioradioterapią lub pacjenci z chorobą w stadium IV, którzy nie byli wcześniej leczeni systemowo z powodu nawrotowego lub przerzutowego NDRP. Do badania kwalifikowano pacjentów, którzy otrzymali adjuwantową lub neoadjuwantową chemioterapię pochodnymi platyny (po zabiegu chirurgicznym i/lub radioterapii), u których doszło do nawrotu lub przerzutów ponad 6 miesięcy po zakończeniu leczenia, • ocena stanu sprawności 0-1 wg ECOG, • przewidywana długość życia co najmniej 3 mies., • prawidłowe funkcjonowanie narządów i szpiku kostnego, • co najmniej jedna mierzalna zmiana wg kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST), wersja 1.1. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy, którzy nigdy nie palili tytoniu, tj. wypalili ≤ 100 papierosów w ciągu życia, • aktywne lub nieleczone przerzuty do mózgu, • nowotwory pozytywne pod względem mutacji EGFR, translokacji ALK lub fuzji ROS1, • aktywna rozpoznana lub podejrzewana choroba autoimmunologiczna wymagająca leczenia ogólnoustrojowego w ciągu ostatnich dwóch lat, • niekontrolowane zakażenie wirusem wątroby typu B lub C lub HIV, • do badania dopuszczono pacjentów z odpowiednio leczonymi, klinicznie stabilnymi przerzutami do OUN, kontrolowanym zapaleniem wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C lub HIV. <p><u>Liczba pacjentów (N=710):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 356 pacjentów w grupie CEMI, • 354 pacjentów w grupie CHT. <p><u>Liczba pacjentów z potwierdzoną ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$:</u></p> <p>563 (79,3%) pacjentów (spośród 710).</p> <p><u>Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 59,0% (210 pacjentów) w grupie CEMI, • 41,8% (148** pacjentów) w grupie CHT, (głównie z powodu progresji choroby). <p><u>Mediana wieku:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 63 lata w grupie CEMI, 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • OS – przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>) zdefiniowane jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, • PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>) zdefiniowane jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oceniane zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR – obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. <i>objective response rate</i>) zdefiniowana jako odsetek pacjentów z całkowitą (CR, ang. <i>complete response</i>) lub częściową (PR, ang. <i>partial response</i>) odpowiedzią na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1, • DOR – czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i>), • jakość życia oceniona za pomocą kwestionariusza European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC QLQ-C30) oraz EORTC QLQ-LC13, • bezpieczeństwo leczenia.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>KEYNOTE-024</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Merck Sharp & Dohme</p>	<p><u>Typ badania:</u> wieloośrodkowe (102 ośrodki), randomizowane, otwarte, badanie fazy III, prowadzone w 16 krajach.</p> <p>Randomizacja centralna w stosunku 1:1, przeprowadzona przez system <i>I/VRS/IWRS</i> ze stratyfikacją według regionu pochodzenia, statusu ECOG oraz typu histologicznego NDRP.</p> <p><u>Hipoteza:</u> <i>superiority</i>.</p> <p><u>Analiza danych:</u> skuteczność oceniano w populacji ITT (zgodnie z zaplanowanym leczeniem uwzględniając wszystkich zrandomizowanych pacjentów), natomiast bezpieczeństwo w populacji pacjentów leczonych (którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia w badaniu).</p> <p><u>Najdłuższa mediana okresu obserwacji:</u> 59,9 mies. (Reck 2021).</p> <p><u>Interwencja:</u> pembrolizumab (PEMB) 200 mg co 3 tyg. do 35 cykli leczenia.</p> <p><u>Komparator:</u> Chemioterapia (CHT) dwulekowa z zastosowaniem pochodnych platyny w 4-6 cyklach leczenia (szczegółowe schematy dawkowania chemioterapii dwulekowych stosowane w ramieniu kontrolnym w badaniu KEYNOTE-024 zawiera AKL wnioskodawcy na str. 130, tab. 58).</p>	<ul style="list-style-type: none"> 64 lata w grupie CHT. <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat, NDRP stopnia IV bez mutacji uwrażliwiającej EGFR lub translokacji ALK, brak wcześniejszego leczenia systemowego choroby przerzutowej, ocena stanu sprawności 0 lub 1 wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), co najmniej jedna mierzalna zmiana zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1, przewidywana długość życia 3 miesiące lub dłużej, odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> mutacja uwrażliwiająca EGFR lub translokacja ALK, wcześniejsze leczenie systemowe zaawansowanego NDRP, systemowe leczenie glikokortykosteroidami (z wyłączeniem codziennej terapii zastępczej glikokortykosteroidami w takich stanach, jak niewydolność nadnerczy lub przysadki) lub inne leczenie immunosupresyjne, ogólnoustrojowa steroidoterapia < 3 dni przed pierwszą dawką leczenia lub jakkolwiek inna forma leczenia immunosupresyjnego, nielezione przerzuty do mózgu, czynna choroba autoimmunologiczna, z powodu której przyjmowano leczenie systemowe w ciągu ostatnich 2 lat, aktywna śródmiąższowa choroba płuc lub historia zapalenia płuc, z powodu którego przyjmowano leczenie glikokortykosteroidami, aktywne wirusowe zapalenie wątroby typu B, C lub aktywna gruźlica, zakażenie wirusem HIV, allogeniczny przeszczep tkanki/organu. <p><u>Liczba pacjentów (N=305):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 154 pacjentów w grupie PEMB, 151 pacjentów w grupie CHT. <p><u>Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania w czasie mediany obserwacji 59,9 mies.:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 77,9% (120 pacjentów) w grupie PEMB, 80,1% (121 pacjentów) w grupie CHT (głównie z powodu progresji choroby). <p><u>Mediana wieku:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 64,5 lata w grupie PEMB, 66,0 lata w grupie CHT. 	<p>Ocena efektów leczenia oceniana przez zaślepiiony zespół.</p> <p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> PFS zdefiniowane jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> OS zdefiniowane jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, ORR zdefiniowana jako odsetek pacjentów z CR lub PR wg kryteriów RECIST 1.1., bezpieczeństwo leczenia. <p><u>Eksploracyjne (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> DOR, czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR, ang. <i>time to response</i>), wskaźnik kontroli choroby, jakość życia oceniana za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 i wizualnej skali analogowej (ang. <i>visual analog scale</i>, EQ VAS).
<p>KEYNOTE-042</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Merck Sharp & Dohme</p>	<p><u>Typ badania:</u> wieloośrodkowe (213 ośrodków), randomizowane, otwarte, badanie fazy III, prowadzone w 16 krajach.</p> <p>Randomizacja centralna w stosunku 1:1, przeprowadzona przez system <i>I/VRS/IWRS</i> ze stratyfikacją według regionu pochodzenia, statusu ECOG oraz typu</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy niedrobnokomórkowy rak płuca bez mutacji uwrażliwiającej EGFR lub translokacji ALK, odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, co najmniej jedna mierzalna zmiana zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1., 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> OS zdefiniowane jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, u pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, $\geq 20\%$ i $\geq 1\%$. <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> PFS zdefiniowane jako czas od randomizacji

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>histologicznego NDRP oraz poziomu ekspresji PD-L1</p> <p><u>Hipoteza: superiority.</u></p> <p><u>Analiza danych:</u> skuteczność oceniano w populacji ITT (zgodnie z zaplanowanym leczeniem uwzględniając wszystkich zrandomizowanych pacjentów), natomiast bezpieczeństwo w populacji pacjentów leczonych (którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia w badaniu).</p> <p><u>Mediana okresu obserwacji:</u> 12,8 mies. (Mok 2019).</p> <p><u>Interwencja:</u> PEMB 200 mg co 3 tyg. do 35 cykli leczenia.</p> <p><u>Komparator:</u> CHT dwulekowa z zastosowaniem pochodnych platyny w 4-6 cyklach leczenia (szczegółowe schematy dawkowania chemioterapii dwulekowych stosowane w ramieniu kontrolnym w badaniu KEYNOTE-042 zawiera AKL wnioskodawcy na str. 130, tab. 58).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • brak wcześniejszego leczenia z powodu miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej choroby. Wcześniejsze leczenie chemioterapią i/lub radioterapią jako część terapii neoadjuwantowej/adjuwantowej jest dozwolone, o ile terapia została zakończona co najmniej 6 mies. przed rozpoznaniem choroby zaawansowanej lub przerzutowej, • ocena stanu sprawności 0 lub 1 wg ECOG, • przewidywana długość życia 3 miesiące lub dłużej. <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • mutacja uwrażliwiająca EGFR lub translokacja ALK, • niestabilne lub nieleczone przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego, nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, • w wywiadzie niezakaźne zapalenie płuc, wymagające ogólnoustrojowych glikokortykosteroidów, • czynna choroba autoimmunologiczna, ogólnoustrojowe leczenie immunosupresyjne lub znane aktywne zapalenie wątroby typu B lub zakażenie wirusem C, • ogólnoustrojowa steroidoterapia <3 dni przed pierwszą dawką leczenia lub jakkolwiek inna forma leczenia immunosupresyjnego, • leczenie karboplatiną w połączeniu z paklitaksemem w leczeniu uzupełniającym (adjuwantowym) u osób z histologią płaskonabłonkową, • możliwość wyleczenia za pomocą resekcji chirurgicznej i/lub radiochemioterapii. <p><u>Liczba pacjentów (N=1 274):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 637 pacjentów w grupie PEMB, • 637 pacjentów w grupie CHT. <p><u>Liczba pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥50%:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 299 pacjentów w grupie PEMB, • 300 pacjentów w grupie CHT. <p><u>Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 72,9% (218 pacjentów) w grupie PEMB, • 69,3% (208 pacjentów) w grupie CHT. <p>(głównie z powodu progresji choroby).</p> <p><u>Mediana wieku:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 63 lata w grupie PEMB, • 64 lata w grupie CHT. 	<p>do wystąpienia progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, u pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥50%, ≥20% i ≥1%,</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR zdefiniowana jako odsetek pacjentów z CR i PR wg kryteriów RECIST 1.1, u pacjentów z PD-L1 ≥50%, ≥20% i ≥1%, • bezpieczeństwo leczenia. <p><u>Eksploracyjne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • DOR.

* dane zaczerpnięte z badania (Sezer 2021), w analizie klinicznej wnioskodawcy na str. 32 tab. 7 błędnie wskazano, iż badanie przeprowadzono w 188 ośrodkach

** dane zaczerpnięte z badania (Sezer 2021), w analizie klinicznej wnioskodawcy błędnie wskazano, iż 207 pacjentów nie ukończyło leczenia w grupie CHT

*** dane z publikacji (Sezer 2021)

Skróty: AKL – analiza kliniczna, ALK – anaplastyczna kinaza chłoniaka (ang. *anaplastic lymphoma kinase*), CEMI – cemiplimab, CHT – chemioterapia, CR – odpowiedź całkowita (ang. *complete response*), DOR – czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*), ECOG – skala sprawności wg *Eastern Cooperative Oncology Group*, EGFR – receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*), HIV – ludzki wirus niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus*), ITT – analiza zgodna z intencją leczenia (ang. *intention to treat*), IVRS/IWRS – *Interactive Voice Response System*, IWRS – *Interactive Web Response System*, NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca, ORR – obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. *objective response rate*), OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*), OUN – ośrodkowy układ nerwowy, PD-L1 – ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death ligand-1*), PEMB – pembrolizumab, PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*), PR – częściowa odpowiedź (ang. *partial response*), RECIST – kryteria odpowiedzi na leczenie (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*), ROS1 – protoonkogenna kinaza tyrozynowa (ang. *protooncogene tyrosine-protein kinase*), TTR – czas do wystąpienia odpowiedzi (ang. *time to response*)

Ocena heterogeniczności badań

Wszystkie włączone do analizy badania dotyczące CEMI (EMPOWER-Lung 1) oraz PEMB (KEYNOTE-024 oraz KEYNOTE-042) są badaniami randomizowanymi, wielośrodkowymi, otwartymi fazy III. W każdym z badań immunoterapię porównano z chemioterapią dwulekową opartą o związki platyny. W badaniach odnotowano różną liczbę dozwolonych schematów chemioterapii, w badaniu KEYNOTE-042 dozwolone były dwa schematy, w badaniu KEYNOTE-024 pięć schematów, a w badaniu EMPOWER-Lung 1 sześć schematów. Ponadto poszczególne badania różniły się również okresem obserwacji. W badaniu EMPOWER-Lung 1 i w badaniu KEYNOTE-042 mediana obserwacji wyniosła w populacji pacjentów PD-L1 \geq 50% 10,8 mis., natomiast w badaniu KEYNOTE-024 dostępne są mediany okresu obserwacji wynoszącej od około roku do 5 lat.

Pacjenci z niepłaskonabłonkowym rakiem płuca stanowili od 60% pacjentów w badaniu EMPOWER-Lung 1 do 82% w badaniu KEYNOTE-024. Mediana wieku pacjentów w badaniach była podobna. Odsetek pacjentów ze statusem ECOG 1 był mniejszy w badaniu KEYNOTE -024 (64%) w porównaniu z badaniem EMPOWER-Lung 1 (73%) oraz KEYNOTE-042 (69%). Do badania EMPOWER-Lung 1 włączano pacjentów chorych palących tytoń (obecnie lub w przeszłości), natomiast do badań KEYNOTE-024 oraz KEYNOTE-042 również chorych niepalących nigdy tytoniu.

Szczegółowy opis analizy heterogeniczności badań oceniających cemiplimab oraz pembrolizumab opisano w AKL wnioskodawcy na str. 40-42.

W poniższych tabelach przedstawiono definicje odpowiedzi na leczenie i progresji choroby według kryteriów RECIST 1.1. oraz charakterystykę kwestionariuszy wykorzystanych do oceny jakości życia pacjentów w badaniach włączonych do analizy.

Tabela 17 Kategorie odpowiedzi zgodnie z kryteriami RECIST 1.1., wykorzystane we wszystkich badaniach włączonych do analizy klinicznej

Kategoria odpowiedzi	Ocena sumy wymiarów zmian mierzalnych
Ocena na podstawie zmian mierzalnych	
Całkowita odpowiedź (CR)	Ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych i wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10 mm
Częściowa odpowiedź (PR)	Zmniejszenie sumy wymiarów o przynajmniej 30% w porównaniu z badaniem wyjściowym
Stabilizacja choroby (SD)	Zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów częściowej odpowiedzi lub progresji choroby
Progresja choroby (PD)	Zwiększenie sumy wymiarów o przynajmniej 20% i minimum 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub wystąpienie nowej zmiany
Ocena na podstawie zmian niemierzalnych	
Całkowita odpowiedź (CR)	Ustąpienie wszystkich zmian niemierzalnych. Wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10 mm. Normalizacja markerów nowotworowych, gdy w ocenie odpowiedzi uwzględnia się stężenia markerów nowotworowych
Progresja choroby (PD)	Wystąpienie nowej zmiany lub jednoznaczne zwiększenie zmian niemierzalnych
Niecałkowita odpowiedź i nie progresja (n-CR n-PD)	Obecność zmian niemierzalnych i/lub utrzymywanie się podwyższonych stężeń markerów przeciwnowotworowych, gdy w ocenie odpowiedzi uwzględnia się stężenia markerów przeciwnowotworowych

Skróty: CR – całkowita odpowiedź, PR – częściowa odpowiedź, SD – stabilizacja choroby, PD – progresja choroby

Tabela 18. Charakterystyka kwestionariuszy dot. oceny jakości życia w badaniu EMPOWER-Lung 1 oraz Keynote-024

Nazwa kwestionariusz/skali	Krótką charakterystyką	Kierunek zmiany
EORT-QLQ-C30	Celem kwestionariusza jest pomiar wpływu choroby nowotworowej na jakość życia w 3 domenach. W większości pytań (pytania 1–28) zastosowano 4-stopniową skalę Likerta (punkty od 1 do 4). Wyjątek stanowią pytania dotyczące oceny stanu zdrowia i ogólnej jakości życia, w których zastosowano skalę 7-stopniową (punkty od 1 do 7) Wynik mieści się w zakresie 0–126 pkt. Szczegóły dotyczące kwestionariusza EORT-QLQ-C30 zawarto w AKL wnioskodawcy na str. 165-166.	Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia. Istotna klinicznie zmiana to poprawa o \geq 10 punktów.

Nazwa kwestionariusz/skali	Krótką charakterystyka	Kierunek zmiany
EORT-QLQ-LC13	Celem kwestionariusza jest pomiar nasilenia objawów specyficznych dla raka płuca. Pytania w kwestionariuszu dotyczą konkretnych objawów raka płuca. Zakres punktowy mieści się w zakresie 0–100 pkt (4-stopniowa skala Likerta).	Wyższy wynik oznacza większe nasilenie objawów choroby. Istotna klinicznie zmiana to poprawa o ≥ 10 punktów.
EQ-VAS	EQ-VAS to druga część kwestionariusza EQ-5D zawiera wizualną skalę analogową, za pomocą której respondent może ocenić swój obecny stan zdrowia w skali od 0 (najgorszy wyobrażalny stan zdrowia) do 100 (najlepszy wyobrażalny stan zdrowia).	Wyższy wynik oznacza lepszy stan zdrowia, lepszą jakość życia.

Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/131/AW/131_AW_1_OT_4331_34_APD_Keytruda_2019.08.07.pdf (data dostępu 13.10.2022 r.)

<https://power.aotm.gov.pl/static/Materialy/6.%20QUALY%20jako%20miara%20jako%20C5%9Bci%20C5%BCycia.pdf> (data dostępu 14.10.2022 r.)

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości włączonych do przeglądu badań randomizowanych EMPOWER-Lung 1, KEYNOTE-024 oraz KEYNOTE-42 z wykorzystaniem kryteriów narzędzia przedstawionego w Cochrane Handbook. Szczegółowa ocena badań włączonych do AKL znajduje się na str. 35, tabela 10 i 11 oraz str. 131-132 tabela 59 i 60.

W przypadku wszystkich domen wnioskodawca ocenił, iż ryzyko popełnienia błędu w każdym z włączonych badań jest niskie. Zdaniem analityków Agencji przeprowadzona przez wnioskodawcę ocena ryzyka popełnienia błędu została przeprowadzona w sposób prawidłowy. Należy zaznaczyć, iż pomimo że badania nie były zaślepienie z uwagi na dwulekowy komparator (CHT podawana dożylnie wybierana przez badacza), to ocenę efektów w badaniu przeprowadzono przez zaślepienie zespołu.

Tabela 19. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego w badaniach EMPOWER-Lung 1 i KEYNOTE-024 oraz KEYNOTE-042 na podstawie wnioskodawcy i analityków Agencji

Domena	Ocena ryzyka		
	EMPOWER-Lung 1	KEYNOTE-024	KEYNOTE-042
Randomizacja	Niskie	Niskie	Niskie
Utajnienie kodu randomizacji	Niskie	Niskie	Niskie
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy	Niskie	Niskie	Niskie
Zaślepienie oceny wyników badania	Niskie	Niskie	Niskie
Niepełne dane na temat wyników	Niskie	Niskie	Niskie
Wybiórcze raportowanie	Niskie	Niskie	Niskie
Inne źródła błędów	Niskie	Niskie	Niskie

Wnioskodawca dokonał również oceny badań wtórnych włączonych do analizy za pomocą skali AMSTAR. Szczegółowe wyniki przeprowadzonej oceny zawarto w poniższej tabeli. Ocena jakości badań wtórnych została przeprowadzona nieaktualnym narzędziem.

Tabela 20. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR

Domena	He 2022	Freemantle 2022	Siciliano 2022	Zhang 2022
Suma uzyskanych punktów	9/11 punktów (wysoka jakość przeglądu)	8/11 punktów (umiarkowana jakość przeglądu)	9/11 (wysoka jakość przeglądu)	8/11 punktów (umiarkowana jakość przeglądu)
Główne powody odjęcia punktów	-brak informacji o źródle finansowania -brak informacji o wykluczonych badaniach	-brak informacji o źródle finansowania -brak informacji o wykluczonych badaniach	-brak informacji o źródle finansowania -brak informacji o wykluczonych badaniach	-brak informacji o źródle finansowania -brak informacji o wykluczonych badaniach

Domena	He 2022	Freemantle 2022	Siciliano 2022	Zhang 2022
		-brak wartości testowych lub wykresu lejkowego do oceny tendencyjności publikacyjnej		-brak wartości testowych lub wykresu lejkowego do oceny tendencyjności publikacyjnej

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- Pewnym ograniczeniem dostępnych danych jest wystąpienie odstępstw w trakcie badania EMPOWER-Lung 1 w ocenie ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworowych u włączonych pacjentów. Jak wskazuje EMA w dokumentacji rejestracyjnej dla leku Libtayo, sponsor badania podjął wszelkie działania naprawcze i zapobiegawcze w tym zakresie. Zgodnie z zaleceniami Amerykańskiej Agencji ds. Leków i Żywności (FDA) ponownie zweryfikowano ekspresję PD-L1 u włączonych pacjentów i przeprowadzono analizę skuteczności wyłącznie w populacji z potwierdzoną ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ (N=563 czyli 79% pierwotnie włączonej populacji) (EMA 2021, Sezer 2021). Pomimo zaistniałych odstępstw w trakcie badania EMPOWER-Lung 1, zarówno EMA, jak i FDA uznały, że przedstawione dowody naukowe wskazują na istotną statystycznie korzyść cemiplimabu w porównaniu z chemioterapią w zakresie pierwszorzędkowych punktów końcowych w populacji pacjentów z NDRP w IIIB/C lub IV stopniu zaawansowania i ekspresją PD-L1 w komórkach nowotworowych $\geq 50\%$ (EMA 2021).

4.1.3.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących stosowanie cemiplimabu z pembrolizumabem w populacji pacjentów określonej w PICO. (...) W celu przeprowadzenia porównania skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu z pembrolizumabem w populacji pacjentów zgodnej z wnioskowaną tj. [redacted] i ekspresją PD-L1 w komórkach nowotworowych $\geq 50\%$ przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Buchera (1997).
- Ze względu na ograniczenia w danych porównanie pośrednie [redacted] w zakresie przeżycia ogólnego (OS) i przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS). Wobec powyższego zaprezentowano również wyniki porównania pośredniego cemiplimabu z pembrolizumabem metodą Buchera [redacted]. Porównanie pośrednie pomiędzy cemiplimabem a pembrolizumabem w zakresie wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) wg kryteriów RECIST przeprowadzono [redacted]. (...)
- Metaanaliza PFS dla pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią (KEYNOTE-024 i KEY-NOTE-042) [redacted] wykazała wysoką heterogeniczność danych ($I^2=86\%$). Przeprowadzając porównanie pośrednie PFS cemiplimabu względem wyników każdego z badań pembrolizumabu oddzielnie odnotowano niespójne wyniki, tzn. brak istotnej różnicy pomiędzy lekami po uwzględnieniu wyłącznie danych z badania KEYNOTE-024 i przewagę cemiplimabu po uwzględnieniu wyłącznie danych z badania KEYNOTE-042. Jak wskazują autorzy badania KEYNOTE-042 przyczyną heterogeniczności danych pomiędzy badaniami pembrolizumabu prawdopodobnie są różnice w populacji włączonej do obu badań. Badanie KEYNOTE-024 wykonano głównie w Ameryce Północnej i Europie Zachodniej, przy czym tylko 13% pacjentów pochodziło z Azji Wschodniej, podczas gdy KEYNOTE-042 wykonano głównie w regionie Azji i Pacyfiku, Europie Wschodniej i Ameryce Południowej, a 29% pacjentów zakwalifikowano we wschodniej Azji (Mok 2019).
- Ograniczeniem analizy jest również brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy cemiplimabem z pembrolizumabem w zakresie jakości życia. Dane dotyczące jakości życia z badania EMPOWER-Lung 1 dostępne były wyłącznie dla populacji ITT (N=710), uwzględniającej również pacjentów z ekspresją PD-L1 $< 50\%$. Ponadto w publikacji źródłowej dla cemiplimabu (Sezer 2021) większość wyników omówiono jakościowo, a porównanie pośrednie przeprowadzono tylko dla jednego punktu końcowego (zmiana GHS/QoL mierzona testem EORTC QLQ-C30 w 15 tyg. leczenia).

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Wyniki z badania EMPOWER-Lung 1, jak i KEYNOTE-042 pochodzą z analizy [redacted] – do badań włączano pacjentów niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1 oraz pacjentów w III i IV stopniu

zaawansowania choroby, natomiast analizowana populacja obejmuje pacjentów [redacted] z poziomem ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$ komórek guza.

- Ocenę jakości badań wtórnych przeprowadzono z zastosowaniem skali AMSTAR, podczas gdy jest dostępna nowsza wersja skali: AMSTAR 2.¹¹
- Wyniki otrzymane na drodze porównania pośredniego nie są zbieżne z wynikami pochodzącymi z badań wtórnych, co wiąże się z pewną niepewnością otrzymanych wyników w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa dla porównania CEMI vs PEMB (co szerzej opisano w rozdz. 4.3 niniejszej AWA).

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W poniższych rozdziałach przedstawiono wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa stosowania cemiplimabu w porównaniu z pembrolizumabem na drodze porównania pośredniego metodą Buchera przez wspólny komparator tj. chemioterapię w pierwszej linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) [redacted] z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, bez mutacji w genie EGFR i rearanżacji w genach ALK lub ROS1. W przypadku gdy nie było dostępnych danych dla analizowanej populacji, zdecydowano o poglądowym zestawieniu wyników dla populacji szerszej niż wnioskowana.

Jeżeli dane pochodziły z co najmniej dwóch badań o zbliżonym okresie obserwacji wówczas wyniki metaanalizowano.

Wyniki, które osiągnęły istotność statystyczną oznaczono pogrubioną czcionką.

Wnioskodawca dodatkowo przedstawił wyniki porównania bezpośredniego oraz pośredniego w zakresie OS i PFS w populacji [redacted]. Szczegółowe wyniki ww. porównania zawiera AKL wnioskodawcy na str. 51-53.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Przeżycie całkowite (OS)

W poniższej tabeli zaprezentowano analizę przeżycia całkowitego w populacji pacjentów [redacted] (populacja z potwierdzoną ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$). Wyniki oszacowań wskazują, że [redacted] pomiędzy cemiplimabem a pembrolizumabem. Szczegółowe wyniki zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21. Wynik porównania pośredniego cemiplimab vs pembrolizumab – przeżycie całkowite (OS)

Porównanie bezpośrednie CEMI vs CHT HR (95%CI), p	Porównanie bezpośrednie PEMB vs CHT HR (95%CI), p	Porównanie pośrednie CEMI vs PEMB HR (95%CI), p
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Skróty: b/d – brak danych, CEMI – cemiplimab, CHT – chemioterapia, CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), HR – iloraz hazardu (ang. *hazard ratio*), IQR - rozstęp kwartylny (ang. *interquartile range*), mies. – miesiące, OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*), PEMB – pembrolizumab, RCT – randomizowane badanie kliniczne (ang. *randomized controlled trial*)

¹¹ <https://www.bmj.com/content/358/bmj.j4008>

Jakość życia

Z uwagi na fakt, iż nie było możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego [redacted] populacji, wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie w [redacted]. W zakresie analizy jakości życia, przeprowadzenie porównania pośredniego było możliwe jedynie dla średniej zmiany ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (GHS/QoL) w 15. tygodniu leczenia względem wartości początkowej.

Wyniki oszacowania wskazują, iż brak jest istotnych statystycznie różnic pomiędzy leczeniem CEMI, a PEMB w zakresie średniej zmiany GHS/QoL w 15. tygodniu leczenia (5 cykli). Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 22. Wynik porównania pośredniego cemiplimab vs pembrolizumab – jakość życia

Porównanie bezpośrednie CEMI vs CHT MD (95%CI), p	Porównanie bezpośrednie PEMB vs CHT MD (95%CI), p	Porównanie pośrednie CEMI vs PEMB MD (95%CI), p
6,10 (2,06; 10,14) (N=457; 1 RCT*)	7,80 (2,54; 13,06) (N=297; 1 RCT**)	-1,7 (-11,82; 8,42)

* pacjenci z NDRP [redacted], bez względu na poziom ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworowych (populacja ITT badania EMPOWER-Lung 1);

** [redacted] i ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ (populacja ITT badania KEYNOTE-024)

Skróty: CEMI – cem blimab, CHT – chemioterapia, CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), IQR – rozstęp kwartylny (ang. *interquartile range*), MD – różnica średnich (ang. *mean difference*), mies. – miesiące, OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*), PEMB – pembrolizumab, RCT – randomizowane badanie kliniczne (ang. *randomized controlled trial*)

Przeżycie wolne od progresji

W poniższej tabeli zaprezentowano analizę przeżycia wolnego od progresji w populacji pacjentów [redacted] (populacja z potwierdzoną ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$). Wyniki oszacowań wskazują, że [redacted] w zakresie przeżycia wolnego od progresji pomiędzy cemiplimabem a pembrolizumabem. Szczegółowe wyniki zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23. Wynik porównania pośredniego cemiplimab vs pembrolizumab – przeżycie wolne od progresji (PFS)

Porównanie bezpośrednie CEMI vs CHT HR (95%CI), p	Porównanie bezpośrednie PEMB vs CHT HR (95%CI), p	Porównanie pośrednie CEMI vs PEMB HR (95%CI), p
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Skróty: b/d – brak danych, CEMI – cemiplimab, CHT – chemioterapia, CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), HR – hazard względny (ang. *hazard ratio*), mies. – miesiące, PEMB – pembrolizumab, PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*), RCT – randomizowane badanie kliniczne (ang. *randomized controlled trial*)

Odpowiedź na leczenie

Z uwagi na fakt, iż nie było możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego w zakresie odpowiedzi na leczenie [redacted], wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie w [redacted] i ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$).

W poniższej tabeli zaprezentowano analizę odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1.

Wyniki oszacowań wskazały na IS różnice na korzyść CEMI w porównaniu z PEMB w zakresie uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (RR=1,43; 95%CI: 1,03; 2,0), a także w zakresie częściowej odpowiedzi na leczenie (RR=1,57; 95%CI: 1,1; 2,23). Nie wykazano natomiast IS różnic w zakresie całkowitej odpowiedzi, stabilizacji choroby oraz progresja choroby. Szczegółowe wyniki zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24. Wynik porównania pośredniego cemiplimab vs pembrolizumab – odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1.

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie CEMI vs CHT RR (95%CI), p	Porównanie bezpośrednie PEMB vs CHT RR (95%CI), p	Porównanie pośrednie CEMI vs PEMB RR (95%CI), p
Obiektywna odpowiedź na leczenie ORR	1,93 (1,47; 2,53) Mediana okresu obserwacji: 10,8 mies. (N=563, EMPOWER-Lung 1)	1,23 (0,99; 1,53) Metaanaliza wyników 2 RCT (I2=48%): KEYNOTE-024 (N=305) i KEYNOTE-042 (N=599) Mediana okresu obserwacji: 11,2 mies. (zakres: 6,3; 19,7, KEYNOTE-024) 12,8 mies. (IQR: 6,0; 20,0, KEYNOTE-042)	1,43 (1,03; 2,0)
Całkowita odpowiedź na leczenie CR	1,98 (0,50; 7,83) Mediana okresu obserwacji: 10,8 mies. (N=563, EMPOWER-Lung 1)	0,50 (0,39; 0,65) Mediana okresu obserwacji: PEMB: 12,8 mies. (N=599, zakres: 6,0; 20,0) KEYNOTE-024	0,98 (0,06; 15,54)
Częściowa odpowiedź na leczenie PR	1,92 (1,45; 2,55) Mediana okresu obserwacji: 10,8 mies. (N=563, EMPOWER-Lung 1)	1,23 (0,98; 1,52) Mediana okresu obserwacji: PEMB: 12,8 mies. (N=599, zakres: 6,0; 20,0) KEYNOTE-024	1,57 (1,1; 2,23)
Stabilizacja choroby SD	0,56 (0,44; 0,70) Mediana okresu obserwacji: 10,8 mies. (N=563, EMPOWER-Lung 1)	0,66 (0,53; 0,82) Mediana okresu obserwacji: PEMB: 12,8 mies. (N=599, zakres: 6,0; 20,0) KEYNOTE-024	0,85 (0,62; 1,17)
Progresja choroby PD	1,25 (0,86; 1,82) Mediana okresu obserwacji: 10,8 mies. (N=563, EMPOWER-Lung 1)	2,12 (1,37; 3,29) Mediana okresu obserwacji: PEMB: 12,8 mies. (N=599, zakres: 6,0; 20,0) KEYNOTE-024	0,59 (0,33; 1,04)

Skróty: b/d – brak danych, CEMI – cemiplimab, CHT – chemioterapia, CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), CR – całkowita odpowiedź (ang. *complete response*), mies. – miesiące, ORR – ogólna odpowiedź na leczenie (ang. *overall response rate*), PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*), PEMB – pembrolizumab, PR – częściowa odpowiedź (ang. *partial response*), RCT – randomizowane badanie kliniczne (ang. *randomized controlled trial*), RR – ryzyko względne (ang. *relative risk*), SD – stabilna odpowiedź (ang. *stable disease*)

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

- porównanie pośrednie CEMI vs PEMB

W poniższej analizie porównano wyniki z badania EMPOWER-Lung 1; (mediana obserwacji 13,1 mies.) oraz dwóch badań KEYNOTE-024 (mediana obserwacji 11,2 mies.) i KEYNOTE-042 (mediana obserwacji 12,8 mies.) w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, w I linii leczenia.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego CEMI vs PEMB wskazują na brak IS różnic w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych, zarówno jakiegokolwiek stopnia, jak i stopnia 3.-5. Szczegółowe dane zawarto w poniższej tabeli. Wyniki RR z porównań bezpośrednich dla analizowanych punktów końcowych dot. bezpieczeństwa (tj. CEMI vs CHT oraz PEMB vs CHT) zawiera AKL wnioskodawcy na str. 83-84 tabela 34.

Tabela 25. Analiza bezpieczeństwa – porównanie pośrednie CEMI vs PEMB w zakresie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem

TRAE	Porównanie pośrednie CEMI vs PEMB	
	TRAE jakiegokolwiek stopnia RR (95%CI)	TRAE 3.-5. stopnia RR (95%CI)
TRAE ogółem	0,87 (0,73; 1,04)	0,8 (0,58; 1,12)
Anemia	0,79 (0,45; 1,39)	0,66 (0,14; 3,12)
Nudności	0,84 (0,45; 1,53)	1,22 (0,04; 36,26)
Zapalenie jamy ustnej	2,53 (0,81; 7,9)	n/a
Zmniejszona liczba płytek krwi	1,00 (0,1; 10,3)	1,34 (0,04; 43,76)
Zmniejszona liczba białych krwinek	1,75 (0,35; 8,73)	1,34 (0,04; 42,08)

TRAE	Porównanie pośrednie CEMI vs PEMB	
	TRAE jakiegokolwiek stopnia RR (95%CI)	TRAE 3.-5. stopnia RR (95%CI)
Neutropenia	1,6 (0,46; 5,61)	3,00 (0,33; 26,98)
Zmniejszony apetyt	0,97 (0,54; 1,75)	2,46 (0,13; 46,53)
Małopłytkowość	1,99 (0,55; 7,27)	0,25 (0,01; 6,84)
Wymioty	1,72 (0,77; 3,83)	0,26 (0,01; 6,91)
Zmęczenie	0,77 (0,4; 1,47)	1,95 (0,32; 12,1)
Zmniejszona liczba neutrofilii	0,33 (0,02; 5,60)	1,88 (0,07; 53,60)
Zaparcia	1,31 (0,35; 4,97)	n/a
Biegunka	0,77 (0,37; 1,59)	0,04 (0; 0,47)
Ból stawów	1,05 (0,46; 2,39)	n/a
Astenia	0,61 (0,24; 1,57)	1,11 (0,03; 39,14)
Zwiększona ALT	2,05 (0,94; 4,5)	3,86 (0,16; 90,52)
Zwiększona AST	1,88 (0,84; 4,19)	2,51 (0,16; 38,26)
Neuropatia obwodowa	4,01 (0,42; 38,24)	10,7 (0,2; 583,12)
Obwodowa neuropatia czuciowa	2,56 (0,38; 17,48)	4,57 (0,06; 341,04)
Zapalenie płuc (pneumonitis)	0,13 (0,00; 3,97)	0,07 (0,00; 5,12)
Wysypka	1,31 (0,51; 3,36)	1,00 (0,02; 66,31)
Łysienie	1,99 (0,29; 13,61)	3,16 (0,05; 201,38)

Skróty: CEMI – cemiplimab, CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), n/a – nie do oszacowania, PEMB – pembrolizumab, RR – ryzyko względne (ang. *relative risk*), TRAE – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment related adverse events*)

Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wykazały brak IS różnic w zakresie występowania zdarzeń o podłożu immunologicznym między CEMI a PEMB, zarówno jakiegokolwiek stopnia, jak i stopnia 3.-5. Szczegółowe dane zawarto w poniższej tabeli. Wyniki dla parametru RR z porównań bezpośrednich dla analizowanych punktów końcowych dot. bezpieczeństwa (tj. CEMI vs CHT oraz PEMB vs CHT) zawiera AKL wnioskodawcy na str. 86 tabela 35.

Tabela 26. Analiza bezpieczeństwa - porównanie pośrednie CEMI vs PEMB w zakresie zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym

IRAE	Porównanie pośrednie CEMI vs PEMB	
	TRAE jakiegokolwiek stopnia RR (95%CI)	TRAE 3.-5. stopnia RR (95%CI)
IRAE ogółem	1,2 (0,42; 3,45)	0,86 (0,05; 15,05)
Niedoczynność tarczycy	4,95 (0,28; 86,63)	n/a
Nadczynność tarczycy	0,58 (0,13; 2,58)	n/a
Zapalenie płuc	0,96 (0,05; 20,05)	0,23 (0,01; 7,53)
Zapalenie okrężnicy	1,65 (0,06; 42,67)	n/a
Zapalenie wątroby	0,16 (0,00; 11,28)	0,2 (0,00; 14,62)
Zapalenie nerek	0,59 (0,01; 27,7)	0,99 (0,02; 49,9)

Skróty: CEMI – cemiplimab, CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), IRAE – zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (ang. *immune-related adverse events*), n/a – nie do oszacowania, PEMB – pembrolizumab, RR – ryzyko względne (ang. *relative risk*)

- porównanie bezpośrednie CEMI vs CHT

Z uwagi na fakt, iż porównanie CEMI vs PEMB przeprowadzono jedynie dla części punktów końcowych, poniżej zestawiono wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania bezpośredniego CEMI z CHT z badania EMPOWER-

Lung 1, u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$. Bezpieczeństwo terapii CEMI oceniano podczas mediany obserwacji wynoszącej 13,1 miesiący u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (N=355 w grupie cemiplimabu, mediana ekspozycji: 27,3 tyg. i N=342 w grupie chemioterapii, mediana ekspozycji: w zależności od rodzaju chemioterapii – od 13,7 tyg. dla cisplatyny do 17,9 tyg. dla pemetreksedu).

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Zgodnie z wynikami badania EMPOWER-Lung 1 zastosowanie CEMI wiąże się z IS o 35% mniejszym ryzykiem wystąpienia TRAE ogółem jakiegokolwiek stopnia, jak również z IS o 64% mniejszym ryzykiem wystąpienia TRAE ogółem 3.-5. stopnia w porównaniu z zastosowaniem CHT. W zakresie pozostałych punktów końcowych nie odnotowano IS różnic pomiędzy ramionami badania. Szczegóły zawiera poniższa tabela.

Tabela 27. Analiza bezpieczeństwa – porównanie bezpośrednie CEMI vs CHT w zakresie TRAE według oceny badacza

TRAE**	CEMI (N=355)	CHT (N=342)	RR (95%CI) p value	RD (95%CI) p value	NNH/NNT (95%CI) p value
	n (%)				
TRAE ogółem	204 (57,5)	303 (88,6)	0,65 (0,59; 0,71) p<0,001	-0,31 (-0,37; -0,25) p<0,001	3,21 (2,68; 4,00)
TRAE ogółem 3.-5. stopnia	50 (14,1)	134 (39,2)	0,36 (0,27; 0,48) p<0,001	-0,25 (-0,31; -0,19) p<0,001	3,98 (3,18; 5,32)
Ciężkie* TRAE	38 (10,7)	53 (15,5)	0,69 (0,47; 1,02) p=0,062	-0,05 (-0,10; 0,00) p=0,061	n/d
TRAE prowadzące do zgonu	9 (2,5)	7 (2,0)	1,24 (0,47; 3,29) p=0,668	0,00 (-0,02; 0,03) p=0,666	n/d

*zgodnie z publikacją Sezer 2021 TRAE określono jako „serious” co wnioskodawca błędnie przetłumaczył jako poważne zdarzenie niepożądane („severe”) zamiast ciężkie zdarzenia niepożądane.

** TRAE jakiegokolwiek stopnia, o ile nie wskazano inaczej

Skróty: CEMI – cemiplimab, CHT – chemioterapia, CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), n/d – nie dotyczy, NNH – liczba pacjentów, których poddanie danej interwencji (np. leczeniu) przez określony czas, wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *numer needed to harm*), NNT – liczba pacjentów, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (ang. *numer needed to treat*), RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*), RR – ryzyko względne (ang. *relative risk*), TRAE – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment related adverse events*)

W poniższej tabeli zaprezentowano szczegółowe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) według oceny badacza występujące u co najmniej 3% pacjentów w jakiegokolwiek z grup. Szczegółowe dane zawiera AKL wnioskodawcy na str. 58-74, tabela 31.

Zgodnie z wynikami badania EMPOWER-Lung 1 zastosowanie CEMI w porównaniu z CHT wiąże się z IS mniejszym ryzykiem wystąpienia:

- anemii jakiegokolwiek stopnia o 88% oraz anemii stopnia 3.-5. o 96%;
- zmniejszonego apetytu o 65%;
- zmęczenia o 66%;
- nudności o 85%;
- wymiotów o 76%;
- zaparc o 75%;
- zwiększonego poziomu kreatyniny we krwi o 61%;
- astenii o 73%;
- hipoalbuminemii o 64%;
- neutropenii jakiegokolwiek stopnia o 92% i oraz neutropenii stopnia 3.-5. o 94%;
- małopłytkowości jakiegokolwiek stopnia o 90% oraz stopnia 3.-5. o 98%;
- hipomagnezemia o 81%;
- neuropatii obwodowej o 92%;
- łysienia o 98%;
- zmniejszonej liczby białych krwinek jakiegokolwiek stopnia o 93% oraz stopnia 3.-5. o 96%;
- leukopenii o 94%;
- obwodowej neuropatii czuciowej o 82%;
- zmniejszonej liczby płytek krwi jakiegokolwiek stopnia o 97% oraz stopnia 3.-5. o 96%;

- zmniejszonej liczby neutrofilii jakiegokolwiek stopnia o 99% oraz stopnia 3.-5. o 97%.

Natomiast zastosowanie CEMI vs CHT wiązało się z IS większym ryzykiem wystąpienia takich zdarzeń jak:

- zwiększony poziom amylazy o 5,30 razy;
- zapalenie płuc (pneumonitis) o 10,6 razy.

W zakresie pozostałych punktów końcowych nie odnotowano IS różnic pomiędzy ramionami badania. Szczegółowe wyniki zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28. Analiza bezpieczeństwa – porównanie bezpośrednie CEMI vs CHT w zakresie szczegółowych TRAE według oceny badacza

TRAE*		CEMI (N=355)	CHT (N=342)	RR (95%CI) p value	RD (95%CI) p value	NNH/NNT (95%CI)
		n (%)				
Zwiększona aktywność AST		22 (6,2)	12 (3,5)	1,77 (0,89; 3,51) p=0,105	0,03 (0,00; 0,06) p=0,097	n/d
Zwiększona aktywność ALT		21 (5,9)	12 (3,5)	1,69 (0,84; 3,37) p=0,140	0,02 (-0,01; 0,06) p=0,132	n/d
Anemia	Jakiegokolwiek stopnia	18 (5,1)	152 (44,4)	0,11 (0,07; 0,18) p<0,001	-0,39 (-0,45; -0,34) p<0,001	2,54 (2,22; 2,97)
	Stopnia 3.-5.	2 (0,6)	51 (14,9)	0,04 (0,01; 0,15) p<0,001	-0,14 (-0,18; -0,10) p<0,001	6,97 (5,49; 9,53)
Zmniejszony apetyt		18 (5,1)	49 (14,3)	0,35 (0,21; 0,59) p<0,001	-0,09 (-0,14; -0,05) p<0,001	10,80 (7,34; 20,41)
Wysypka		18 (5,1)	8 (2,3)	2,17 (0,96; 4,92) p=0,064	0,03 (0,00; 0,06) p=0,055	n/d
Zmęczenie		15 (4,2)	42 (12,3)	0,34 (0,19; 0,61) p<0,001	-0,08 (-0,12; -0,04) p<0,001	12,41 (8,25; 25,03)
Biegunka		15 (4,2)	23 (6,7)	0,63 (0,33; 1,18) p=0,150	-0,02 (-0,06; 0,01) p=0,147	n/d
Nudności		14 (3,9)	91 (26,6)	0,15 (0,09; 0,26) p<0,001	-0,23 (-0,28; -0,18) p=0,000	4,41 (3,60; 5,69)
Ból stawów		13 (3,7)	21 (6,1)	0,60 (0,30; 1,17) p=0,134	-0,02 (-0,06; 0,01) p=0,130	n/d
Wymioty		11 (3,1)	45 (13,2)	0,24 (0,12; 0,45) p<0,001	-0,10 (-0,14; -0,06) p=0,000	9,94 (7,11; 16,53)
Zwiększona amylaza		11 (3,1)	2 (0,6)	5,30 (1,18; 23,73) p=0,029	0,03 (0,01; 0,04) p=0,013	39,78 (22,28; 185,74)
Zwiększona fosfataza alkaliczna we krwi		11 (3,1)	4 (1,2)	2,65 (0,85; 8,24) p=0,092	0,02 (0,00; 0,04) p=0,076	n/d
Zapalenie płuc (pneumonitis)		11 (3,1)	1 (0,3)	10,60 (1,38; 81,64) p=0,023	0,03 (0,01; 0,05) p=0,004	35,64 (21,29; 109,29)
Zaparcia		9 (2,5)	35 (10,2)	0,25 (0,12; 0,51) p<0,001	-0,08 (-0,11; -0,04) p<0,001	12,99 (8,85; 24,43)
Zwiększona kreatynina we krwi		8 (2,3)	20 (5,8)	0,39 (0,17; 0,86) p=0,020	-0,04 (-0,07; -0,01) p=0,016	27,82 (15,33; 149,87)
Astenia		7 (2,0)	25 (7,3)	0,27 (0,12; 0,62) p=0,002	-0,05 (-0,08; -0,02) p=0,001	18,73 (11,83; 44,98)
Zapalenie jamy ustnej		7 (2,0)	12 (3,5)	0,56 (0,22; 1,41) p=0,220	-0,02 (-0,04; 0,01) p=0,215	n/d
Hipoalbuminemia		6 (1,7)	16 (4,7)	0,36 (0,14; 0,91) p=0,031	-0,03 (-0,06; 0,00) p=0,025	33,46 (17,87; 263,75)
Neutropenia	Jakiegokolwiek stopnia	5 (1,4)	61 (17,8)	0,08 (0,03; 0,19) p<0,001	-0,16 (-0,21; -0,12) p<0,001	6,09 (4,84; 8,20)
	Stopnia 3.-5.	2 (0,6)	35 (10,2)	0,06 (0,013; 0,227) p<0,001	-0,10 (-0,13; -0,06) p<0,001	10,34 (7,71; 15,71)

TRAE*		CEMI (N=355)	CHT (N=342)	RR (95%CI) p value	RD (95%CI) p value	NNH/NNT (95%CI)
		n (%)				
Małopłytkowość	Jakiegokolwiek stopnia	5 (1,4)	49 (14,3)	0,10 (0,04; 0,24) p<0,001	-0,13 (-0,17; -0,09) p<0,001	7,74 (5,94; 11,10)
	Stopnia 3.-5.	0 (0)	35 (7,3)	0,02 (0,001; 0,310) p=0,005	-0,10 (-0,13; -0,07) p<0,001	9,77 (7,42; 14,31)
Zapalenie płuc (spowodowane infekcją; pneumonia)		5 (1,4)	12 (3,5)	0,40 (0,14; 1,13) p=0,083	-0,02 (-0,04; 0,00) p=0,074	n/d
Hipomagnezemia		4 (1,1)	20 (5,8)	0,19 (0,07; 0,56) p=0,002	-0,05 (-0,07; -0,02) p=0,001	21,18 (13,44; 49,93)
Neuropatia obwodowa		3 (0,8)	35 (10,2)	0,08 (0,026; 0,266) p<0,001	-0,09 (-0,13; -0,06) p<0,001	10,65 (7,85; 16,56)
Łysienie		2 (0,6)	81 (23,7)	0,02 (0,006; 0,096) p<0,001	-0,23 (-0,28; -0,19) p<0,001	4,33 (3,61; 5,39)
Zmniejszona liczba białych krwinek	Jakiegokolwiek stopnia	2 (0,6)	28 (8,2)	0,07 (0,02; 0,29) p<0,001	-0,08 (-0,11; -0,05) p<0,001	13,12 (9,41; 21,67)
	Stopnia 3.-5.	0 (0)	13 (3,8)	0,04 (0,002; 0,598) p=0,020	-0,04 (-0,06; -0,02) p<0,001	26,31 (16,96; 58,59)
Leukopenia		2 (0,6)	30 (8,8)	0,06 (0,02; 0,27) p<0,001	-0,08 (-0,11; -0,05) p<0,001	12,18 (8,84; 19,57)
Obwodowa neuropatia czuciowa		2 (0,6)	11 (3,2)	0,18 (0,04; 0,78) p=0,023	-0,03 (-0,05; -0,01) p=0,010	37,69 (21,37; 159,38)
Zmniejszona liczba płytek krwi	Jakiegokolwiek stopnia	1 (0,3)	35 (10,2)	0,03 (0,004; 0,200) p<0,001	-0,10 (-0,13; -0,07) p<0,001	10,05 (7,57; 14,94)
	Stopnia 3.-5.	0 (0)	12 (3,5)	0,04 (0,002; 0,652) p=0,024	-0,04 (-0,06; -0,01) p=0,001	28,50 (18,08; 67,21)
Zmniejszona liczba neutrofilii	Jakiegokolwiek stopnia	0 (0)	42 (12,3)	0,01 (0,001; 0,183) p=0,002	-0,12 (-0,16; -0,09) p<0,001	8,14 (6,33; 11,40)
	Stopnia 3.-5.	0 (0)	18 (5,3)	0,03 (0,002; 0,430) p=0,011	-0,05 (-0,08; -0,03) p<0,001	19,00 (13,01; 35,20)

* TRAE jakiegokolwiek stopnia, o ile nie wskazano inaczej

Skróty: CEMI – cemiplimab, CHT – chemioterapia, CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), n/d – nie dotyczy, NNH – liczba pacjentów, których poddanie danej interwencji (np. leczeniu) przez określony czas, wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *numer needed to harm*), NNT – liczba pacjentów, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (ang. *numer needed to treat*), RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*), RR – ryzyko względne (ang. *relative risk*), TRAE – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment related adverse events*)

Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (IRAE, ang. *immune-related adverse events*)

W poniższej tabeli zaprezentowano zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (IRAE) występujące u co najmniej 3% pacjentów w jakiegokolwiek z grup. Szczegółowe dane zawiera AKL wnioskodawcy na str. 76-80, tabela 32.

Zgodnie z wynikami badania EMPOWER-Lung 1 zastosowanie CEMI w porównaniu z CHT wiąże się z IS większym ryzykiem wystąpienia:

- IRAE ogółem ponad 7-krotnie oraz IRAE ogółem stopnia 3-5 ok. 12,5-krotnie
- niedoczynności tarczycy 39,5-krotnie
- oraz nadczynności tarczycy prawie 5-krotnie.

Szczegółowe dane zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 29. Analiza bezpieczeństwa – porównanie bezpośrednie CEMI vs CHT w zakresie zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym

IRAE*	CEMI (N=283)	CHT (N=280)	RR (95%CI) p value	RD (95%CI) p value	NNH/NNT (95%CI)
	n (%)				
IRAE ogółem	62 (17,5)	8 (2,3)	7,47 (3,63; 15,36) p<0,001	0,15 (0,11; 0,19) p=0,000	6,61 (5,16; 9,21)

IRAE*	CEMI (N=283)	CHT (N=280)	RR (95%CI) p value	RD (95%CI) p value	NNH/NNT (95%CI)
	n (%)				
IRAE ogółem stopnia 3-5	13 (3,7)	1 (0,3)	12,52 (1,65; 95,22) p=0,015	0,03 (0,01; 0,05) p=0,001	29,68 (18,50; 74,98)
Niedoczynność tarczycy	20 (5,6)	0 (0)	39,50 (2,40; 650,61) p=0,010	0,06 (0,03; 0,08) p=0,000	17,75 (12,37; 31,44)
Nadczynność tarczycy	15 (4,2)	3 (0,9)	4,82 (1,41; 16,49) p=0,012	0,03 (0,01; 0,06) p=0,005	29,87 (17,66; 96,72)

*IRAE jakiegokolwiek stopnia, o ile nie wskazano inaczej

Skróty: CEMI – cemiplimab, CHT – chemioterapia, CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), IRAE – zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (ang. *immune-related adverse events*), n/d – nie dotyczy, NNH – liczba pacjentów, których poddanie danej interwencji (np. leczeniu) przez określony czas, wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *numer needed to harm*), NNT – liczba pacjentów, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (ang. *numer needed to treat*), RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*), RR – ryzyko względne (ang. *relative risk*)

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE, ang. *treatment-emergent adverse events*)

Zgodnie z wynikami badania EMPOWER-Lung 1 ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych zaistniałych w czasie leczenia ogółem było IS mniejsze w ramieniu CEMI niż CHT o 6%, natomiast zdarzeń niepożądanych zaistniałych w czasie leczenia stopnia 3.-5. o 23%. W zakresie pozostałych punktów końcowych nie odnotowano IS różnic. Szczegółowe wyniki zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 30. Analiza bezpieczeństwa – porównanie bezpośrednio CEMI vs CHT w zakresie zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia

TEAE*	CEMI (N=283)	CHT (N=280)	RR (95%CI) p value	RD (95%CI) p value	NNH/NNT (95%CI)
	n (%)				
TEAE ogółem	313 (88,2)	322 (94,2)	0,94 (0,89; 0,98) p=0,006	-0,06 (-0,10; -0,02) p=0,005	16,71 (9,84; 55,46)
TEAE ogółem stopnia 3.-5.	132 (37,2)	166 (48,5)	0,77 (0,64; 0,91) p=0,003	-0,11 (-0,19; -0,04) p=0,002	8,81 (5,36; 24,68)
Ciężkie** TEAE	100 (28,2)	94 (27,5)	1,02 (0,81; 1,30) p=0,840	0,01 (-0,06; 0,07) p=0,840	n/d
TEAE prowadzące do zgonu	34 (9,6)	31 (9,1)	1,06 (0,66; 1,68) p=0,816	0,01 (-0,04; 0,05) p=0,816	n/d
TEAE prowadzące do przerwania leczenia	23 (6,5)	14 (4,1)	1,58 (0,83; 3,02) p=0,165	0,02 (-0,01; 0,06) p=0,158	n/d

*TEAE jakiegokolwiek stopnia, o ile nie wskazano inaczej

** zgodnie z publikacją Sezer 2021 TEAE określono jako „serious” co wnioskodawca błędnie przetłumaczył jako poważne zdarzenie niepożądane („severe”) zamiast ciężkie („serious”) zdarzenia niepożądane.

Skróty: CEMI – cemiplimab, CHT – chemioterapia, CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), n/d – nie dotyczy, NNH – liczba pacjentów, których poddanie danej interwencji (np. leczeniu) przez określony czas, wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *numer needed to harm*), NNT – liczba pacjentów, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (ang. *numer needed to treat*), RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*), RR – ryzyko względne (ang. *relative risk*), TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*)

4.2.3. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.3.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Analicycy nie zidentyfikowali dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do analizy.

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

Informacje na podstawie ChPL

Podczas stosowania cemiplimabu mogą wystąpić działania niepożądane o podłożu immunologicznym. Większość z nich, w tym ciężkie reakcje, ustąpiło po rozpoczęciu właściwego leczenia lub odstawieniu cemiplimabu.

Działania niepożądane o podłożu immunologicznym występowały u 21% pacjentów leczonych cemiplimabem w badaniach klinicznych i były stopnia 5 (0,3%), stopnia 4 (0,6%), stopnia 3 (5,6%) i stopnia 2 (11,2%). Działania niepożądane o podłożu immunologicznym prowadziły do trwałego odstawienia cemiplimabu u 4,7% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi o podłożu immunologicznym były niedoczynność tarczycy (7,0%), nadczynność tarczycy (3,1%), zapalenie płuc o podłożu immunologicznym (2,7%), zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym (2,4%), zapalenie okrężnicy o podłożu immunologicznym (2,1%) oraz skórne działania niepożądane o podłożu immunologicznym (1,8%). Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 31,2% pacjentów. Działania niepożądane, które prowadziły do trwałego odstawienia cemiplimabu, wystąpiły u 9,1% pacjentów.

W związku z leczeniem cemiplimabem zgłaszano przypadki ciężkich skórnych działań niepożądanych (SCARs), w tym zespołu Stevensa-Johnsona (SJS) i martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (TEN).

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 1/10$) podczas stosowania cemiplimabu są: zakażenia górnych dróg oddechowych, niedokrwistość, zmniejszone łaknienie, kaszel, biegunka, nudności, zaparcia, ból brzucha, wysypka, świąd, bóle mięśniowo-szkieletowe oraz zmęczenie.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące produktu leczniczego Empliciti w formie roztworu do infuzji dożylnych:

- *Po zastosowaniu cemiplimabu obserwowano ciężkie i prowadzące do zgonu działania niepożądane o podłożu immunologicznym. Te reakcje o podłożu immunologicznym mogą dotyczyć różnych układów i narządów. Reakcje o podłożu immunologicznym mogą wystąpić w dowolnym momencie w trakcie leczenia cemiplimabem; mogą również wystąpić po odstawieniu tego leku. (...)W zależności od nasilenia działania niepożądanego należy przerwać stosowanie cemiplimabu lub lek ten należy trwale odstawić.*
U pacjentów przyjmujących cemiplimab występowały takie zdarzenia o podłożu immunologicznym jak: zapalenie płuc, zapalenie okrężnicy, zapalenie wątroby, endokrynopatie, skórne działania niepożądane, zapalenie nerek, zapalenie przysadki mózgowej i inne.
- *U pacjentów otrzymujących cemiplimab obserwowano niewydolność nadnerczy.*
- *U pacjentów otrzymujących cemiplimab obserwowano cukrzycę typu 1 o podłożu immunologicznym, w tym cukrzycową kwasicyę ketonową.*
- *Cemiplimab może spowodować ciężkie lub zagrażające życiu reakcje związane z wlewem dożylnym. (...)W razie wystąpienia łagodnych lub umiarkowanych reakcji związanych z wlewem dożylnym należy przerwać leczenie cemiplimabem lub zwolnić tempo wlewu. W razie wystąpienia ciężkich (stopnia 3) lub zagrażających życiu (stopnia 4) reakcji związanych z wlewem dożylnym należy przerwać wlew i odstawić trwale cemiplimab.*

EMA, FDA, URPL

Na stronie FDA odnaleziono informację dotyczącą bezpieczeństwa stosowania Libtayo z 16 września 2022 r.. W informacji wskazano, iż pojawił się nowy komunikat bezpieczeństwa, iż zastosowanie Libtayo może wiązać się z występowaniem rogowiaaka kolczystokomórkowego (łac. keratoacanthoma). FDA wskazało, iż konieczne są działania nadzorujące.¹²

Na stronie EMA oraz URPL nie odnaleziono żadnych dodatkowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Libtayo, które nie znajdują się w ChPL produktu.

¹² <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2022-potential-signals-serious-risks-new-safety-information-identified-fda-adverse-event>

4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa cemiplimabu (CEMI) w I linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, bez mutacji w genie EGFR i rearanżacji w genach ALK lub ROS1.

Wnioskodawca jako komparator obrał pembrolizumab (PEMB). Do analizy klinicznej włączono jedno randomizowane badanie kliniczne (EMPOWER-Lung 1) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa CEMI w porównaniu z chemioterapią dwulekową opartą na platynie w leczeniu pacjentów z NDRP w IIIB/C lub IV stopniu zaawansowania i z ekspresją PD-L1 w komórkach nowotworowych $\geq 50\%$. Nie odnaleziono natomiast badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną terapię z PEMB. Z tego względu wnioskodawca przeprowadził oddzielne wyszukiwanie dla PEMB. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 randomizowane, kontrolowane badania kliniczne dotyczące porównania skuteczności i bezpieczeństwa PEMB z chemioterapią dwulekową w populacji pacjentów z NDRP w III lub IV stopniu zaawansowania i z ekspresją PD-L1 w komórkach nowotworowych $\geq 50\%$ - KEYNOTE-024 oraz KEYNOTE-042, które posłużyły do przeprowadzenia porównania pośredniego z CEMI metodą Bucher'a.

Zgodnie z wynikami analizy klinicznej nie wykazano IS różnic pomiędzy CEMI a PEMB

oraz w zakresie średniej zmiany ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (GHS/QoL) w 15. tygodniu leczenia (5 cykli leczenia), w zakresie całkowitej odpowiedzi na leczenie, stabilizacji choroby oraz progresji choroby (). Wykazano natomiast IS różnicę na korzyść CEMI vs PEMB w zakresie obiektywnej odpowiedzi na leczenie (**RR=1,43 (95%CI: 1,03; 2,0)**) oraz w zakresie częściowej odpowiedzi na leczenie (**RR=1,57 (95%CI: 1,1; 2,23)**).

W zakresie analizy bezpieczeństwa nie wykazano IS różnic pomiędzy CEMI vs PEMB u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, w I linii leczenia w zakresie poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, a także w zakresie zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym.

Ponadto z uwagi na fakt, iż porównanie CEMI i PEMB było możliwe jedynie dla części punktów końcowych, zdecydowano o zestawieniu wyników analizy bezpieczeństwa dla porównania bezpośredniego CEMI z chemioterapią (CHT) z badania EMPOWER-Lung 1. Zgodnie z wynikami z badania EMPOWER-Lung 1 zastosowanie CEMI w porównaniu z CHT związane było z IS mniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ogółem (**RR=0,65 (95%CI: 0,59; 0,71)**), a także zdarzeń niepożądanych ogółem stopnia 3.-5. (**RR=0,36 (95%CI: 0,27; 0,48)**). Nie wykazano natomiast IS różnic w zakresie występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do zgonu. Ponadto wykazano, że zastosowanie CEMI vs CHT wiązało się IS większym prawdopodobieństwem wystąpienia zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym ogółem (**RR=7,47 (95%CI: 3,63; 15,36)**), stopnia 3.-5. (**RR=12,52 (95%CI: 1,65; 95,22)**), niedoczynności tarczycy (**RR= 38,50 (95%CI: 2,40; 650,61)**) oraz nadczynności tarczycy (**RR=4,82 (95%CI: 1,41; 16,49)**).

Wykazano również, że zastosowanie CEMI w porównaniu z CHT związane jest z IS rzadszym występowaniem takich zdarzeń jak anemia jakiegokolwiek stopnia oraz stopnia 3.-5., zmniejszony apetyt, zmęczenie, nudności, ból stawów, wymioty, zaparcia, zwiększony poziom kreatyniny we krwi, astenia, hipalbuminemia, neutropenia jakiegokolwiek stopnia i stopnia 3.-5., małopłytkowość jakiegokolwiek stopnia i stopnia 3.-5., hipomagnezemia, neuropatia obwodowa, łysienie, zmniejszona liczba białych krwinek jakiegokolwiek stopnia i stopnia 3.-5., leukopenia obwodowa, neuropatia czuciowa, zmniejszona liczba płytek krwi jakiegokolwiek stopnia i stopnia 3.-5. oraz zmniejszona liczba neutrofilów jakiegokolwiek stopnia i stopnia 3.-5. Natomiast w zakresie występowania zwiększonego poziomu amylazy i zapalenia płuc wykazano, że zastosowanie CEMI wiąże się z IS większym prawdopodobieństwem występowania tych zdarzeń w porównaniu z CHT.

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest fakt, iż wyniki analizy pochodzą z analizy – do badań włączano pacjentów niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1 oraz pacjentów w III i IV stopniu zaawansowania choroby, natomiast analizowana populacja obejmuje pacjentów z poziomem ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$ komórek guza.

Badania wtórne

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań wtórnych wnioskodawca do AKL włączył 4 publikacje: He 2022, Siciliano 2022, Zhang 2022 oraz Freemantle 2022 (szczegółowa charakterystyka badań, a także wyniki porównania CEMI vs CHT znajdują się w AKL wnioskodawcy na str. 22-27). Dodatkowo wnioskodawca włączył również metaanalizę sieciową [REDACTED], która została przeprowadzona na zlecenie wnioskodawcy (szczegółowe dane z badania zawiera AKL wnioskodawcy na str. 99-102). [REDACTED]

Celem wszystkich włączonych badań była ocena skuteczności i bezpieczeństwa immunoterapii lub immunoterapii w skojarzeniu z chemioterapią stosowanych w I linii leczenia NDRP. We włączonych do analizy opracowaniach porównania monoterapii cemiplimabem z monoterapią pembrolizumabem oparto o badania EMPOWER-Lung 1, a także KEYNOTE-024 i KEYNOTE-042. W każdym z włączonych badań przeprowadzono metaanalizę sieciową. Jeśli nie wskazano inaczej wyniki analizy statystycznej podane są dla porównania CEMI vs PEMB.

- He 2022

Populacja pacjentów włączonych do analizy obejmowała pacjentów z zaawansowanym NDRP wcześniej nieleczonych z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$. Wyniki metaanalizy sieciowej wykazały brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy CEMI w monoterapii w porównaniu z PEMB w monoterapii w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby. Natomiast wykazano IS większe prawdopodobieństwo wystąpienia ORR w grupie PEMB vs CEMI (dla porównania PEMB vs CEMI: **RR=1,59; (95%CI:1,00; 2,54)**). W zakresie bezpieczeństwa wykazano IS większe prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3.-5. stopnia w grupie CEMI vs PEMB (**RR=2,01 (95%CI: 1,38; 2,95)**).

- Zhang 2022

Populacja pacjentów włączonych do analizy obejmowała pacjentów wcześniej nieleczonych z zaawansowanym NDRP z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$. Metaanaliza sieciowa nie wykazała IS różnic pomiędzy CEMI w monoterapii a PEMB w monoterapii w zakresie następujących punktów końcowych: PFS ogółem, OS ogółem, 1-roczone OS, 2-letnie OS oraz 1-roczone PFS. W publikacji nie odniesiono się do analizy bezpieczeństwa dla porównania CEMI vs PEMB.

- Porównanie z wynikami z analizy klinicznej

Nie wszystkie wyniki z badań wtórnych są zbieżne z wynikami uzyskanymi na drodze porównania pośredniego badań pierwotnych przeprowadzonego w analizie klinicznej wnioskodawcy. W zakresie przeżycia całkowitego i PFS [REDACTED] w badaniach wtórnych nie wykazano IS różnic pomiędzy CEMI a PEMB. W badaniu He 2022 wykazano IS różnicę na korzyść PEMB w zakresie ORR (dla porównania PEMB vs CEMI: **RR=1,59; (95%CI:1,00; 2,54)**). W AKL w zakresie analizy bezpieczeństwa nie wykazano IS różnic pomiędzy CEMI vs PEMB w zakresie poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, a także w zakresie zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym. Natomiast w badaniu He 2022 wykazano, że zastosowanie CEMI wiąże się z IS większym prawdopodobieństwem wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3.-5. stopnia w porównaniu z PEMB (**RR=2,01 (95%CI: 1,38; 2,95)**). W badaniu Zhang 2022, nie odniesiono się do analizy bezpieczeństwa dla porównania CEMI vs PEMB.

Powyższe rozbieżności mogą świadczyć o różnicach metodyki przeprowadzonych porównań pośrednich i potwierdzają konieczność ostrożnej interpretacji wyników pochodzących z tego typu analiz.

Ponadto z uwagi na fakt, iż lek Tecentriq może stanowić potencjalny komparator dla leku Libtayo, poniżej zaprezentowano wyniki analizy weryfikacyjnej Agencji dla leku Tecentriq, który był oceniany [REDACTED] OT.4231.17.2022, BIP AOTMiT 28/2022¹³). Wnioskodawca dla leku Tecentriq przyjął za komparator pembrolizumab.

Z uwagi na fakt, iż nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących lek Tecentriq z lekiem Keytruda, wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie przy użyciu standardowej metody Buchera. W porównaniu pośrednim uwzględniano wyniki z referencyjnych publikacji dla uwzględnionych badań, dla których mediana okresu obserwacji wyniosła: w badaniu IMpower110 15,7 (zakres: 0-35) miesięcy, w badaniu KEYNOTE 024 11,2 (zakres: 6,3-19,7) miesiąca, w badaniu KEYNOTE 042 12,8 miesiąca (IQR: 6,0; 20,0).

¹³ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7693-28-2022-zlc>

Zgodnie z wynikami porównania pośredniego wykazano, że skuteczność atezolizumabu jest zbliżona do skuteczności pembrolizumabu i nie wykazano IS różnic w zakresie przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby, obiektywnego odsetka odpowiedzi, jak również czasu do pogorszenia choroby. Szczegółowe wyniki zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 31. Wyniki porównania pośredniego dla atezolizumabu vs pembrolizumab w zakresie OS, PFS, TTD, ORR, na podstawie badań IMpower110, KEYNOTE 024 oraz KEYNOTE 042

Punkt końcowy	Porównanie pośrednie atezolizumab vs pembrolizumab	
	HR (95% CI)	
Przeżycie całkowite	0,90 (0,60; 1,34)	
Przeżycie wolne od progresji	0,87 (0,62; 1,21)	
Czas do pogorszenia choroby	1,39 (0,77; 2,53)	
Obiektywny odsetek odpowiedzi	0,99 (0,64; 1,53)	

Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują, że zastosowanie atezolizumabu w porównaniu z pembrolizumabem wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w stopniu nasilenia ≥ 3 , mniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, a także mniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z układem odpornościowym ogółem. Szczegóły zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 32. Wyniki porównania pośredniego dla atezolizumabu vs pembrolizumab w zakresie bezpieczeństwa, na podstawie badań IMpower110, KEYNOTE 024 oraz KEYNOTE 042

Punkt końcowy	Porównanie pośrednie atezolizumab vs pembrolizumab	
	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	0,96 (0,77; 1,20)	0,02 (-0,17; 0,14)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w stopniu nasilenia ≥ 3	0,64 (0,42; 0,98)	-0,08 (-0,16; 0,01)
Ciężkie (serious) zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	0,55 (0,29; 1,03)	-0,08 (-0,19; 0,03)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	0,31 (0,18; 0,53)	-0,15 (-0,22; -0,09) NNT = 7 (5; 12)
Zdarzenia niepożądane związane z układem odpornościowym ogółem	0,59 (0,39; 0,88)	0,06 (-0,03; 0,14)
Zdarzenia niepożądane związane z układem odpornościowym w stopniu nasilenia ≥ 3	0,82 (0,24; 2,82)	-0,01 (-0,05; 0,04)

W zakresie oceny pojedynczych zdarzeń niepożądanych związanych z układem odpornościowym, w żadnym z przeprowadzonych porównań nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy atezolizumabem a pembrolizumabem dla parametru RR (szczegóły znajdują się w AWA OT.4231.17.2022, na str. 44, tabela 30).

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy jest ocena ekonomiczna stosowania cemiplimabu (Libtayo) w I linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca [REDACTED] z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, bez mutacji w genie EGFR i rearanżacji w genach ALK lub ROS1 w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”.

Technika analityczna

Przeprowadzono [REDACTED].

Porównywane interwencje

Interwencją ocenianą jest lek Libtayo (cemiplimab), natomiast jako komparator wybrano lek Keytruda (pembrolizumab), [REDACTED]

Perspektywa

Z uwagi na wnioskowaną kategorię refundacyjną tj. program lekowy i wynikający z niej brak dopłat świadczeniobiorców, analizy przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego.

Horizont czasowy

Analizę przeprowadzono w [REDACTED]

Model

Model [REDACTED] został dostarczony w postaci arkusza MS Excel.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Uwzględnione koszty

Uwzględniono jedynie bezpośrednio koszty medyczne: koszty nabycia leków i koszty ich podania oraz koszty monitorowania i diagnostyki. Z uwagi na fakt, iż nie wykazano różnic w zakresie bezpieczeństwa pomiędzy analizowanymi technologiami wnioskodawca odstąpił od szacowania kosztów zdarzeń niepożądanych.

- Koszty wnioskowanego leku

Ceny leku Libtayo w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS (na podstawie obwieszczenia MZ) zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 33. Wnioskowana cena leku Libtayo z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS

Prezentacja leku	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	WDŚ [PLN]
Z RSS					
Libtayo fiol. 350 mg					
Bez RSS (na podstawie obwieszczenia MZ)					
Libtayo fiol. 350 mg	21 300,00	23 004,00	24 154,20	24 154,20	24 154,20

Skróty: CHB – cena hurtowa brutto, CZN – cena zbytu netto, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, WLF – wysokość limitu finansowania, UCZ – urzędowa cena zbytu netto

- Koszty komparatora

Pembrolizumab jest objęty refundacją w ramach dwóch programów lekowych: B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca” oraz B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych”. Wnioskodawca zidentyfikował dwa źródła obejmujące koszt pembrolizumabu: na podstawie danych NFZ z 2022 r. (Uchwała Rady NFZ nr 3/2022/IV¹⁴ oraz raport refundacyjny za rok 2021 z dn. 23.02.2022 r.¹⁵) oraz obwieszczenia MZ z 2022 r. (z dnia 20 kwietnia 2022 r.). Dane z uchwały Rady NFZ dot. IV kwartału 2021 r, obejmowały informację o liczbie zrefundowanych mg pembrolizumabu w ramach programu lekowego B.6 i B.59 w 2021 r, (NFZ 2021a), natomiast dane z komunikatu NFZ obejmowały informację o kwocie refundacji leku Keytruda w 2021 r. Z uwagi na fakt, iż oszacowania kosztów pembrolizumabu na podstawie danych NFZ są niższe niż na podstawie obwieszczenia MZ, w analizie wnioskodawca do oszacowań przyjął koszt na podstawie danych NFZ. Szczegółowe dane kosztowe zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 34. Cena leku Keytruda uwzględniona w modelu

Prezentacja leku	Kwota refundacji [PLN]	Liczba rozliczonych jednostek	Koszt jednej jednostki za 1 mg [PLN]
Keytruda (pembrolizumab)	285 304 690,13	4 113 608,28	69,36

- Koszty leczenia w programie lekowym

Z uwagi na fakt, iż koszt kwalifikacji do programu lekowego jest taki sam dla obu leków, wnioskodawca odstąpił od uwzględnienia tego kosztu w analizie.

Oba leki podawane są we wlewie dożylnym, co w analizie uwzględniono jako koszt porady ambulatoryjnej. W analizie uwzględniono podanie leku Libtayo co 3 tygodnie (zgodnie z ChPL), natomiast leku Keytruda co 6 tygodni (podejście konserwatywne, zgodnie z ChPL). Koszt świadczeń związanych z realizacją programu lekowego przyjęto na podstawie Zarządzenia NFZ (Zarządzenie 71/2022/DGL). Szczegółowe dane zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 35. Koszty świadczeń związanych z realizacją programu lekowego

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa*	Koszt [PLN]
5.08.07.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	108,16
5.08.08.0000011	Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ryczałt roczny)	3 927,00	3 927,00

* 1 punkt to 1 PLN

Dyskontowanie

¹⁴ <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-32022iv,6592.html>

¹⁵ <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8147.html>

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

W poniższej tabeli zestawiono wyniki

Tabela 36. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ

5.2.2. Wyniki analizy progowej

§ 5 ust.4 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych)

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

dłuższy czas leczenia –

krótszy czas leczenia

zmiana schematu dawkowania pembrolizymabu –

Analiza podstawowa		I		I
Zwiększony horyzont				
Zmniejszony horyzont				
zmiana częstości porad w programie lekowym (dot. pembrolizumabu)				

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 38. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Zdaniem analityków Agencji wybór komparatorów przez wnioskodawcę należy uznać za zasadny. Powyższe podejście znajduje potwierdzenie w opiniach ekspertów ankietowanych przez Agencję (szczegółowe informacje zawarto w rozdziale 3.6 niniejszej AWA).
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?		
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	W analizach przedstawiono oszacowania z perspektywy płatnika publicznego. Biorąc pod uwagę, iż wnioskowany produkt miałby być dostępny w ramach programu lekowego wyniki w perspektywie wspólnej są tożsame z wynikami uzyskanymi w perspektywie płatnika publicznego.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?		
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia, który został przeprowadzony w sposób prawidłowy.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	Nd	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca nie przedstawił ograniczeń modelu.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

- Ograniczeniem analizy jest brak danych odnośnie czasu leczenia pembrolizumabem w PL. Takie dane do chwili obecnej nie zostały opublikowane.

Z uwagi na wpływ czasu leczenia na koszty terapii parametr ten był przedmiotem analizy wrażliwości. Zmiana założeń nie zmieniła wniosków z analizy.

Komentarz do ograniczeń wnioskodawcy

Nie jest pewne czy w praktyce klinicznej porównywane terapie Należy zaznaczyć, że w analizie ekonomicznej Kuznik 2021 włączonej w ramach walidacji konwergencji przyjęto stosowania analizowanych terapii. Szczegółowe informacje zawarto w rozdziale 5.3.3.

Komentarz analityków Agencji

Jednym z ograniczeń analizy ekonomicznej jest fakt, iż analiza ta została przeprowadzona w oparciu o wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej. W ramach przeprowadzonego porównania pośredniego, była możliwość porównania jedynie części punktów końcowych,

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Walidację wewnętrzną wnioskodawca przeprowadził poprzez wprowadzenie wartości zerowych dla kosztów interwencji i komparator, a także sprawdzono wyniki przy zmianie parametrów na wartości graniczne.

Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca wskazał, że walidacja zewnętrzna nie została przeprowadzona, ze względu na uproszczony charakter analizy.

Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie analiz ekonomicznych zawierających porównanie cemiplimabu z pembrolizumabem w populacji z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Wnioskodawca odnalazł jedną publikację Kuznik 2021 obejmującą analizę kosztów użyteczności cemiplimabu w porównaniu z chemioterapią oraz w porównaniu z pembrolizumabem. Skuteczność określono na podstawie wyników porównania pośredniego. Zgodnie z oszacowaniami z publikacji Kuznik 2021, miesięczny koszt stosowania cemiplimabu był niższy niż miesięczny koszt stosowania pembrolizumabu (odpowiednio \$13 181 vs \$14 296 tj. 61 818,89 PLN¹⁶ vs 67 048,24 PLN). Ponadto wykazano efektywność kosztową cemiplimabu (ICUR=\$68 000/QALY tj. 318 920,00 PLN/QALY), przy progu efektywności kosztowej wynoszącej \$100 000/QALY (tj. 469 000 PLN/ QALY).

Warto wskazać, że w analizie łączny koszt stosowania cemiplimabu był wyższy niż koszty stosowania pembrolizumabu z uwagi na dłuższy czas stosowania cemiplimabu. W analizie przyjęto, że cemiplimab będzie stosowany do progresji (tj. czas spędzony w stanie przed progresją), podczas gdy pembrolizumab 2 lata. Przyjęto dożywno horyzont czasowy (30 lat).

¹⁶ Oszacowano uwzględniając średni kurs dolara na podstawie danych NBP na dzień 08.11.2022 r. (\$1=4,69PLN)

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała konieczności przeprowadzenia oszacowań własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wnioskodawcy była ocena opłacalności stosowania cemiplimabu (Libtayo) w I linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, bez mutacji w genie EGFR i rearanżacji w genach ALK lub ROS1 w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”. Wnioskodawca przeprowadził

Ponadto z uwagi na fakt, iż lek Tecentriq może stanowić potencjalny komparator dla leku Libtayo, poniżej zaprezentowano wyniki analizy weryfikacyjnej Agencji dla leku Tecentriq, w zakresie analizy ekonomicznej (AWA OT.4231.17.2022) dla porównania atezolizumab vs pembrolizumab.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono techniką minimalizacji kosztów w horyzoncie dożywnym tj. 20 lat. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy dla leku Tecentriq (atezolizumab) zastosowanie atezolizumabu w miejscu pembrolizumabu

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) było oszacowanie wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Libtayo (cemiplimab) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca w [REDAKTOWANE] z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, bez mutacji w genie EGFR i rearanżacji w genach ALK lub ROS1.

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego – Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym (lata 2023 i 2024).

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz „istniejący”

W scenariuszu istniejącym [REDAKTOWANE]

Scenariusz „nowy”

W scenariuszu nowym założono finansowanie cemiplimabu (Libtayo) w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”.

Warianty analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z wariantu podstawowego, wariantów skrajnych dla wariantów populacyjnych (minimalnego i maksymalnego) oraz z jednokierunkowej analizy wrażliwości. W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia w odniesieniu do niepewności kluczowych parametrów i założeń analizy.

Instrument podziału ryzyka

Grupa limitowa

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań dla produktu leczniczego Libtayo w ramach istniejącej grupy limitowej 1231.0, Cemiplimab.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową rozpatrywaną w ramach niniejszej analizy stanowią chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca leczeni w pierwszej linii (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu [REDAKTOWANE]) z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ oraz potwierdzonym brakiem mutacji EGFR oraz rearanżacji genów ALK i ROS1.

Prognozę liczby chorych z rakiem płuca określono z zastosowaniem danych z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) za lata 2010-2018, na podstawie których wyznaczono trend liniowy, a następnie prognozowano liczbę pacjentów na lata 2019-2024. Tym samym przyjęto, że w 1. roku refundacji liczba nowych chorych z rakiem płuca

wyniesie 22 369 natomiast w 2. roku 22 411. Kolejno na podstawie raportu KRN 2019 tj.: „Raport dotyczący stopni zaawansowania, leczenia oraz przeżyć chorych na raka płuca zgłoszonych do KRN w latach 2014-2016. Wersja 2” zaczerpnięto dane dotyczące odsetka pacjentów z NDRP na poziomie 83% oraz odsetka pacjentów [redacted] na poziomie 50,2%.

Częstość testowania w kierunku mutacji EGFR i rearanżacji genów ALK i ROS1 przyjęto na poziomie 83% zgodnie z wnioskiem refundacyjnym dla pembrolizumabu (BIA Keytruda 2019 – BIP AOTMiT 131/2019), natomiast częstość występowania mutacji EGFR i rearanżacji genów ALK i ROS1 przyjęto na poziomie 85,4% na podstawie wniosku refundacyjnego Opdivo i Yervoy (BIP AOTMiT 39/2021).

Na podstawie danych literaturowych (Dietel 2019) oraz wcześniejszych wniosków refundacyjnych ocenianych w AOTMiT dot. analogicznego wskazania [redacted] założono, że nie wszyscy pacjenci z rakiem płuca są testowani w kierunku ekspresji PD-L1 lub są testowani, ale wynik testu nie pozwala na określenie stopnia ekspresji PD-L1. Dlatego częstość testowania w kierunku ekspresji PD-L1 wnioskodawca przyjął na poziomie 83% zgodnie z wnioskiem refundacyjnym dla pembrolizumabu (BIA Keytruda 2019 – BIP AOTMiT 131/2019). Częstość występowania ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$ określono na podstawie badania EXPRESS (Dietel 2019) na poziomie 26,6%.

Zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego do leczenia cemiplimabem będą kwalifikowani pacjenci ze stopniem sprawności [redacted] według skali ECOG. [redacted]

Udział w rynku

Oszacowania dot. wielkości populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją przeprowadzono w oparciu [redacted]

Koszty

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszty leków;
- koszty podania leków;
- koszty monitorowania leczenia i diagnostyki.]

Poniżej zaprezentowano koszty terapii cemiplimabem i pembrolizumabem w okresie trwania terapii.

Tabela 39 Koszt terapii w przeliczeniu na jednego pacjenta

Substancja czynna	Czas terapii [mies.]	Koszt terapii [PLN]	Koszt roczny [PLN]
Cemiplimab	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pembrolizumab		[redacted]	[redacted]

Szczegółowe dane kosztowe przedstawiono w rozdziale 5.1.2 analizy ekonomicznej niniejszej AWA.

Dawkowanie

Dawkowanie leków określono na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych leków Libtayo i Keytruda. Zgodnie z ChPL Libtayo założono, że cemiplimab podawany będzie w dawce 350 mg co 3 tygodnie, natomiast lek Keytruda będzie podawany raz na 6 tygodni w dawce 400 mg (założenie konserwatywne na podstawie ChPL Keytruda).

Inne założenia

Wnioskodawca założył stopniowe wejście pacjentów do programu w danym roku.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Prognozowana łączna liczba chorych stosujących terapię cemiplimabem w wariantcie prawdopodobnym scenariusza nowego wynosi [redacted] pacjentów w 1. roku i [redacted] pacjentów w 2. roku analizy.

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min – max)	II rok (min – max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[redacted] [redacted]	[redacted] [redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[redacted]	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[redacted] [redacted]	[redacted] [redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy dla wariantu podstawowego, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Libtayo w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” nastąpi [redacted] płatnika publicznego o ok. [redacted] w 1. roku refundacji i [redacted] w 2. roku refundacji w wariantcie z uwzględnieniem RSS. W przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Libtayo w ramach programu lekowego B.6 w wariantcie bez RSS nastąpi [redacted] płatnika publicznego o ok. [redacted] w 1. roku refundacji i [redacted] w 2. roku refundacji.

Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy w perspektywie płatnika publicznego (NFZ)

[redacted]	[redacted]		[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 42. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Wnioskodawca przedstawił oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadzone z wykorzystaniem danych epidemiologicznych (dane KRN) oraz danych pochodzących z wniosków refundacyjnych ocenianych w AOTMiT [redacted]. Wątpliwości analityków Agencji odnośnie do szacowania populacji przez wnioskodawcę zostały szerzej omówione w rozdziale 6.3.1 niniejszej AWA.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wyniki przedstawiono w 2-letnim horyzoncie czasowym, co jest zgodne z Wytocznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań. Wnioskodawca wskazał, iż obrany horyzont czasowy będzie wystarczający do ustalenia równowagi na rynku.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Koszty leków oraz koszty świadczeń specjalistycznych związanych z wykonaniem programu lekowego uwzględnione w analizie zostały przyjęte zgodnie ze stanem na dzień złożenia wniosku.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały oszacowane na podstawie [redacted]. Eksperti ankietowani przez Agencję: prof. Maciej Krzakowski, dr. Emilia Filipczyk-Cisarż oraz dr n. med. Wiesław Bał oszacowali, że lek Libtayo przejmie od. ok. 10% do 35% rynku pembrolizumabu. Należy zwrócić uwagę na niepewność danych dotyczących procentowego przejścia rynku przez produkt leczniczy Libtayo w scenariuszu nowym. W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne wartości przyjęte przez [redacted].
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	We wszystkich analizach wnioskodawcy jako komparator obrano pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda).
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	Nd	Produkt leczniczy Libtayo nie jest obecnie refundowany w populacji pacjentów z rakiem płuca. Przyjęto, że [redacted].
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	[redacted] Zadeklarowana liczba opakowań leku we wnioskach jest wystarczająca na pokrycie prognozowanego zapotrzebowania.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Przyjęty w analizie wnioskodawcy poziom odpłatności – bezpłatnie w ramach programu lekowego, spełnia kryteria o których mowa w art. 14 ustawy o refundacji. Komentarz do przyjętego poziomu odpłatności przedstawiono w rozdziale 3.1.2.3 niniejszej AWA.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Komentarz do uzasadnienia refundacji leku w ramach istniejącej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej przedstawiono w rozdziale 3.1.2.3 niniejszej AWA.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach AWB przedstawiono wariant minimalny i maksymalny oszacowań populacyjnych, a także przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości dla parametrów, które w największym stopniu, zdaniem wnioskodawcy, wpływają na wyniki analizy oraz cechujących się największą niepewnością.

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

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AWB według wnioskodawcy (rozdz. 4 AWB wnioskodawcy):

- (...) Ograniczeniem analizy jest nieoptymalny zasób danych epidemiologicznych na wybranych etapach szacowania populacji docelowej. Kroki takie jak oszacowanie liczby zachorowań na raka płuca w Polsce czy odsetek pacjentów z typem morfologicznym – niedrobnokomórkowy rak płuca były oparte na danych z Krajowego Rejestru Nowotworów, co gwarantuje najwyższą jakość i adekwatność danych. Jednocześnie parametry takie jak częstość braku mutacji EGFR oraz rearanżacji genów ALK i ROS1 czy [redacted] pochodziły z przeglądu piśmiennictwa, głównie światowego, co wiąże się z ryzykiem mniejszej adekwatności danych względem populacji pacjentów z Polski. Parametrami cechującymi się niepewnością w oszacowaniu populacji docelowej są częstość testowania w kierunku mutacji EGFR/ALK/ROS1 oraz częstość testowania w kierunku ekspresji PD-L1. Nie odnaleziono specyficznych danych polskich względem tych parametrów, a dane światowe mogą nie odzwierciedlać specyfiki systemu ochrony zdrowia w Polsce. Finalnie zdecydowano się na przyjęcie założeń, które pochodziły z ostatnio ocenianych analiz wpływu na budżet dla I linii immunoterapii raka płuca (BIA Opdivo 2021 (039/2021), BIA Keytruda SCC 2019 (275/2019), BIA Keytruda NP 2019 131/2019). Założenia te były spójne w wymienionych analizach i nie wniesiono do nich zastrzeżeń w analizach weryfikacyjnych (AWA). W celu zaadresowania niepewności ww. założeń zostały one przetestowane w ramach analizy scenariuszowej (scenariusz minimalny oraz maksymalny), jak też w ramach analizy wrażliwości.

Komentarz Agencji:

Zdaniem analityków Agencji, oszacowania liczebności populacji wiążą się z pewną niepewnością. Analitycy Agencji w celu weryfikacji oszacowań wnioskodawcy wystąpili o opinie eksperckie i poddali analizie dane NFZ.

Oszacowana na podstawie opinii eksperckich liczba pacjentów, która mogłaby stosować wnioskowaną technologię po objęciu jej refundacją waha się w zakresie od 75 do 1 000 pacjentów. W kwestii przejścia rynku przez lek Libtayo eksperci wskazują, że cemiplimab będzie przejmować rynek od pembrolizumabu w zakresie od 10% do 35%. Należy zauważyć, iż dane przekazane przez ankietowanych ekspertów nie są spójne.

Według danych NFZ w 2021 r. pembrolizumab został zrefundowany u 2 335 pacjentów. Należy jednak zwrócić uwagę, że pembrolizumab refundowany jest w ramach programu B.6 w 3 wskazaniach: w monoterapii w raku płaskonabłonkowym i niepłaskonabłonkowym oraz z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, w skojarzeniu z pemetreksesem i pochodną platyny w raku niepłaskonabłonkowym oraz z ekspresją PD L1 $< 50\%$ oraz w skojarzeniu z paklitaksemem i karboplatiną w raku płaskonabłonkowym oraz z ekspresją PD-L1 $< 50\%$. Tym samym weryfikacja oszacowań liczebności populacji docelowej wskazanej przez wnioskodawcę jest utrudniona.

Wnioskodawca dokonał oszacowań wymagających wielu dodatkowych założeń i zawężeń. Zastosowanie tak dużej liczby parametrów ograniczających populację na podstawie różnych źródeł może wpływać na obniżenie wiarygodności oszacowań. Natomiast z uwagi na złożoność wskazania, w którym lek Libtayo miałby być refundowany, brak jest możliwości jednoznacznego potwierdzenia prawidłowości oszacowań populacji przyjętych w analizie wnioskodawcy.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił wariant minimalny oraz maksymalny analizy, w ramach których testowano wpływ wielkości oszacowanej populacji na wydatki płatnika związane z refundacją leku Libtayo.

Ponadto wnioskodawca w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przeprowadził oszacowania przy przyjęciu alternatywnych założeń dla parametrów:

- przyjęcie częstości badania ekspresji PD-L1 na poziomie 100% – konserwatywne założenie o testowaniu wszystkich pacjentów (100%) w kierunku ekspresji PD-L1;

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 43 Wyniki analizy wpływu na budżet: analiza wrażliwości wnioskodawcy – oszacowania z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), zmiana kosztów inkrementalnych

[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]			
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]								
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]								
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu wskazała na niepewność związaną z oszacowaniem liczebności populacji.

Niemniej biorąc pod uwagę brak wiarygodnych i jednoznacznych danych umożliwiających oszacowanie populacji docelowej, odstąpiono od obliczeń własnych w tym zakresie.

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że podjęcie pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego Libtayo w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” wiąże się

W opinii analityków Agencji ograniczenia analizy wynikają z niepewności dotyczących oszacowania liczebności populacji docelowej oraz kształtowania się udziałów w rynku wnioskowanej technologii.

Prognozowana łączna liczba chorych stosujących terapię cemiplimabem w wariantach prawdopodobnym scenariusza nowego wynosi [redacted] pacjentów w 1. roku i [redacted] pacjentów w 2. roku analizy.

Ponadto z uwagi na fakt, iż lek Tecentriq może stanowić potencjalny komparator dla leku Libtayo, poniżej zaprezentowano wyniki analizy weryfikacyjnej Agencji dla leku Tecentriq w zakresie analizy wpływu na budżet (AWA OT.4231.17.2022) dla porównania atezolizumab vs pembrolizumab.

W AWA Tecentriq wnioskodawca [redacted]



7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Nie dotyczy.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi ekspertów klinicznych:

Prof. Krzakowski w swojej opinii wskazał, że wszystkie kryteria wymienione w programie B6 powinny być identyczne dla tych z programu obejmującego [redacted]. Natomiast dr Bał wskazał, iż w zapisach dotyczących badań do kwalifikacji, powinien znaleźć się następujący punkt: *Potwierdzenie obecności odpowiednich czynników molekularnych (stan genów EGFR oraz ALK lub ROS1) oraz immunohistochemicznych (stopień ekspresji PDL1) zgodnie z kryteriami kwalifikowania chorych (u chorych na niepłaskonabłonkowego raka płuca w pierwszej kolejności należy wykonać badanie w kierunku mutacji w genie EGFR, co uzasadniają wytyczne postępowania diagnostycznego).*

Ponadto dr. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej wskazała, że *za mało jest danych oceniających bezpieczeństwo u chorych w wieku > 75 roku życia, a więc w tej grupie wiekowej kwalifikacja do w/w terapii (przyp. analityka: do terapii cemiplimabem) nie powinna być zalecana, nie ma w/w sugestii w CHPL, jeśli chodzi o pembrolizumab.*

Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do zaproponowanego programu lekowego.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu: Libtato w monoterapii w I linii leczenia dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowego raka płuca z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ komórek guza, bez EGFR, abberacji ALK lub ROS1 przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 28.10.2022 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Libtayo, cemiplimab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji (SMC 2022, PBAC 2022, CADTH 2022, HAS 2021, ZIN 2021, oraz G-BA 2022) i jeden raport HTA (IQWiG 2021). Wśród rekomendacji znalazła się jedna negatywna opinia (SMC 2022) oraz 5 pozytywnych (PBAC 2022, HAS 2021, G-BA 2021, w tym dwie warunkowo pozytywne: CADTH 2022, Zin 2021). Wśród odnalezionych wytycznych 5 obejmowało ocenę leku u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub zaawansowanym NDRP z ekspresją PD-L1 w $\geq 50\%$ komórek nowotworowych bez mutacji genu EGFR, rearanżacji genu ALK lub genu ROS1, w I linii leczenia (SMC 2022, CADTH 2022, HAS 2021, ZIN 2021, G-BA 2021), i tylko jedna rekomendacja obejmowała pacjentów z zaawansowanym (stopień IV) NDRP (PBAC 2021). W wytycznych wskazuje się, że wyniki porównania pośredniego nie wskazują na dodatkową korzyść związaną z zastosowaniem cemiplimabu w porównaniu z pembrolizumabem i z tego względu w rekomendacjach pozytywnych warunkowo (CADTH 2022, ZIN 2021) podkreśla się konieczność negocjowania ceny cemiplimabu tak, aby koszt stosowania cemiplimabu nie przekraczał kosztu zastosowania pembrolizumabu. Należy wskazać, iż szkocka negatywna rekomendacja została wydana z powodu niezłożenia wniosku przez firmę.

Dodatkowo na stronie AWMSG odnaleziono informację z 2021 r., iż produkt leczniczy Libtayo nie był oceniany przez Agencję ze względu na toczący się proces w NICE.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 44. Rekomendacje refundacyjne dla leku Libtayo (cemiplimab)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
SMC 2022 (Szkocja)	Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stopniu miejscowo zaawansowanym (niekwalifikujący się do radykalnej chemioradioterapii) lub w stopniu zaawansowanym z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ komórek guza), bez EGFR, abberacji ALK lub ROS1 w monoterapii w I linii leczenia.	Rekomendacja negatywna Podmiot odpowiedzialny nie złożył wniosku do SMC dot. leku Libtayo w analizowanym wskazaniu i z tego względu komisja nie rekomenduje stosowania leku Libtayo w ramach NHS Scotland.
PBAC 2022 (Australia)	Pacjenci z NSCLC w stadium IV przerzutowym z ekspresją PD-L1 w $\geq 50\%$ komórek nowotworowych bez mutacji genu EGFR, rearanżacji genu ALK lub genu ROS1, w I linii leczenia.	Rekomendacja pozytywna PBAC zalecił umieszczenie cemiplimabu na liście Section 100 (<i>Efficient Funding of Chemotherapy</i>) Authority Required (<i>Streamlined</i>) w leczeniu wcześniej nieleczzonego przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC) u pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$. PBAC wskazał, że nie zaraportowano niezaspokojonej potrzeby klinicznej związanej z brakiem refundacji cemiplimabu, gdyż obecnie istnieje szereg innych chemioterapii objętych refundacją w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca w IV stopniu zaawansowania. Niemniej PBAC wziął pod uwagę komentarze konsumentów wskazujące na dodatkową wartość związaną

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		z poszerzeniem dostępnych opcji leczenia. W rekomendacji wskazano również, że opłacalność cemiplimabu byłaby akceptowalna, gdyby jego koszty były zminimalizowane w porównaniu z pembrolizumabem.
CADTH 2022 (Kanada)	Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stopniu miejscowo zaawansowanym (niekwalifikujący się do radykalnej chemioradioterapii lub resekcji chirurgicznej) lub w stopniu zaawansowanym z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ komórek guza), bez EGFR, abberacji ALK lub ROS1 w monoterapii w I linii leczenia.	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowo</p> <p>CADTH rekomenduje finansowanie leku Libtayo jeśli spełnione zostaną następujące warunki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie cemiplimabem będzie refundowane jedynie u dorosłych pacjentów wcześniej nieleczonych w stopniu IV niedrobnokomórkowego raka płuca lub w stopniu IIIB lub IIIC nie kwalifikujących się do terapii leczniczej, z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ i w dobrym stanie sprawności. • Pacjenci powinni mieć potwierdzony brak ekspresji EGFR, abberacji ALK lub ROS1, brak przeciwwskazań do stosowania immunoterapii, brak niekontrolowanych i objawowych przerzutów do OUN. • Refundacja cemiplimabu powinna być kontynuowana u pacjentów, którzy wykazują ciągłość odpowiedzi na leczenie zdefiniowaną jako brak progresji choroby. Decyzja o kontynuacji refundacji powinna być oparta o kliniczną i radiograficzną ocenę powtarzaną co 3-4 miesiące. • Leczenie cemiplimabem powinno być refundowane przez maksymalnie 108 tygodni (ze względu na fakt, że nie ma dowodów dowodzących korzyści ze stosowania CEMI w okresie dłuższym niż 108 tygodni.). • Leczenie powinno być przepisywane przez klinycystów z doświadczeniem w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca. Leczenie powinno być nadzorowane i prowadzone w specjalistycznych ambulatoryjnych ośrodkach onkologicznych posiadających doświadczenie w prowadzeniu terapii systemowej i postępowaniu w przypadku wystąpienia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym. • Cena cemiplimabu powinna być negocjowana tak, aby koszt programu lekowego z zastosowaniem cemiplimabu nie przekraczał kosztu leczenia pembrolizumabem. • Przy wnioskowanej cenie należy wziąć pod uwagę niepewność związaną z oszacowaniami wpływu na budżet (m.in. niepewna liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia, zawyżony koszt leku Keytruda).
HAS 2021 (Francja)	Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stopniu miejscowo zaawansowanym (niekwalifikujący się do radykalnej chemioradioterapii) lub w stopniu zaawansowanym z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ komórek guza), bez EGFR, abberacji ALK lub ROS1 w monoterapii w I linii	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Libtayo prawdopodobnie nie będzie miał dodatkowego wpływu na zdrowie publiczne, jednak biorąc pod uwagę wszystkie aspekty, Komitet uważa, że rzeczywista korzyść ze stosowania Libtayo jest znacząca we wnioskowanym wskazaniu, dlatego Komitet zaleca wpisanie na listę leków dopuszczonych do stosowania szpitalnego.</p> <p>Komisja wskazuje, iż brak jest rozstrzygających danych, aby pozycjonować cemiplimab w stosunku do obecnego standardu leczenia, czyli pembrolizumabu w monoterapii (przy PD-L1 $\geq 50\%$). Stąd przy obecnym stanie danych rola cemiplimabu w porównaniu z pembrolizumabem nie jest znana.</p>
ZIN 2021 (Holandia)	Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stopniu miejscowo zaawansowanym (niekwalifikujący się do radykalnej chemioradioterapii) lub w stopniu zaawansowanym z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ komórek guza), bez EGFR, abberacji ALK lub ROS1 w monoterapii w I linii	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowo</p> <p>ZIN wskazuje, że cemiplimab jest skuteczny w analizowanym wskazaniu, a efekt leczenia jest porównywalny z pembrolizumabem. ZIN podkreśla, że zastosowanie cemiplimabu wiąże się z dodatkowymi kosztami, dlatego cemiplimab jest rekomendowany pod warunkiem wynegocjowania niższej ceny.</p>
G-BA 2022 (Niemcy)	Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stopniu miejscowo zaawansowanym (niekwalifikujący się do radykalnej chemioradioterapii) lub w stopniu zaawansowanym z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ komórek guza), bez EGFR, abberacji ALK lub ROS1 w monoterapii w I linii	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>W rekomendacji wskazano, że nie udowodniono dodatkowej korzyści ze stosowania cemiplimabu w porównaniu z pembrolizumabem.</p> <p>Leczenie cemiplimabem mogą rozpoczynać i monitorować wyłącznie specjaliści chorób wewnętrznych, hematologii i onkologii, którzy mają doświadczenie w leczeniu dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, jak również specjaliści chorób wewnętrznych i pulmonologii i inni lekarze z grup specjalistycznych uczestniczący w Porozumieniu Onkologicznym. Pacjentów należy kwalifikować do leczenia cemiplimabem w monoterapii na podstawie ekspresji guza PD-L1 potwierdzonej walidowanym testem.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		W rekomendacji wskazano, że szacunkowa wielkość populacji wyniesie 4310-5110 pacjentów, natomiast szacunkowy, roczny koszt terapii wyniósł 46 660,27€.
IQWiG 2021 (Niemcy)	Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stopniu miejscowo zaawansowanym (niekwalifikujący się do radykalnej chemioterapii) lub w stopniu zaawansowanym z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ komórek guza), bez EGFR, abberacji ALK lub ROS1 w monoterapii w I linii	Nie udowodniono dodatkowej korzyści ze stosowania cemiplimabu w porównaniu z pembrolizumabem

Skróty: ALK –gen kinazy chłoniaka anaplastycznego (ang. *acute lymphoma kinase*), AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group, CADTH – Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health, EGFR – EGFR - receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*), G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss, HAS – Haute Autorité de Santé, IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, NHS – National Health Service, PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PD-L1 – ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death ligand-1*), ROS-1 – protoonkogenna kinaza tyrozynowa (ang. *protooncogene tyrosine-protein kinase*), SMC – Scottish Medicines Consortium, ZIN – Zorginstituut Nederland

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 05.09.2022 r., znak PLR.4500.1376.2022.13.MGA (data wpływu do AOTMiT 05.09.2022 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Libtayo (cemiplimab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 350 mg, 1 fiol., GTIN: 05909991408329 w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego.

Problem zdrowotny

Terminem raka płuca (ICD-10: C34) określa się raka tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) i mięszu płucnego (pęcherzyków płucnych). Do powstania nowotworu dochodzi na skutek przemiany komórek prawidłowego nabłonka oddechowego w wyniku zaburzeń (w większości mutacji) genów ważnych dla wzrostu komórki i jej podziałów. Zaburzenia te powstają najczęściej na skutek działania czynników rakotwórczych.

Podział pierwotnych nowotworów płuca ze względu na postaci morfologiczne, cechy biologiczne, przebieg kliniczny i sposoby leczenia dzieli się na: niedrobnokomórkowe raki płuca (NDRP), drobnokomórkowego raka płuca i rzadkie nowotwory płuca. Wśród niedrobnokomórkowych raków płuca wyróżnia się trzy podstawowe typy histologiczne: rak płaskonabłonkowy płuc, gruczolakorak i rak wielkokomórkowy.

Rak płuca stanowi 95% wszystkich pierwotnych nowotworów płuca i jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. W 2018 roku stanowił u mężczyzn i kobiet — odpowiednio — po 16,1% ogółu zachorowań na nowotwory (13 425 i 7 801 zachorowań rocznie) oraz był przyczyną — odpowiednio — 28,2% i 17,6% wszystkich zgonów nowotworowych (15 619 i 8 076 zgonów). Według danych KRN w 2019 r. odnotowano 22 271 zachorowań na raka płuca w Polsce.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla cemiplimabu wskazał pembrolizumab.

Wybór komparatorów dokonany przez wnioskodawcę jest zgodny z aktualną praktyką kliniczną. Niemniej należy wskazać, iż w maju 2022 r. lek Tecentriq był oceniany w Agencji i otrzymał pozytywną opinię (Stanowisko RP nr 50/2022 z dnia 23 maja 2022 roku¹⁷, jak również pozytywną rekomendację Prezesa Agencji (Rekomendacja nr 49/2022 z dnia 27 maja 2022 r.¹⁸).

Z uwagi na powyższe, zdaniem analityków Agencji, Tecentriq stanowi potencjalny komparator dla leku Libtayo.

Skuteczność kliniczna

Do analizy klinicznej włączono jedno randomizowane badanie kliniczne (EMPOWER-Lung 1) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa CEMI w porównaniu z chemioterapią dwulekową opartą na platynie w leczeniu pacjentów z NDRP w IIIB/C lub IV stopniu zaawansowania i z ekspresją PD-L1 w komórkach nowotworowych $\geq 50\%$. Nie odnaleziono natomiast badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną terapię z PEMB. Z tego względu wnioskodawca przeprowadził oddzielne wyszukiwanie dla PEMB. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 randomizowane, kontrolowane badania kliniczne dotyczące porównania skuteczności i bezpieczeństwa PEMB z chemioterapią dwulekową w populacji pacjentów z NDRP w III lub IV stopniu zaawansowania i z ekspresją PD-L1 w komórkach nowotworowych $\geq 50\%$ - KEYNOTE-024 oraz KEYNOTE-042, które posłużyły do przeprowadzenia porównania pośredniego z CEMI metodą Bucher'a.

¹⁷

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/028/SRP/U_20_142_23052022_s_50_Tecentriq_atezolizumabum_w_ref_zacz_RE_OPTR.pdf

¹⁸ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/028/REK/BP_RP_nr_49_2022_Tecentriq_publicacja_BIP_REOPTR.pdf

Zgodnie z wynikami analizy klinicznej nie wykazano IS różnic pomiędzy CEMI a PEMB

oraz w zakresie średniej zmiany ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (GHS/QoL) w 15. tygodniu leczenia (5 cykli leczenia), w zakresie całkowitej odpowiedzi na leczenie, stabilizacji choroby oraz progresji choroby (). Wykazano natomiast IS różnicę na korzyść CEMI vs PEMB w zakresie obiektywnej odpowiedzi na leczenie (**RR=1,43 (95%CI: 1,03; 2,0)**) oraz w zakresie częściowej odpowiedzi na leczenie (**RR=1,57 (95%CI: 1,1; 2,23)**).

Analiza bezpieczeństwa

W zakresie analizy bezpieczeństwa nie wykazano IS różnic pomiędzy CEMI vs PEMB u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, w I linii leczenia w zakresie poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, a także w zakresie zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym.

Z uwagi na fakt, iż porównanie CEMI i PEMB było możliwe jedynie dla części punktów końcowych, zdecydowano o zestawieniu wyników analizy bezpieczeństwa dla porównania bezpośredniego CEMI z chemioterapią (CHT) z badania EMPOWER-Lung 1. Zgodnie z wynikami z badania EMPOWER-Lung 1 zastosowanie CEMI w porównaniu z CHT związane było z IS mniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ogółem (**RR=0,65 (95%CI: 0,59; 0,71)**), a także zdarzeń niepożądanych ogółem stopnia 3.-5. (**RR=0,36 (95%CI: 0,27; 0,48)**). Nie wykazano natomiast IS różnic w zakresie występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do zgonu. Ponadto wykazano, że zastosowanie CEMI vs CHT wiązało się IS większym prawdopodobieństwem wystąpienia zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym ogółem (**RR=7,47 (95%CI: 3,63; 15,36)**), stopnia 3.-5. (**RR=12,52 (95%CI: 1,65; 95,22)**), niedoczynności tarczycy (**RR= 38,50 (95%CI: 2,40; 650,61)**) oraz nadczynności tarczycy (**RR=4,82 (95%CI: 1,41; 16,49)**).

Jednocześnie należy zaznaczyć, że analiza wyników pochodzących z włączonych do analizy klinicznej badań wtórnych opisanych w niniejszej AWA (He 2022, Zhang 2022) wykazała w zakresie OS, przeżycia wolnego od progresji. Natomiast w zakresie punktów końcowych takich jak: obiektywna odpowiedź na leczenie oraz zdarzenia niepożądanych 3.-5. stopnia, . Należy przy tym podkreślić o konieczności ostrożnego interpretowania wyników porównań pośrednich, gdyż różnice w ich metodyce mogą w znacznym stopniu wpływać na uzyskiwane w nich wyniki.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przeprowadził

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że podjęcie pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego Libtayo w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” wiąże się

W opinii analityków Agencji ograniczenia analizy wynikają z niepewności dotyczących oszacowania liczebności populacji docelowej oraz kształtowania się udziałów w rynku wnioskowanej technologii.

Prognozowana łączna liczba chorych stosujących terapię cemiplimabem w wariantcie prawdopodobnym scenariusza nowego wynosi [redacted] pacjentów w 1. roku i [redacted] pacjentów w 2. roku analizy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Prof. Krzakowski w swojej opinii wskazał, że wszystkie kryteria wymienione w programie B6 powinny być identyczne dla tych z programu obejmującego monoterapię pembrolizumabem w I linii leczenia. Natomiast dr Bał wskazał, iż w zapisach dotyczących badań do kwalifikacji, powinien znaleźć się następujący punkt: *Potwierdzenie obecności odpowiednich czynników molekularnych (stan genów EGFR oraz ALK lub ROS1) oraz immunohistochemicznych (stopień ekspresji PDL1) zgodnie z kryteriami kwalifikowania chorych (u chorych na niepłaskonabłonkowego raka płuca w pierwszej kolejności należy wykonać badanie w kierunku mutacji w genie EGFR, co uzasadniając wytyczne postępowania diagnostycznego).*

Ponadto dr. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej wskazała, że *za mało jest danych oceniających bezpieczeństwo u chorych w wieku > 75 roku życia, a więc w tej grupie wiekowej kwalifikacja do w/w terapii (przyp. analityka: do terapii cemiplimabem) nie powinna być zalecana, nie ma w/w sugestii w CHPL, jeśli chodzi o pembrolizumab.*

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wytycznych wskazuje się, że wyniki porównania pośredniego nie wskazują na dodatkową korzyść związaną z zastosowaniem cemiplimabu w porównaniu z pembrolizumabem i z tego względu w rekomendacjach pozytywnych warunkowo podkreśla się konieczność negocjowania ceny cemiplimabu tak, aby koszt stosowania cemiplimabu nie przekraczał kosztu zastosowania pembrolizumabu.

Uwagi dodatkowe

Aktualnie w AOTMiT procedowane jest zlecenie dot. modyfikacji aktualnych zapisów w programie lekowym B.6 z jednoczesnym uwzględnieniem



12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 46. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji		
<p>1. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia):</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Nie uwzględniono publikacji: Chen 2022 , Bondarenko 2022 oraz Zhang 2022 . Ponadto proszę o uwzględnienie przeglądu Freemantle 2022 opublikowanego po dacie złożenia wniosku oraz aktualnych wytycznych NCCN wersja 4.2022.</p>	TAK	Uzupełniono częściowo, pozostałe kwestie wyjaśniono.
W ramach analizy klinicznej		
<p>2. AKL nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W analizie problemu decyzyjnego (APD) wnioskodawcy nie omówiono szczegółowo [REDACTED]</p>	NIE	[REDACTED]
<p>3. AKL nie zawiera kryterium selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego badań pierwotnych w zakresie charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach (§ 4 ust. 1 pkt 4 lit b Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W AKL wnioskodawcy nie podano informacji dotyczącej przyjętego kryterium selekcji w zakresie dawkowania technologii opcjonalnych, nie podano też informacji dotyczących rodzaju chemioterapii.</p>	TAK	Uzupełniono
<p>4. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W analizie klinicznej oszacowano wartości RD jedynie dla punktów końcowych wskazujących na istotną statystycznie różnicę pomiędzy technologiami. W tabelarycznym zestawieniu wyników należy przedstawić wartości RD dla wszystkich punktów końcowych. Ponadto nie oszacowano wartości NNT/NNH dla punktów końcowych wykazujących istotne statystycznie różnice w zakresie RD pomiędzy analizowanymi technologiami.</p>	TAK	Uzupełniono
<p>5. Przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera błędne zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W analizie klinicznej w rozdziale 6.3.2 w tabeli 36 zidentyfikowano niezgodność pomiędzy wynikami w tabeli, a opisem wyników (str. 88). Ponadto w rozdziale 8.14.8.1 w tabeli 68 zidentyfikowano niezgodność pomiędzy wynkami w tabeli, a wykresem forest plot (rycina 14). Proszę o korektę danych i weryfikację pozostałych wyników przedstawionych w AKL.</p>	TAK	Uzupełniono
W ramach analizy ekonomicznej		
<p>6. Wartości wejściowe do modelu obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, jednak analiza ekonomiczna nie zawiera prawidłowo przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów</p>	NIE	Przedstawiono wyjaśnienia

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (§ 5 ust. 8 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia nie został przeprowadzony w sposób systematyczny. Wnioskodawca w procesie wyszukiwania wykorzystał tylko jedną bazę informacji naukowych – MEDLINE (Pubmed). Konieczne jest powtórzenie wyszukiwania z wykorzystaniem innych baz.</p>		
W ramach analizy wpływu na budżet		
<p>7. BIA nie zawiera zestawienia tabelarycznych wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6 ust. 1 pkt 8 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W zestawieniu zmiennych testowanych w analizie wrażliwości na str. 32 tab. 21 oraz str. 43 tab. 37 BIA nie uwzględniono alternatywnej wartości częstości wykonywania badania w kierunku mutacji EGFR oraz występowania rearanżacji ALK i ROS1.</p>	TAK	Wyjaśniono
<p>8. Dokument elektroniczny BIA nie umożliwia powtórzenia wszystkich kalkulacji, w wyn ku których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6 ust. 1 pkt 10 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W modelu nie przedstawiono oszacowania prognozowanej liczebności populacji w latach 2019-2024.</p> <p>Ponadto zgodnie z założeniami opisanymi w rozdziale 2.1.2.6 BIA </p> <p> Wskazane oszacowania mają wpływ na wielkość populacji docelowej, a także koszty oszacowane w ramach wariantu analizy wrażliwości, z tego względu konieczne jest zaktualizowanie BIA o wartości uwzględniające maksymalne i minimalne wartości uwzględnionych parametrów.</p>	TAK	Przedstawiono stosowne wyjaśnienia

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

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

Informacje wstępne: brak niezgodności.

Analiza problemu decyzyjnego:

- brak możliwości weryfikacji treści wytycznych NICE 2021 opisanych w APD wnioskodawcy z oryginalnym dokumentem;

Analiza kliniczna:

- oceny badań wtórnych włączonych do analizy dokonano za pomocą skali AMSTAR, zamiast nowszej wersji AMSTAR 2;

Analiza ekonomiczna:

- brak;

Analiza wpływu na budżet:

- brak.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

EMPOWER-LUNG 1	Ozguroglu M, Sezer A, Kilickap S, et al. Cemiplimab monotherapy as first-line (1L) treatment of patients with brain metastases from advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) \geq 50%: EMPOWER-Lung 1 subgroup analysis. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2021 Vol. 39 Issue 15 SUPPL.
	Sezer A, Kilickap S, Gümüş M et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. <i>Lancet</i> . 2021 Feb 13;397(10274):592-604.
KEYNOTE-024	Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG et al.; KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>N Engl J Med</i> . 2016 Nov 10;375(19):1823-1833.
KEYNOTE-042	Mok TSK, Wu YL, Kudaba I et al.; KEYNOTE-042 Investigators. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. <i>Lancet</i> . 2019 May 4;393(10183):1819-1830.
He 2022	He M, Zheng T, Zhang X, et al. First-line treatment options for advanced non-small cell lung cancer patients with PD-L1 \geq 50%: a systematic review and network meta-analysis. <i>Cancer Immunol Immunother</i> . 2021.
Freemantle 2022	Freemantle N, Xu Y, Wilson FR, et al. Network meta-analysis of immune-oncology monotherapy as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer in patients with PD-L1 expression \geq 50. <i>Ther Adv Med Oncol</i> . 2022 Jun 16;14:17588359221105024.
Siciliano 2022	Siciliano MA, Caridà G, Ciliberto D, et al. Efficacy and safety of first-line checkpoint inhibitors-based treatments for non-oncogene-addicted non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. <i>ESMO Open</i> . 2022 Apr 12;7(3):100465.
Zhang 2022	Zhang X, Xu Q, Yu X, et al. What Is Long-Term Survival and Which First-Line Immunotherapy Brings Long-Term Survival for Advanced Wild-Type Non-Small Cell Lung Cancer: A Network Meta-Analysis Based on Integrated Analysis. <i>Front Immunol</i> . 2022 Apr 5;13:764643.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

ASCO/CCO 2022	Navneet Singh et. al. Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO Living Guideline, July 11, 2022: DOI https://doi.org/10.1200/JCO.22.00825
AIOM 2019	Passiglia F, Pilotto S, Facchinetti F et al. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer: The 2019 AIOM (Italian Association of Medical Oncology) clinical practice guidelines. <i>Crit Rev Oncol Hematol</i> 2020;146:102858.
CADTH 2022	CADTH Reimbursement Recommendation Cemiplimab (Libtayo) Indication: First-line treatment of adult patients with non–small cell lung cancer (NSCLC) expressing PD-L1 (Tumour Proportion Score [TPS] \geq 50%), as determined by a validated test, with no EGFR, ALK, or ROS1 aberrations, who have locally advanced NSCLC who are not candidates for surgical resection or definitive chemoradiation, or metastatic NSCLC https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0262%20Libtayo%20NSCLC%20%20%E2%80%93%20Final%20Rec.pdf (data dostępu: 08.11.2022r.)
G-BA 2022	Resolution of the Federal Joint Committee on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Cemiplimab (new therapeutic indication: non-small cell lung cancer, first-line) https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/721/#beschluesse (data dostępu: 08.11.2022r.)
HAS 2021	Commission De La Transparence Avis 06 Octobre 2021 https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19371_LIBTAYO_POUMON_PIC_EI_AvisDef_CT19371.pdf (data dostępu: 08.11.2022r.)
IQWiG 2021	https://www.iqwig.de/projekte/a21-98.html (data dostępu: 08.11.2022r.)

NCCN 2022	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Non-Small Cell Lung Cancer, version 4.2022 – September 2, 2022.
NCI 2022	National Cancer Institute, Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®)–Health Professional Version
NICE 2022	Lung cancer: diagnosis and management NICE guideline Published: 28 March 2019 CEMIPLIMAB, Solution for I.V. infusion 350 mg in 7 mL, Libtayo®, atients with Stage IV (metastatic) NSCLC expressing PD-L1 in ≥50% tumour cells with no evidence of
PBAC 2022	an activating EGFR gene or an ALK gene rearrangement or a ROS1 gene arrangement in tumour materials https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-11/files/cemiplimab-psd-nov-2021.pdf (data dostępu: 08.11.2022r.)
PTOK 2021	Krzakowski M, Jassem J, Antczak A et al. Thoracic neoplasms. Oncology in Clinical Practice 2022;18(1):1-39.
SEOM 2019	Majem M, Juan O, Insa A et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). Clin Transl Oncol 2019;21(1):3-17.
SMC 2022	Cemiplimab 350 mg concentrate for solution for infusion (Libtayo®) s monotherapy for the first-line treatment of adult patients with nonsmall cell lung cancer (NSCLC) expressing PD-L1 (in ≥50% tumour cells), with no EGFR, ALK or ROS1 aberrations, who have: locally advanced NSCLC who are not candidates for definitive chemoradiation, or metastatic NSCLC https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6860/cemiplimab-libtayo-non-sub-final-april-2022-for-website.pdf (data dostępu: 08.11.2022r.)
ZIN 2021	Pakketadvies cemiplimab (Libtayo®) bij niet-kleincellige longkanker (NSCLC) https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2021/10/26/pakketadvies-cemiplimab-libtayo (data dostępu: 08.11.2022r.)

Pozostałe publikacje

AWA Keytruda	Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” Analiza weryfikacyjna
ChPL Libtayo	https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 08.11.2022r.)
ChPL Keytruda	https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 08.11.2022r.)
Kuznik 2021	Kuznik A, Smare C, Chen CI, et al. Cost-Effectiveness of Cemiplimab Versus Standard of Care in the United States for First-Line Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer With Programmed Death-Ligand 1 Expression ≥50%. Value in Health. 2021.
Uchwała Nr 3/2022/IV	https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-32022iv,6592.html (data dostępu: 08.11.2022r.)
NFZ 2022 – Raport refundacyjny	https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8147.html (data dostępu: 08.11.2022r.)
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2022 r.

Załącznik 6. Wykaz leków refundowanych we wnioskowanym wskazaniu

Tabela 47 Wykaz leków refundowanych we wnioskowanym wskazaniu – Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]
Leki dostępne w ramach programu lekowego						
Afatin bum	Giotrif, tabl. powł., 20 mg	28 szt.	05909991083397	7938,00	8334,90	8334,90
	Giotrif, tabl. powł., 30 mg	28 szt.	05909991083434	7938,00	8334,90	8334,90
	Giotrif, tabl. powł., 40 mg	28 szt.	05909991083465	7938,00	8334,90	8334,90
Alectin bum	Alecensa, kaps. twarde, 150 mg	224 szt.	05902768001143	22826,62	23967,95	23967,95
Brigatin b	Alunbrig, tabl. powł., 180 mg	28 szt.	07038319119956	17567,28	18445,64	18445,64
	Alunbrig, tabl. powł., 90 mg	28 szt.	07038319119963	8783,64	9222,82	9222,82
Brigatinibum	Alunbrig, tabl. powł., 30 mg	28 szt.	07038319119970	2927,88	3074,27	3074,27
	Alunbrig, tabl. powł., 90+180 mg	28 szt. (7 tabl. 90 mg + 21 tabl. 180 mg)	07038319119987	17567,28	18445,64	16139,94
Ceritinibum	Zykadia, kaps. twarde, 150 mg	150 szt.	05909991220075	21089,56	22144,04	22144,04
Crizotinibum	Xa kori, kaps. twarde, 200 mg	60 szt.	05909991004484	13940,42	14637,44	14637,44
	Xa kori, kaps. twarde, 250 mg	60 szt.	05909991004507	17425,53	18296,81	18296,81
Dacomitinibum	Vizimpro, tabl. powł., 15 mg	30 szt.	05415062343951	9271,80	9735,39	3245,13
	Vizimpro, tabl. powł., 30 mg	30 szt.	05415062343968	9271,80	9735,39	6490,26
	Vizimpro, tabl. powł., 45 mg	30 szt.	05415062343975	9271,80	9735,39	9735,39
Lorlatin bum	Lorviqua, tabl. powł., 100 mg	30 szt.	05415062343531	21747,53	22834,91	22834,91
	Lorviqua, tabl. powł., 25 mg	90 szt.	05415062348147	16310,65	17126,18	17126,18
Osimertin bum	Tagrisso, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	05000456012058	24840,00	26082,00	13041,00
	Tagrisso, tabl. powł., 80 mg	30 szt.	05000456012065	24840,00	26082,00	26082,00
Pembrolizumabum	Keytruda, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 4 ml	05901549325126	14082,64	14786,77	14786,77
Katalog C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym						
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	05909990816194	257,04	269,89	269,89
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990816163	39,96	41,96	41,96
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990816170	102,06	107,16	107,16
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990816156	18,25	19,16	19,16
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990816187	170,64	179,17	179,17
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909990450015	24,62	25,85	25,85

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990450022	45,90	48,20	48,20
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	05909990450039	139,32	146,29	146,29
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990662753	186,84	196,18	196,18
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	05909990776733	36,72	38,56	38,56
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	05909990776740	104,76	110,00	110,00
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990776726	12,74	13,38	13,38
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990851058	131,76	138,35	138,35
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990477425	41,90	44,00	44,00
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	05909990477432	102,06	107,16	107,16
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990477418	24,84	26,08	26,08
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	05909990958535	71,28	74,84	74,84
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990958481	9,03	9,48	9,48
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990958504	42,12	44,23	44,23
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990838745	6,26	6,57	6,57
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990894772	62,64	65,77	65,77
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990838769	31,32	32,89	32,89
Doxorubicinum	Caelyx pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990983018	1462,86	1536,00	1536,00
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990851393	30,24	31,75	31,75
	Myocet liposomal, proszek, dyspersja i rozpuszczaln k do koncentratu do sporządzania dyspersji do infuzji, 50 mg	2 zest. po 3 fiol.	05909990213559	3580,20	3759,21	3759,21
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909991104344	540,00	567,00	567,00
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909991104320	135,00	141,75	141,75
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991104313	27,00	28,35	28,35

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991104337	270,00	283,50	283,50
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990796397	124,20	130,41	130,41
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	05909990796373	24,84	26,08	26,08
Erlotinibum	Erlotinib Zentiva, tabl. powl., 100 mg	30 szt.	05909991417680	721,08	757,13	756,00
	Erlotinib Zentiva, tabl. powl., 150 mg	30 szt.	05909991417697	1080,00	1134,00	1134,00
	Erlotinib Zentiva, tabl. powl., 25 mg	30 szt.	05909991417673	388,80	408,24	189,00
	Tarceva, tabl. powl., 100 mg	30 szt.	05909990334278	6588,00	6917,40	756,00
	Tarceva, tabl. powl., 150 mg	30 szt.	05909990334285	8208,00	8618,40	1134,00
	Tarceva, tabl. powl., 25 mg	30 szt.	05909990334261	1965,60	2063,88	189,00
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990776115	20,52	21,55	21,55
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	05909990776214	41,04	43,09	43,09
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.po 20 ml	05909990776313	82,08	86,18	86,18
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml	05909990776016	12,31	12,93	12,93
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991233297	30,13	31,64	31,64
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909991233303	60,37	63,39	63,39
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991198121	20,52	21,55	21,55
Gefitynibum	Gefitin b Alvogen/Gefitinib Zentiva , tabl. powl., 250 mg	30 szt.	05350586001683	864,00	907,20	907,20
	Gefitinib Accord, tabl. powl., 250 mg	30 szt.	05909991400781	1078,92	1132,87	907,20
	Gefitin b Sandoz, tabl. powl., 250 mg	30 szt.	07613421021696	1080,00	1134,00	907,20
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990976089	81,00	85,05	85,05
	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990976072	17,82	18,71	18,71
	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990976102	162,00	170,10	170,10
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990871032	102,60	107,73	107,73
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990870998	27,00	28,35	28,35
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990871049	205,20	215,46	215,46
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	05909990241118	120,42	126,44	126,44

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]
	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	05909990241217	217,62	228,50	228,50
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05055565731345	162,00	170,10	170,10
	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05055565731321	21,60	22,68	22,68
	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05055565731352	270,00	283,50	283,50
	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05055565731338	54,00	56,70	56,70
	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990796946	137,16	144,02	144,02
	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990726943	20,30	21,32	21,32
	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990796953	216,00	226,80	226,80
	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990726950	44,82	47,06	47,06
Lanreotidum	Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml	05909991094614	4447,02	4669,37	4669,37
	Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 60 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml	05909991094416	2676,67	2810,50	2810,50
	Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 90 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml	05909991094515	3557,83	3735,72	3735,72
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg	50 szt.	05909990453924	32,36	33,98	33,98
	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990333936	378,00	396,90	297,68
	Metotreksat Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991333447	283,50	297,68	297,68
Octreotidum	Okteva, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp.	05909991416461	560,76	588,80	588,80
	Okteva, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp.	05909991416485	1121,53	1177,61	1177,59
	Okteva, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp.	05909991416508	1682,28	1766,39	1766,39
	Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji, 100 µg/ml	5 amp.po 1 ml	05909990042913	43,20	45,36	29,44
	Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji, 50 µg/ml	5 amp.po 1 ml	05909990042715	32,40	34,02	14,72
	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	05909990459711	560,76	588,80	588,80

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]
	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	05909990459612	1121,53	1177,61	1177,59
	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	05909990459513	1682,28	1766,39	1766,39
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,7 ml	05909990874361	50,44	52,96	52,96
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990874385	67,39	70,76	70,76
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990874347	25,38	26,65	26,65
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990874408	135,00	141,75	141,75
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,7 ml	05909990018390	108,00	113,40	113,40
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990018406	145,80	153,09	153,09
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990018383	32,40	34,02	34,02
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990018420	324,00	340,20	340,20
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	05909990840274	48,60	51,03	51,03
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	05909990840267	14,58	15,31	15,31
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990840281	145,80	153,09	153,09
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909991037093	259,20	272,16	272,16
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909991037086	72,90	76,55	76,55
	Pemetrexedum	Pemetreksed SUN, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. proszku	05909991289362	129,60	136,08
Pemetreksed SUN, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg		1 fiol. proszku	05909991289379	648,00	680,40	680,40
Pemetrexed Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml		1 fiolka 20 ml	05055565768969	647,95	680,35	680,35
Pemetrexed Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml		1 fio ka 4 ml	05055565768952	129,59	136,07	136,07
Pemetrexed Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml		1 fiolka 40 ml	05055565768976	1295,89	1360,68	1360,68
Pemetrexed Sandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg		1 fiol.po 10 ml	05907626706079	280,80	294,84	136,08
Pemetrexed Sandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg		1 fiol.po 50 ml	05907626706086	1501,20	1576,26	680,40

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]
	Pemetrexed Fresenius Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 20 ml	05909991444174	647,95	680,35	680,35
	Pemetrexed Fresenius Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 4 ml	05909991444167	129,59	136,07	136,07
	Pemetrexed Fresenius Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 40 ml	05909991444181	1295,89	1360,68	1360,68
	Pemetrexed Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 20 ml	07613421047023	646,92	679,27	679,27
	Pemetrexed Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 4 ml	07613421047016	128,52	134,95	134,95
	Pemetrexed Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 40 ml	07613421047030	1294,92	1359,67	1359,67
Tamoxifenum	Tamoxifen-EGIS, tabl., 20 mg	30 szt.	05909990775316	9,83	10,32	10,32
Topotecanum	Hycamtin, kaps. twarde, 0,25 mg	10 szt.	05909990643134	386,10	405,41	405,41
	Hycamtin, kaps. twarde, 1 mg	10 szt.	05909990643141	1458,00	1530,90	1530,90
	Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990924660	70,20	73,71	73,71
	Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990924677	140,40	147,42	147,42
	Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	05909990924684	280,80	294,84	294,84
	Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	05909990984756	70,20	73,71	73,71
Vincristini sulfas	Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	05909990984770	280,80	294,84	294,84
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990669493	24,79	26,03	26,03
Vinorelbinum	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990669523	123,93	130,13	130,13
	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 amp. 1 ml	05909990173617	486,86	511,20	511,20
	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 amp. 5 ml	05909990173624	2434,32	2556,04	2556,04
	Nave bine, kaps. miękkie, 20 mg	1 szt.	05909990945016	169,35	177,82	132,00
	Nave bine, kaps. miękkie, 30 mg	1 szt.	05909990945115	254,03	266,73	198,00
	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	05909990573325	216,00	226,80	226,80
	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	05909990573349	1080,00	1134,00	1134,00
	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	05909990668045	32,40	34,02	34,02
	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	05909990668052	162,00	170,10	170,10
Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 1 ml	05909991314439	21,60	22,68	22,68	

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]
	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909991314446	108,00	113,40	113,40
	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva , kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	05909991402365	125,71	132,00	132,00
	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva , kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	05909991402389	188,57	198,00	198,00
	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva , kaps. miękkie, 80 mg	1 kaps.	05909991402402	502,85	527,99	527,99