

Załącznik nr 1. Odpowiedzi na uwagi do analiz HTA względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r., przekazanych w piśmie Prezesa AOTMiT nr OT.423.1.2.2023.AS.4 z dnia 17 lutego 2023 r.

I. Uwagi do całości analiz:

W odpowiedzi na uwagę dotyczącą całości analiz (punkt 1 Pisma):

Analitycy Agencji stwierdzili, że „Przedłożone analizy nie odpowiadają w pełni aktualnym zapisom zaakceptowanego programu lekowego (data ukończenia analiz: październik 2022 r., natomiast data ostatniej aktualizacji projektu programu lekowego: styczeń 2023 r.), w związku z czym analizy nie spełniają wymagań określonych w:

§ 4 ust. 1-3 Rozporządzenia,

§ 5 ust. 1-12 Rozporządzenia,

§ 6 ust. 1-6 Rozporządzenia.

Wyjaśnienie: Proszę o dostosowanie wszystkich analiz farmakoekonomicznych tak, aby odpowiadały aktualnym zapisom projektu programu lekowego i zachowywały spójność w zakresie uwzględnionych dowodów skuteczności oraz bezpieczeństwa, populacji i szacowanych kosztów związanych z zastosowaniem terapii.”

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Wniosek refundacyjny dla leku Tecentriq został złożony przez zmianą zapisów uzgodnionego programu lekowego, jednakże wychodząc naprzeciw prośbie AOTMiT, w zaktualizowanych analizach uwzględniono aktualne zapisy programu.

W odpowiedzi na uwagę dotyczącą całości analiz (punkt 2 Pisma):

Analitycy Agencji stwierdzili, że „Zgodnie z ChPL Tecentriq atezolizumab jest zarejestrowany w monoterapii (...) jako leczenie adiuwantowe po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza oraz u których nie wykryto mutacji EGFR ani rearanżacji ALK. Wnioskodawca w analizie problemu decyzyjnego uzasadnia, że pacjenci o wysokim ryzyku nawrotu – włączeni do badania IMpower-010 – to pacjenci w stadium IIA – IIIB (część podgrupy) wg TNM v.8. Niemniej do badania IMpower-010 nie kwalifikowano pacjentów o statusie N2 z guzami naciekającymi śródpiersie, serce, wielkie naczynia, tchawicę, nerw krtaniowy wsteczny, przełyk, trzon kręgu, ostrogę tchawicy lub z guzkiem (guzkami) satelitarnymi w innym płacie po tej samej stronie. Tymczasem pacjenci ci stanowią populację chorych w stadium IIIB, zarówno wg klasyfikacji TNM v.7, jak i TNM v.8, którzy zgodnie z zapisami programu lekowego mogą zostać włączeni do programu lekowego.

W związku z powyższym dla wskazania obejmującego pacjentów w stadium IIIB o statusie N2 wg 7. oraz 8. edycji klasyfikacji nowotworów, na którą powołuje się wnioskodawca, zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego, analizy nie spełniają następujących wymagań:

§ 4 ust. 1 pkt 2-5 oraz § 4 ust. 2-3 Rozporządzenia,

§ 5 ust. 1-12 Rozporządzenia,

§ 6 ust. 1-6 Rozporządzenia.”

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Zgodnie z zapisami rejestracyjnymi pacjenci z wysokim ryzykiem nawrotu, są definiowani jako pacjenci w stadium II - IIIA zgodnie z siódmą edycją systemu klasyfikacji TNM raka płuca (*ChPL Tecentriq® 2022*). W badaniu rejestracyjnym *IMpower-010* wysokie ryzyko nawrotu było definiowane jako: guz o wielkości ≥ 5 cm; lub guzy dowolnej wielkości, którym towarzyszy status N1 lub N2; lub guzy inwazyjne dla struktur klatki piersiowej (bezpośrednio naciekające opłucną ścienną, ścianę klatki piersiowej, przeponę, nerw przeponowy, opłucną śródpiersiową, osierdzie ścienne, śródpiersie, serce, wielkie naczynia, tchawicę, nerw krtaniowy wsteczny, przełyk, trzon kręgu, ostrogę tchawicy); lub guzy obejmujące oskrzele główne, co odpowiada stadium II-IIIa (populacja wyróżniona do głównej oceny pierwszorzędowego punktu końcowego w protokole badania) zgodnie z siódmą edycją systemu klasyfikacji TNM raka płuca (*ChPL Tecentriq® 2022*). W proponowanym programie lekowym wskazanie to zostało określone zgodnie z aktualnie obowiązującą wersją klasyfikacji TNM (TNM v.8). Pacjenci z nowotworem w stadium zaawansowania IIA w momencie włączenia do badania *IMpower-010*, zgodnie z najnowszym systemem byłiby sklasyfikowani jako IIB, a część pacjentów z nowotworem w stadium zaawansowania IIIA byłaby sklasyfikowana jako IIIB. Pełne wskazanie wg klasyfikacji TNM v.8 obejmowałoby więc pacjentów w stadiach od IIA do części podgrupy IIIB. Ze względu na te różnice w programie odstąpiono od wskazywania stadiów zaawansowania klinicznego wg TNM v.7, a przedstawiono kryteria dotyczące cech guza i zajęcia węzłów chłonnych wg klasyfikacji TNM v.8: pT3-pT4 z cechą pN0 lub pT1-pT4 z cechą pN1 lub pN2. Z badania *IMpower-010* wyłączono pacjentów o statusie N2 z guzami naciekającymi śródpiersie, serce, wielkie naczynia, tchawicę, nerw krtaniowy wsteczny, przełyk, trzon kręgu, ostrogę tchawicy lub z guzkiem (guzkami) satelitarnymi w innym płacie po tej samej stronie (*ChPL Tecentriq® 2022*) – pacjenci ci stanowią populację chorych w stadium IIIB, zarówno wg klasyfikacji TNM v.7 jak i TNM v.8. Wnioskowany program lekowy zakłada kwalifikację pacjentów z cechami pT4 pN2, a więc chorych stanowiących część populacji w stadium IIIB. Należy jednak mieć na uwadze, że w populacji tej bardzo rzadko przeprowadzane są zabiegi resekcji całkowitej (u 0,5% spośród ogółu pacjentów z NDRP poddawanych resekcji w badaniu *Collaud 2018* i u 4,2% spośród pacjentów w stadium T4N2 w badaniu *Arslan 2015* – w obu badaniach posługiwano się klasyfikacją TNM v.7). Ponadto pacjenci w tym stadium (T4N2) stanowią niewielką część populacji chorych na NDRP, która w Polsce wynosi tylko około 10 chorych, spośród oszacowanych 314 chorych kwalifikujących się do programu. Niemniej jednak, w zaktualizowanej analizie wpływu na budżet uwzględniono ww. grupę chorych w oszacowaniu liczebności populacji i kalkulacjach wydatków budżetowych.

W odpowiedzi na uwagę dotyczącą aktualności przedstawionej dokumentacji (punkt 3 Pisma):

Analitycy Agencji stwierdzili, że „Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Nie uwzględniono wytycznych klinicznych NICE 20191 (aktualizacja 2022 r.).”

oraz odnosząc się do prośby:

- „Ponadto zidentyfikowano wytyczne kliniczne opublikowane po dacie złożenia wniosku: 1.NCCN oraz ESMO, a także wytyczne refundacyjne: G-BA3, HAS oraz PBAC. Zwracam się z prośbą o uwzględnienie powyższych dokumentów w analizach.”

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

W załączeniu do niniejszego pisma przedkładamy dokument stanowiący aktualizację wytycznych klinicznych oraz wytycznych refundacyjnych.

Odnosząc się do dokumentu wskazanego przez Analityków Agencji cytowanego jako ESMO należy zauważyć, że zawiera on wytyczne kliniczne dotyczące postępowania u chorych na przerzutowego (tj. w stadium IV) niedrobnokomórkowego raka płuca bez zmian molekularnych warunkowanych onkogenami. Populacja ujęta w tych zaleceniach nie odpowiada więc populacji wnioskowanej w ramach przedłożonych analiz tj. nie uwzględnia zaleceń dla pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu, którzy są zdefiniowani jako pacjenci w stadium II - IIIA zgodnie z siódmą edycją systemu klasyfikacji TNM raka płuca.

ESMO	Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, Peters S, Planchard D, Smit EF, Solomon BJ, Veronesi G, Reck M; ESMO Guidelines Committee. Non-oncogene addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up [†] . Ann Oncol. 2023 Jan 3:S0923-7534(22)04785-8. doi: 10.1016/j.annonc.2022.12.013. Epub ahead of print.
------	---

W odpowiedzi na uwagę dotyczącą analizy klinicznej (AKL) (punkt 4 Pisma):

Analitycy Agencji zaznaczyli, że „AKL nie zawiera przeglądu systematycznego badań pierwotnych (§ 4. ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W analizie klinicznej wnioskodawcy podano informację (str. 36), że ocenę ryzyka popełnienia błędu systematycznego w badaniu IMpower010 przeprowadzono z wykorzystaniem narzędzia ROB2, a ocenę szczegółową przedstawiono w załączniku. Należy jednak podkreślić, iż w załączniku AKL znajduje się jedynie opis narzędzia Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2) brak jest szczegółowej oceny jakości badania IMpower010.”

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Poniżej, tabelarycznie przedstawiono szczegółową ocenę ryzyka popełnienia błędu systematycznego w badaniu IMpower010 przeprowadzoną z wykorzystaniem narzędzia ROB2.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
	Ogólne	
Nazwa badania		IMpower010
Oceniane porównanie		ATEZO vs BSC
Oceniany punkt końcowy		Przeżycie wolne od choroby (DFS) - ocena lokalna
		Przeżycie całkowite (OS)
		Analiza bezpieczeństwa

Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT		
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, doniesienia konferencyjne		
Proces randomizacji			
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja do grup w stosunku 1:1 za pomocą interaktywnego systemu internetowego (interactive voice-web response system).	
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja blokowa, bloki permutacyjne, wielkość bloku 4 (ang. permuted-block method); stratyfikacja względem: płci (kobieta vs mężczyzna), histologii guza (płaskonabłonkowy vs niepłaskonabłonkowy), stopnia zaawansowania choroby (stadium IB vs stadium II vs stadium IIIA) oraz statusu ekspresji PD-L1 (2/3 komórki nowotworowe i jakiegokolwiek komórki odpornościowe naciekające guz vs 0/1 komórki nowotworowe i 2/3 komórki odpornościowe naciekające guz vs 0/1 komórki nowotworowe i 0/1 komórki odpornościowe naciekające guz potwierdzone za pomocą testu immunohistochemicznego SP142).	
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Wyjściowa charakterystyka pacjentów była dobrze zrównoważona pomiędzy grupami.	
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji			
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Pacjenci mieli informację o otrzymywanym leczeniu.	
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Osoby sprawujące opiekę medyczną mieli informację o stosowanej u pacjentów interwencji.	
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak	
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak	
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak	
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza w populacji ITT, w podgrupie w stadium II-IIIa, w podgrupie w stadium II-IIIa z PD-L1 $\geq 1\%$ (SP263)	
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak	
Brakujące dane dla punktów końcowych			
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Analiza przeprowadzana w populacji ITT, w podgrupie w stadium II-IIIa, w podgrupie w stadium II-IIIa z PD-L1 $\geq 1\%$ (SP263). Z obserwacji utracono (lost to follow-up) tylko 2 chorych w grupie BSC, co stanowi niewielki odsetek ocenianej populacji. Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w populacji AS (as treated), czyli wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku (po 495 w grupach atezolizumabu i najlepszej opieki medycznej). Z obserwacji utracono 12 pacjentów w grupie ATEZO i 3 pacjentów w grupie BSC.	
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak	
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak	
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak	
Pomiar punktu końcowego			
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	OS DFS	Analiza zgodna z przyjętymi kryteriami.
		Bezp.	Do oceny bezpieczeństwa użyto powszechnie uznanych kryteriów National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events 4.0.
	Nie	OS	

4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?		DFS Bezp.	Metoda pomiaru była identyczna między wyróżnionymi grupami.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	OS DFS Bezp.	Punkt końcowy oceniany przez niezależnych badaczy.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	OS DFS	Punkt końcowy obiektywny.
	Tak	Bezp.	Subiektywny punkt końcowy.
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Nie	OS DFS Bezp.	brak Nie jest to prawdopodobne by wiedza o otrzymywanej interwencji mogła wpłynąć na raportowanie części zdarzeń niepożądanych.
Wybór prezentowanych wyników			
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak		Dostępny był protokół badania - przedstawiane dane były zgodne z jego założeniami.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie		Dostępny był protokół badania - przedstawiane dane były zgodne z jego założeniami.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie		brak
Ogółem			
Niskie dla OS i DFS; Średnie dla analizy bezpieczeństwa			

W odpowiedzi na uwagę dotyczącą analizy ekonomicznej (punkt 5 Pisma):

Analitycy Agencji zaznaczyli, że „*Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy podstawowej (§ 5. ust.1 pkt 1 Rozporządzenia).*”

Wyjaśnienie: W ramach analizy ekonomicznej w wariantach podstawowych wnioskodawca przyjął, iż pacjenci będą mogli stosować lek Tecentriq przez 48 tygodni tj. 16 cykli. Założenie to oparto na wynikach badania IMpower010. Należy jednak zaznaczyć, iż projekt programu lekowego zakłada, iż leczenie atezolizumabem obejmuje okres 1 roku lub do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu. Powyższe założenie testowano w ramach analizy wrażliwości. Proszę o uwzględnienie założenia o długości stosowania leku Tecentriq zgodnego z treścią projektu programu lekowego w ramach analizy podstawowej. Powyższe założenie ma również potwierdzenie w ocenie Kanadyjskiej Agencji CADTH, w której wskazano, iż klinicyści będą skłonni do przepisywania leku pacjentom przez maksymalny możliwy okres (1 roku), niżeli przez okres wynikający z badania klinicznego.”

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

W załączeniu do niniejszego pisma przedkładamy zaktualizowane analizy (ekonomiczną, wpływu na budżet i racjonalizacyjną), w których jako podstawowe przyjęto założenie maksymalnie 1-roczonej terapii atezolizumabem, tj.: 18 cykli w schemacie 3-tygodniowym, 26 cykli w schemacie 2-tygodniowym i 13 cykli w schemacie 4-tygodniowym, zgodnie z projektem programu lekowego. Podstawowy wariant

pierwotnych analiz, tj. przy założeniu czasu leczenia zgodnie z badaniem *IMpower010*, testowano w analizach wrażliwości.

W odpowiedzi na uwagę dotyczącą analizy ekonomicznej (punkt 6 Pisma):

Analitycy Agencji zaznaczyli, że „Analiza podstawowa nie zawiera zestawienia tabelarycznego wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5. ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia).

*Wyjaśnienie: Wnioskodawca w analizie ekonomicznej założył, na podstawie badania *IMpower010*, że [REDACTED] pacjentów ukończy 16 cykli leczenia. Podczas, gdy zgodnie z publikacją *Felip 2021* 16 cykli leczenia ukończyło 65% pacjentów. Bardzo proszę o wyjaśnienie powyższych rozbieżności.”*

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

W publikacji *Felip 2021*, dane dotyczące czasu leczenia atezolizumabem przedstawiono wyłącznie dla łącznej populacji *safety* badania (N=495 pacjentów w ramieniu ATEZO), obejmującej również chorych spoza populacji docelowej rozważanej w analizie (w tym pacjentów z niską ekspresją PD-L1 oraz pacjentów z obecnością mutacji w genach EGFR i ALK).

Z kolei rozkład czasu leczenia przyjęty w modelu pochodził z subpopulacji badania ściśle zgodnej z wnioskowanym wskazaniem (PD-L1 \geq 50% TC, bez obecności mutacji EGFR i rearanżacji ALK i ROS1; N=104). Wykorzystane dane zostały zamieszczone w globalnym modelu farmakoekonomicznym i nie zostały opublikowane.

W odpowiedzi na uwagę dotyczącą analizy ekonomicznej (punkt 6 Pisma):

Analitycy Agencji zaznaczyli, że „Analiza podstawowa AE nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której

mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W wariantach podstawowym analizie ekonomicznej nie uwzględniono kosztów monitorowania związanych z wykonaniem badań obrazowych, które, zgodnie z treścią projektu programu lekowego, należy przeprowadzać co 3 miesiące w czasie leczenia atezolizumabem. Ponadto, nie uwzględniono kosztów związanych z wykonywaniem testów genetycznych w kierunku ekspresji PD-L1, mutacji aktywujących w genie EGFR oraz rearanżacji w genach ALK i ROS1, w związku z powyższym proszę o uzupełnienie analiz w tym zakresie.

Koszty wykonania badań obrazowych w czasie leczenia atezolizumabem są zawarte w wycenie ryczałtu diagnostycznego w programie, który naliczono jednorazowo (w wysokości rocznego ryczałtu) w pierwszym cyklu modelu.

Zgodnie z uwagą Agencji, w zaktualizowanej wersji analiz doliczono koszt badań molekularnych, rozliczanych poza ryczałtem diagnostycznym w programie lekowym (badania EGFR / ALK / ROS1; badanie ekspresji PD-L1 nie jest oddzielnie finansowane przez NFZ, z tego względu przyjęto, że zawiera

się w ryczałcie za diagnostykę w programie). Należy przy tym podkreślić, że poczynione założenia (naliczenie kosztów diagnostyki molekularnej wyłącznie w ramieniu ATEZO) można uznać za podejście konserwatywne, gdyż już obecnie w scenariuszu istniejącym u części pacjentów wykonuje się badania genetyczne na etapie wczesnego raka płuca.

Ponadto w ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przyjął szereg założeń, które nie zostały w sposób wystarczający uzasadnione:

- *w analizie podstawowej przyjęto, że pacjenci, u których nastąpiła wznowa uogólniona mogą otrzymywać pierwszą linię leczenia systemowego, w ramach której zgodnie z wytycznymi klinicznymi oraz biorąc pod uwagę terapie refundowane stosowany jest pembrolizumab (refundowany w ramach PL B.6) lub chemioterapia (cisplatyna + pemetreksed lub cisplatyna + docetaksel). Następnie w celu oszacowania prawdopodobieństwa przejścia do drugiej linii leczenia wznowy uogólnionej lub zgonu wykorzystano wyniki badania IMpower110. Należy podkreślić, że w badaniu tym pacjenci nie stosowali pembrolizumabu, więc jego wyniki nie odnoszą się do uwzględnionej w analizie populacji pacjentów.*
- *nie uzasadniono przyjętego w analizie podstawowej, w ramieniu atezolizumabu ograniczenia dotyczącego braku możliwości stosowania immunoterapii (pembrolizumabu) w przypadku, gdy wznowa uogólniona nastąpiła wcześniej niż 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia adjuwantowego atezolizumabem. Ponadto założono, że pacjenci stosujący immunoterapię w leczeniu pierwszej linii wznowy uogólnionej będą otrzymywać w ramach kolejnej linii jedynie leczenie w postaci chemioterapii. Należy zaznaczyć, iż obowiązujący PL B.6 umożliwia zastosowanie w omawianej grupie pacjentów kolejnej immunoterapii oraz nie wprowadza ograniczenia czasowego wskazanego powyżej.*
- *nie przedstawiono uzasadnienia dla przyjęcia liniowego wzrostu odsetka pacjentów, u których nie może nastąpić wznowa choroby (pacjenci „wyleczeni”) na podstawie publikacji Sonoda 2019.*
- *nie przedstawiono uzasadnienia dla przyjętego prawdopodobieństwa przejścia do stanu leczenia I linii zaawansowanego NDRP lub zgonu, które oparto na wynikach badania Kruser 2014 (badanie obejmujące pacjentów ze wznową miejscową po radioterapii w stadium I-IV po leczeniu radykalnym lub paliatywnym). Co więcej nie przedstawiono również uzasadnienia dla przyjętego na podstawie badania PACIFIC (publikacja główna do badania: Antonia 2017) odsetka pacjentów w stanie PFS, którzy przejdą do stanu pierwszej linii leczenia wznowy uogólnionej oraz odsetka pacjentów, u których nastąpi zgon. Należy wskazać, iż populacja pacjentów w ww. badaniach nie odpowiada populacji docelowej.*
- *nie uzasadniono przyjęcia jednakowego prawdopodobieństwa zgonu pacjentów leczonych w ramach I linii leczenia NDRP w stanie uogólnionym oraz pacjentów leczonych w ramach II linii leczenia.*

W związku z powyższym niezbędne jest przedstawienie szerszych uzasadnień dla przyjęcia ww. założeń w modelu, a także przyjęcie alternatywnych danych, w celu zbadania wpływu niepewnych parametrów na wynik analizy ekonomicznej.”

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

[odn. punktu:](#)

- *w analizie podstawowej przyjęto, że pacjenci, u których nastąpiła wznowa uogólniona mogą otrzymywać pierwszą linię leczenia systemowego, w ramach której zgodnie z wytycznymi klinicznymi oraz biorąc pod uwagę terapie refundowane stosowany jest pembrolizumab (refundowany w ramach PL B.6) lub chemioterapia (cisplatyna + pemetreksed lub cisplatyna + docetaksel). Następnie w celu oszacowania prawdopodobieństwa przejścia do drugiej linii leczenia wznowy uogólnionej lub zgonu wykorzystano wyniki badania IMpower110. Należy podkreślić, że w badaniu tym pacjenci nie stosowali pembrolizumabu, więc jego wyniki nie odnoszą się do uwzględnionej w analizie populacji pacjentów.*

Założenie w modelu skuteczności wszystkich schematów immunoterapii na poziomie atezolizumabu jest uzasadnione brakiem wykazania istotnych statystycznie różnic w skuteczności między pembrolizumabem, atezolizumabem i cemiplimabem w publikowanych metaanalizach sieciowych (Majem 2021, Jiang 2022). Ponadto, zgodnie ze zmianami w programie lekowym B.6, w zaktualizowanej analizie uwzględniono poza pembrolizumabem również inne (obecne w programie od 1 stycznia 2023 r.) opcje immunoterapii (atezolizumab i cemiplimab). W związku z powyższym, założenie wspólnych krzywych przeżycia dla immunoterapii wydaje się tym bardziej zasadne.

odn. punktu:

- *nie uzasadniono przyjętego w analizie podstawowej, w ramieniu atezolizumabu ograniczenia dotyczącego braku możliwości stosowania immunoterapii (pembrolizumabu) w przypadku, gdy wznowa uogólniona nastąpiła wcześniej niż 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia adjuwantowego atezolizumabem.*

Ograniczenie stosowania immunoterapii w przypadku, gdy wznowa nastąpiła wcześniej niż 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia atezolizumabem (ramię ATEZO) przyjęto zgodnie z założeniem modelu globalnego. Wystąpienie wznowy w trakcie rocznej terapii atezolizumabem jest równoznaczne z brakiem skuteczności immunoterapii, w takim przypadku ponowne zastosowanie immunoterapii bezpośrednio po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia uznaje się za niezasadne i jest mało realistyczne w praktyce. Z tego względu w modelu przyjęto, że po 50% pacjentów otrzymuje jeden z dwóch schematów chemioterapii, natomiast pacjenci z późniejszą wznową (>12 mies. od rozpoczęcia leczenia ATEZO) mogą otrzymać ponowną immunoterapię (w odsetku takim jak przyjęto dla ramienia BSC, tj. 84,5%). W świetle braku możliwości zastosowania ponownej immunoterapii w leczeniu zaawansowanego raka płuca w programie B.6 (MZ 20/02/2022), przyjęte założenie można uznać za konserwatywne, a fakt, że w obecnie obowiązującym programie lekowym nie znajduje się zapis wykluczający możliwość zastosowania immunoterapii pierwszej linii u chorych z wczesną wznową po uprzedniej immunoterapii, wynika wyłącznie z braku obecności w programie immunoterapii w leczeniu wczesnego raka płuca. Należy oczekiwać, że po ewentualnym wprowadzeniu wnioskowanej technologii w proponowanym wskazaniu, kryteria wyłączenia z leczenia pierwszej linii immunoterapii zaawansowanego raka płuca z wysoką ekspresją PD-L1 zostaną rozszerzone co najmniej o pacjentów z wznową do 12 miesięcy od rozpoczęcia immunoterapii adjuwantowej.

Należy ponadto zaznaczyć, że zarówno w pierwotnie złożonej, jak i zaktualizowanej AE, w ramach AW testowano dwa skrajne scenariusze: dopuszczający zastosowanie immunoterapii w 1 linii leczenia u chorych z wczesną wznową po immunoterapii adjuwantowej (S.37) oraz scenariusz niedopuszczający zastosowania immunoterapii w 1 linii leczenia po immunoterapii adjuwantowej bez względu na czas do wystąpienia wznowy (S.38). W pierwszym wariantcie wzrost ICUR był nieznaczny (4%), natomiast w bardziej realistycznym scenariuszu całkowitego braku możliwości ponownej immunoterapii wartość

ICUR zmniejszyła się o 24% ([REDACTED]).

odn. punktu:

- *Ponadto założono, że pacjenci stosujący immunoterapię w leczeniu pierwszej linii wznowy uogólnionej będą otrzymywać w ramach kolejnej linii jedynie leczenie w postaci chemioterapii. Należy zaznaczyć, iż obowiązujący PL B.6 umożliwia zastosowanie w omawianej grupie pacjentów kolejnej immunoterapii oraz nie wprowadza ograniczenia czasowego wskazanego powyżej.*

Zgodnie z treścią obecnie obowiązującego programu lekowego (zał. B.6 do obwieszczenia MZ z dnia 20 lutego 2023 r.), leczenie kolejnej linii zaawansowanego NDRP z zastosowaniem niwolumabu albo atezolizumabu dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia (pkt. 1.6 opisu programu lekowego; zał. B.6), co potwierdza przyjęte w analizie założenie o stosowaniu wyłącznie CTH w 2. linii leczenia wznowy uogólnionej.

odn. punktu:

- *nie przedstawiono uzasadnienia dla przyjęcia liniowego wzrostu odsetka pacjentów, u których nie może nastąpić wznowa choroby (pacjenci „wyleczeni”) na podstawie publikacji Sonoda 2019*

Założenia modelu globalnego, w szczególności założenia dotyczące przedziału czasowego w którym będą pojawiać się pacjenci „wyleczeni” oraz tempa wzrostu odsetka wyleczonych, były konsultowane z brytyjskimi ekspertami klinicznymi z obszaru onkologii w ramach prac nad modelem globalnym. Eksperti potwierdzili, że pacjenci wolni od choroby przez 5 lat mogą być traktowani jako wyleczeni, gdyż wznowy choroby w późniejszym okresie zdarzają się rzadko (*Sonoda 2019*). Zgodnie z opinią ekspertów, odsetek pacjentów, u których w przyszłości nie będzie występować ryzyko wznowy może wzrastać od 2 roku. Ze względu na brak danych dotyczących tempa wzrostu między 2 a 5 roku, jako najbardziej neutralny przyjęto wzrost liniowy. W zaktualizowanej AE załączonej do niniejszego pisma testowano w AW bardziej konserwatywny scenariusz zakładający osiągnięcie docelowego odsetka wyleczeń w jednym punkcie czasowym (5 lat); w wariantcie tym [REDACTED]. W ramach AW uwzględniono ponadto dwa skrajne scenariusze z założeniem 0% i 100% wyleczonych – wzrost ICUR w scenariuszu bez uwzględnienia możliwości wyleczenia był znaczący (58%), [REDACTED].

odn. punktu

- *nie przedstawiono uzasadnienia dla przyjętego prawdopodobieństwa przejścia do stanu leczenia I linii zaawansowanego NDRP lub zgonu, które oparto na wynikach badania Kruser 2014 (badanie obejmujące pacjentów ze wznową miejscową po radioterapii w stadium I-IV po leczeniu radykalnym lub paliatywnym). Co więcej nie przedstawiono również uzasadnienia dla przyjętego na podstawie badania PACIFIC (publikacja główna do badania: Antonia 2017) odsetka pacjentów w stanie PFS, którzy przejdą do stanu pierwszej linii leczenia wznowy uogólnionej oraz odsetka pacjentów, u których nastąpi zgon. Należy wskazać, iż populacja pacjentów w ww. badaniach nie odpowiada populacji docelowej.*

Badanie *Kruser 2014* zostało przyjęte jako podstawowe źródło danych w oparciu o przeprowadzony przez autorów modelu globalnego przegląd literatury. W wyniku przeglądu zidentyfikowano trzy

dotatkowe badania w których oceniano OS u pacjentów otrzymujących radioterapię paliatywną (*Jeremic 1999, Gijsbert 2004, Ebara 2007*) – mediana OS w badaniach wyniosła od 5 do 6,7 mies. W modelu nie uwzględniono tych alternatywnych źródeł danych, gdyż mediany OS były porównywalne z badaniem *Kruser 2014* (5-6,7 mies. vs 5,1 mies. w *Kruser 2014*), a liczebność badania *Kruser 2014* była najwyższa. Z tego względu, jak również z uwagi na niewielki odsetek chorych ze wznową miejscową w modelu, oczekiwany wpływ wyboru źródła OS w tym stanie zdrowotnym na wyniki modelu jest znikomy.

Odsetek pacjentów w stanie PFS, którzy przejdą do stanu pierwszej linii leczenia wznowy uogólnionej oraz odsetek pacjentów, u których nastąpi zgon, został przyjęty w modelu globalnym po weryfikacji przez ekspertów klinicznymi z obszaru onkologii, z którymi konsultowano założenia modelu globalnego. Należy zaznaczyć, że zarówno w pierwotnie złożonej, jak i zaktualizowanej AE, parametr ten testowano w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości i miał on znikomy wpływ na wyniki (zmiana ICER o 1%).

<i>Jeremic 1999</i>	<i>Jeremic B, Shibamoto Y, Milicic B, Milisavljevic S, Nikolic N, Dagovic A, Aleksandrovic J, Radosavljevic-Asic G. External beam radiation therapy alone for loco-regional recurrence of non-small-cell lung cancer after complete resection. Lung Cancer. 1999 Feb;23(2):135-42.</i>
<i>Gijsbert 2004</i>	<i>Gijsbert, W., Kramer GW, Gans S, Ullmann E, van Meerbeeck JP, Legrand CC, Leer JW. Hypofractionated external beam radiotherapy as retreatment for symptomatic non-small-cell lung carcinoma: an effective treatment? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004 Apr 1;58(5):1388-93.</i>
<i>Ebara 2007</i>	<i>Ebara T, Tanio N, Etoh T, Shichi I, Honda A, Nakajima N. Palliative re-irradiation for in-field recurrence after definitive radiotherapy in patients with primary lung cancer. Anticancer Res. 2007 Jan-Feb;27(1B):531-4</i>

odn. punktu

- *nie uzasadniono przyjęcia jednakowego prawdopodobieństwa zgonu pacjentów leczonych w ramach I linii leczenia NDRP w stanie uogólnionym oraz pacjentów leczonych w ramach II linii leczenia.*

Prawdopodobieństwo zgonu u pacjentów leczonych (tj. otrzymujących aktywne leczenie systemowe) w ramach I linii leczenia NDRP w stanie uogólnionym oraz pacjentów leczonych w ramach II linii leczenia nie było jednakowe – śmiertelność dla leczenia I linii modelowano na podstawie badania *IMpower110*, natomiast II linii – w oparciu o badanie *OAK*.

Jednakowe prawdopodobieństwo zgonu przyjęto natomiast dla pacjentów nieleczonych na etapie I linii i II linii (tj. pacjentów nie otrzymujących aktywnego leczenia po wystąpieniu wznowy uogólnionej oraz pacjentów nie otrzymujących aktywnego leczenia po niepowodzeniu leczenia pierwszej linii). Założenie to było uzasadnione krótkim oczekiwanym przeżyciem w tej grupie chorych (mediana OS u pacjentów nieleczonych na etapie I linii wynosiła zaledwie 3 mies.). Ponadto odsetek nieleczonych pacjentów w modelu był niski, co dodatkowo zmniejsza wpływ rozważanego parametru na wyniki modelu.

Zakładając jednak, że ryzyko zgonu nieleczonych pacjentów na etapie II linii będzie wyższe niż w I linii (tj. wyższe od przyjętego na podstawie badania *Wong 2016*), wartość ICUR zmniejsza się (przy

arbitralnym założeniu 2-krotnego wzrostu miesięcznego prawdopodobieństwa zgonu [REDACTED] w wariancie z RSS). W związku z powyższym można uznać, że założenie śmiertelności dla II linii w oparciu o dane z wcześniejszego etapu choroby jest podejściem konserwatywnym. Należy ponadto zaznaczyć, że zarówno w pierwotnie złożonej, jak i zaktualizowanej AE, parametr ten testowano w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości i miał on znikomy wpływ na wyniki (zmiana ICER o <1%).

Odnosnie uwagi dotyczącej analizy wrażliwości (punkt 7 Pisma):

Analitycy Agencji stwierdzili, że „Analiza wrażliwości zawiera określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych

do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 (§ 5. ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia). Wyjaśnienie: Na dzień złożenia wniosku były dostępne dane dotyczące prognoz trwania życia na 2021 r., bardzo proszę o przeprowadzenie wariantu analizy wrażliwości z uwzględnieniem najświeższych danych GUS.

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości nie przeprowadzono wariantu z wykorzystaniem danych o użytecznościach na podstawie badania Andreas 2018, która obejmuje pacjentów po całkowitej resekcji w stadium IB-IIIa w trakcie leczenia adjuwantowego w zakresie stanu wolnego od choroby, stanu wznowy miejscowej oraz stanu wznowy uogólnionej.”

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Wariant analizy z uwzględnieniem tablic trwania życia GUS z 2021 r. został uwzględniony w pierwotnie złożonej AE (analiza scenariuszy – S.22). Powyższy wariant testowano również w zaktualizowanej analizie załączonej do niniejszego pisma.

Zgodnie z uwagą Agencji, analizę scenariuszy uzupełniono o wariant z wykorzystaniem zestawu użyteczności z badania *Andreas 2018*. W wariancie tym, wyniki analizy zmieniły się nieznacznie względem analizy podstawowej (spadek ICUR o 1%)

Odnosnie uwagi dotyczącej analizy wpływu na budżet (BIA) (punkt 7 Pisma):

Analitycy Agencji stwierdzili, że „BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub decyzję o podwyższeniu ceny (§ 6 ust. 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W oszacowaniach populacji docelowej nie uwzględniono pacjentów w stadium 4 N2, którzy stanowią część populacji wnioskowanej. Jak wskazano w analizie problemu decyzyjnego wnioskodawcy pacjenci ci stanowią populację chorych w stadium IIIB, zarówno wg klasyfikacji TNM v.7, jak i TNM v.8. Co szerszej omówiono w punkcie 2 niniejszego pisma. Proszę o uwzględnienie ww. populacji pacjentów w oszacowaniach analizy wpływu na budżet.”

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

W zaktualizowanej BIA załączonej do niniejszego pisma uwzględniono pacjentów w stadium 4 N2 w oszacowaniu liczebności populacji docelowej oraz kalkulacjach wpływu na budżet płatnika finansowania wnioskowanej technologii.

Zaktualizowana liczebność jest wyższa o 10 pacjentów względem liczebności oszacowanej w pierwotnej analizie. Należy jednak zaznaczyć, że rzeczywista liczba dodatkowych pacjentów (w stadium T4N2) może być niższa, gdyż w kalkulacjach założono, że odsetek pacjentów w stadium IIIB, którzy otrzymują leczenie radykalne oraz leczenie chirurgiczne, jest taki sam jak przyjęty dla stadium IIIA, podczas gdy dane z zagranicznych rejestrów wskazują, że w grupie T4N2 zabiegi resekcji całkowitej są przeprowadzane znacznie rzadziej (przykładowo w badaniu *Zemanova 2020*, zabieg chirurgiczny otrzymało 37% pacjentów w stadium IIIA wg klasyfikacji TNM v.7 oraz zaledwie 12% pacjentów w stadium T4N2). Z tego względu przedstawione oszacowanie należy traktować jako konserwatywne.

Odnosnie uwagi dotyczącej wskazania źródeł danych (punkt 7 Pisma):

Analitycy Agencji stwierdzili, że „Przedłożone analizy nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8 ust. 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W przedłożonych analizach występują odwołania do źródeł, których nie można zweryfikować, stanowiących materiał dostarczony przez Wnioskodawcę:

- badanie dziennikowe wykonane przez firmę Open Pharma House (OPH 2022)*
- niepublikowane dane z badania IMpower110.”*

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Nieopublikowane dane z badania IMpower110 były dostępne w globalnym modelu farmakoekonomicznym, stanowiącym załącznik do wniosku refundacyjnego.

Odnosząc się do prośby:

- „Proszę o zaimplementowanie ww. uwag do dedykowanych modeli tak, aby zaktualizowane wersje analiz były zgodne z założeniami i wynikami przedstawianymi w modelach farmakoekonomicznych.”*
- „Proszę również o aktualizację analiz względem aktualnego progu opłacalności oraz aktualnego Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującego w momencie składania uzupełnień oraz aktualnych komunikatów DGL”*
- „Co więcej z uwagi na wprowadzenie istotnych zmian w programie lekowym B.6 od momentu ukończenia analiz m.in. w zakresie możliwości zastosowania cemiplimabu oraz atezolizumabu w I linii leczenia NDRP w stopniu zaawansowanym, proszę o aktualizację treści wszystkich analiz, tak aby odpowiadały najnowszym zapisom programu lekowego B.6.”*

proszę przyjąć następujące stanowisko:

W analizie uwzględniono najnowsze dane MZ i NFZ:

- Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r.*

- Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2022 r.
- zarządzenia NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej
- zaktualizowane na 2023 r. dane przetargowe dot. cen immunoterapii

oraz zaktualizowany próg opłacalności (175 926 zł).

Zgodnie z treścią obecnie obowiązującego programu lekowego (zał. B.6 do obwieszczenia MZ z dnia 20 lutego 2023 r.), w zaktualizowanych analizach (AE, BIA i AR) uwzględniono stosowanie trzech opcji immunoterapii pierwszej linii leczenia w chorobie zaawansowanej (pembrolizumab, atezolizumab i cemiplimab).