



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

---

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

Nr: OT.423.1.57.2024

Data ukończenia: 15.11.2024 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902 ) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

**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 czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o., Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o., Roche Polska Sp. z o.o., Regeneron Ireland Designated Activity Company).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o., Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o., Roche Polska Sp. z o.o., Regeneron Ireland Designated Activity Company) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o., Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o., Roche Polska Sp. z o.o., Regeneron Ireland Designated Activity Company).

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119).

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

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

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ADRs</b>	działania niepożądane (ang. adverse drug reactions)
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>APD</b>	analiza problemu decyzyjnego
<b>ATEZO</b>	atezolizumab
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB/ BIA</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CEMI</b>	cemiplimab
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>ChT</b>	chemioterapia
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CIS</b>	cisplatyna
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HR</b>	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
<b>IPI</b>	ipilimumab
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>KARB</b>	karboplatyna
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
<b>MD</b>	różnica średnich (ang. mean difference)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NIVO</b>	niwolumab

<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. odds ratio)
<b>ORR</b>	obiektywna odpowiedź na leczenie
<b>OS</b>	przeżycie całkowite
<b>PAK</b>	paklitaksel
<b>pCODR</b>	pan-Canadian Oncology Drug Review
<b>PEMBRO</b>	pembrolizumab
<b>PEMET</b>	pemetreksed
<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji choroby
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PL</b>	program lekowy
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PRAC</b>	Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii ang. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2021 poz. 74)
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 poz. 1285, z późn. zm.)
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>8</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	8
2.2. Kompletność dokumentacji .....	8
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>9</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	9
3.1.1. Informacje podstawowe .....	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie .....	9
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. Ocena analityków Agencji .....	12
3.2. Problem zdrowotny .....	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	23
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	29
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	29
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>30</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	30
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	30
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	31
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	31
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	32
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	41
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	42
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	44
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	44
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	44
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	51
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	54
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	54
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	54

<b>5. Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>58</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	58
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	58
5.1.2. Dane wejściowe do modelu .....	59
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	60
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej .....	60
5.2.2. Wyniki analizy progowej .....	61
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości.....	62
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	62
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	63
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu.....	63
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	64
5.3.4. Obliczenia własne Agencji .....	64
<b>6. Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>65</b>
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	65
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy .....	65
6.1.2. Dane wejściowe do modelu .....	65
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	66
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	68
6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy .....	69
6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości.....	70
6.3.3. Obliczenia własne Agencji .....	70
<b>7. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>71</b>
<b>8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>72</b>
<b>9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>75</b>
<b>10. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>77</b>
<b>11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>82</b>
<b>12. Źródła.....</b>	<b>83</b>
<b>13. Załączniki.....</b>	<b>85</b>

# 1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia PLR.4500.2131.2024.18.MKO  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 12.09.2024

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
  - Libtayo, cemiplimabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 350 mg, 1 fiol., GTIN: 05909991408329,
- Wnioskowane wskazanie:
  - w ramach programu lekowego: **B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”**

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

–

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

Irlandia, D02 WR20, Dublin 2,

Harcourt Street, Harcourt Centre, Block 9,

+353 (0)1 411 2200





### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Libtayo, cemiplimabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 350 mg, 1 fioł., GTIN: 05909991408329,
<b>Kod ATC</b>	L01FF06
<b>Substancja czynna</b>	cemiplimab
<b>Droga podania</b>	Wlew dożylny
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	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 mikrośrodowisku 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.
<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	W ramach programu lekowego B.6. Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10:C34) oraz międzybłoniaka płucnej (ICD-10: C45)
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	<p>Ogólne kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca;</li> <li>2) ocena ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 50% lub większy – kryterium kwalifikacji do stosowania pembrolizumabu albo atezolizumabu albo cemiplimabu w monoterapii,</li> <li>b. odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 poniżej 50% – kryterium kwalifikacji do stosowania pembrolizumabu albo niwolumabu i ipilimumabu w skojarzeniu z chemioterapią;</li> <li>c. odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 1% lub większy – kryterium kwalifikacji do stosowania cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny;</li> </ol> </li> <li>3) wykluczenie obecności mutacji w genie EGFR oraz rearanzacji genów ALK i ROS1 w przypadku raka gruczołowego, wielkomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS (w przypadku rozpoznania raka płaskonabłonkowego wykonanie testów molekularnych nie jest wymagane);</li> <li>4) stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia);</li> <li>5) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. response evaluation criteria in solid tumours) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;</li> <li>6) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia);</li> <li>7) wiek powyżej 18 roku życia;</li> <li>8) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;</li> <li>9) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;</li> <li>10) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy, łuszczycy i bielactwa;</li> <li>11) czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</li> </ol>

	<p>12) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>13) nieobecność przeciwwskazań do stosowania pembrolizumabu, atezolizumabu, cemiplimabu, niwolumabu i ipilimumabu, pemetreksedu, paklitakselu, pochodnych platyny określonych w odpowiednich ChPL;</p> <p>14) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) stosowanie inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych (pembrolizumab, niwolumab, ipilimumab, cemiplimab, atezolizumab) jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia;</li> <li>2) stosowanie atezolizumabu w ramach leczenia uzupełniającego po radykalnej resekcji i pooperacyjnej chemioterapii obejmuje okres 1 roku lub do stwierdzenia nawrotu choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację;</li> <li>3) stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w ramach przedoperacyjnego leczenia wstępnego, u chorych kwalifikujących się do radykalnej resekcji chirurgicznej obejmuje 3 cykle leczenia lub jest krótsze w przypadku stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia;</li> <li>4) w przypadku pojawienia się w trakcie leczenia jednej do trzech – nowych – zmian poza ośrodkowym układem nerwowym (OUN) u chorych leczonych systemowo inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych dopuszcza się kontynuowanie leczenia po zastosowaniu miejscowego leczenia ablacyjnego (najczęściej radioterapia stereotaktyczna wysokodawkowa lub chirurgia);</li> <li>5) w przypadku pojawienia się w trakcie leczenia nowych zmian w obrębie OUN u chorych leczonych inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych dopuszcza się kontynuowanie leczenia po zastosowaniu miejscowego leczenia ablacyjnego (radioterapia, radioterapia stereotaktyczna wysokodawkowa lub chirurgia); nie dotyczy atezolizumabu stosowanego w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego i niwolumabu stosowanego przedoperacyjnie;</li> <li>6) w czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej): <ol style="list-style-type: none"> <li>a. przed leczeniem – do 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku,</li> <li>b. w czasie leczenia – co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata leczenia, a następnie co 6 miesięcy (dotyczy chorych z utrzymującymi się korzyściami klinicznymi);</li> </ol> </li> <li>7) badania obrazowe obejmują ocenę według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. zmiany pierwotnej – badanie tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza,</li> <li>b. zmian przerzutowych – badanie TK lub inne badania obrazowe (np. magnetyczny rezonans – MR, pozytonowa tomografia emisyjna – PET);</li> </ol> </li> <li>8) w przypadku leczenia atezolizumabem w drobnokomórkowym raku płuca dopuszcza się profilaktyczną radioterapię OUN w trakcie stosowania atezolizumabu w fazie leczenia podtrzymującego (monoterapia);</li> </ol> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z zasadami terapii oraz z kryteriami wyłączenia z programu.</p>
<b>Dawkowanie</b>	<p>Zalecana dawka cemiplimabu to 350 mg co 3 tygodnie (Q3W), podawana we wlewie dożylnym przez 30 minut.</p> <p>Leczenie można kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.</p>

Źródło: ChPL Libtayo

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	<p>28 czerwca 2019 r. (EMA, Europejska Agencja Leków)</p> <p>Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 1 lipca 2022 r.</p>
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rak kolczystokomórkowy (płaskonabłonkowy) skóry</li> </ul> <p>Produkt leczniczy LIBTAYO w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym (płaskonabłonkowym) skóry (ang. metastatic cutaneous squamous cell carcinoma, mCSCC lub locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma, laCSCC), którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rak podstawnokomórkowy skóry</li> </ul> <p>Produkt leczniczy LIBTAYO w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem lub z przerzutowym rakiem podstawnokomórkowym skóry (ang. locally advanced basal cell carcinoma, laBCC lub metastatic basal cell carcinoma, mBCC), u których stwierdzono progresję choroby lub którzy wykazują nietolerancję na inhibitor szlaku Hedgehog (ang. hedgehog pathway inhibitor, HHI).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niedrobnokomórkowy rak płuca</li> </ul>

	<p>Produkt leczniczy LIBTAYO w monoterapii jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z ekspresją PD-L1 na <math>\geq 50\%</math> komórek guza, bez aberracji genów EGFR, ALK i ROS1, u których występuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o miejscowo zaawansowany NDRP i którzy nie kwalifikują się do radykalnej chemioradioterapii lub</li> <li>o przerzutowy NDRP.</li> </ul> <p>Produkt leczniczy LIBTAYO w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w leczeniu pierwszego rzutu NDRP z ekspresją PDL1 na <math>\geq 1\%</math> komórek guza, bez aberracji genów EGFR, ALK i ROS1, u których występuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o miejscowo zaawansowany NDRP i którzy nie kwalifikują się do radykalnej chemioradioterapii lub</li> <li>o przerzutowy NDRP.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rak szyjki macicy</li> </ul> <p>Produkt leczniczy LIBTAYO w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po.</p>
<b>Status leku sierocego</b>	Nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)

Źródło: ChPL Libtayo

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Libtayo nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT we wnioskowanym wskazaniu.

Aktualna ocena leku Libtayo obejmuje terapię skojarzoną z chemioterapią w I linii leczenia pacjentów pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$ .

W tabeli poniżej przedstawiono rekomendacje Agencji dotyczące wcześniejszej oceny leku Libtayo we wskazaniu obejmującym leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca:

- W ramach zlecenia MZ z art. 35 ust. 1 ust. ref.:
  - o OT.4231.54.2022– Wniosek o objęcie refundacją leku Libtayo (cemiplimab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka podstawnokomórkowego skóry cemiplimabem (ICD-10: C44)”

**Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii**

Nr i data wydania		Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<b>W ramach zlecenia MZ z art. 35 ust. 1 ust. ref.</b>		
<b>Nr zlecenia BIP AOTMiT 77/2022</b>	<b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 103/2022 z 21 listopada 2022 roku</b>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za <b>zasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Libtayo (cemiplimab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 350 mg, 1 fiol., GTIN: 05909991408329</li> </ul> <p>„Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”, w ramach istniejącej grupy limitowej (1231.0, Cemiplimab) i wydawanie go bezpłatnie.</p> <p>Zdaniem Rady konieczne jest pogłębienie instrumentu dzielenia ryzyka proponowanego przez wnioskodawcę do poziomu, który zapewni, by koszty leczenia z zastosowaniem produktu leczniczego Libtayo (cemiplimab) nie przekroczyły kosztów leczenia z zastosowaniem najtańszego leku z grupy PDL-1, z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka stosowanego dla tego komparatora. Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Głównym argumentem pozytywnej opinii Rady jest fakt, że cemiplimab wykazuje podobną skuteczność i bezpieczeństwo stosowania co stosowany w programie lekowym B.6 pembrolizumab. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy finansowane leku Libtayo (cemiplimab) wiązałyby się z potencjalnymi oszczędnościami dla płatnika. Rada uważa za wskazane stworzenie konkurencji cenowej pomiędzy Keytruda, Tecentriq i Libtayo w omawianym wskazaniu.</p>
	<b>Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 106 /2022 z 21 listopada 2022 roku</b>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje</b> (pod spełnieniem warunków) objęcie refundacją produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Libtayo (cemiplimab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 350 mg, 1 fiol., GTIN: 05909991408329</li> </ul> <p>w programie lekowym „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej można zauważyć, że skuteczność i bezpieczeństwo cemiplimabu i pembrolizumabu są zbliżone. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji.</p>

		<p>W porównaniu pośrednim leków Tecentriq (atezolizumab) i Keytruda (pembrolizumab) skuteczność atezolizumabu była zbliżona do skuteczności pembrolizumabu. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby, obiektywnego odsetka odpowiedzi i czasu do pogorszenia choroby.</p> <p>Mając na uwadze istotność stanu klinicznego oraz możliwość zaspokojenia potrzeb zdrowotnych pacjentów, Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Libtayo pod spełnieniem warunków.</p>
--	--	--

Warto zauważyć, iż cemiplimab (produkt leczniczy Libtayo) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce (Obwieszczenie MZ) w następujących wskazaniach i programach lekowych:

- raka płuca (ICD-10:C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10:C45) (program lekowy B.6.):
  - w monoterapii w przypadku raka płaskonabłonkowego lub niepłaskonabłonkowego z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$  u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia pierwszej linii (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia);
- w monoterapii raka podstawnokomórkowego skóry (ICD-10: C44) (program lekowy B.88);
- w monoterapii raka kolczystokomórkowego skóry (ICD-10: C44.12, C44.22, C44.32, C44.42, C44.52, C44.62, C44.72, C44.82, C44.92) (program lekowy B.125).

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. 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	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa, 1231.0, Cemiplimab
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

#### 3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

##### Wnioskowane wskazanie, kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Oceniają interwencję stanowi produkt leczniczy Libtayo (substancja czynna cemiplimab), stosowany we wskazaniu zgodny ze wskazaniem zarejestrowanym, tj. w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny do stosowania u dorosłych pacjentów w leczeniu pierwszego rzutu NDRP z ekspresją PD-L1 na  $\geq 1\%$  komórek guza, bez aberracji genów EGFR, ALK i ROS1, u których występuje:

- miejscowo zaawansowany NDRP i którzy nie kwalifikują się do radykalnej chemioradioterapii lub;
- przerzutowy NDRP;

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

##### Grupa limitowa

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

##### Instrument podziału ryzyka

## 3.2. Problem zdrowotny

### Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10: C34)

#### 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.

Nowotwory płuca wywodzą się z komórek wyściełających drogi oddechowe i są również nazywane nowotworami oskrzelopochodnymi. Ich miejscem powstawania są oskrzela główne, mniejsze oskrzela prowadzące do segmentów płuca lub drobne oskrzeliki prowadzące do pęcherzyków płucnych. Gdy chodzi o nowotwory pochodzące z dużych oskrzeli, mówimy o nowotworach zlokalizowanych centralnie (położonych w pobliżu śródpiersia), natomiast guzy pochodzące z drobnych oskrzelików mają zazwyczaj położenie „obwodowe”, czyli zlokalizowane na obwodzie płuca. 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.

Głównym czynnikiem ryzyka zachorowania na raka płuca stanowiącym 80% - 90% wszystkich przyczyn, jest palenie papierosów, zarówno czynne (20x większe ryzyko niż u osób niepalących) jak i bierne np. dzieci i współmałżonkowie palaczy (3x większe zagrożenie).

#### Klasyfikacja

W płucach może się rozwinąć kilkadziesiąt różnych typów nowotworów złośliwych, różniących się budową mikroskopową, przyczyną rozwoju, lokalizacją czy rokowaniem.

Najprostszy podział wyróżnia trzy grupy:

- niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) – i stanowi ok. 80% przypadków zachorowań
- drobnokomórkowego raka płuca (DRP), stanowiącego około 15% wszystkich rozpoznań raka płuca
- rzadkie nowotwory płuca, które stanowią pozostałe 5% rozpoznań.

Ze względu na postać morfologiczną, cechy biologiczne, przebieg kliniczny i sposób leczenia wyróżnić można następujące podtypy NDRP:

- gruczolowy (około 40% przypadków) – najczęściej występuje w drobnych drogach oddechowych (obwodowe części płuca), w mniejszym stopniu niż rak płaskonabłonkowy związany jest z narażeniem na dym tytoniowy, stosunkowo często występuje u kobiet;
- płaskonabłonkowy (około 30% przypadków) – bardzo silnie związany jest z narażeniem na dym tytoniowy, występuje częściej u mężczyzn, zwykle w dużych oskrzelach (przywnękowo), często dochodzi do zwężenia światła oskrzela z niedodmą i zmianami zapalnymi w mięszu płucnym;
- wielkokomórkowy – różna lokalizacja, przebieg kliniczny podobny jak w gruczolakoraku

Obecnie obowiązuje klasyfikacja TNM przygotowana przez Międzynarodowe Stowarzyszenie do Badań nad Rakiem Płuca (*International Association for the Study of Lung Cancer*). Cecha T oznacza rozległość guza pierwotnego (*tumor*), cecha N – stopień zajęcia regionalnych węzłów chłonnych (*nodes*), cecha M – obecność przerzutów odległych (*metastases*). Poszczególne kategorie klasyfikacji TNM dla raka płuca przedstawiono na rycinach 1-9. W zależności od pogrupowania tych kategorii wyróżnia się cztery stopnie zaawansowania raka płuca, które w pewnym uproszczeniu oznaczają następujące sytuacje kliniczne:

- I° – nowotwór ograniczony do mięszu płuca, nienaciekający struktury śródpiersia i niezajmujący regionalnych węzłów chłonnych,
- II° – nowotwór ograniczony do mięszu płuca z przerzutami do węzłów chłonnych wnętrza płuca,
- III° – nowotwór naciekający ważne struktury śródpiersia, kręgosłup lub ścianę klatki piersiowej lub tworzący przerzuty do węzłów chłonnych śródpiersia lub węzłów chłonnych nadobojczykowych,



- IV° – rozszew do jamy opłucnej lub do narządów odległych (najczęściej do mózgu, wątroby, nadnerczy, kości i płuca).

### Epidemiologia

Rak płuca stanowi zdecydowaną większość nowotworów płuca i jest najczęstszym nowotworem złośliwym w Polsce zarówno pod względem liczby zachorowań (ok. 21 tys. Rocznie), jak i liczby zgonów. Do rzadszych nowotworów płuca (ok. 1%) należą chłoniaki oraz nowotwory nienabłonkowe.

Większość statystyk dotyczących raka płuca obejmuje zarówno drobnokomórkowego raka płuca (DRP) jak i niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP). Łącznie około 10-15% wszystkich raków płuc to DRP, a około 80-85% to NDRP. Główne podtypy NDRP to gruczolakorak, rak płaskonabłonkowy i rak wielkokomórkowy. Te różne odmiany, które mają swój początek w różnych rodzajach komórek płucnych są klasyfikowane razem jako niedrobnokomórkowy rak płuca, ponieważ ich terapia i prognozy często wykazują podobne cechy.

W Polsce rak płuca jest piątym co do częstości występowania nowotworem (po raku piersi, prostaty, jelita grubego, pęcherza moczowego). Według szacunkowych danych z bazy GLOBOCAN w 2022 roku w Polsce pięcioletnia chorobowość na raka płuca wyniosła 38,7 tys., co stanowi 6,2% ogólnej liczby chorych na nowotwory. W Europie i na świecie rak płuca jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych. Według szacunkowych danych z bazy GLOBOCAN w 2022 roku na świecie pięcioletnia chorobowość na raka płuca wyniosła ponad 3,2 mln, co stanowi 6,0% ogólnej liczby chorych na nowotwory. Jednoroczna i trzyletnia chorobowość na świecie w 2022 roku wyniosła odpowiednio 1,28 mln i ponad 2,51 mln.

### Rokowanie

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym w Polsce i przyczyną największej liczby zgonów z powodu chorób nowotworowych. W Europie rak płuca w 2022 roku był jednym z najczęściej nowo zdiagnozowanych nowotworów (trzeci po raku piersi i jelita grubego) i stanowił najczęstszą przyczyną zgonów z powodu nowotworów. Według danych z bazy GLOBOCAN w 2022 roku w Polsce z powodu nowotworu płuca zarejestrowano ponad 26 tys. zgonów, co stanowi 22% ogólnej liczby zgonów z powodu nowotworów. Rak płuca stanowił pierwszy pod względem częstości zgonów nowotwór zarówno wśród mężczyzn jak i kobiet (odpowiednio 25,2% i 17,4%). Na raka płuca blisko 1,5-krotnie częściej chorują i umierają mężczyźni.

Źródła: Szczekliki 2022, Raport OT.4231.38.2023, <https://www.mp.pl/>; KRN 2021, Chorostowska-Wynimko 2020, [www.onkonet.pl](http://www.onkonet.pl), GLOBOCAN 2022

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w rozdz. 2 APD Wnioskodawcy.

## 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

### Dane NFZ

Według danych NFZ liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C34 – rak płuca wyniosła w latach 2021 – 2023 odpowiednio: 75 070 pacjentów w 2021 r., 77 714 w 2022 r., 81 774 w 2023 r.

Natomiast liczba pacjentów otrzymujących leki refundowane w programie lekowym B.6. wyniosła odpowiednio: 5 970 w 2021 r., 7 638 w 2022 r. i 10 052 pacjentów w 2023 roku.

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów z rozpoznaniem C34 oraz leczonych w programie lekowym B.6. w latach 2018 – 2023 w oparciu o dane NFZ.

**Tabela 5. 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	Sprawdzanych w programie B.6	Otrzymujących lek w programie B.6
2018	77 639	1 321	1 262
2019	78 498	3 272	3 249
2020	74 497	4 166	4 143
2021	75 070	6 017	5 970

2022	77 714	7 675	7 638
2023	81 774	10 092	10 052

### Opinie ekspertów

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu według ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych.

**Tabela 6. Liczebność populacji według eksperta klinicznych**

Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
<b>Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, bez mutacji w genie EGFR, bez rearanżacji genów ALK i ROS1, u których występuje przerzutowy NDRP lub miejscowo zaawansowany NDRP i którzy nie kwalifikują się do radykalnej chemioradioterapii z ekspresją PD-L1 <math>\geq</math> 1%</b>				
<b>Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy z dziedziny onkologii klinicznej</b>	4000	5000	3000 – liczba z uwzględnieniem przeciwwskazań do stosowania immunoterapii i chemioterapii przy założeniu, że oceniana technologia zastąpiłaby inne – obecnie dostępne – metody immunoterapii (monoterapia pembrolizumabem, atezolizumabem i cemiplimabem u chorych z ekspresją PD-L1 $\geq$ 50% oraz immunoterapia pembrolizumabem i niwolumabem z ipilimumabem w skojarzeniu z chemioterapią u chorych z ekspresją PD-L1 $<$ 50%)	Oszacowanie własne na podstawie rocznej liczby rozpoznań NDRP ogółem (około 18000 chorych) oraz odsetka chorych poza możliwościami leczenia chirurgicznego i radykalnej radiochemioterapii lub radioterapii (około 50%) oraz odsetka chorych bez zaburzeń genów EGFR, ALK i ROS1 i z ekspresją PD-L1 $\geq$ 1%.
<b>Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultantka Wojewódzka z dziedziny onkologii klinicznej</b>	ok. 2000	ok. 1215	ok. 30%	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>Dr n. med. Joanna Streb Konsultantka Wojewódzka z dziedziny onkologii klinicznej</b>	ok. 12 tys.	6000	ok. 65-75%	szacunki własne

## 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) (<https://ptok.pl/>);
- Polska Unia Onkologii (PUO) (<http://www.puo.pl/>);
- European Society for Medical Oncology (ESMO) (<https://www.esmo.org/>);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (<https://www.nccn.org/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<https://www.nice.org.uk/>);
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) (<https://www.asco.org/>);
- <https://www.tripdatabase.com/>;
- bazę danych medycznych PubMed.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 23-24.10.2024 r. Odnaleziono pięć dokumentów dotyczących leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (PTOK 2022, NCCN 2024, ASCO 2023, NICE 2024, ESMO 2023).

W wytycznych PTOK 2022 cemiplimab jest rekomendowany w monoterapii w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium IV zaawansowania. Rekomendacje wskazują na udowodnioną na podstawie wyników badań wartość w leczeniu. Brak jest odniesienia do zastosowania cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu NDRP.

Wytyczne NCCN 2024, ESMO 2023 oraz ASCO 2023 wskazują na możliwość zastosowania cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny w ramach leczenia I linii NDRP.

W wytycznych NCCN 2024 cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksedem i karboplatyną/cisplatyną jest zalecaną terapią w I linii, z kolei terapia cemiplimab + paklitaksel + karboplatyna/cisplatyna stanowi preferowany schemat leczenia raka płaskonabłonkowego.

Wytyczne ASCO wskazują, że wyłącznie pacjenci z ujemnym (<1% lub nieznanym) i niskim pozytywnymi PD-L1 (TPS 1%-49%) NDRP w IV stopniu zaawansowania, przy braku przeciwwskazań do chemioterapii i immunoterapii, w stanie sprawności PS: 0-1, zarówno w płasko- jak i niepłaskonabłonkowym NDRP mogą mieć zaproponowane leczenie cemiplimabem skojarzonym z chemioterapią.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2022	<p><b>Niedrobnokomórkowy rak płuca – leczenie w stopniach IIIA (chorzy nie kwalifikujący się do resekcji) oraz IIIB:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenie chirurgiczne (pierwotne lub poprzedzone wstępną chemioterapią) można rozważać wyłącznie u wybranych chorych na miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (II, B).</li> <li>Leczeniem z wyboru chorych na miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca jest radykalna radiochemioterapia lub — w przypadku przeciwwskazań do chemioterapii — wyłączna radioterapia (w obu sytuacjach dawka 60–66 Gy, z objęciem guza pierwotnego oraz węzłów chłonnych wnęki i śródpiersia po stronie guza) (I, A).</li> <li>U chorych na miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca umiejscowionego w górnym otworze klatki piersiowej resekcja powinna być poprzedzona radiochemioterapią, a jeśli resekcja jest niemożliwa, powinni oni otrzymać wyłączną radiochemioterapię (III, A).</li> <li>U chorych na miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca postępowaniem z wyboru jest jednoczesna radioterapia i chemioterapia, natomiast leczenie sekwencyjne jest dopuszczalne tylko w przypadku uzasadnionego klinicznie braku możliwości równoczesnego zastosowania obu metod (I, A).</li> <li>Schematy chemioterapii stosowanej w ramach skojarzonej radiochemioterapii u chorych na miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca powinny zawierać cisplatynę (I, A).</li> <li>Nie ma uzasadnienia stosowanie konsolidującej chemioterapii po zakończeniu radiochemioterapii (I, A).</li> <li>U chorych z odpowiedzią lub stabilizacją po zakończeniu równoczesnej radiochemioterapii wskazane jest stosowanie konsolidującej immunoterapii durwalumabem (I, A).</li> </ul> <p><b>Niedrobnokomórkowy rak płuca — leczenie w stopniu IV</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>U chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca wybór metody leczenia zależy od charakterystyki klinicznej i patomorfologicznej oraz molekularnej (I, A).</li> <li>Chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia z obecnością mutacji w genie EGFR w ramach pierwszej linii leczenia powinni otrzymać jeden z inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR (I, A)</li> <li>Chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu ALK w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać jeden z inhibitorów kinazy tyrozynowej ALK (I, A).</li> <li>Chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu ROS1 w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać inhibitor kinazy tyrozynowej ROS1 (II, A).</li> <li>Chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia z obecnością ekspresji PD-L1 w co najmniej 50% komórek i bez obecności mutacji genu EGFR i rearanżacji genów ALK oraz ROS1 w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać pembrolizumab (I, A).</li> <li>Chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia z ekspresją PD-L1 niższą niż 50%, bez obecności mutacji genu EGFR i rearanżacji genów ALK oraz ROS1 i w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią lub chemioterapię (schematy dwulekowe z cisplatyną lub — w uzasadnionych sytuacjach — z karboplatyną, a monoterapia może być rozważana jedynie w wybranych sytuacjach klinicznych) (I, A).</li> <li>U chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia nie jest uzasadnione stosowanie bewacyzumabu lub cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią (I, A).</li> <li>Postępowanie w drugiej linii leczenia chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca zależy od charakterystyki kliniczno-patomorfologicznej, efektów wcześniejszego leczenia systemowego oraz charakterystyki molekularnej nowotworu. W tej grupie można rozważyć zastosowanie chemioterapii (docetaksel lub pemetreksed), docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem, inhibitorów EGFR u chorych, którzy nie otrzymali tych leków w pierwszej linii, lub ozymertynibu u chorych wcześniej leczonych inhibitorami EGFR pierwszej lub drugiej generacji, inhibitorów ALK w przypadku stwierdzenia rearanżacji genu ALK, immunoterapii (niwolumab lub atezolizumab), radioterapii paliatywnej lub postępowania objawowego (I, A).</li> </ul>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• U wybranych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością pojedynczego przerzutu można rozważyć leczenie z założeniem radykalnym (III, B).</li> <li>• W przypadku wystąpienia progresji w pojedynczej okolicy, przy jednoczesnej odpowiedzi w innych ogniskach nowotworu podczas stosowania inhibitorów EGFR lub ALK/ROS1, należy rozważyć kontynuowanie dotychczasowego leczenia systemowego w skojarzeniu z leczeniem miejscowym (resekcja lub radioterapia) (III, B).</li> <li>• U chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami w kościach zaleca się stosowanie kwasu zoledronowego (I, B).</li> <li>• U chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z dolegliwościami ze strony klatki piersiowej lub związanymi z przerzutami należy zawsze rozważyć zastosowanie radioterapii paliatywnej (I, A).</li> <li>• U chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z nawracającym wysiękiem nowotworowym w opłucnej celowe jest wykonanie pleurodezy z użyciem talku (II, A).</li> </ul> <p><b>Immunoterapia</b></p> <p>Spośród inhibitorów punktów kontrolnych reakcji immunologicznej udowodnioną na podstawie wyników badań III fazy wartość w leczeniu pierwszej linii mają:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pembrolizumab (inhibitor PD-1) stosowany w monoterapii lub łącznie z CHT;</li> <li>• atezolizumab (inhibitor PD-L1) stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z CHT albo z bewacyzumabem i CHT;</li> <li>• niwolumab (inhibitor PD-1) stosowany w skojarzeniu z ipilimumabem [inhibitor CTLA4 (cytotoxic T cell antigen)] i CHT;</li> <li>• cemiplimab (inhibitor PD-1) stosowany w monoterapii.</li> </ul> <p><u>Jakość dowodów naukowych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• I Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją,</li> <li>• II Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru),</li> <li>• III Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych</li> </ul> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce,</li> <li>• B Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce.</li> </ul>
NCCN 2024	<p><b>Postępowanie w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego NDRP w I linii (PD-L1 <math>\geq</math>1%-49%)</b></p> <p><b>Rak gruczołowy, wielkokomórkowy, NSCLC NOS:</b></p> <p>Zalecane terapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• karboplatyna/cisplatyna + pemetreksed + pembrolizumab [1]</li> <li>• cemiplimab-rwlc + pemetreksed + karboplatyna/cisplatyna [1]</li> </ul> <p>Inne zalecane terapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• karboplatyna + paklitaksel + bewacyzumab + atezolizumab [1]</li> <li>• karboplatyna + paklitaksel związany z albuminą + atezolizumab,</li> <li>• niwolumab+ ipilimumab + pemetreksed + karboplatyna/cisplatyna [1]</li> <li>• niwolumab + ipilimumab [1]</li> <li>• cemiplimab-rwlc + paklitaksel + karboplatyna/cisplatyna [1]</li> <li>• tremelimumab-actl + durwalumab + karboplatyna + paklitaksel związany z albuminą [1]</li> <li>• tremelimumab-actl + durwalumab + karboplatyna/cisplatyna + pemetreksed [1]</li> </ul> <p>Terapie zalecane w określonych przypadkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pembrolizumab [2B]</li> </ul> <p><b>Rak płaskonabłonkowy:</b></p> <p>Zalecane terapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• karboplatyna + paklitaksel/paklitaksel związany z albuminą + pembrolizumab [1]</li> <li>• cemiplimab-rwlc + paklitaksel + karboplatyna/cisplatyna [1]</li> </ul> <p>Inne zalecane terapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• niwolumab + ipilimumab + paklitaksel + karboplatyna [1]</li> <li>• niwolumab + ipilimumab [1]</li> <li>• tremelimumab-actl + durwalumab + karboplatyna + paklitaksel związany z albuminą</li> <li>• tremelimumab-actl + durwalumab + karboplatyna/cisplatyna + gemcytabina</li> </ul> <p>Terapie zalecane w określonych przypadkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pembrolizumab [2B]</li> </ul> <p><b>Postępowanie w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego NDRP, 1 linia. PD-L1 <math>\geq</math>50%</b></p> <p><b>Rak gruczołowy, wielkokomórkowy, NSCLC NOS:</b></p> <p>Zalecane terapie</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pembrolizumab [1]</li> <li>• karboplatyna/cisplatyna + pemetreksed + pembrolizumab [1]</li> <li>• atezolizumab [1]</li> <li>• cemiplimab-rwlc [1]</li> <li>• cemiplimab-rwlc + pemetreksed + karboplatyna/cisplatyna [1]</li> </ul> <p>Inne zalecane terapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• karboplatyna + paklitaksel + bewacyzumab + atezolizumab [1]</li> <li>• karboplatyna + paklitaksel związany z albuminą + atezolizumab,</li> <li>• niwolumab + ipilimumab + pemetreksed + karboplatyna/cisplatyna [1]</li> <li>• cemiplimab-rwlc + paklitaksel + karboplatyna/cisplatyna [1]</li> <li>• tremelimumab-actl + durwalumab + karboplatyna + paklitaksel związany z albuminą [2B]</li> <li>• tremelimumab-actl + durwalumab + karboplatyna/cisplatyna + pemetreksed [2B]</li> </ul> <p>Terapie zalecane w określonych przypadkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• niwolumabu + ipilimumab [1]</li> </ul> <p><b>Rak płaskonabłonkowy:</b></p> <p>Zalecane terapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pembrolizumab [1]</li> <li>• karboplatyna + paklitaksel/paklitaksel związany z albuminą + pembrolizumab [1]</li> <li>• atezolizumab [1]</li> <li>• cemiplimab-rwlc [1]</li> <li>• cemiplimab-rwlc + paklitaksel + karboplatyna/cisplatyna [1]</li> </ul> <p>Inne zalecane terapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• niwolumab + ipilimumab + paklitaksel + karboplatyna [1]</li> <li>• tremelimumab-actl + durwalumab + karboplatyna + paklitaksel związany z albuminą [2B]</li> <li>• tremelimumab-actl + durwalumab + karboplatyna/cisplatyna + gemcytabina [2B]</li> </ul> <p>Terapie zalecane w określonych przypadkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• niwolumab + ipilimumab [1]</li> </ul> <p><b><u>Postępowanie w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego NDRP pacjentów w stanie sprawności PS: 0-1, bez przeciwwskazań do leczenia inhibitorami PD-1/PD-L1:</u></b></p> <p><b>Rak gruczolowy, wielkokomórkowy, NSCLC NOS</b></p> <p>Zalecane terapie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pembrolizumab + karboplatyna + pemetreksed [1]</li> <li>• pembrolizumab + cisplatyna + pemetreksed [1]</li> <li>• cemiplimab-rwlc + pemetreksed + karboplatyna/cisplatyna [1]</li> </ul> <p>Inne zalecane terapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• atezolizumab + karboplatyna + paklitaksel + bewacyzumab [1]</li> <li>• atezolizumab + karboplatyna + paklitaksel związany z albuminą,</li> <li>• niwolumab + ipilimumab,</li> <li>• niwolumab + ipilimumab + pemetreksed + karboplatyna/cisplatyna [1]</li> <li>• cemiplimab-rwlc + paklitaksel + karboplatyna/cisplatyna [1]</li> <li>• tremelimumab-actl +durwalumab + karboplatyna + paklitaksel związany z albuminą [1]</li> <li>• tremelimumab-actl +durwalumab + karboplatyna/cisplatyna + pemetreksed [1]</li> </ul> <p><b>Rak płaskonabłonkowy:</b></p> <p>Zalecane terapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pembrolizumab + karboplatyna + paklitaksel [1]</li> <li>• pembrolizumab + karboplatyna + paklitaksel związany z albuminą [1]</li> <li>• cemiplimab-rwlc + paklitaksel + karboplatyna/cisplatyna [1]</li> </ul> <p>Inne zalecane terapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• niwolumab + ipilimumab</li> <li>• niwolumab + ipilimumab + paklitaksel + karboplatyna [1]</li> <li>• tremelimumab-actl +durwalumab + karboplatyna + paklitaksel związany z albuminą [1]</li> <li>• tremelimumab-actl +durwalumab + karboplatyna/cisplatyna + gemcytabina [1]</li> </ul> <p><i>O ile nie wskazano inaczej, wszystkie zalecenia należą do kategorii 2A.</i></p> <p><b>Kategorie dowodów:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 – oparte na dowodach wysokiej jakości, jednolity konsensus NCCN, że technologia jest właściwa;</li> <li>• 2A – oparte na dowodach niższej jakości, jednolity konsensus NCCN, że technologia jest właściwa;</li> <li>• 2B – oparte na dowodach niższej jakości, konsensus NCCN, że technologia jest właściwa</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NICE 2024	<p>• 3 – oparte na jakichkolwiek dowodach, poważne rozbieżności NCCN dotyczące tego, że technologia jest właściwa.</p> <p><b>Leczenie skojarzone NDRP w IIIB/C i IV stadium zaawansowania:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Należy rozważyć chemioradioterapię u pacjentów z NDRP w II lub III stadium zaawansowania, którzy nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego. Należy przy tym zbalansować stosunek potencjalnych korzyści w zakresie przeżycia w stosunku do ryzyka pojawienia się dodatkowej toksyczności,</li> <li>Należy rozważyć chemioterapię pooperacyjną u pacjentów w dobrym stanie sprawności (WHO 0 lub 1) w stadium T1a-4, N1-2, M0 oraz w stadium T2b-4, N0, M0 z guzami o średnicy większej niż 4 cm,</li> <li>W ramach chemioterapii adjuwantowej należy zaproponować chemioterapię skojarzoną opartą na cisplatynie.</li> <li>W przypadku osób z NSCLC w stadium I-II, które mogą być poddane leczeniu chirurgicznemu, nie należy oferować leczenia neoadiuwantowego poza badaniem klinicznym.</li> <li>W przypadku osób z operacyjnym NSCLC w stadium IIIA-N2, które mogą być poddane operacji i są wystarczająco zdrowe, aby zastosować terapię multimodalną, należy rozważyć chemioradioterapię z zabiegiem chirurgicznym.</li> </ul> <p><b>I linia leczenia systemowego zaawansowanego NDRP:</b></p> <p><u>Rak płaskonabłonkowy, bez mutacji, z PD-L1 &lt;50%:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>chemioterapia dwuetapowa oparta na platynie,</li> <li>pembrolizumab + karboplatyna + paklitaksel,</li> </ul> <p><u>Rak płaskonabłonkowy, bez mutacji, z PD-L1 ≥50%:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pembrolizumab + karboplatyna + paklitaksel (tylko wtedy, gdy konieczna jest pilna interwencja kliniczna),</li> <li>pembrolizumab,</li> <li>atezolizumab,</li> </ul> <p><u>Rak niepłaskonabłonkowy, bez mutacji, z PD-L1 &lt;50%:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>chemioterapia dwuetapowa oparta na platynie,</li> <li>pemetreksed + cisplatyna,</li> <li>pemetreksed + karboplatyna,</li> <li>atezolizumab + bewacyzumab, karboplatyna + paklitaksel,</li> <li>pembrolizumab + pemetreksed + chemioterapia oparta na platynie</li> </ul> <p><u>Rak niepłaskonabłonkowy, bez mutacji, z PD-L1 ≥50%:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pembrolizumab + pemetreksed + chemioterapia oparta na platynie,</li> <li>pembrolizumab,</li> <li>atezolizumab.</li> </ul>
ESMO 2023	<p><b>Leczenie miejscowo zaawansowanego NDRP (stadium III zaawansowania):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie systemowe w przypadku leczenia z zamiarem wyleczenia powinno obejmować chemioterapię opartą na platynie (najlepiej cisplatynie) [I, A],</li> <li>leczenie systemowe w postaci (neo)adiuwantowych inhibitorów punktu kontrolnego PD(L)-1 są obecnie oceniane jako uzupełnienie obecnego standardu leczenia,</li> <li>w ramach leczenia systemowego Inhibitory punktów kontrolnych są również oceniane po chemioterapii jako terapia konsolidacyjna,</li> <li>w przypadku pacjentów po resekcji pooperacyjna radioterapia (PORT) nie jest korzystna po całkowitym usunięciu NDRP N2 w III stadium (poziom rekomendacji: I, E) i powinna być brana pod uwagę wyłącznie w przypadku resztkowej choroby mikroskopowej lub makroskopowej (IV, B), w przypadku pacjentów z nieresekcyjnym miejscowo zaawansowanym NDRP podanie konsolidacyjne durwalumabu ICI w ciągu 1-42 dni po zakończeniu jednoczesnej chemioradioterapii wykazało poprawę przeżycia w nieoperacyjnym NDRP w stopniu III i jest zalecane u chorych, u których po chemioradioterapii opartej na związkach platyny nie doszło do progresji choroby [poziom rekomendacji: I, A] w populacji ITT we wszystkich kategoriach PD-L1 oraz u pacjentów, u których guz wykazuje ekspresję PD-L1 w komórkach nowotworowych (zgodnie ze wskazaniem zatwierdzonym przez EMA) [I, A; ocena ESMO-MCBS v1.1: 4].</li> </ul> <p><b>I linia leczenia skojarzonego pacjentów z zaawansowanym NDRP, w stanie sprawności PS: 0-1, niezależnie od statusu ekspresji PD-L1, bez przeciwwskazań do stosowania immunoterapii:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie skojarzone z chemioterapią opartą na platynie i inhibitorami PD-L1 jest preferowane w stosunku do chemioterapiami opartej na platynie [I, A],</li> <li>w przypadku pacjentów z niespłaskonabłonkowym NDRP, I linia leczenia skojarzonego chemioterapia-immunoterapia obejmuje następujące schematy: <ul style="list-style-type: none"> <li>pembrolizumab + pemetreksed + platyna [I, A],</li> <li>atezolizumab + bewacyzumab + paklitaksel + karboplatyna [I, A],</li> <li>atezolizumab + karboplatyna + nab-paklitaksel [I, A],</li> <li>niwolumab + ipilimumab + 2 cykle chemioterapii [I, A],</li> <li>cemiplimab + chemioterapia (4 cykle) oparta na związkach platyny, po którym następuje cemiplimab + pemetreksed [I, A],</li> </ul> </li> <li>w przypadku pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP, I linia leczenia skojarzonego chemioterapia-immunoterapia obejmuje:</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ pembrolizumab + karboplatyna + nab-paklitaksel [I, A],</li> <li>○ niwolumab + ipilimumab + 2 cykle chemioterapii [I, A],</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cemiplimab + chemioterapia oparta na podwójnej platynie (z pemetrekselem podtrzymującym w histologii innej niż płaskonabłonkowa) [I, A] oraz schemat durwalumab + tremelimumab + chemioterapia oparta na podwójnej platynie [I, A] stanowią opcje leczenia niezależnie od histologii,</li> <li>• niwolumab + ipilimumab stanowi opcję leczenia dla pacjentów z PD-L1 <math>\geq 1\%</math> niezależnie od histologii [I, A],</li> <li>• czas trwania leczenia należy dostosować do skuteczności klinicznej i tolerancji [IV, A]. W większości zarejestrowanych schematów leczenia czas trwania leczenia za pomocą immunoterapii ograniczono do 2 lat, w związku z czym można je odstawić po 2 latach [I, B]. Ze względu na ryzyko toksyczności, zwłaszcza przy schemacie niwolumab + ipilimumab, leczenie podtrzymujące należy przerwać po 2 latach [I, A].</li> </ul> <p><b>I linia leczenia pacjentów z zaawansowanym NDRP, w stanie sprawności PS: 0-1, z ekspresją PD-L1 <math>\geq 50\%</math>, bez przeciwwskazań do stosowania immunoterapii:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pembrolizumab rozważany jest jako standard w I linii leczenia [I, A], alternatywą są: atezolizumab [I, A] i cemiplimab [I, A],</li> <li>• leczenie skojarzone chemioterapia-immunoterapia lub niwolumab + ipilimumab z dwoma cyklami chemioterapii zamiast monoterapii inhibitorem PD-L1 stanowi opcję dla pacjentów w stanie sprawności PD: 0-1, z PD-L1 <math>\geq 50\%</math> i potrzebą szybkiej redukcji obciążenia guza oraz bez przeciwwskazań do immunoterapii [IV, B],</li> <li>• immunoterapia w monoterapii nie jest rekomendowana dla pacjentów z ekspresją PD-L1 <math>&lt; 50\%</math> oraz pacjentów, którzy nigdy nie palili tytoniu [I, D],</li> <li>• czas trwania leczenia należy dostosować do skuteczności klinicznej i tolerancji [IV, A]. W większości zarejestrowanych schematów leczenia czas trwania leczenia za pomocą immunoterapii ograniczono do 2 lat, dlatego immunoterapię można odstawić po 2 latach [I, A]. Ze względu na ryzyko toksyczności, zwłaszcza przy stosowaniu schematu niwolumab + ipilimumab, leczenie podtrzymujące należy przerwać po 2 latach [I, A].</li> </ul> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p><i>I – dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanaliz z dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności;</i></p> <p><i>II – małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją o niższej jakości metodologicznej lub metaanalizy takich badań, w których wykazano nieheterogeniczność;</i></p> <p><i>III – prospektywne badania kohortowe;</i></p> <p><i>IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</i></p> <p><u>Stopnie rekomendacji:</u></p> <p><i>A – mocne dowody na skuteczność z istotną korzyścią kliniczną, zdecydowanie zalecane postępowanie;</i></p> <p><i>B – mocne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane postępowanie;</i></p> <p><i>C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka (zdarzeń niepożądanych, kosztów itp.), opcjonalne postępowanie;</i></p> <p><i>D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności i lub na niekorzystny wpływ, generalnie nie zalecane postępowanie;</i></p> <p><i>E – silne dowody przeciwko skuteczności lub na niekorzystny wpływ, nigdy niezalecane postępowanie.</i></p>
ASCO 2023	<p><b>Leczenie pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 (TPS <math>\geq 50\%</math>) i NDRP w IV stopniu zaawansowania, przy braku przeciwwskazań do terapii immunologicznych, w stanie sprawności PS: 0-1.</b></p> <p><u>Niepłaskonabłonkowy NDRP:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• klinicyści powinni zaoferować monoterapię pembrolizumabem (jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna),</li> <li>• klinicyści mogą zaproponować terapię: pembrolizumab + karboplatyna + pemetreksed (jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna),</li> <li>• u pacjentów z brakiem przeciwwskazań do terapii bewacyzumabem klinicyści mogą zaproponować terapię: atezolizumab + karboplatyna + paklitaksel + bewacyzumab (jakość dowodów: średnia; siła rekomendacji: umiarkowana),</li> <li>• u pacjentów z brakiem przeciwwskazań do terapii bewacyzumabem klinicyści mogą zaproponować terapię: atezolizumab + karboplatyna + nab-paklitaksel (jakość dowodów: niska; siła rekomendacji: słaba),</li> <li>• klinicyści mogą zaoferować monoterapię atezolizumabem (jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna),</li> <li>• klinicyści mogą zaoferować monoterapię cemiplimabem (jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: silna),</li> <li>• klinicyści mogą zaproponować niwolumab i ipilimumab lub niwolumab i ipilimumab plus dwa cykle chemioterapii opartej na związkach platyny (jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba),</li> <li>• nie ma wystarczających danych, aby wydać rekomendacje dla innych terapii z wykorzystaniem inhibitorów (w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią lub bez) w I linii leczenia (jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna).</li> </ul> <p><u>Płaskonabłonkowy NDRP:</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• klinicyści powinni zaoferować monoterapię pembrolizumabem (jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna),</li> <li>• klinicyści mogą zaproponować terapię: pembrolizumab + karboplatyna + paklitaksel/nab-paklitaksel (jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: umiarkowana), klinicyści mogą zaproponować monoterapię atezolizumabem (jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: silna),</li> <li>• klinicyści mogą zaproponować monoterapię cemiplimabem (jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: silna),</li> <li>• klinicyści mogą zaproponować niwolumab i ipilimumab lub niwolumab i ipilimumab plus dwa cykle chemioterapii opartej na związkach platyny (jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba),</li> <li>• nie ma wystarczających danych, aby wydać rekomendację dla innych terapii z wykorzystaniem inhibitorów (w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią lub bez) w I linii leczenia (typ rekomendacji: oparta na dowodach; jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna).</li> </ul> <p><b>Leczenie pacjentów z ujemnym (&lt;1% lub nieznanym) i niskim pozytywnymi PD-L1 (TPS 1%-49%) NDRP w IV stopniu zaawansowania, przy braku przeciwwskazań do chemioterapii i immunoterapii, w stanie sprawności PS: 0-1.</b></p> <p><u>Niepłatkonabłonkowy NDRP:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• klinicyści powinni zaproponować schemat leczenia: pembrolizumab + karboplatyna + pemetrekseid (jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna),</li> <li>• klinicyści mogą zaproponować leczenie cemiplimabem skojarzonym z chemioterapią (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: słaba (dla przedziału ekspresji 1-49% siła rekomendacji: silna)),</li> <li>• klinicyści mogą zaoferować durwalumab i tremelimumab z chemioterapią opartą na związkach platyny (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: słaba),</li> <li>• u pacjentów z brakiem przeciwwskazań do leczenia bewacyzumabem klinicyści mogą zaproponować schemat leczenia: atezolizumab + karboplatyna + paklitaksel + bewacyzumab (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: umiarkowana),</li> <li>• klinicyści mogą zaproponować schemat leczenia: atezolizumab + karboplatyna + nab-paklitaksel (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: umiarkowana),</li> <li>• u pacjentów z przeciwwskazaniem do immunoterapii lub, którzy nie kwalifikują się do przyjęcia takiego leczenia klinicyści powinni zaproponować standardową chemioterapię złożoną z dwóch leków opartych na platynie (jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna),</li> <li>• u pacjentów z przeciwwskazaniem do immunoterapii lub, którzy nie kwalifikują się do przyjęcia takiego leczenia oraz nie kwalifikują się do terapii opartej na platynie klinicyści powinni zaoferować terapię dwulekową nieopartą na platynie (jakość dowodów: niska; siła rekomendacji: słaba),</li> <li>• u pacjentów z przeciwwskazaniem lub, którzy nie kwalifikują się do przyjęcia leczenia skojarzonego podwójną platyną ± pembrolizumab, klinicyści mogą zaproponować monoterapię pembrolizumabem (jakość dowodów: niska; siła rekomendacji: słaba),</li> <li>• klinicyści mogą zaproponować terapię niwolumabem i ipilimumabem lub niwolumabem i ipilimumabem z dwoma cyklami chemioterapii opartej na związkach platyny (jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba).</li> </ul> <p><u>Pląskonabłonkowy NDRP:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• klinicyści powinni zaproponować schemat terapii: pembrolizumab + paklitaksel + paklitaksel/nab-paklitaksel (jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: silna),</li> <li>• klinicyści mogą zaproponować leczenie cemiplimabem skojarzonym z chemioterapią (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: słaba (dla przedziału ekspresji 1-49% siła rekomendacji: silna)),</li> <li>• klinicyści mogą zaoferować durwalumab i tremelimumab z chemioterapią opartą na związkach platyny (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: słaba),</li> <li>• u pacjentów z przeciwwskazaniem do immunoterapii i którzy nie kwalifikują się do terapii opartej na platynie klinicyści powinni zaoferować terapię dwulekową nieopartą na platynie (jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna),</li> <li>• u pacjentów z przeciwwskazaniem lub którzy nie kwalifikują się do leczenia skojarzonego z podwójną platyną i pembrolizumabem i którzy mają przeciwwskazania do stosowania podwójnej chemioterapii klinicyści mogą zaproponować monoterapię pembrolizumabem (przy braku przeciwwskazań do immunoterapii) (jakość dowodów: niska, siła rekomendacji: słaba),</li> <li>• klinicyści mogą zaproponować terapię niwolumabem i ipilimumabem lub niwolumabem i ipilimumabem z dwoma cyklami chemioterapii opartej na związkach platyny (jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba).</li> </ul> <p><u>Leczenie pacjentów w nieresekcyjnym NDRP w III stadium zaawansowania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjentom w dobrym stanie sprawności powinno się zaproponować równoczesną zamiast sekwencyjnej chemioterapię i radioterapię (jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna),</li> <li>• równoczesna chemioterapia stosowana z radioterapią powinna obejmować podwójną platynę, najlepiej cisplatyna plus etopozyd, karboplatyna plus paklitaksel, cisplatyna plus pemetrekseid (tylko niepłatkonabłonkowy) lub cisplatyna plus winorelbina (jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna),</li> <li>• u pacjentów którzy nie są kandydatami do równoczesnej chemioradioterapii, ale są kandydatami do chemioterapii, powinni otrzymać sekwencyjną chemioterapię i radioterapię zamiast samej radioterapii (jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna),</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci otrzymujący jednocześnie chemioradioterapię powinni otrzymywać dawkę 60 Gy (jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna),</li> <li>• u wybranych pacjentów można rozważyć podanie dawek wyższych niż 60 Gy i do 70 Gy, zwracając szczególną uwagę na dawki oddziałujące na serce, płuca i przełyk (jakość dowodów: słaba; siła rekomendacji: silna),</li> <li>• u pacjentów otrzymujących definitywną radioterapię bez chemioterapii w standardowym frakcjonowaniu można rozważyć zwiększenie dawki promieniowania i niewielką hipofrakcjonację z 2,15 do 4 Gy na frakcję (jakość dowodów: słaba; siła rekomendacji: słaba),</li> <li>• chorym w III stopniu zaawansowania otrzymującym jednocześnie chemioradioterapię bez progresji choroby podczas terapii początkowej należy zaproponować durwalumab w celu konsolidacji przez okres do 12 miesięcy (jakość dowodów: wysoka, siła rekomendacji: silna).</li> </ul> <p><u>Jakość dowodów:</u></p> <p><i>Wysoka – Jesteśmy bardzo pewni, że prawdziwy efekt jest zbliżony do oszacowanego efektu.</i></p> <p><i>Umiarkowana – Jesteśmy umiarkowanie pewni oszacowania efektu: Prawdopodobny efekt jest zbliżony do oszacowanego efektu, ale istnieje możliwość, że jest znacząco różne.</i></p> <p><i>Niska – Nasze zaufanie do oszacowania efektu jest ograniczone: Prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu.</i></p> <p><i>Bardzo niska – Mamy bardzo małe zaufanie do oszacowanego efektu: Prawdopodobnie prawdziwy efekt będzie znacząco różny od oszacowanego efektu.</i></p> <p><u>Siła zalecenia:</u></p> <p><i>Silne – W zaleceniach dotyczących interwencji, pożądane efekty interwencji przeważają nad jej niepożądanymi skutkami. W zaleceniach przeciwko interwencji niepożądane efekty interwencji przeważają nad jej pożądanymi skutkami. Wszystkie lub prawie wszystkie poinformowane osoby dokonałyby zalecanego wyboru za lub przeciw interwencji.</i></p>

Skróty: NSCLC/NDRP -niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. non-small-cell lung carcinoma), SCLC – płaskonabłonkowy rak płuca (ang. small-cell lung cancer); NOS – nie określony inaczej (ang. not otherwise specified); Cht/CHT – chemioterapia



### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do czterech ekspertów klinicznych. Otrzymane odpowiedzi przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych**

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy z dziedziny onkologii klinicznej	Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż, Konsultantka Wojewódzka z dziedziny onkologii klinicznej	Dr n. med Joanna Streb, Konsultantka Wojewódzka w dziedziny onkologii klinicznej
<p><b>Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?</b></p>	<p><i>Problemy obejmują:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zbyt długi czas diagnostyki obrazowej patomorfologicznej oraz molekularnej;</li> <li>• zbyt mała częstość wykonywania oznaczenia ekspresji PD-L1;</li> <li>• niedostateczna umiejętność wczesnego rozpoznawania i leczenia powikłań immunoterapii.</li> </ul>	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Ograniczenia w dostępie do nowoczesnych terapii: W Polsce dostęp do immunoterapii i terapii celowanych bywa ograniczony ze względu na procedury refundacyjne i koszty</i></li> <li>• <i>Opóźnienia w diagnostyce: wczesne wykrycie NDRP jest kluczowe dla skutecznego leczenia. Niestety w Polsce często dochodzi do opóźnień w diagnostyce, co skutkuje rozpoznaniem choroby w zaawansowanych stadiach, ograniczając możliwości terapeutyczne</i></li> <li>• <i>Brak kompleksowej opieki wielodyscyplinarnej: optymalne leczenie NDRP wymaga współpracy specjalistów z różnych dziedzin, takich jak onkologia, pulmonologia, chirurgia i radioterapia. W Polsce nie zawsze udaje się zapewnić pacjentom taką skoordynowaną opiekę, co może wpływać na wyniki leczenia</i></li> <li>• <i>Działania niepożądane terapii: chemioterapia, immunoterapia i terapie celowane mogą powodować liczne działania niepożądane</i></li> <li>• <i>Niedostateczna liczba badań molekularnych: personalizacja leczenia NDRP opiera się na identyfikacji specyficznych mutacji genetycznych. W Polsce dostęp do zaawansowanych badań molekularnych bywa ograniczony, co utrudnia dobór optymalnej terapii dla pacjenta.</i></li> </ul>
<p><b>Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?</b></p>	<p><i>Poprawić sytuację mogłoby wprowadzenie ośrodków kompleksowego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach klatki piersiowej.</i></p>	<p><i>Wprowadzenie do Programu Lekowego nowej generacji leków z grupy leków immunologicznych w skojarzeniu z chemioterapią o jeszcze większej skuteczności a jednocześnie nie zwiększających toksyczności a więc poprawiających komfort leczenia z przełożeniem na korzyści w zakresie mediany OS i PFS</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Zwiększenie dostępności nowoczesnych terapii</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <i>Rozszerzenie refundacji na nowe terapie, w tym immunoterapia (np. cemiplimab) i terapie celowane, mogłoby zwiększyć dostęp do skutecznych opcji leczenia. Odpowiednie kryteria refundacji powinny uwzględniać specyficzne mutacje i poziom ekspresji PD-L1.</i></li> <li>○ <i>Usprawnienia procesów rejestracyjnych i refundacyjnych: Szybsze zatwierdzanie nowych leków mogłoby przyspieszyć ich dostępność, szczególnie dla pacjentów w zaawansowanych stadiach choroby</i></li> </ul> </li> <li>• <i>Rozwój systemu diagnostyki molekularnej</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <i>Ułatwienie dostępu do zaawansowanych badań genetycznych: dzięki finansowaniu badań molekularnych i mutacyjnych (EGFR, ALK, ROS1), możliwy będzie lepszy dobór terapii personalizowanej. Inwestycje w infrastrukturę diagnostyczną i szkolenia specjalistów mogą przyspieszyć proces diagnostyki</i></li> <li>○ <i>Wprowadzenie jednolitych wytycznych: Jednolite wytyczne dotyczące badań molekularnych i markerów, takich jak PD-L1, mogłyby ułatwić kwalifikację pacjentów do odpowiednich terapii i zapewnić bardziej spójne podejście w całym kraju</i></li> </ul> </li> <li>• <i>Szybszy dostęp do diagnostyki i leczenia</i></li> </ul>

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy z dziedziny onkologii klinicznej	Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż, Konsultantka Wojewódzka z dziedziny onkologii klinicznej	Dr n. med Joanna Streb, Konsultantka Wojewódzka w dziedziny onkologii klinicznej
			<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Stworzenie ścieżek szybkiej diagnostyki onkologicznej: Pacjenci z podejrzeniem raka płuca mogliby korzystać ze specjalnych ścieżek diagnostycznych, umożliwiających szybkie przeprowadzenie badań obrazowych, molekularnych i wdrożenie leczenia</li> <li>○ Poprawa koordynacji leczenia: Rozwijanie specjalistycznych ośrodków (Lung Cancer Unit), zajmujących się leczeniem raka płuca od diagnostyki do monitorowania leczenia. Zapewnia to możliwość współpracy wielodyscyplinarnej</li> <li>• Wsparcie opieki wielodyscyplinarnej: Zespoły onkologiczne: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Utworzenie zespołów wielospecjalistycznych, w skład których wchodziłyby onkolodzy, pulmonolodzy, chirurdzy torakalni, radioterapeuci oraz specjaliści od opieki paliatywnej, może pomóc w podejmowaniu optymalnych decyzji terapeutycznych i zapewnić kompleksową opiekę.</li> <li>○ Telemedycyna i zdalne konsultacje: Umożliwienie konsultacji zdalnych między ośrodkami mogłoby wspierać pacjentów z mniejszych miast, którzy mają utrudniony dostęp do specjalistycznych ośrodków</li> </ul> </li> <li>• Poprawa opieki paliatywnej i wsparcia psychologicznego <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Rozbudowa systemu opieki paliatywnej: Dostęp do nowoczesnych metod leczenia paliatywnego, takich jak kontrola bólu i wsparcie objawowe, jest kluczowy dla poprawy jakości życia pacjentów z zaawansowaną chorobą</li> <li>○ Wsparcie psychologiczne dla pacjentów i ich rodzin: Systemowe wsparcie psychologiczne może pomóc pacjentom i ich bliskim w radzeniu sobie ze stresem związanym z chorobą i leczeniem</li> </ul> </li> <li>• Edukacja personelu medycznego i pacjentów <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Szkolenia dla lekarzy pierwszego kontaktu: Wczesna identyfikacja objawów raka płuca przez lekarzy rodzinnych mogłaby pomóc w szybszym skierowaniu pacjentów do specjalistów</li> <li>○ Edukacja pacjentów i ich bliskich: Programy edukacyjne mogą podnosić świadomość na temat dostępnych terapii, roli diagnostyki molekularnej oraz znaczenia zgłaszania się na wczesne badania.</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?</b></p>	<p>Nie potrafię zidentyfikować.</p>	<p>W prawidłowo skonstruowanych kryteriach doboru pacjentów nie widzę możliwości jakichkolwiek nadużyć.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Niewłaściwa kwalifikacja pacjentów: Brak pełnej diagnostyki molekularnej: Stosowanie Libtayo u pacjentów bez wcześniejszego wykluczenia mutacji w genach EGFR, ALK i ROS1, co jest kluczowe dla właściwego doboru terapii</li> <li>• Niedokładna ocena ekspresji PD-L1 Błędne lub niedokładne oznaczenie poziomu PD-L1 może prowadzić do nieuzasadnionego stosowania leku</li> <li>• Brak monitorowania efektów leczenia. Kontynuowanie terapii pomimo braku odpowiedzi na leczenie lub wystąpienia znaczących działań niepożądanych, co może prowadzić do niepotrzebnych kosztów i narażenia pacjenta na ryzyko</li> <li>• Niewłaściwe dawkowanie i schematy podawania Stosowanie dawek niezgodnych z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) lub nieprzestrzeganie zalecanych schematów leczenia</li> </ul>



Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy z dziedziny onkologii klinicznej	Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż, Konsultantka Wojewódzka z dziedziny onkologii klinicznej	Dr n. med Joanna Streb, Konsultantka Wojewódzka w dziedziny onkologii klinicznej
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak odpowiedniej dokumentacji medycznej. Niedostateczne udokumentowanie wskazań do terapii, wyników badań czy monitorowania efektów leczenia</li> </ul>
<p><b>Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?</b></p>	<p>Nie ma wymienionych podgrup.</p>	<p>Nie mam zdania</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z umiarkowaną ekspresją PD-L1 (1-49%). U pacjentów z ekspresją PD-L1 między 1% a 49% kombinacja cemiplimabu z chemioterapią zapewnia skuteczniejsze leczenie niż sama chemioterapia, szczególnie dla tych, którzy wcześniej mieli ograniczone opcje immunoterapii. Pacjenci w tej grupie mogą nie wykazywać wystarczającej odpowiedzi na samą immunoterapię, jednak skojarzenie z chemioterapią zwiększa szanse na efektywną kontrolę choroby, dając lepsze wyniki w zakresie przeżycia i QoL. Cemiplimab w połączeniu z chemioterapią pozwala osiągnąć szybszą kontrolę choroby dzięki wstępnemu działaniu cytotoksycznemu, wspomaganemu przez immunoterapię. Ta kombinacja może być szczególnie korzystna, pomagając zwiększyć odpowiedź immunologiczną, co u pacjentów w umiarkowanym zakresie ekspresji PD-L1 jest kluczowe</li> <li>• Pacjenci z wysoką ekspresją PD-L1 (<math>\geq 50\%</math>). Pacjenci z ekspresją PD-L1 <math>\geq 50\%</math> stanowią podgrupę, która może uzyskać szczególne korzyści z terapii cemiplimabem. W badaniach klinicznych pacjenci z ekspresją PD-L1 <math>\geq 50\%</math> osiągnęli i lepszą odpowiedź na leczenie immunoterapią. W tej grupie cemiplimab ma największy potencjał w zakresie przedłużenia czasu przeżycia bez progresji oraz poprawy całkowitego przeżycia, co czyni go optymalnym wyborem terapeutycznym. W połączeniu z chemioterapią możliwe jest szybkie opanowanie objawów i długotrwałe korzyści z immunoterapii</li> <li>• Pacjenci z dużym obciążeniem chorobą (high tumor burden) Pacjenci z dużą masą nowotworową lub rozległym przerzutowym NDRP mogą szybciej reagować na kombinację immunoterapii z chemioterapią niż na samą immunoterapię Chemioterapia może pomóc w szybkim zmniejszeniu masy guza, co daje czas cemiplimabowi na rozwinięcie działania immunologicznego. Kombinacja tych terapii może prowadzić do szybszej stabilizacji choroby i poprawy klinicznej</li> <li>• Pacjenci bez mutacji EGFR, ALK i ROS1, zwłaszcza w typie gruczolowym lub wielkokomórkowym. Dla pacjentów z rakiem gruczolowym lub wielkokomórkowym, którzy nie mają mutacji EGFR, ALK i ROS 1, chemioterapia z cemiplimabem jest bardziej skuteczna, ponieważ te typy histologiczne mogą lepiej reagować na kombinację chemioterapii i immunoterapii</li> <li>• U pacjentów bez mutacji chemioterapia w połączeniu z cemiplimabem może dawać lepsze wyniki w porównaniu z samą immunoterapią, szczególnie jeśli rak ma komponentę gruczolową lub wielkokomórkową.</li> <li>• Pacjenci o wyższym wskaźniku sprawności fizycznej (ECOG 0-1) Pacjenci w dobrej kondycji fizycznej lepiej tolerują agresywne terapie, co pozwala na zastosowanie kombinacji leczenia bez zwiększonego ryzyka poważnych działań niepożądanych. Dobry ogólny stan zdrowia może umożliwić pacjentom pełne korzystanie z efektów kombinacji chemioterapii z cemiplimabem, co może przekładać się na wyższą skuteczność leczenia i dłuższe przeżycie</li> <li>• Pacjenci z umiarkowaną lub niewielką liczbą przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) Pacjenci z przerzutami do OUN, dobrze kontrolowanymi</li> </ul>

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy z dziedziny onkologii klinicznej	Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarz, Konsultantka Wojewódzka z dziedziny onkologii klinicznej	Dr n. med Joanna Streb, Konsultantka Wojewódzka w dziedziny onkologii klinicznej
			<p>chirurgicznie lub radioterapią, mogą być odpowiednimi kandydatami do kombinacji cemiplimabu z chemioterapią. U pacjentów z kontrolowanymi przerzutami do OUN terapia skojarzona może być skuteczniejsza, a cemiplimab może zwiększać kontrolę nad pozostałymi ogniskami choroby.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci ze zwiększonym stanem zapalnym w mikrośrodowisku guza. U pacjentów, którzy mają aktywne mikrośrodowisko guza z naciekami limfocytów, immunoterapia może być bardziej skuteczna. Chemioterapia może dodatkowo wzmacniać immunogenność guza, co zwiększa efektywność cemiplimabu. Aktywne mikrośrodowisko zapalne guza może sprzyjać synergistycznemu efektowi chemioterapii i cemiplimabu, prowadząc do lepszych wyników leczenia</li> </ul>
<p>Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?</p>	<p>Jak wyżej (punkt nr 7).</p>	<p>Nie mam zdania</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z chorobami autoimmunologicznymi. Cemiplimab, jak inne inhibitory PD-1, może czasem wywoływać reakcje autoimmunologiczne. Dlatego u pacjentów z aktywnymi, niekontrolowanymi chorobami autoimmunologicznymi (np. reumatoidalnym zapaleniem stawów, toczeniem) zaleca się ostrożność i indywidualną ocenę ryzyka. Dla pacjentów z dobrze kontrolowanymi chorobami autoimmunologicznymi możliwe jest stosowanie cemiplimabu, przy czym niezbędne jest ścisłe monitorowanie objawów. W ten sposób można minimalizować ryzyko działań niepożądanych, zapewniając jednocześnie skuteczność terapii</li> <li>Pacjenci z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego (OUN), które są trudne do kontrolowania. Chociaż pacjenci z dobrze opanowanymi przerzutami do OUN mogą odnieść korzyści z terapii cemiplimabem. osoby z aktywnymi i trudnymi do kontrolowania przerzutami mogą wymagać szczególnej ostrożności. W takich przypadkach efektywność terapii może być ograniczona, a ryzyko powikłań wzrasta. Wprowadzenie leczenia miejscowego, jak radioterapia, przed rozpoczęciem terapii cemiplimabem, może pomóc w stabilizacji zmian w OUN, pozwalając pacjentowi na pełniejsze skorzystanie z efektów immunoterapii.</li> <li>Pacjenci z zaawansowanymi chorobami układu krążenia pacjentów z ciężkimi schorzeniami układu krążenia (np. niewydolność serca, choroba niedokrwienna serca) leczenie cemiplimabem wymaga dodatkowej ostrożności. Intensywne terapie mogą czasami stanowić dodatkowe obciążenie dla układu krążenia. Ścisłe monitorowanie stanu zdrowia tych pacjentów podczas leczenia może pomóc w wczesnym rozpoznaniu ewentualnych działań niepożądanych, pozwalając na bezpieczne kontynuowanie leczenia i dostosowanie terapii do indywidualnych potrzeb pacjenta.</li> <li>Pacjenci z ograniczeniami w zakresie sprawności fizycznej (ECOG &gt; 1). U pacjentów z ograniczoną sprawnością fizyczną, czyli z wyższym wynikiem w skali ECOG (np. ECOG2), skuteczność terapii może być niższa, a ryzyko działań niepożądanych większe, co wymaga bardziej indywidualnej oceny. W sytuacjach, gdy stan sprawności pacjenta może się poprawić, warto rozważyć leczenie wspomagające, które przygotuje pacjenta do immunoterapii</li> </ul>
<p>Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze</p>	<p>Nie identyfikuję.</p>	<p>Rutynowa ocenę nadekspresji PD-L-1 przez specjalistów patomorfologii w certyfikowanych placówkach i ich</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Potrzeba precyzyjnej diagnostyki PD-L 1: Dokładna ocena ekspresji PD-L 1 jest kluczowa dla wyboru odpowiedniej terapii. Różnice w metodach oznaczania PD-L 1 mogą wpływać na kwalifikację pacjentów, dlatego niezbędne jest wsparcie standardów diagnostycznych, aby zapewnić spójność i wiarygodność wyników</li> </ul>

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy z dziedziny onkologii klinicznej	Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż, Konsultantka Wojewódzka z dziedziny onkologii klinicznej	Dr n. med Joanna Streb, Konsultantka Wojewódzka w dziedziny onkologii klinicznej
<b>stosowaniem ocenianej technologii.</b>		<i>niedobór , niedoszacowane koszty badania.</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Konieczność monitorowania toksyczności terapii skojarzonej. Połączenie cemiplimabu z chemioterapią zwiększa potencjalne korzyści, ale wymaga także monitorowania w kierunku możliwych działań niepożądanych, aby zapewnić bezpieczeństwo terapii. Warto zadbać o wczesne rozpoznanie ewentualnych objawów toksyczności, co pozwoli na ich skuteczne zarządzanie</i></li> <li>• <i>Wybór pacjentów najbardziej korzystających z terapii</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Pacjenci z ekspresją PD-L 1 11 %, szczególnie ci z poziomem ekspresji powyżej 50%, mają duży potencjał korzyści ze stosowania cemiplimabu. Dzięki terapii kombinowanej, która działa wielokierunkowo, istnieje możliwość kontrolowania choroby u pacjentów z różnymi poziomami ekspresji PD-L 1</i></li> </ul> </li> <li>• <i>Kontrola kosztów i wydajność systemu</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Terapie kombinowane z immunoterapią wymagają odpowiedniego finansowania i wsparcia systemowego. Konieczne jest efektywne planowanie pozwalające na sprawne wdrożenie leczenia, ale także na optymalizację jego kosztów, co jest korzystne z punktu widzenia systemu ochrony zdrowia</i></li> </ul> </li> </ul>
<b>Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe</b>	<p><i>Wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby (Wydłużenie o 3 miesiące w porównaniu do wyłącznej chemioterapii)</i></p> <p><i>Wydłużenie czasu przeżycia całkowitego (Wydłużenie o 9 miesięcy w porównaniu do wyłącznej chemioterapii)</i></p>	<p><i>Ryzyko ostatecznego pogorszenia funkcjonowania w skalach funkcjonowania było zmniejszone w porównaniu z chemioterapią Cemiplimab wykazał mniejsze ryzyko ostatecznego pogorszenia objawów związanych z chorobą (duszność, kaszel, ból w klatce piersiowej , ból innych części ciała, zmęczenie i związanych z leczeniem (neuropatia obwodowa, łysienie, nudności, wymioty, utrata apetytu, zaparcia, biegunka)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Przeżycie całkowite (Overall Survival, OS): Minimalna różnica kliniczna: Zwykle przyjmuje się, że wydłużenie przeżycia o 2-3 miesiące w zaawansowanym raku płuca jest znaczące klinicznie. Dłuższe przeżycie (np. dodatkowe 6-12m cy) ma jeszcze większe znaczenie</i></li> <li>• <i>Czas do progresji choroby PSF: Minimalna różnica kliniczna: Przyjmuje się, że wydłużenie czasu PFS o 1-2 miesiące jest istotne klinicznie, szczególnie w sytuacji zaawansowanej choroby, gdy inne opcje terapeutyczne są ograniczone.</i></li> <li>• <i>Odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) Minimalna różnica kliniczna: Wzrost wskaźnika odpowiedzi o 10% jest uznawany za znaczący klinicznie, choć w praktyce każdy mierzalny efekt, szczególnie w zaawansowanej chorobie, może być istotny</i></li> <li>• <i>Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR). Minimalna różnica kliniczna: Wzrost DoR o 2-3 miesiące jest istotny, zwłaszcza przy terapii paliatywnej, ponieważ przekłada się na jakość życia pacjenta</i></li> </ul>

Tabela 9. Technologie opcjonalne, aktualnie stosowane we wnioskowanym wskazaniu wg opinii ekspertów

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii w rozszerzonym wskazaniu			
<b>Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy z dziedziny onkologii klinicznej</b>					
Monoterapia u chorych z ekspresją PD-L1 $\geq$ 50%	pembrolizumab	60%	40%	Nie znam	Skuteczność wszystkich technologii bardzo podobna  Wyniki badań prospektywnych wskazują na zbliżoną skuteczność wszystkich form monoterapii i leczenia skojarzonego z udziałem chemioterapii i inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych
	cemiplimab	15%	15%		
	atezolizumab	25%	10%		
Immunoterapia w skojarzeniu z chemioterapią u chorych z ekspresją PD-L1 1-49%	pembrolizumab	70%	40%		
	niwolumab i ipilimumab	30%	30%		
<b>Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż, Konsultantka Wojewódzka z dziedziny onkologii klinicznej</b>					
Pembrolizumab + chth z Pemetreksedem + poch platyny (PD-L1 <50%)	50%	30%	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	-
Rak płaskonabłonkowy (PD-L1 <50%) Pembrolizumab + PXL + Carbo	20%	10%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Nivolumab + ipilimumab + chth	10%	10%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Chth związkami platyny	20%	20%	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Cemiplimab+ Pemetreksed + poch platyny	0%	30%	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
<b>Dr n. med. Joanna Streb, Konsultantka Wojewódzka z dziedziny onkologii klinicznej</b>					
Pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny	-	-	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Komentarz: nie można jednoznacznie stwierdzić, która z dostępnych technologii jest bardziej skuteczna, ze względu na brak bezpośrednich badań porównawczych
Pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną	-	-	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Nivolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią opartą o pochodne platyny	-	-	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 44), w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”, finansowane ze środków publicznych są:

- pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny,
- pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną,
- niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny,
- monoterapię pembrolizumabem,
- monoterapię atezolizumabem,
- monoterapię cemiplimabem.

Ponadto w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C obwieszczenia refundacyjnego) we wskazaniu nowotwór złośliwy oskrzela i płuca w Polsce finansowany jest szereg leków: karboplatyna, cisplatyna, cyklofosamid, dakarbazyna, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, irynotekan, lanreotyd, metotreksat, okreotyd, paklitaksel, pemetreksed, topotekan (p.o.), topotekan (i.v.), winkrystyna oraz winorelbina.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>Wnioskodawca jako komparatory dla wnioskowanej technologii medycznej wybrał:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny,</li> <li>• pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną,</li> <li>• niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny,</li> <li>• monoterapię pembrolizumabem,</li> <li>• monoterapię atezolizumabem,</li> <li>• monoterapię cemiplimabem.</li> <li>• chemioterapia</li> </ul>	<p>Wyboru komparatorów dokonano w oparciu o schematy terapeutyczne refundowane w ramach programu lekowego B.6. oraz w oparciu o rekomendacje kliniczne PTOK 2022, NCCN 2024, NICE 2024, ASCO 2023 oraz ESMO 2023 (patrz rozdział 4.1 APD)</p>	<p>Zasadny.</p>

W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy przedstawiono wyniki z badania EMPOWER-Lung 3 dotyczące skuteczności cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca oraz potwierdzoną ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$ . Chemioterapia w badaniu EMPOWER-Lung 3 polegała na podawaniu karboplatyny lub cisplatyny w skojarzeniu z paklitakselem lub pemetreksedem. Ponadto, z uwagi na brak badań bezpośrednich, [redacted]

W ramach analizy ekonomicznej przedstawiono wyniki analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości dla porównania ze schematami stosowanymi aktualnie w ramach PL B.6. oraz z chemioterapią.

Analizę wpływu na budżet ograniczono do substancji czynnych, które mogą być stosowane w leczeniu pacjentów z NDRP w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego B.6. Przyjęto założenie, że przejmowanie udziałów leków w rynku odbywać się będzie wyłącznie pomiędzy lekami stosowanymi w ramach obecnie funkcjonującego PL B.6.

## 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

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b>	Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IIIB/C lub IV stopniu zaawansowania klinicznego z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ , bez mutacji w genie EGFR i rearanżacji w genach ALK lub ROS1, kwalifikowani do pierwszej linii leczenia.	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.
<b>Interwencja</b>	Cemiplimab w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą o pochodne platyny	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.
<b>Komparatory</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny,</li> <li>Pembrolizumab w skojarzeniu z pa-klitakselem i karboplatyną,</li> <li>Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią opartą o pochodne platyny,</li> <li>Pembrolizumab w monoterapii,</li> <li>Atezolizumab w monoterapii,</li> <li>Cemiplimab w monoterapii,</li> <li>Chemioterapia (komparator techniczny do przeprowadzenia porównania pośredniego)</li> </ul>	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.
<b>Punkty końcowe</b>	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie ogólne (OS),</li> <li>przeżycie wolne od progresji (PFS),</li> <li>objektywna odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1,</li> <li>jakość życia.</li> </ul> <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE),</li> <li>zdarzenia niepożądane związane z układem immunologicznym,</li> <li>zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE).</li> </ul>	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia
<b>Typ badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>prospektywne, kontrolowane badania kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych</li> <li>badania kliniczne bez randomizacji,</li> <li>badania kliniczne jednoramienne,</li> <li>badania dotyczące efektywności praktycznej (pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne, rejestry pacjentów),</li> <li>przeglądy systematyczne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>prace przeglądowe i pogładowe,</li> <li>opisy przypadków, opisy serii przypadków,</li> <li>przeglądy niesystematyczne</li> </ul>
<b>Inne kryteria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania opublikowane w formie pełnotekstowej oraz w przypadku RCT wyniki prezentowane w postaci abstraktów konferencyjnych, dostarczające informacji o skuteczności leczenia,</li> <li>publikacje w języku angielskim i polskim</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>raporty badań klinicznych,</li> <li>listy do redakcji,</li> <li>publikacje w innych językach niż angielski i polski</li> </ul>



#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w elektronicznych bazach danych: Medline przez PubMed, EMBASE, The Cochrane Library, rejestrach badań klinicznych (<http://www.clinicaltrials.gov>; <http://www.clinicaltrialsregister.eu>), Center for Reviews and Dissemination, stronach internetowych z rejestrami badań klinicznych, wyszukiwarkach internetowych oraz na stronach internetowych agencji oceny technologii medycznych i organizacji zszerzonych w INAHTA (NICE, IQWiG, CADTH, HAS, PBAC).

Jako datę wyszukiwania podano grudzień 2023 roku, z aktualizacją w kwietniu 2024 roku.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza, a następnie zweryfikowana przez drugiego.

Zaznaczono, iż selekcja badań, zarówno pierwotnych jak i wtórnych, dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków, którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją w drodze konsensusu. W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Cochrane Library, Embase oraz MEDLINE przez Pubmed z zastosowaniem haseł dotyczących populacji oraz interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone w dniu 14.10.2024 r.

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 pierwotne badanie z randomizacją EMPOWER-Lung 3 w którym oceniano leczenie cemiplimabem w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą o związki platyny, w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo z chemioterapią
- cztery badania RCT porównujące komparatory w monoimmunoterapii w porównaniu z chemioterapią w I linii leczenia zaawansowanego NDRP:
  - 2 badania pembrolizumabu: KEYNOTE-024 I KEYNOTE-042,
  - 1 badanie atezolizumabu: Impower110,
  - 1 badanie cemiplimabu: Empower-Lung 1,
- cztery badania RCT dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa immunoterapii skojarzonej z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią w I linii leczenia zaawansowanego NDRP:
  - 3 badania pembrolizumabu skojarzonego z chemioterapią: KEYNOTE-021G, KEYNOTE-189, KEYNOTE-407
  - 1 badanie niwolumabu skojarzonego z ipilimumabem i chemioterapią: CheckMate 9LA

- przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową: Liu 2023 w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo I linii immunoterapii stosowanych w skojarzeniu z chemioterapią lub bez w porównaniu z samą chemioterapią w leczeniu zaawansowanego NDRP, niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1, bez mutacji EGFR, ALK oraz ROS1.

W publikacji Liu 2023 do metaanalizy włączono terapie oparte m.in. na następujących inhibitorach immunologicznego punktu kontrolnego (łącznie 32 badania RCT):

- pembrolizumab,
- atezolizumab,
- ipilimumab,
- niwolumab,

- awelumab,
- cemiplimab,
- sintilimab,
- durwalumab,
- tremelimumab,
- tislelizumab,
- toripalimab,
- sugemalimab,
- camrelizumab,

stosowanymi w skojarzeniu z chemioterapią lub bez.

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Cemiplimab vs cemiplimab + chemioterapia</b>			
<b>EMPOWER-Lung 3</b> (Gogishvili 2022) <u>Źródło finansowania:</u> Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi	Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane, podwójnie zaślepienie badanie 3 fazy. Hipoteza: <i>superiority</i> Interwencja: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cemiplimab (350 mg co 3 tyg.) + ChT (paklitaksel + karboplatyna lub cisplatyna albo pemetrek-sed + karbopla-tyna lub cisplaty-na)</li> <li>• Placebo + ChT (paklitaksel + karboplatyna lub cisplatyna, pemetreksed + karboplatyna lub cisplaty-na)</li> </ul> Okres obserwacji: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analiza pierwotna: mediana 16,4 mies.;</li> <li>• Analiza z 2-letniego okresu obserwacji: mediana 28,4 mies.</li> </ul>	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\geq 18</math> lat (<math>\geq 20</math> lat dla populacji japońskiej),</li> <li>• histologicznie lub cytologicznie udokumentowany płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy NDRP w stadium IIIB/C lub IV, nieleczony wcześniej ogólnoustrojowo (wyjątek stanowią pacjenci, którzy otrzymali uzupełniającą lub neoadiuwantową chemioterapię podwójną opartą na platynie, u których rozwinęła się choroba na-wracająca lub z przerzutami ponad 6 miesięcy po zakończeniu terapii),</li> <li>• dostępność do archiwalnej (mającej poniżej 5 miesięcy) lub uzyskanej w trakcie badań utrwalonej w formalinie i zatopionej w parafinie próbki tkanki nowotworowej z miejsca przerzutowego/nawrotowego, która nie została napromieniowana,</li> <li>• co najmniej 1 zmiana mierzalna radiograficznie lub za pomocą TK lub MRI zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. Docelowe zmiany chorobowe mogą znajdować się w polu wcześniej napromieniowanym, jeśli w tym miejscu występuje radiograficznie udokumentowana progresja choroby,</li> <li>• stan sprawności ECOG <math>\leq 1</math>,</li> <li>• przewidywalna długość życia wynosi co najmniej 3 miesiące,</li> <li>• odpowiednia czynność narządów i szpiku kostnego,</li> <li>• chęć i zdolność pacjenta do przestrzegania wizyt w klinice i procedur związanych z badaniem,</li> <li>• świadomie podpisana zgoda pacjenta oraz wypełnione ze zrozumieniem kwestionariusze związane z badaniem</li> </ul> <u>Kryteria wykluczenia:</u>	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie ogólne (ang. overall survival, OS) zdefiniowane jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.</li> </ul> <u>Pozostałe:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS), zdefiniowane jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny,</li> <li>• obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. objective response rate, ORR), zdefiniowana jako odsetek pacjentów z najlepszą ogólną odpowiedzią na leczenie (ang. best overall response, BOR) w postaci potwierdzonej całkowitej (ang. complete response, CR) lub częściowej (ang. partial response, PR) odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1,</li> <li>• jakość życia mierzona za pomocą kwestionariusza European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC QLQ-C30) oraz EORTC QLQ-LC13,</li> <li>• bezpieczeństwo leczenia.</li> </ul>



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• czynne lub nieleczone przerzuty do mózgu lub ucisk na rdzeń kręgowy, zapalenie mózgu, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych lub niekontrolowane drgawki w ciągu roku (pacjenci kwalifikują się, jeżeli przerzuty do OUN (ośrodkowy układ nerwowy) są odpowiednio leczone, a stan neurologiczny pacjentów powrócił do stanu początkowego co najmniej 2 tygodnie przed włączeniem do badania),</li> <li>• pacjenci z nowotworem z dodatnim wynikiem testu na obecność mutacji w genie EGFR, translokacji genu ALK lub fuzji ROS1;</li> <li>• śródmiąższowa choroba płuc w wywiadzie, zapalenie płuc, które wymagało immunosupresyjnych dawek glikokortykosteroidów w celu wspomaganego leczenia, lub zapalenie płuc w ciągu ostatnich 5 lat,</li> <li>• pacjenci z zapaleniem mózgu, zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych lub pacjenci, u których występują niekontrolowane drgawki w ciągu ostatniego roku,</li> <li>• bieżące lub niedawne dowody na istotną chorobę autoimmunologiczną, która wymagała leczenia ogólnoustrojowymi lekami immunosupresyjnymi,</li> <li>• pacjenci ze stanem zdrowia wymagającym leczenia kortykosteroidami w ciągu 14 dni od randomizacji,</li> <li>• wcześniejsze leczenie idelalizybem (Zydelig),</li> <li>• obecność innego nowotworu, który postępuje lub wymaga leczenia (za wyjątkiem nieczerniakowego raka skóry, raka szyjki macicy lub jakiegokolwiek innego miejscowego nowotwór, który był leczony i pacjent jest w całkowitej remisji przez co najmniej 2 lata przed włączeniem do badania),</li> <li>• WZW typu B lub C,</li> <li>• AIDS lub HIV,</li> <li>• aktywna infekcja wymagająca leczenia systemowego w ciągu 14 dni przed randomizacją,</li> <li>• wcześniejsza terapia anty-PD-1 lub anty-PD-L1,</li> <li>• wystąpienie zdarzenia niepożądanego o podłożu immunologicznym związanego z leczeniem spowodowanym czynnikami immunomodulującymi,</li> <li>• otrzymanie badanego leku 30 dni od badania przesiewowego,</li> <li>• otrzymanie żywej szczepionki w ciągu 30 dni od badania przesiewowego,</li> <li>• poważna operacja lub uraz zaistniały w ciągu 4 tygodni przed podaniem pierwszej dawki,</li> <li>• udokumentowana reakcja alergiczna lub ostra reakcja nadwrażliwości przypisana leczeniu przeciwciałami,</li> </ul>	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> <li>kobiety w ciąży lub karmiące piersią.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów (niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>CEMI + ChT=312</li> <li>PLC + ChT = 154</li> </ul>	
<b>Immunoterapia vs chemioterapia</b>			
<p><b>KEYNOTE-024</b> (Reck 2019)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Merck Sharp &amp; Dohme.</p>	<p>Wieloośrodkowe, otwarte badanie 3 fazy. Hipoteza: <i>superiority</i> Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pembrolizumab 200 mg co 3 tyg. do 35 cykli leczenia</li> <li>Chemioterapia dwulekowa z zastosowaniem pochodnych platyny w 4-6 cyklach leczenia</li> </ul> <p>Okres obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Data odcięcia 9 maj 2016: mediana obserwacji: 11,2 miesiące</li> <li>Data odcięcia 10 lipiec 2017: mediana obserwacji: 25,2 miesiące (finalna analiza)</li> <li>Data odcięcia 1 lipiec 2020: mediana obserwacji: 59,9 miesiące</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zgoda na uczestnictwo w badaniu</li> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat,</li> <li>NDRP stopnia IV bez mutacji uwrażliwiającej EGFR lub translokacji ALK,</li> <li>brak wcześniejszego leczenia systemowego choroby przerzutowej,</li> <li>ocena stanu sprawności 0 lub 1 wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG),</li> <li>co najmniej jedna mierzalna zmiana zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST), wersja 1.1,</li> <li>przewidywana długość życia 3 miesiące lub dłużej,</li> <li>odsetek komórek nowotworowych z eks-presją PD-L1 <math>\geq 50\%</math>.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>mutacja uwrażliwiająca EGFR lub translokacja ALK,</li> <li>wcześniejsze leczenie systemowe zaawansowanego NDRP,</li> <li>systemowe leczenie glikokortykosteroidami (z wyłączeniem codziennej terapii zastępczej glikokortykosteroidami w takich stanach, jak niewydolność nadnerczy lub przysadki) lub inne leczenie immunosupresyjne,</li> <li>ogólnoustrojowa steroidoterapia &lt; 3 dni przed pierwszą dawką leczenia lub jakakolwiek inna forma leczenia immunosupresyjnego,</li> <li>nielezione przerzuty do mózgu,</li> <li>czynna choroba autoimmunologiczna, z powodu której przyjmowano leczenie systemowe w ciągu ostatnich 2 lat,</li> <li>aktywna śródmiąższowa choroba płuc lub historia zapalenia płuc, z powodu którego przyjmowano leczenie glikokortykosteroidami,</li> <li>aktywne wirusowe zapalenie wątroby typu B, C lub aktywna gruźlica, zakażenie wirusem HIV,</li> <li>allogeniczny przeszczep tkanki/organu.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PEMBRO=154</li> <li>ChT = 151</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzedowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS), zdefiniowane jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny</li> </ul> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS) zdefiniowane jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny,</li> <li>obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. objective response rate, ORR), zdefiniowana jako odsetek pacjentów z całkowitą (ang. complete response, CR) lub częściową (ang. partial response, PR) odpowiedzią na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1,</li> <li>bezpieczeństwo leczenia.</li> </ul>
<p><b>KEYNOTE-042</b> (Cho 2021, Mok 2019)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p>	<p>Wieloośrodkowe, otwarte badanie 3 fazy. Hipoteza: <i>superiority</i> Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pembrolizumab 200 mg co 3 tyg. do 35 cykli leczenia</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat,</li> <li>miejscowo zaawansowany lub przerzuto-wy niedrobnokomórkowy rak płuca bez mutacji uwrażliwiającej EGFR lub translokacji ALK,</li> <li>odsetek komórek nowotworowych z eks-presją PD-L1 <math>\geq 1\%</math>,</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzedowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS) zdefiniowane jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, u pacjentów z ekspresją PD-L1 <math>\geq 50\%</math>, <math>\geq 20\%</math> i <math>\geq 1\%</math></li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Merck Sharp &amp; Dohme.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chemioterapia dwulekowa z zastosowaniem pochodnych platyny w 4-6 cyklach leczenia</li> </ul> <p>Okres obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Data odcięcia 26 luty 2018: mediana obserwacji 12, 8 miesięcy</li> <li>Data odcięcia 4 wrzesień 2018: mediana obserwacji: 14,0 miesięcy (finalna analiza)</li> <li>Data odcięcia 21 luty 2020: mediana obserwacji 46,9</li> <li>Data odcięcia 28 kwiecień 2021: mediana obserwacji 61,1 miesięcy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>co najmniej jedna mierzalna zmiana zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST), wersja 1.1,</li> <li>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 rozpo-znaniem choroby zaawansowanej lub prze-rzutowej,</li> <li>ocena stanu sprawności 0 lub 1 wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG),</li> <li>przewidywana długość życia 3 miesiące lub dłużej.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>mutacja uwrażliwiająca EGFR lub translokacja ALK,</li> <li>niestabilne lub nieleczone przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego, nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych,</li> <li>w wywiadzie niezakaźne zapalenie płuc, wymagające ogólnoustrojowych glikokortykosteroidów,</li> <li>czynna choroba autoimmunologiczna, ogólnoustrojowe leczenie immunosupresyjne lub znane aktywne zapalenie wątroby typu B lub zakażenie wirusem C,</li> <li>ogólnoustrojowa steroidoterapia &lt; 3 dni przed pierwszą dawką leczenia lub jaka-kolwiek inna forma leczenia immunosupresyjnego,</li> <li>leczenie karboplatiną w połączeniu z paklitakselem w leczeniu uzupełniającym (adjuwantowym) u osób z histologią płaskonabłonkową,</li> <li>możliwość wyleczenia za pomocą resekcji chirurgicznej i/lub radiochemioterapii,</li> <li>konieczność jakiegokolwiek innej ogólnoustrojowej lub zlokalizowanej terapii przeciwnowotworowej (w tym leczenia pod-trzymującego innym lekiem na NDRP, radioterapii i/lub resekcji chirurgicznej),</li> <li>śródmiażdżowa choroba płuc lub zapalenie płuc w wywiadzie, które wymagało podania doustnego lub dożylnego sterydów,</li> <li>allogeniczny przeszczep tkanki/organu</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PEMBRO = 154</li> <li>ChT = 151</li> </ul>	<p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS), zdefiniowane jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, u pacjentów z ekspresją PD-L1 <math>\geq 50\%</math>, <math>\geq 20\%</math> i <math>\geq 1\%</math>,</li> <li>wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. objective response rate, ORR), zdefiniowana jako odsetek pacjentów z całkowitą (ang. complete response, CR) lub częściową (ang. partial response, PR) odpowiedzią na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1, u pacjentów z PD-L1 <math>\geq 50\%</math>, <math>\geq 20\%</math> i <math>\geq 1\%</math>,</li> <li>bezpieczeństwo leczenia.</li> </ul>
<p><b>Impower110</b> (Herbst 2020) <u>Źródło finansowania:</u> Hoffmann-La Roche</p>	<p>Wieloośrodkowe badanie otwarte 3 fazy, Hipoteza: <i>superiority</i> Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Atezolizumab 1200 mg co 3 tyg.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat,</li> <li>potwierdzony histologicznie lub cytologicznie płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy NDRP w IV stadium zaawansowania,</li> <li>co najmniej jedna mierzalna zmiana wg kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST)</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><u>przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS)</u></li> </ul> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS), oceniany przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1, w</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chemioterapia oparta na związkach platyny co 3 tyg.</li> <li>Okres obserwacji: <ul style="list-style-type: none"> <li>Data odcięcia 10 wrzesień 2018: mediana obserwacji: 15,7; 15,2 i 13,4 miesięcy odpowiednio u pacjentów z wysoką, wysoką lub umiarkowaną i jakąkolwiek ekspresją PD-L1</li> <li>Data odcięcia 4 luty 2020: mediana obserwacji: 31,3; 31,0 i 30,0 miesięcy odpowiednio u pacjentów z wysoką, wysoką lub umiarkowaną i jakąkolwiek ekspresją PD-L1</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ocena stanu sprawności 0 lub 1 wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG),</li> <li>brak wcześniejszego leczenia chemioterapią (u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię neoadjuwantową, uzupełniającą lub chemioradioterapię z powodu choroby bez przerzutów, od ostatniego cyklu chemioterapii lub chemioradioterapii musi upłynąć co najmniej 6-miesięczna przerwa w leczeniu),</li> <li>≥1% ekspresja PD-L1 na komórkach guza lub ≥1% na komórkach immunologicznych naciekających guz, na podstawie oznaczenia testem VENTANA PD-L1 (SP142),</li> <li>prawidłowe funkcjonowanie narządów.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>choroba autoimmunologiczna w wywiadzie,</li> <li>przyjęcie żywej, atenuowanej szczepionki w ciągu 28 dni przed randomizacją,</li> <li>przyjmowanie systemowych leków immunostymulujących w ciągu 4 tygodni lub systemowych leków immunosupresyjnych w ciągu 2 tygodni przed randomizacją,</li> <li>stwierdzone aktywne lub nieleczone przerzuty do OUN,</li> <li>ucisk rdzenia kręgowego nieleczonej chirurgicznie i/lub radioterapią lub wcześniej zdiagnozowany i leczony ucisk rdzenia kręgowego bez dowodów na to, że choroba była stabilna klinicznie przez &gt;2 tygodnie przed randomizacją,</li> <li>zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych,</li> <li>niekontrolowana lub objawowa hiperkalcemia,</li> <li>aktywne zakażenie wirusem wątroby typu B lub C lub HIV,</li> <li>ciąża lub karmienie piersią.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ATEZO=285, w tym n=277 bez mutacji w genach EGFR lub ALK;</li> <li>ChT=287 w tym n=277 bez mutacji w genach EGFR lub ALK;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>określonych wcześniej podgrupach w odniesieniu do ekspresji PD-L1 (zdefiniowanej za pomocą testu immunohistochemicznego SP263) i obciążenia mutacjami nowotworu we krwi,</li> <li>obiektywna odpowiedź na leczenie w ocenie badacza (ang. objective response rate, ORR), zdefiniowana jako odsetek pacjentów z całkowitą (ang. complete response, CR) lub częściową (ang. partial response, PR) odpowiedzią na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1,</li> <li>czas trwania odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza zgodnie z kryteriami RE-CIST,</li> <li>bezpieczeństwo.</li> </ul>
<p><b>Empower-Lung 1</b> (Sezer 2021)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Regeneron Pharmaceuticals and Sanofi</p>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane, otwarte badanie kliniczne.</p> <p>Hipoteza: <i>superiority</i></p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Cemiplimab 350 mg co 3 tyg. do 36 cykli leczenia</li> <li>Chemioterapia dwulekowa z zastosowaniem pochodnych platyny w 4-6 cyklach leczenia</li> </ul> <p>Mediana okresu obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w populacji z potwierdzoną ekspresją</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek ≥ 18 lat,</li> <li>płatkonabłonkowy lub niepłatkonabłonkowy NDRP stopnia IIIB, IIIC lub IV,</li> <li>odsetek komórek nowotworowych z eks-presją PD-L1 ≥ 50%,</li> <li>pacjenci z histologicznie lub cytologicznie udokumentowanym płatkonabłonkowym lub niepłatkonabłonkowym 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</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS) zdefiniowane jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny,</li> <li>przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS), zdefiniowane jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny</li> </ul> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. objective</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>PD-L1 <math>\geq</math> 50%: 10,8 mies. (IQR: 7,6; 15,8) i 34,9 mies. (IQR: 31,6; 39,9) w gr. cemiplimabu i 10,9 mies. (IQR: 7,8; 15,6) i 35,0 mies. (IQR: 31,9; 39,7) i w grupie chemioterapii;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w populacji ITT 13,1 mies. (IQR: 8,6; 20,2) i 37,1 (IQR: 32,6; 44,3) w grupie cemiplimabu i 13,1 mies. (IQR: 8,7; 20,1) i 37,1 mies. (IQR: 32,7; 44,2) w grupie chemioterapii</li> </ul>	<p>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,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ocena stanu sprawności 0 lub 1 wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG),</li> <li>przewidywana długość życia co najmniej 3 mies.,</li> <li>prawidłowe funkcjonowanie narządów i szpiku kostnego,</li> <li>co najmniej jedna mierzalna zmiana wg kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST),</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy, którzy nigdy nie palili tytoniu, tj. wypalili <math>\leq</math> 100 papierosów w ciągu życia,</li> <li>aktywne lub nieleczone przerzuty do mózgu,</li> <li>nowotwory pozytywne pod względem mutacji EGFR, translokacji ALK lub fuzji ROS,</li> <li>aktywna rozpoznana lub podejrzewana choroba autoimmunologiczna wymagająca leczenia ogólnoustrojowego w ciągu ostatnich dwóch lat,</li> <li>niekontrolowane zakażenie wirusem wątroby typu B lub C lub HIV,</li> <li>do badania dopuszczono pacjentów z odpowiednio leczonymi, klinicznie stabilnymi przerzutami do OUN, kontrolowanym zapaleniem wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C lub HIV.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>CEMI = 356</li> <li>ChT = 345</li> </ul>	<p>response rate, ORR), zdefiniowa-na jako odsetek pacjentów z całkowitą (ang. complete response, CR) lub częściową (ang. partial response, PR) odpowiedzią na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>czas trwania odpowiedzi na leczenie,</li> <li>jakość życia mierzona za pomocą kwestionariusza European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC QLQ-C30) oraz EORTC QLQ-LC13,</li> <li>bezpieczeństwo leczenia.</li> </ul>
<b>Immunoterapia + chemioterapia vs chemioterapia</b>			
<p><b>KEYNOTE-021G</b> (Langer 2016) <u>Źródło finansowania:</u> Merck &amp; Co.</p>	<p>Wieloośrodkowe, otwarte badanie 3 fazy. Hipoteza: <i>superiority</i> Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pemetreksed 500 mg/m<sup>2</sup> pc. + karboplatyna AUC 5 mg/ml/min co 3 tyg. (N=62)</li> <li>Pembrolizumab 200 mg co 3 tyg. + pemetreksed 500 mg/m<sup>2</sup> pc co 3 tyg. + karboplatyna AUC 5 mg/ml/min co 3 tyg. (N=59)</li> </ul> <p>Okres obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Data odcięcia 8 sierpień 2016: mediana obserwacji: 10,6 miesięcy</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq</math> 18 lat,</li> <li>rozpoznany (histologicznie lub cytologicznie) niepłaskonabłonkowy NDRP w IIIB lub IV stadium zaawansowania,</li> <li>brak wcześniejszego leczenia systemowego NDRP,</li> <li>brak ukierunkowanych mutacji EGFR lub translokacji ALK,</li> <li>ocena stanu sprawności 0 lub 1 wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG),</li> <li>co najmniej jedna mierzalna zmiana wg kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST), wersja 1.1.,</li> <li>przewidywana długość życia co najmniej 3 mies.,</li> <li>dostarczanie próbki tkanki guza w celu oznaczenia statusu PD-L1,</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR), zdefiniowany jako odsetek pacjentów z radiologicznie potwierdzoną całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie, ocenianą według niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia zgodnie z kryteriami RECIST</li> </ul> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS), oceniany na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w</li> </ul>



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Data odcięcia 31 grudzień 2016: mediana obserwacji: 14,5 miesięcy</li> <li>Data odcięcia 31 maj 2017: mediana obserwacji: 18,7 miesięcy</li> <li>Data odcięcia 1 grudzień 2017: mediana obserwacji: 23,9 miesięcy</li> <li>Data odcięcia 19 kwiecień 2019: mediana obserwacji: 49,4 miesięcy.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>prawidłowe funkcjonowanie narządów</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zastosowanie radioterapii klatki piersiowej dawką przekraczającą 30 Gy w okresie poprzednich 6 miesięcy,</li> <li>ciągłe przyjmowanie systemowych kortykosteroidów lub innego leczenia immunosupresyjnego,</li> <li>choroba autoimmunologiczna wymagająca leczenia układowego w ciągu 2 lat stosowania leczenia,</li> <li>nieleczone przerzuty do mózgu (stabilne, leczone przerzuty są dozwolone),</li> <li>czynna śródmiąższowa choroba płuc lub zapalenie płuc wymagające dożylnego podawania glikokortykosteroidów w wywiadzie,</li> <li>ciąża lub karmienie piersią.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PEMBRO+PEMET + KARB = 59</li> <li>PEMET +KARB = 62</li> </ul>	<p>warunkach zaślepienia zgodnie z kryteriami RECIST</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>czas trwania odpowiedzi na leczenie,</li> <li>przeżycie całkowite (OS),</li> <li>bezpieczeństwo,</li> <li>korelacja między poziomem ekspresji PD-L1 a aktywnością przeciwnowotworową.</li> </ul>
<p><b>KEYNOTE-189</b> (Gandhi 2018)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Merck Sharp and Dohme</p>	<p>Wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie 3 fazy Hipoteza: <i>superiority</i> Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pembrolizumab 200 mg co 3 tyg. do 35 cykli + cisplatyna 75 mg/m<sup>2</sup> pc. lub karboplatyna* AUC 5 mg/ml/min podawane co 3 tyg. w 4 cyklach + pemetreksed 500</li> <li>Cisplatyna 75 mg/m<sup>2</sup> pc. lub karboplatyna* AUC 5 mg/ml/min podawane co 3 tyg. w 4 cyklach + pemetreksed 500 mg/m<sup>2</sup> pc. co 3 tyg. (N=206)</li> </ul> <p>Okres obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Data odcięcia 8 listopad 2017: mediana 10,5 miesięcy</li> <li>Data odcięcia 21 wrzesień 2018: mediana obserwacji 23,1 miesiące</li> <li>Data odcięcia 20 maj 2019 (finalna analiza): mediana obserwacji: 31 miesięcy</li> <li>Data odcięcia 28 kwiecień 2020: mediana obserwacji: 4 lata</li> <li>Data odcięcia 8 marca 2022: mediana obserwacji: 5 lat</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek ≥18 lat,</li> <li>-rozpoznany (histologicznie lub cytologicznie) niepłaskonabłonkowy NDRP z przerzutami w IV stadium zaawansowania,</li> <li>brak wcześniejszego leczenia układowego z powodu NDRP z przerzutami,</li> <li>brak aberracji genomowych EGFR lub ALK w tkance nowotworowej,</li> <li>ocena stanu sprawności 0 lub 1 wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG),</li> <li>co najmniej jedna mierzalna zmiana wg kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST), wersja 1.1.,</li> <li>dostarczanie próbki tkanki guza w celu oznaczenia statusu PD-L1,</li> <li>przewidywana długość życia co najmniej 3 mies.,</li> <li>prawidłowe funkcjonowanie narządów.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>obecność objawowych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego,</li> <li>niezakaźne zapalenie płuc wymagające stosowania glukokortykoidów,</li> <li>choroba autoimmunologiczna wymagająca leczenia układowego w ciągu 2 lat stosowania leczenia,</li> <li>choroba wymagająca leczenia immunosupresyjnego,</li> <li>zastosowanie radioterapii klatki piersiowej dawką przekraczającą 30 Gy w okresie poprzednich 26 tygodni,</li> <li>przewlekłe leczenie ogólnoustrojowymi sterydami,</li> <li>ciąża lub karmienie piersią.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u></p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie całkowite (OS)</li> <li>czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS), oceniany na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia zgodnie z kryteriami RECIST</li> </ul> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) tj. odsetek pacjentów z całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie,</li> <li>czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie, oceniany na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia zgodnie z kryteriami RECIST,</li> <li>bezpieczeństwo.</li> </ul> <p>Ponadto, w ramach eksploracyjnych PK:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wpływ ekspresji PD-L1 na wyniki skuteczności,</li> <li>punkty końcowe raportowane przez pacjentów (PROs, ang. patient-reported outcomes).</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>KEYNOTE-407</b> (Paz-Ares 2020)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Merck Sharp and Dohme</p>	<p>Wieloośrodkowe, otwarte badanie 3 fazy Hipoteza: <i>superiority</i> Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pembrolizumab 200 mg co 3 tyg. do 35 cykli + karboplatyna AUC 6 mg/ml/min co 3 tyg. + paklitaksel 200 mg/m<sup>2</sup> lub nab-paklitaksel 100 mg/m<sup>2</sup>* po-dawane co 3 tyg. (N=278)</li> <li>• Karboplatyna AUC 6 mg/ml/min co 3 tyg. + paklitaksel 200 mg/m<sup>2</sup> lub nab-paklitaksel 100 mg/m<sup>2</sup>* podawane co 3 tyg. (N=281)</li> </ul> <p>Okres obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Data odcięcia 3 kwiecień 2018: mediana obserwacji 7,8 miesięcy</li> <li>• Data odcięcia 9 maj 2019 (finalna analiza): mediana obserwacji: 14,3 miesięcy</li> <li>• Data odcięcia 23 luty 2022: mediana obserwacji: 5 lat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PEMBRO + CIS/KARB +PEMET=410</li> <li>• CIS/KARB/KARB + PEMET= 206</li> </ul> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek ≥18 lat,</li> <li>• rozpoznany (histologicznie lub cytologicznie) płaskonabłonkowy NDRP z przerzutami w IV stadium zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej,</li> <li>• brak wcześniejszego leczenia układowego choroby z przerzutami,</li> <li>• ocena stanu sprawności 0 lub 1 wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG),</li> <li>• co najmniej jedna mierzalna zmiana wg kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST),</li> <li>• dostarczanie próbki tkanki guza w celu oznaczenia statusu PD-L1,</li> <li>• przewidywana długość życia co najmniej 3 mies.,</li> <li>• prawidłowe funkcjonowanie narządów.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• obecność objawowych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego,</li> <li>• niezakaźne zapalenie płuc wymagające stosowania glukokortykoidów,</li> <li>• choroba wymagająca leczenia immunosupresyjnego,</li> <li>• choroba autoimmunologiczna wymagająca leczenia układowego w ciągu 2 lat stosowania leczenia,</li> <li>• zastosowanie radioterapii klatki piersiowej dawką przekraczającą 30 Gy w okresie poprzednich 26 tygodni,</li> <li>• przewlekłe leczenie ogólnoustrojowymi sterydami,</li> <li>• ciąża lub karmienie piersią.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PEM + KARB + PAK=526</li> <li>• KARB + PAK/NAB-PAK= 281</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (OS)</li> <li>• czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS), oceniany na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia zgodnie z kryteriami RECIST</li> </ul> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR),</li> <li>• czas trwania odpowiedzi na leczenie, oceniany na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia zgodnie z kryteriami RECIST,</li> <li>• bezpieczeństwo.</li> </ul> <p>Ponadto, w ramach eksploracyjnych PK:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wpływ ekspresji PD-L1 na przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby i odpowiedź na leczenie.</li> </ul>
<p><b>CheckMate 9LA</b> (Paz-Ares 2021) (Reck M)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Bristol-Myers Squibb</p>	<p>Wieloośrodkowe, otwarte badanie 3 fazy Hipoteza: <i>superiority</i> Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niwolumab 360 mg co 3 tyg. + ipilimumab 1 mg/kg mc. co 6 tyg. + chemioterapia oparta na pochodnych platyny (karboplatyna AUC 5 lub 6 lub cisplatyna 75 mg/m<sup>2</sup> pc.) co 3 tyg. przez 2 cykle</li> <li>• Chemioterapia oparta na pochodnych platyny (karboplatyna AUC 5 lub 6 lub cisplatyna 75 mg/m<sup>2</sup> pc.) co 3 tyg. przez 4 cykle</li> </ul> <p>Okres obserwacji:</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek ≥18 lat,</li> <li>• potwierdzony histologicznie płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy NDRP w stadium IV lub nawrotowym (zgodnie z klasyfikacją 7 International Association for the Study of Lung Cancer),</li> <li>• brak otrzymywania wcześniej ogólnoustrojowej terapii przeciwnowotworowej jako podstawowego leczenia choroby zaawansowanej lub przerzutowej,</li> <li>• ocena stanu sprawności 0 lub 1 wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG),</li> <li>• przewidywana długość życia co najmniej 3 mies.,</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (OS)</li> </ul> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby (PFS),</li> <li>• odsetek obiektywnych odpowiedzi (radiograficzne oceny guza według kryteriów RECIST w wersji 1.1, w zaślepieniu niezależnej ocenie centralnej), zdefiniowany jako odsetek pacjentów z najlepszą ogólną odpowiedzią w postaci odpowiedzi częściowej lub lepszej,</li> <li>• przeżycie całkowite, przeżycie bez progresji choroby i odsetek</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Data odcięcia 3 października 2019: mediana obserwacji: 9,7 miesięcy</li> <li>Data odcięcia 9 marca 2020: mediana obserwacji: 13,2 miesięcy</li> <li>Data odcięcia 18 luty 2021: mediana obserwacji: 30,7 miesięcy (finalna analiza)</li> <li>Data odcięcia: 15 luty 2022: mediana 42,6 miesiące</li> <li>Data odcięcia: 13 luty 2023: mediana 54,5 miesiące</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>obecność mierzalnej choroby zgodnie z kryteriami Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)</li> <li>dostępność próbki tkanki nowotworowej w celu oceny poziomu ekspresji PD-L1,</li> <li>prawidłowe funkcjonowanie narządów,</li> <li>ujemne wyniki badań w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B i C w ciągu 28 dni przed randomizacją.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego (z wyjątkiem sytuacji, gdy pacjenci byli odpowiednio leczeni i uzyskali powrót do stanu początkowego w zakresie zaburzeń neurologicznych co najmniej 2 tyg. przed rozpoczęciem badanego leczenia),</li> <li>przyjmowanie ogólnoustrojowej kortykosteroidoterapii lub podawanie leków immunosupresyjnych w ciągu 14 dni od podania pierwszej dawki badanego leczenia,</li> <li>zdiagnozowane mutacje w genie EGFR i translokacje w genie ALK wrażliwe na terapię ukierunkowaną molekularnie,</li> <li>nieznany lub nieokreślony status genu EGFR u pacjentów z niepłaskonabłonkowym typem guza,</li> <li>rozpoznanie choroby autoimmunologicznej,</li> <li>nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych,</li> <li>objawowa śródmiąższowa choroba płuc,</li> <li>wcześniejsze stosowanie leków kostymulujących limfocyty T lub ukierunkowanych na szlaki związane z immunologicznymi punktami kontrolnymi,</li> <li>ciąża lub karmienie piersią.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>NIVO + IPI + ChT = 363</li> <li>ChT = 358</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• obiektywnych odpowiedzi w zależności od poziomu ekspresji PD-L1,</li> <li>• bezpieczeństwo.</li> </ul>

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 4.2.1, 8.12.2.1., 8.13.2.1. AKL wnioskodawcy.



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

W analizie klinicznej wnioskodawcy badania RCT włączone do przeglądu oceniono za pomocą oceny ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane.

Zgodnie z przeprowadzoną przez wnioskodawcę oceną wiarygodności wg skali RoB2, badania EMPOWER Lung-1, EMPOWER Lung-3, KEYNOTE 024, KEYNOTE 042, KEYNOTE 189, KEYNOTE 407 charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu systematycznego we wszystkich ocenianych domenach. Ogólne ryzyko błędu systematycznego zostało ocenione jako niskie. Z kolei w badaniach KEYNOTE 021G, Impower 110, oraz CheckMate 9LA w ramach domen dotyczących utajenia kodu randomizacji oraz zaślepienia uczestników oraz badaczy ryzyko popełnienia błędu systematycznego było nieznane. Dodatkowo w badaniu Impower 110 nieznane ryzyko popełnienia błędu systematycznego dotyczyło również domeny zaślepienia oceny wyników badania.

Zdaniem analityków Agencji przeprowadzona przez wnioskodawcę ocena ryzyka popełnienia błędu została przeprowadzona w sposób prawidłowy. Należy zaznaczyć, iż pomimo że większość włączonych badań nie była zaślepiena z uwagi na dwulekowy komparator (CHT podawana dożylnie wybierana przez badacza), to ocenę efektów w badaniu przeprowadzono przez zaślepiony zespół.

**Tabela 13. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego w badaniach EMPOWER Lung3, EMPOWER-Lung 1 i KEYNOTE-024, KEYNOTE-042, Impower110, KEYNOTE-021G, KEYNOTE 189, KEYNOTE 407 oraz CheckMate 9LA na podstawie wnioskodawcy i analityków Agencji**

Domena	Ocena ryzyka								
	EMPOWER-Lung 3	EMPOWER-Lung 1	KEYNOTE-024	KEYNOTE-042	Impower 110	KEYNOTE 021G	KEYNOTE 189	KEYNOTE 407	CheckMate 9LA
Randomizacja	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Utajnienie kodu randomizacji	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Nieznane	Nieznane	Niskie	Niskie	Nieznane
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Nieznane	Nieznane	Niskie	Niskie	Nieznane
Zaślepienie oceny wyników badania	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Nieznane	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Niepełne dane na temat wyników	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Selektywne raportowanie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Ogólna jakość	Niskie ryzyko błędów systematycznego	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie ryzyko błędów systematycznego w 3 z 5 domen	Niskie ryzyko błędów systematycznego w 4/6 domen	Niskie ryzyko błędów systematycznego	Niskie ryzyko błędów systematycznego	Niskie ryzyko błędów systematycznego w 4/6 domen

Jakość odnalezionego przeglądu systematycznego oceniono za pomocą skali AMSTAR. W ocenie wnioskodawcy przegląd systematyczny Liu 2023 charakteryzował się umiarkowaną jakością wg skali AMSTAR i uzyskał 7 na 11 punktów możliwych do zdobycia. Obniżona punktacja badania wynika z braku listy badań wykluczonych, nie uwzględnienia jakości badań włączonych do przeglądu przy formułowaniu wniosków, nieoceny prawdopodobieństwa tendencyjności publikacji oraz braku podania źródła finansowania dla każdego z badań włączonych do przeglądu.

Szczegółowa ocena jakości badań pierwotnych przeprowadzona przez wnioskodawcę znajduje się w rozdziałach: 4.2.1.2., 8.12.2.2, 8.13.2.2 AKL wnioskodawcy.

**Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (rozdział 5, AKL wnioskodawcy):**

- „Każde z badań włączonych do analizy charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego wg Cochrane we wszystkich lub w większości ocenianych domen. Randomizowane badanie kliniczne cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią (EMPOWER-Lung 3) charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego we wszystkich ocenianych domenach. W większości badań komparatorów ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane również oceniono na niskie we wszystkich domenach. Z kolei w 3 z 8 badań komparatorów w dwóch (KEYNOTE-021G, CheckMate 9LA) lub trzech domenach (IMpower110) określono nieznane ryzyko, które związane było z brakiem wystarczających informacji odnośnie odpowiednio ukrycia kodu randomizacji, zaślepienia badaczy i pacjentów oraz zaślepienia oceny efektów. Badanie cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią EMPOWER-Lung 3 stanowiło randomizowane badanie kliniczne podwójnie zaślepienie. Badania komparatorów w większości miały charakter otwarty. Wyjątek stanowiły dwa badania pembrolizumabu skojarzonego z chemioterapią (KEYNOTE-189, KEYNOTE-407), które stanowiły podwójnie ślepe próby.”
- „Wnioskowaną populację chorych stanowią pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w IIIB/C i IV stopniu zaawansowania klinicznego z ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$ , bez mutacji w genie EGFR, i rearanżacji w genach ALK lub ROS1. Do badania klinicznego wnioskowanego cemiplimabu (EMPOWER-Lung 3) włączano pacjentów z NDRP o typie płasko- lub niepłaskonabłonkowym w IIIB/C lub w IV stopniu zaawansowania klinicznego, niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworowych (bez mutacji w genie EGFR, translokacji genu ALK lub fuzji ROS1). W niniejszej analizie klinicznej, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, o ile było to możliwe, wyniki przedstawiono w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  (wyjątek stanowiła analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w populacji as-treated). Do 4 z 8 badań komparatorów włączano pacjentów zarówno z miejscowo zaawansowanym, jak i przerzutowym NDRP, z kolei pozostałe badania obejmowały wyłącznie pacjentów w IV stadium przerzutowego raka. Do badań komparatorów kwalifikowano pacjentów z różnym poziomem ekspresji PD-L1, przy czym do 5 z 8 badań również pacjentów z ekspresją PD-L1  $< 1\%$ . W przypadku pozostałych badań populacje stanowili pacjenci z ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$ , a w przypadku jednego badania pembrolizumabu w monoterapii (KEYNOTE-024) z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ . Badania komparatorów w monoterapii obejmowały pacjentów zarówno z płasko-, jak i niepłaskonabłonkowym NDRP. Z kolei w badaniach komparatorów stosowanych w leczeniu skojarzonym wyłącznie w badaniu niwolumabu z ipilimumabem analizą objęto pacjentów z dwoma typami histologicznymi raka (CheckMate 9LA). Do dwóch badań pembrolizumabu skojarzonego z pemetreksesem i cisplatyną lub karboplatyną (KEYNOTE-021G, KEYNOTE-189) kwalifikowano wyłącznie pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP. Do badania KEYNOTE-407, w którym oceniano leczenie pembrolizumabem skojarzonym z karboplatyną i cisplatyną włączano z kolei pacjentów z płaskonabłonkowym typem histologicznym raka. Tak jak wyżej wspomniano, na potrzeby niniejszej analizy, dane z badań komparatorów ekstrahowano dla odpowiednich subpopulacji, zgodnych z aktualnym statusem refundacyjnym.”

**4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy****Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (rozdział 8, AKL wnioskodawcy):**

- „Do przeglądu systematycznego włączono 9 randomizowanych badań klinicznych dotyczących pierwszej linii leczenia pacjentów z NDRP w III lub IV stopniu zaawansowania: 1 RCT dotyczące cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią oraz 8 RCT komparatorów, w tym 3 RCT dotyczące porównania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią z samą chemioterapią, 1 RCT w którym porównano niwolumab z ipilimumabem skojarzone z chemioterapią z samą chemioterapią, 2 RCT dotyczące porównania pembrolizumabu w monoterapii z chemioterapią, 1 RCT dotyczące porównania atezolizumabu w monoterapii z chemioterapią oraz 1 RCT, w którym porównano monoterapię cemiplimabem z chemioterapią. Nie odnaleziono badań dotyczących bezpośredniego porównania cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z przyjętymi w analizie komparatorami tj. dla porównania w zakresie ekspresji PD-L1 1-49% z: pembrolizumabem w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatyną, pembrolizumabem w skojarzeniu z pemetreksesem i pochodną platyny, z niwolumabem i ipilimumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą o pochodne platyny oraz dla poziomu ekspresji PD-L1  $\geq 50\%$  z monoterapiami: pembrolizumabem, atezolizumabem i cemiplimabem.”
- „Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących stosowanie cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z przyjętymi w analizie komparatorami w populacji pacjentów określonej w PICO.

W celu szerszego przedstawienia porównania skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z przyjętymi komparatorami przeprowadzono szereg porównań pośrednich metodą Buchera (1997). Wyniki NMA oraz porównań pośrednich dotyczących skuteczności leczenia przedstawiono dla 4 subpopulacji pacjentów w zależności od typu histologicznego raka (płasko- i/lub niepłaskonabłonkowy NDRP) oraz poziomu ekspresji PD-L1 (1-49% lub  $\geq 50\%$ ), zgodnie z aktualnym statusem refundacyjnym. Analizą objęto następujące subpopulacje pacjentów:

- z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$  w raku płasko- lub niepłaskonabłonkowym dla porównania z monoterapiami: pembrolizumabem, atezolizumabem i cemiplimabem,
  - z ekspresją PD-L1 1-49% w raku niepłaskonabłonkowym dla porównania z pembrolizumabem w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny,
  - z ekspresją PD-L1 1-49% w raku płaskonabłonkowym dla porównania z pembrolizumabem w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną,
  - z ekspresją PD-L1 1-49% w raku płasko- lub niepłaskonabłonkowym dla porównania z niwolumabem i ipilimumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny.”
- „Ze względu na brak oddzielnych wyników dotyczących bezpieczeństwa w zakresie wyżej wymienionych subpopulacji chorych zarówno w badaniu cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią, jak i w badaniach komparatorów wyniki porównań zaprezentowano dla całej populacji chorych tj. populacji as-treated z poszczególnych badań. Stanowi to kolejne ograniczenie analizy bowiem poszczególne badania analizowanej interwencji czy komparatorów obejmowały w większości szerszą populację chorych w odniesieniu do wskazania refundacyjnego i w niektórych przypadkach rejestracyjnego terapii (populacja as-treated badania cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią obejmowała również pacjentów z ekspresją PD-L1  $< 1\%$ ). Niemniej jednak ocena bezpieczeństwa przeprowadzona w rozszerzonej populacji chorych pozwala na wiarygodniejszą ocenę profilu bezpieczeństwa pod względem rzadkich działań niepożądanych.”

- „Kolejnym ograniczeniem analizy może być stosunkowo szeroki zakres mediany obserwacji w poszczególnych badaniach włączonych do analizy. Dane z badania wnioskowanego cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią EMPOWER-Lung 3 dostępne były dla mediany 16,4 i 28,4 miesięcy obserwacji. W zakresie wykonanych porównań pośrednich dopasowywano dane dla median obserwacji z badania EMPOWER-Lung 3, by te z badań komparatorów były do nich jak najbardziej zbliżone. W przypadku gdy nie udało się dopasować jednej mediany obserwacji z badania komparatora przedstawiano wyniki dla obu.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W poniższych rozdziałach przedstawiono wyniki skuteczności wnioskowanej technologii w porównaniu bezpośrednim z chemioterapią (badanie EMPOWER Lung-3) oraz w ramach porównania pośredniego z komparatorami.

W ramach porównania bezpośredniego (CEMI + ChT vs. ChT) wyniki przedstawiono dla 5 subpopulacji pacjentów z badania EMPOWER-Lung 3 w zależności od typu histologicznego raka (płasko- i/lub niepłaskonabłonkowy NDRP) oraz poziomu ekspresji PD-L1 ( $\geq 1\%$ , 1-49% lub  $\geq 50\%$ ). Analizą objęto następujące subpopulacje pacjentów:

- z ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  w raku płasko- lub niepłaskonabłonkowym (zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym cemiplimabu z ChT),
- z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$  w raku płasko- lub niepłaskonabłonkowym (dla porównania pośredniego z monoterapiami pembrolizumabem, atezolizumabem i cemiplimabem),
- z ekspresją PD-L1 1-49% w raku niepłaskonabłonkowym (dla porównania pośredniego z pembrolizumabem w skojarzeniu z pemetrekselem i pochodną platyny),
- z ekspresją PD-L1 1-49% w raku płaskonabłonkowym (dla porównania pośredniego z pembrolizumabem w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną),
- z ekspresją PD-L1 1-49% w raku płasko- lub niepłaskonabłonkowym (dla porównania pośredniego z niwolumabem i ipilimumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny).

#### **Przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)**

##### *Subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ w raku płasko- lub niepłaskonabłonkowym*

Mediana przeżycia całkowitego w grupie pacjentów otrzymujących leczenie cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią wyniosła 21,9 (95%CI: 17,3; NE) miesiąca. W grupie pacjentów leczonych wyłącznie chemioterapią mediana OS wyniosła 12,6 (95%CI: 10,3; 16,4) miesiąca. Podczas stosowania CEMI + ChT stwierdzono istotną statystycznie redukcję ryzyka zgonu o 45% w porównaniu z leczeniem wyłącznie chemioterapią (HR=0,55; 95%CI: 0,39; 0,78)

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 8,5 (95%CI: 6,7, 10,7) miesiąca u pacjentów leczonych CEMI + ChT i 5,5 (95%CI: 4,3, 6,2) miesiąca u pacjentów leczonych wyłącznie chemioterapią. Leczenie CEMI+ ChT wiązało się ze statystycznie istotną redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu o 52% w porównaniu z leczeniem wyłącznie chemioterapią w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym NDRP, z potwierdzonym stopniem ekspresji PD-L1 wynoszącym  $\geq 1\%$  (HR=0,48; 95%CI: 0,36; 0,64).

Tabela 14. Wyniki OS i PFS dla porównania bezpośredniego CEMI + ChT vs. ChT w analizowanych subpopulacjach (EMPOWER Lung-3) - subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  w raku płasko- lub niepłaskonabłonkowym

Subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ w raku płasko- lub niepłaskonabłonkowym					
Punkt końcowy (model)	Mediana obserwacji zakres (m-ce)	Efekt	CEMI + ChT (N=217)	ChT (N=110)	HR (95% CI)
OS	16,3 m-ca w ramieniu CEMI +ChT	Mediana (95% CI) miesiące	21,9 (17,3, NE)	12,6 (10,3, 16,4)	0,55 (0,39, 0,78)
		Zgony n (%)	78 (35,9)	55 (50,0)	
PFS	16,7 m-ca w ramieniu ChT	Mediana (95% CI) miesiące	8,5 (6,7, 10,7)	5,5 (4,3, 6,2)	0,48 (0,36, 0,63)
		Zgon lub progresja n (%)	134 (61,7)	86 (78,2)	

Subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$  w raku płasko- lub niepłaskonabłonkowym

Dla mediany okresu obserwacji wynoszącego 16,4 miesiąca

Podczas leczenia CEMI + ChT stwierdzono redukcję ryzyka zgonu o 39% w porównaniu z leczeniem wyłącznie chemioterapią, jednak nie była ona istotna statystycznie (HR=0,61; 95%CI: 0,37; 1,02).

Podczas leczenia skojarzonego cemiplimabem stwierdzono istotną statystycznie redukcję ryzyka zgonu o 44% w grupie pacjentów stosujących cemiplimab w porównaniu z grupą pacjentów leczoną wyłącznie chemioterapią w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym rakiem płuca oraz z potwierdzoną ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$  (HR=0,56; 95%CI: 0,36; 0,86) dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 28,4 miesiąca.

Leczenie cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią wiązało się ze statystycznie istotną redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu o 53% w porównaniu z leczeniem wyłącznie chemioterapią (HR=0,47; 95%CI: 0,31; 0,72) dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 16,4 miesiąca.

Ryzyko progresji choroby lub zgonu zmniejszyło się o 1% w porównaniu do wyników z analizy pierwotnej (HR=0,48; 95%CI: 0,32; 0,72).

Tabela 15. Wyniki OS i PFS dla porównania bezpośredniego CEMI + ChT vs. ChT w analizowanych subpopulacjach (EMPOWER Lung-3) - subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$  w raku płasko- lub niepłaskonabłonkowym

Subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ w raku płasko- lub niepłaskonabłonkowym					
Punkt końcowy (model)	Mediana obserwacji zakres (m-ce)	Efekt	CEMI + ChT (N=103)	ChT (N=49)	HR (95% CI)
OS	16,4	Mediana (95% CI) miesiące			0,61 (0,37; 1,02)
		Zgony n (%)	38 (38,9)	24 (48,9)	
	28,4	Mediana (95% CI) miesiące			0,56 (0,36; 0,86)
		Zgony n (%)	52 (50,5)	34 (69,4)	
PFS	16,4	Mediana (95% CI) miesiące			0,47 (0,31; 0,72)



		Zgon lub progresja n(%)	57 (55,3)	36 (73,5)	
	28,4	Mediana (95% CI) miesiące			0,48 (0,32; 0,72)
		Zgon lub progresja n (%)	70 (67,9)	39 (79,6)	

*Subpopulacja pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 1-49%*

Podczas leczenia cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP i potwierdzoną ekspresją PD-L1 1-49% stwierdzono statystycznie istotną redukcję ryzyka zgonu o 52% w porównaniu z leczeniem wyłącznie chemioterapią (HR=0,48; 95%CI: 0,28; 0,82).

W badaniu EMPOWER-Lung 3

Leczenie skojarzone cemiplimabem wiązało się ze statystycznie istotną redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu o 58% w porównaniu z leczeniem wyłącznie chemioterapią w populacji pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP z potwierdzoną ekspresją PD-L1 1-49% (HR=0,42; 95%CI: 0,26; 0,69).

**Tabela 16. Wyniki OS i PFS dla porównania bezpośredniego CEMI + ChT vs. ChT w analizowanych subpopulacjach (EMPOWER Lung-3) - subpopulacja pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 1-49%**

Subpopulacja pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 1-49%					
Punkt końcowy (model)	Mediana obserwacji zakres (m-ce)	Efekt	CEMI + ChT (N=61)	ChT (N=33)	HR (95% CI)
OS	28,4 (26,0; 31,0)	Mediana (95% CI) miesiące			0,48 (0,28; 0,82)
		Zgony n (%)	31 (50,1)	24 (72,7)	
PFS	28,4	Mediana (95% CI) miesiące			0,42 (0,26; 0,69)
		Zgon lub progresja n (%)	42 (68,8)	30 (90,9)	

*Populacja pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 1-49%*

W trakcie leczenia CEMI + ChT u pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP i potwierdzoną ekspresją PD-L1 wynoszącą 1-49% stwierdzono statystycznie istotną redukcję ryzyka zgonu o 48% w porównaniu do leczenia wyłącznie chemioterapią (HR=0,52; 95%CI: 0,29; 0,92).

Leczenie skojarzone cemiplimabem wiązało się ze statystycznie istotną redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu o 45% (HR=0,55; 95%CI: 0,33; 0,90) u pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP i potwierdzoną ekspresją PD-L1 wynoszącą 1-49%.



**Tabela 17. Wyniki OS i PFS dla porównania bezpośredniego CEMI + ChT vs. ChT w analizowanych subpopulacjach (EMPOWER Lung-3) - populacja pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 1-49%**

Populacja pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 1-49%					
Punkt końcowy (model)	Mediana obserwacji zakres (m-ce)	Efekt	CEMI + ChT (N=53)	ChT (N=28)	HR (95% CI)
OS	28,4 (26,0; 31,0)	Mediana (95% CI) miesiące			0,52 (0,29; 0,92)
		Zgony n (%)	31 (58,5)	19 (67,8)	
PFS	28,4	Mediana (95% CI) miesiące			0,55 (0,33; 0,90)
		Zgon lub progresja n (%)	45 (84,9)	25 (89,3)	

*Populacja pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 1-49%*

Podczas leczenia CEMI + ChT stwierdzono istotnie statystyczną redukcję ryzyka zgonu o 48% w porównaniu z leczeniem wyłącznie chemioterapią (HR=0,52; 95%CI: 0,32; 0,83) dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 16,4 miesiąca.

Podczas leczenia CEMI+ChT stwierdzono istotną statystycznie redukcję ryzyka zgonu o 50% w porównaniu z leczeniem wyłącznie chemioterapią u pacjentów z płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym rakiem płuca z potwierdzoną ekspresją PD-L1 wynoszącą 1-49% (HR=0,50; 95%CI: 0,34; 0,74) po okresie obserwacji wynoszącym 28,4 miesiąca.

Leczenie cemiplimabem w połączeniu z chemioterapią powodowało istotne statystycznie mniejsze ryzyko zgonu lub progresji choroby o 53% w porównaniu z leczeniem samą chemioterapią w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym i niepłaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 wynoszącą 1-49% (HR=0,47; 95%CI: 0,33; 0,68).

Leczenie CEMI + ChT znacząco zmniejszało ryzyko zgonu lub progresji choroby o 52% w porównaniu do stosowania samej chemioterapii w badanej subpopulacji (HR=0,48; 95%CI: 0,34; 0,68).

**Tabela 18. Wyniki OS i PFS dla porównania bezpośredniego CEMI + ChT vs. ChT w analizowanych subpopulacjach (EMPOWER Lung-3) - populacja pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 1-49%**

Populacja pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 1-49%					
Punkt końcowy (model)	Mediana obserwacji zakres (m-ce)	Efekt	CEMI + ChT (N=114)	ChT (N=61)	HR (95% CI)
OS	16,4 (8,5; 24,0)	Mediana (95%CI) m-ce			0,52 (0,32; 0,83)
		Zgony n (%)	40(35,1)	31 (50,8)	
	28,4 (26,0; 31,0)	Mediana (95% CI) miesiące			0,50 (0,34; 0,74)
		Zgony n (%)	62 (54,4)	43 (70,5)	

Populacja pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 1-49%					
Punkt końcowy (model)	Mediana obserwacji zakres (m-ce)	Efekt	CEMI + ChT (N=114)	ChT (N=61)	HR (95% CI)
PFS	16,4	Mediana (95% CI) miesiące			0,47 (0,33; 0,68)
		Zgon lub progresja n (%)	77 (67,5)	50 (82,0)	
	28,4	Mediana (95% CI) miesiące			0,48 (0,34; 0,68)
		Zgon lub progresja n (%)	87 (76,3)	55 (90,2)	

### Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)

#### Populacja pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$

Obiektywną odpowiedź na leczenie stwierdzono u 47,9% pacjentów leczonych CEMI + ChT i u 22,7% pacjentów leczonych wyłącznie chemioterapią. Prawdopodobieństwo wystąpienia ORR było istotnie statystycznie większe w grupie CEMI + ChT w porównaniu z grupą ChT (RR=2,11; 95%CI: 1,45; 3,06).

Całkowitą odpowiedź na leczenie (CR) stwierdzono u 2,8% pacjentów leczonych CEMI +ChT i u żadnego z pacjentów leczonych wyłącznie chemioterapią. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

Częściową odpowiedź na leczenie (PR) stwierdzono istotnie częściej w grupie pacjentów otrzymujących CEMI +ChT w porównaniu z pacjentami otrzymującymi samą chemioterapię (RR=1,99; 95%CI: 1,37; 2,89).

#### Populacja pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$

Wyniki dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 16,4 miesiąca jak i 28,4 miesiąca były takie same. Obiektywną odpowiedź na leczenie stwierdzono u 53,4% pacjentów w grupie CEMI + ChT w porównaniu do 26,5% pacjentów leczonych wyłącznie chemioterapią. Prawdopodobieństwo wystąpienia ORR było istotnie statystycznie większe podczas leczenia skojarzonego cemiplimabem w porównaniu z leczeniem wyłącznie chemioterapią (RR=2,01; 95%CI: 1,22; 3,32).

#### Populacja pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 1-49%

ORR stwierdzono u 42,6% pacjentów z grupy CEMI + ChT oraz u 15,2% pacjentów z grupy leczonej samą chemioterapią. Prawdopodobieństwo wystąpienia ORR było istotnie statystycznie większe podczas leczenia skojarzonego w porównaniu z leczeniem wyłącznie chemioterapią (RR=2,81; 95%CI: 1,19; 6,64).

#### Populacja pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 1-49%

W grupie CEMI + ChT obiektywną odpowiedź na leczenie odnotowano u 43,4% pacjentów, z kolei w grupie poddanej samej chemioterapii ORR uzyskało 25% pacjentów. Prawdopodobieństwo wystąpienia ORR było większe podczas leczenia cemiplimabem i chemioterapią w porównaniu do leczenia wyłącznie chemioterapią, jednak różnica między grupami nie była istotna statystycznie (RR=1,74; 95%CI: 0,85; 3,54).

#### Populacja pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 1-49%

Wyniki dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 16,4 miesiąca jak i 28,4 miesiąca były takie same. ORR zaobserwowano u 43% pacjentów otrzymujących leczenie CEMI + ChT w porównaniu do 19,7% pacjentów otrzymujących leczenie wyłącznie chemioterapią. Prawdopodobieństwo wystąpienia ORR było istotnie statystycznie większe podczas leczenia skojarzonego cemiplimabem z chemioterapią w porównaniu z leczeniem wyłącznie chemioterapią (RR=2,18; 95%CI: 1,26; 3,78).

Tabela 19. Wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie dla porównania bezpośredniego CEMI + ChT vs. ChT w analizowanych subpopulacjach (EMPOWER Lung-3)

Punkt końcowy	Mediana obserwacji zakres (m-ce)	CEMI + ChT n/N (%)	ChT n/N (%)	RR (95%CI)	RD (95%CI)
<b>Populacja pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 <math>\geq</math>1%</b>					
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	16,4	104/207 (47,9)	25/110 (22,7)	<b>2,11 (1,45; 3,06)</b>	<b>0,25 (0,15; 0,35)</b>
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)		6/217 (2,8)	0/110 (0)	6,62 (0,38; 116,44)	0,03 (0,00; 0,05)
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)		98/217 (45,2)	25/110 (22,7)	<b>1,99 (1,37; 2,89)</b>	<b>0,22 (0,12; 0,33)</b>
<b>Populacja pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 <math>\geq</math> 50%</b>					
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	16,4	55/103 (53,4)	13/49 (26,5)	<b>2,01 (1,22; 3,32)</b>	<b>0,27 (0,11; 0,43)</b>
	28,4	55/103 (53,4)	13/49 (26,5)	<b>2,01 (1,22; 3,32)</b>	<b>0,27 (0,11; 0,43)</b>
<b>Populacja pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 1-49%</b>					
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	28,4	26/61 (42,6)	5/33 (15,2)	2,81 (1,19; 6,64)	0,27 (0,10; 0,45)
<b>Populacja pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 1-49%</b>					
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	28,4	23/53 (43,4)	7/28 (25,0)	<b>1,74 (0,85; 3,54)</b>	<b>0,18 (-0,02; 0,39)</b>
<b>Populacja pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 1-49%</b>					
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	16,4	49/114 (43,0)	12/61 (19,7)	<b>2,18 (1,26; 3,78)</b>	<b>0,23 (0,10; 0,37)</b>
	28,4	49/114 (43,0)	12/61 (19,7)	<b>2,18 (1,26; 3,78)</b>	<b>0,23 (0,10; 0,37)</b>

Ponadto wnioskodawca w ramach analizy klinicznej przedstawił również wyniki dotyczące jakości życia w porównaniu bezpośrednim CEMI + ChT vs. ChT. Szczegóły znajdują się w rozdz. 4.4.1.4.1 AKL wnioskodawcy.

#### **Porównanie pośrednie CEMI + ChT vs komparatory**


[Redacted content]

Tabela 20. Wyniki metaanalizy sieciowej dla skuteczności CEMI + ChT w porównaniu z komparatorami, zmienne ciągłe,

Subpopulacja	Badanie	Komparator	Porównanie pośrednie CEMI + ChT vs komparato HR [95%CI]	
			OS	PFS
Płasko- lub niepłaskonabłonkowy NDRP z ekspresją PD-L1 ≥50%				
Niepłaskonabłonkowy NDRP z ekspresją PD-L1 1-49%				
Płaskonabłonkowy NDRP z ekspresją PD-L1 1-49%				
Płasko- lub niepłaskonabłonkowy NDRP z ekspresją PD-L1 1-49%				

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

##### Bezpieczeństwo terapii (EMPOWER Lung 3)

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – pacjenci z płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym NDRP z jakimkolwiek stopniem ekspresji PD-L1.

Wystąpienie TRAE odnotowano u 88,1% pacjentów leczonych cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią dwulekową, w tym 28,8% chorych doświadczyło zdarzeń 3.-5. stopnia nasilenia. Wśród chorych otrzymujących wyłącznie chemioterapię 84,3% pacjentów doświadczyło TRAE, a 18,3% chorych TRAE 3.-5. stopnia.

W większości ogólnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem nie odnotowano istotnej różnicy między grupą leczoną CEMI + ChT a grupą kontrolną (pacjenci leczeni wyłącznie chemioterapią) w zakresie ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek TRAE, TRAE prowadzącego do przerwania leczenia w jakimkolwiek stopniu nasilenia i w stopniu 3.-5. oraz TRAE prowadzącego do zgonu. Stosowanie CEMI + ChT w porównaniu z samą ChT wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia jakiegokolwiek TRAE 3.-5. Stopnia.

Tabela 21. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w badaniu EMPOWER Lung 3

Punkt końcowy	CEMI + ChT	ChT	RR [95% CI]	NNH/RD [95% CI]
	n/N (%)			
Jakiegokolwiek TRAE	275/312 (88,1)	129/153 (84,3)	1,05 [0,97; 1,13]	0,04 9[-0,03; 0,11]
Jakiegokolwiek TRAE w stopniu ≥3	90/312 (28,8)	28/153 (18,3)	<b>1,58 [1,08; 2,30]</b>	<b>0,11 [0,03; 0,18]</b>
TRAE prowadzące do przerwania leczenia	10/312 (3,2)	28/153 (18,3)	4,90 [0,63; 37,96]	0,03 [0,00; 0,05]
TRAE prowadzące do przerwania leczenia w stopniu ≥3	7/312 (2)	1/153 (0,7)	3,43 [0,43; 27,65]	0,02 [0,00; 0,04]
TRAE prowadzące do zgonu	4/312 (1,3)	1/153 (0,7)	1,96 [0,22; 17,40]	0,01 [-0,01; 0,02]

##### Długoterminowe bezpieczeństwo cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią

Długoterminowe bezpieczeństwo cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią było oceniane w fazie przedłużonej randomizowanego badania klinicznego EMPOWER-Lung 3 (okres obserwacji 48 m-cy).

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 88,5% pacjentów grupie CEMI + ChT. Nie odnotowano znamiennej różnicy między grupą leczoną cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią a grupą przyjmującą ChT w zakresie ryzyka wystąpienia większości zdarzeń niepożądanych związanych z długoterminowym leczeniem. Wyniki badania wskazały, że leczenie cemiplimabem w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia biegunki jakiegokolwiek stopnia (RR=3,43; 95%CI: 1,23; 9,61) oraz niedoczynności tarczycy jakiegokolwiek stopnia (RR=4,09; 95%CI: 1,25; 13,32).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące porównania bezpieczeństwa cemiplimabu w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią z leczeniem wyłącznie chemioterapią w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ang. treatment-related adverse events, TRAE), które wystąpiły u  $\geq 5\%$  pacjentów w którejkolwiek z badanych grup.

Tabela 22. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w badaniu EMPOWER Lung 3, okres obserwacji 48 m-cy

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia u $\geq 5\%$ pacjentów (TEAE)	TRAE jakiegokolwiek stopnia			
	CEMI + ChT N= 312	ChT N=153	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n (%)	n (%)		
Jakiegokolwiek TRAE	276 (88,5)	13 (85,6)	1,03 (0,96; 1,12)	0,03 (-0,04; 0,09)
TRAE prowadzące do przerwania leczenia	13 (4,2)	2 (1,3)	3,19 (0,73; 13,95)	0,03 (0,00; 0,06)
TRAE prowadzące do śmierci	4 (1,3)	1(0,6)	1,96 (0,22; 17,40)	0,01 (-0,01; 0,02)
Niedokrwistość	131(42,0)	52(34,0)	1,24 (0,96; 1,60)	0,08 (-0,01; 0,17)
Łysienie	115(36,9)	66(43,1)	0,85 (0,68; 1,08)	-0,06 (-0,16; 0,03)
Nudności	72(23,1)	25(16,3)	1,41 (0,94; 2,13)	0,07 (-0,01; 0,14)
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	49(15,7)	20(13,1)	1,20 (0,74; 1,95)	0,03 (-0,04; 0,09)
Neutropenia	47 (15,1)	19 (12,4)	1,21 (0,74; 1,99)	0,03 (-0,04; 0,09)
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	43(13,8)	16 (10,5)	1,32 (0,77; 2,26)	0,03 (-0,03; 0,10)
Zmniejszony apetyt	43(13,8)	17(11,1)	1,24 (0,73; 2,10)	0,03 (-0,04; 0,09)
Małopłytkowość	39(12,5)	19(12,4)	1,01 (0,60; 1,68)	0,00 (-0,06; 0,06)
Wymioty	34(10,9)	14(9,2)	1,19 (0,66; 2,15)	0,02 (-0,04; 0,07)
Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	33(10,6)	8(5,2)	2,02 (0,96; 4,27)	0,05 (0,00; 0,10)
Hiperglikemia	33(10,6)	13(8,5)	1,24 (0,68; 2,30)	0,02 (-0,04; 0,08)
Bóle stawów	30 (9,6)	11(7,2)	1,34 (0,69; 2,60)	0,02 (-0,03; 0,08)
Astenia	29 (9,3)	10(6,5)	1,42 (0,71; 2,84)	0,03 (-0,02; 0,08)
Zaparcia	29 (9,3)	12(7,8)	1,19 (0,62; 2,26)	0,01 (-0,04; 0,07)
Zmęczenie	29 (9,3)	9(5,9)	1,58 (0,77; 3,25)	0,03 (-0,02; 0,08)
Bezsenna	29 (9,3)	8(5,2)	1,78 (0,83; 3,80)	0,04 (-0,01; 0,09)
Obwodowa neuropatia czuciowa	29 (9,3)	15(9,8)	0,95 (0,52; 1,71)	-0,01 (-0,06; 0,05)
Biegunka	28 (9,0)	4 (2,6)	3,43 (1,23; 9,61)	<b>0,06 (0,02; 0,10)</b>
Niedoczynność tarczycy	25 (8,0)	3 (2,0)	4,09 (1,25; 13,32)	<b>0,06 (0,02; 0,10)</b>
Spadek liczby białych krwinek	23 (7,4)	5 (3,3)	2,26 (0,87; 5,82)	0,04 (0,00; 0,08)
Zwiększone stężenie mocznika we krwi	22 (7,1)	6 (4,0)	1,80 (0,74; 4,34)	0,03 (-0,01; 0,07)
Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi	20 (6,4)	5 (3,8)	1,96 (0,75; 5,13)	0,03 (-0,01; 0,07)
Hipoalbuminemia	19 (6,1)	5 (3,8)	1,86 (0,71; 4,90)	0,03 (-0,01; 0,07)
Hipokaliemia	19 (6,1)	4 (2,6)	2,33 (0,81; 6,73)	0,03 (0,00; 0,07)
Zmniejszona liczba płytek	19 (6,1)	6 (4,0)	1,55 (0,63; 3,81)	0,02 (-0,02; 0,06)
Zwiększona aktywność amylazy	18 (5,8)	5(3,3)	1,77 (0,67; 4,67)	0,03 (-0,01; 0,06)
Leukopenia	18 (5,8)	10 (6,5)	0,88 (0,42; 1,87)	-0,01 (-0,05; 0,04)
Neuropatia obwodowa	18 (5,8)	6(3,9)	1,47 (0,60; 3,63)	0,02 (-0,02; 0,06)
Zmniejszenie masy ciała	18 (5,8)	6(3,9)	1,47 (0,60; 3,63)	0,02 (-0,02; 0,06)



Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia u $\geq 5\%$ pacjentów (TEAE)	TRAE jakiegokolwiek stopnia			
	CEMI + ChT N= 312	ChT N=153	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n (%)	n (%)		
Zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej we krwi	17 (5,4)	10 (6,5)	0,83 (0,39; 1,78)	-0,01 (-0,06; 0,04)
Wysypka	17 (5,4)	4 (2,6)	2,08 (0,71; 6,09)	0,03 (-0,01; 0,06)
Zwiększona masa ciała	16 (5,1)	0(0,0)	16,24 (0,98; 268,86)	0,05 (0,02; 0,08)

W ramach niniejszej AWA przedstawiono zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii oraz długoterminowy profil bezpieczeństwa tej terapii. Wnioskodawca w ramach analizy klinicznej przedstawił również dane dotyczące bezpieczeństwa raportowane w krótszym okresie obserwacji oraz wyszczególnione informacje na temat zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym oraz zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia CEMI +ChT.

W większości szczegółowych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem CEMI +ChT oraz zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia nie odnotowano znamiennej różnicy między grupą leczoną z cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią a grupą przyjmującą ChT w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Wyjątek stanowiło ryzyko wystąpienia biegunki jakiegokolwiek stopnia, które było istotnie statystycznie większe w grupie pacjentów przyjmujących CEMI +ChT w porównaniu do leczenia samą chemioterapią (RR=3,19; 95%CI: 1,13; 8,97; p=0,028) oraz w ramach zdarzeń zaistniałych w trakcie leczenia ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek TEAE w 3.-5. stopniu nasilenia (RR=1,39; 95%CI: 1,06; 1,81) w grupie pacjentów stosujących CEMI + ChT w porównaniu z samą chemioterapią.

Szczegóły przedstawiono w rozdziale 4.5.1. AKL wnioskodawcy.

#### Bezpieczeństwo terapii CEMI + ChT – porównanie pośrednie z komparatorami

[Redacted content]

**Tabela 23. Bezpieczeństwo terapii CEMI + ChT w porównaniu z komparatorami, zmienne dichotomiczne**

Scenariusz analizy	Włączone badania	Komparator	Porównanie bezpieczeństwa CEMI + ChT vs. komparator		
			AEs 3.-5. st. nasilenia	IMAEs 3.-5. st. nasilenia	AEs prowadzące do przerwania leczenia
			OR [95%CI]		
Płasko- lub niepłaskonabłonkowy NDRP z jakąkolwiek ekspresją PD-L1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

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

Nie zidentyfikowano dodatkowych informacji dot. skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji we wnioskowanej populacji.

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

W analizie klinicznej wnioskodawcy wskazano, iż przeprowadzono wyszukiwanie dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Libtayo na stronach:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) zidentyfikowane przez system zgłaszania zdarzeń niepożądanych (FDA Adverse Event Reporting System, FAERS)
- bazy VigiAccess (zarządzanej przez WHO Uppsala Monitoring Centre)

W ramach wyszukiwania wnioskodawca podsumował odnalezione informacje ze stron internetowych EMA, FDA oraz z międzynarodowej bazy danych zgłoszeń o działaniach niepożądanych leków (WHO Uppsala Monitoring Centre). na temat raportowanych działań niepożądanych. Informacje odnalezione na stronie EMA dotyczyły najczęstszych niepożądane związane ze stosowaniem leku Libtayo (mogące wystąpić u 1 na 10 pacjentów) i były to działania związane z układem odpornościowym takie jak: niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, podwyższony lub obniżony poziom hormonu stymulującego tarczycę we krwi, reakcje skórne oraz zapalenie płuc. Wymieniono również informację, że u pacjentów przyjmujących lek Libtayo zgłaszano również ciężkie skórne działania niepożądane, w tym zespół Stevensa-Johnsona i martwicę toksyczno-rozplywną naskórka. Ze stron FDA oraz bazy WHO przedstawiono najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane występujące po zastosowaniu cemiplimabu.

Analitycy Agencji 30.10.2024 r. przeprowadzili weryfikująco-aktualizujące wyszukiwanie na stronach URPL, EMA i FDA. Nie odnaleziono nowych komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania CEMI + ChT.

Profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL Libtayo (ostatnia aktualizacja: 17.05.2023 r.):

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Libtayo, do bardzo często występujących działań niepożądanych ( $\geq 1/10$ ) występujących po leczeniu cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią należą:

- zaburzenia krwi i układu chłonnego: niedokrwistość, neutropenia, małopłytkowość;
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania: zmniejszone łaknienie, hiperglikemia, hipoalbuminemia;
- zaburzenia układu nerwowego: neuropatia obwodowa;
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: duszność;
- zaburzenia żołądka i jelit: biegunka, nudności, zaparcia, wymioty;
- zaburzenia psychiczne: bezsenność;

- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: wysypka, łysienie;
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: bóle mięśniowo-szkieletowy;
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: zmęczenie;
- badania diagnostyczne: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zmniejszenie masy ciała

Ponadto w ramach ChPL Libtayo wymienione są również działania niepożądane o podłożu immunologicznym.

Były one podobne zarówno gdy cemiplimab podawano w monoterapii jak i w skojarzeniu z chemioterapią.

#### *Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym*

Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym występowało u 33 (2,6%) z 1281 pacjentów otrzymujących cemiplimab, przy czym u 4 (0,3%) pacjentów było stopnia 4., u 8 (0,6%) pacjentów było stopnia 3. Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym prowadziło do trwałego odstawienia cemiplimabu u 17 (1,3%) z 1281 pacjentów. Wśród 33 pacjentów z immunologicznym zapaleniem płuc mediana czasu do jego wystąpienia wynosiła 2,7 miesiąca (zakres: od 7 dni do 22,2 miesiąca), a mediana czasu trwania zapalenia płuc wynosiła 1,1 miesiąca (zakres: od 5 dni do 16,9 miesiąca). Dwudziestu siedmiu z 33 pacjentów (81,8%) otrzymywało kortykosteroidy w dużej dawce przez czas, którego mediana wynosiła 15 dni (zakres: od 1 dnia do 5,9 miesiąca). Do zakończenia okresu zbierania danych zapalenie płuc ustąpiło u 20 (60,6%) z 33 pacjentów.

#### *Zapalenie okrężnicy o podłożu immunologicznym*

Biegunka lub zapalenie okrężnicy o podłożu immunologicznym wystąpiły u 25 (2,0%) z 1281 pacjentów otrzymujących cemiplimab, przy czym u 10 (0,8%) z nich były stopnia 3. Biegunka lub zapalenie okrężnicy o podłożu immunologicznym doprowadziły do trwałego odstawienia cemiplimabu u 5 (0,4%) z 1281 pacjentów. Wśród 25 pacjentów z biegunką lub zapaleniem okrężnicy o podłożu immunologicznym mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 3,8 miesiąca (zakres: od 1 dnia do 16,6 miesiąca), a mediana czasu trwania tych powikłań wynosiła 2,1 miesiąca (zakres: od 4 dni do 26,8 miesiąca). Dziewiętnastu z 25 pacjentów (76,0%) z biegunką lub zapaleniem okrężnicy o podłożu immunologicznym otrzymywało kortykosteroidy w dużej dawce przez czas, którego mediana wynosiła 22 dni (zakres: od 2 dni do 5,2 miesiąca). Do zakończenia okresu zbierania danych biegunka lub zapalenie okrężnicy o podłożu immunologicznym ustąpiły u 14 (56,0%) z 25 pacjentów.

#### *Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym*

Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym występowało u 31 (2,4%) z 1281 pacjentów otrzymujących cemiplimab, przy czym u 1 (<0,1%) pacjenta było stopnia 5., u 4 (0,3%) pacjentów było stopnia 4. i u 21 (1,6%) pacjentów było stopnia 3. Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym prowadziło do trwałego odstawienia cemiplimabu u 18 (1,4%) z 1281 pacjentów. Wśród 31 pacjentów z zapaleniem wątroby o podłożu immunologicznym mediana czasu do jego wystąpienia wynosiła 2,8 miesiąca (zakres: od 7 dni do 22,5 miesiąca), a mediana czasu trwania zapalenia wątroby wynosiła 2,3 miesiąca (zakres: od 5 dni do 8,7 miesiąca). Dwudziestu siedmiu (87,1%) z 31 pacjentów z zapaleniem wątroby o podłożu immunologicznym otrzymywało kortykosteroidy w dużej dawce przez czas, którego mediana wynosiła 24 dni (zakres: od 2 dni do 3,8 miesiąca). Do zakończenia okresu zbierania danych zapalenie wątroby ustąpiło u 12 (38,7%) z 31 pacjentów.

#### *Endokrynopatie o podłożu immunologicznym*

Niedoczynność tarczycy wystąpiła u 87 (6,8%) z 1281 pacjentów otrzymujących cemiplimab, przy czym u 1 (<0,1%) pacjenta była stopnia 3. Trzech (0,2%) z 1281 pacjentów przerwało leczenie cemiplimabem z powodu niedoczynności tarczycy. Wśród 87 pacjentów z niedoczynnością tarczycy mediana czasu do jej wystąpienia wynosiła 4,0 miesiąca (zakres: od 15 dni do 18,9 miesiąca), a mediana czasu trwania wynosiła 9,2 miesiąca (zakres: od 1 dnia do 37,1 miesiąca). Do zakończenia okresu zbierania danych niedoczynność tarczycy ustąpiła u 5 (5,7%) z 87 pacjentów.

Nadczynność tarczycy wystąpiła u 39 (3,0%) z 1281 pacjentów otrzymujących cemiplimab, przy czym u 1 (<0,1%) pacjenta była stopnia 3. oraz u 11 (0,9%) pacjentów była stopnia 2. Żaden pacjent nie przerwał leczenia cemiplimabem z powodu nadczynności tarczycy. Wśród 39 pacjentów z nadczynnością tarczycy mediana czasu do jej wystąpienia wynosiła 1,9 miesiąca (zakres: od 20 dni do 23,8 miesiąca), a mediana czasu trwania wynosiła 1,9 miesiąca (zakres: od 9 dni do 32,7 miesiąca). Do zakończenia okresu zbierania danych nadczynność tarczycy ustąpiła u 22 (56,4%) z 39 pacjentów.

Zapalenie tarczycy wystąpiło u 8 (0,6%) z 1281 pacjentów otrzymujących cemiplimab, przy czym u 4 (0,3%) pacjentów było stopnia 2. Żaden pacjent nie przerwał leczenia cemiplimabem z powodu zapalenia tarczycy. Do zakończenia okresu zbierania danych zapalenie tarczycy ustąpiło u 1 (12,5%) z 8 pacjentów.

Niedoczynność nadnerczy wystąpiła u 6 (0,5%) z 1281 pacjentów otrzymujących cemiplimab, przy czym u 6 (0,5%) pacjentów była stopnia 3. Jeden (<0,1%) z 1281 pacjentów przerwał leczenie cemiplimabem z powodu niedoczynności nadnerczy. Wśród 6 pacjentów z niedoczynnością nadnerczy mediana czasu do jej wystąpienia wynosiła 7,5 miesiąca (zakres: od 4,2 miesiąca do 18,3 miesiąca), a mediana czasu trwania wynosiła 2,9 miesiąca (zakres: od 22 dni do 6,1 miesiąca). Dwóch z 6 pacjentów (33,3%) otrzymywało kortykosteroidy w dużej dawce. Do zakończenia okresu zbierania danych niedoczynność nadnerczy ustąpiła u 1 (16,7%) z 6 pacjentów.

Zapalenie przysadki mózgowej o podłożu immunologicznym wystąpiło u 7 (0,5%) z 1281 pacjentów otrzymujących cemiplimab, przy czym u 3 (0,2%) pacjentów było stopnia 3. Jeden (<0,1%) z 1281 pacjentów przerwał leczenie cemiplimabem z powodu zapalenia przysadki mózgowej. Wśród 7 pacjentów z zapaleniem przysadki mózgowej mediana czasu do jej wystąpienia wynosiła 7,4 miesiąca (zakres: od 2,5 miesiąca do 10,4 miesiąca), a mediana czasu trwania wynosiła 2,7 miesiąca (zakres: od 9 dni do 34,9 miesiąca). Trzech z 7 pacjentów (42,9%) otrzymywało kortykosteroidy w dużej dawce. Do zakończenia okresu zbierania danych zapalenie przysadki mózgowej ustąpiło u 1 (14,3%) z 7 pacjentów.

Cukrzyca typu 1 bez alternatywnej etiologii wystąpiła u 1 (<0,1%) z 1281 pacjentów (stopnia 4.).

#### *Skórne działania niepożądane o podłożu immunologicznym*

Skórne działania niepożądane o podłożu immunologicznym wystąpiły u 24 (1,9%) z 1281 pacjentów otrzymujących cemiplimab, przy czym u 11 (0,9%) pacjentów były to skórne działania niepożądane o podłożu immunologicznym stopnia 3. Skórne działania niepożądane o podłożu immunologicznym prowadziły do trwałego odstawienia cemiplimabu u 3 (0,2%) z 1281 pacjentów. Wśród 24 pacjentów ze skórnymi działaniami niepożądanymi o podłożu immunologicznym mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 2,0 miesiąca (zakres: od 2 dni do 17,0 miesięcy), a mediana czasu ich trwania wynosiła 2,9 miesiąca (zakres: od 8 dni do 38,8 miesiąca). Siedemnastu (70,8%) z 24 pacjentów ze skórnymi działaniami niepożądanymi o podłożu immunologicznym otrzymywało kortykosteroidy w dużej dawce przez czas, którego mediana wynosiła 10 dni (zakres: od 1 dnia do 2,9 miesiąca). Do zakończenia okresu zbierania danych skórne działania niepożądane ustąpiły u 17 (70,8%) z 24 pacjentów.

#### *Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym*

Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym wystąpiło u 9 (0,7%) z 1281 pacjentów otrzymujących cemiplimab, przy czym u 1 (<0,1%) pacjenta było stopnia 5., a u 1 (<0,1%) pacjenta było stopnia 3. Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym prowadziło do trwałego odstawienia cemiplimabu u 2 (0,2%) z 1281 pacjentów. Wśród 9 pacjentów z zapaleniem nerek o podłożu immunologicznym mediana czasu do jego wystąpienia wynosiła 2,1 miesiąca (zakres: od 14 dni do 12,5 miesiąca), a mediana czasu trwania zapalenia nerek wynosiła 1,5 miesiąca (zakres: od 9 dni do 5,5 miesiąca). Sześciu (66,7%) z 9 pacjentów z zapaleniem nerek o podłożu immunologicznym otrzymywało kortykosteroidy w dużej dawce przez czas, którego mediana wynosiła 18 dni (zakres: od 3 dni do 1,3 miesiąca). Do zakończenia okresu zbierania danych zapalenie nerek ustąpiło u 7 (77,8%) z 9 pacjentów.

#### *Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym*

Wymienione poniżej istotne klinicznie działania niepożądane o podłożu immunologicznym występowały z częstością poniżej 1% (jeśli nie zaznaczono inaczej) wśród 1281 pacjentów leczonych cemiplimabem w monoterapii. Zdarzenia te były stopnia 3. lub niższego, o ile nie podano inaczej:

- zaburzenia układu nerwowego: aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, paranowotworowe zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego (stopnia 5.), przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna, zapalenie mózgu, miastenia, neuropatia obwodowa
- zaburzenia serca: zapalenie mięśnia sercowego (stopnia 5.), zapalenie osierdzia
- zaburzenia układu immunologicznego: immunologiczna małopłytkowość
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: bóle stawów (1,2%), zapalenie stawów, osłabienie mięśni, ból mięśni, zapalenie mięśnie (stopnia 4.), polimialgia reumatyczna, zespół Sjögrena
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: świąd
- zaburzenia oka: zapalenie rogówki, zapalenie błony naczyniowej oka (stopnia 4.)
- zaburzenia żołądka i jelit: zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej żołądka o podłożu immunologicznym

Wymienione poniżej dodatkowe działania niepożądane o podłożu immunologicznym występowały w badaniach klinicznych u pacjentów poddawanych leczeniu skojarzonemu: zapalenie naczyń krwionośnych, zespół Guillaina-

Barrégo, zapalenie ośrodkowego układu nerwowego oraz zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (stopnia 4.), przy czym każde z nich występowało z rzadką częstością.

*Skutki dla klasy inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych*

Podczas leczenia innymi inhibitorami punktu immunologicznego notowano przypadki następującego działania niepożądanego, mogącego również wystąpić podczas leczenia cemiplimabem: celiakia, zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki.

## 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

##### Technika analityczna

Kosztów-użyteczności (ang. cost-utility)

##### Horyzont

30-letni

##### Perspektywa

Perspektywa płatnika publicznego

##### Porównanie

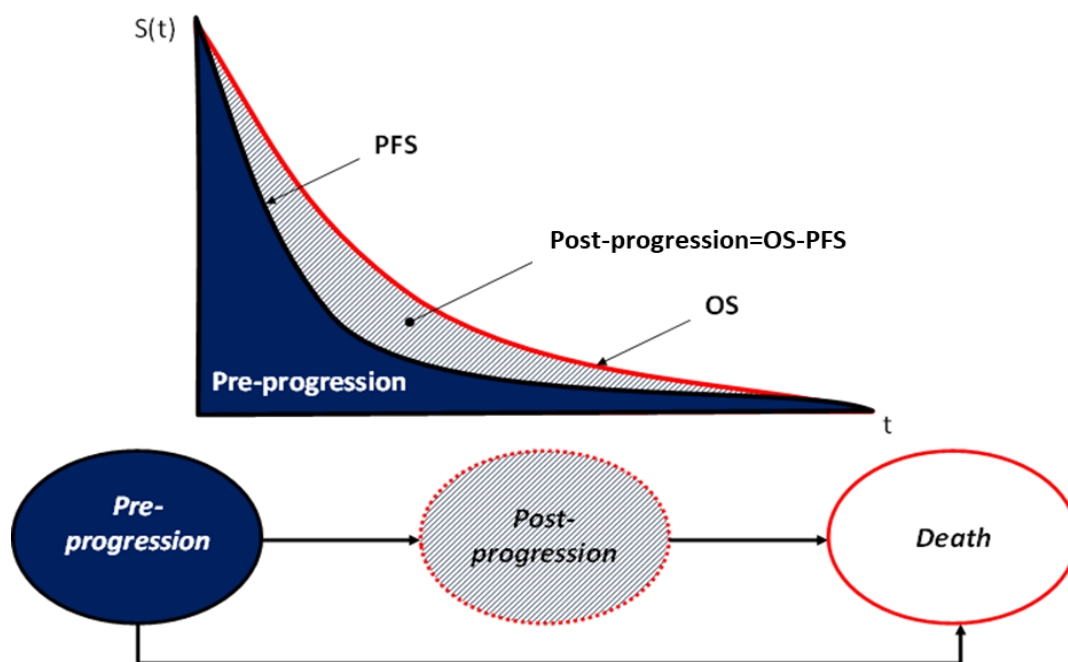
- Dla ekspresji PD-L1 w zakresie 1-49%:
  - pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny,
  - pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną,
  - niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny,
  - chemioterapia.
- Dla ekspresji PD-L1  $\geq 50\%$ :
  - monoterapię pembrolizumabem,
  - monoterapię atezolizumabem,
  - monoterapię cemiplimabem.
  - chemioterapia.

##### Struktura modelu

W analizie ekonomicznej wykorzystano model dostarczony przez wnioskodawcę. W programie Microsoft Excel zaimplementowano standardowy dla onkologii, trójstanowy model przeżycia:

- stany przed progresją,
- stan po progresji,
- zgon.





Rysunek 1. Charakterystyka modelu ekonomicznego wnioskodawcy

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Skuteczność kliniczna

W ramach parametrów klinicznych w modelu ekonomicznym wnioskodawcy określone zostały wyniki przeżycia całkowitego (ang. overall survival, OS), przeżycia bez progresji (ang. progression-free survival, PFS), czasu trwania leczenia (ang. time on treatment, ToT) oraz prawdopodobieństwa zdarzeń niepożądanych. Prawdopodobieństwo przejścia pomiędzy trzema stanami zdrowia w modelu (przed progresją, po progresji, zgon) szacowano metodą obliczania pola pod krzywą przeżycia (ang. area under the curve, AUC).

Z uwagi na brak danych klinicznych z bezpośredniego porównania cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią z wybranymi w analizie wnioskodawcy komparatorami, podstawę parametrów klinicznych stanowiły wyniki metaanalizy sieciowej wykonanej w ramach AKL wnioskodawcy. Komparatorem pośrednim, którego wyniki zgromadzono w ramieniu kontrolnym w randomizowanym badaniu EMPOWER-Lung 3, oraz który był wspólnym komparatorem w metaanalizie sieciowej, było ramię z chemioterapią (Gogishvili 2022). Względne efekty leczenia wybranymi w analizie wnioskodawcy komparatorami właściwymi zostały następnie zakotwiczone wobec komparatora pośredniego.

#### Uwzględnione koszty

W modelu wnioskodawcy uwzględniono:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
- koszty kolejnej linii leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty opieki terminalnej.

#### Użyteczności stanów zdrowia

W modelu ekonomicznym wnioskodawcy zostały zaimplementowane użyteczności dla stanu zdrowia przed progresją oraz stanu po progresji.

W badaniu EMPOWER-Lung 3 zbierano dane o ocenie jakości życia związanej ze zdrowiem przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-C330 oraz EORTC QLQLC13, przy czym pierwszy z nich został opracowany dla

pacjentów z rakiem, drugi zaś dla pacjentów z rakiem płuca. Aby oszacować użyteczności w stanie przed progresją i po progresji, w analizie wnioskodawcy zmapowano wyniki uzyskane z kwestionariuszy użytych w badaniu do wyników kwestionariusza EQ-5D i uwzględniono normy dla populacji. Autorzy modelu wnioskodawcy przeprowadzili wyszukiwanie najkorzystniejszego algorytmu mapowania, i na tej podstawie został wybrany algorytm opisany w Longworth 2014, uznany przez autorów modelu wnioskodawcy jako ten generujący najmniejsze błędy predykcyjne.

Dla użyteczności w stanach zdrowia przed i po progresji zaimplementowano dodatkowo w modelu ekonomicznym wnioskodawcy korektę użyteczności z uwzględnieniem danych dotyczących użyteczności w populacji generalnej Polski (Golicki 2021).

Model ekonomiczny wnioskodawcy uwzględnia również zmniejszenie użyteczności spowodowane występowaniem zdarzeń niepożądanych

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 24. Wyniki analizy podstawowej – w subpopulacji z PD-L1 w zakresie 1-49%

Parametr	CEM + ChT	PEMBRO + ChT	NIVO + IPI + ChT	ChT
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
Bez RSS				
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
ICUR [zł/QALY]		336 574	782 299	552 117
Bez RSS				
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]	-			
ICUR [zł/QALY]	-			

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w subpopulacji pacjentów z PD-L1 w zakresie 1-49%, stosowanie ocenianej technologii jest skuteczniejsze w porównaniu do pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią, leczenia skojarzonego niwolumabem, ipilimumabem oraz chemioterapią, a także w porównaniu do samej chemioterapii. Stosowanie ocenianej technologii w wariantach bez RSS jest droższe względem wybranych komparatorów,

W subpopulacji pacjentów z PD-L1 w zakresie 1-49%, oszacowany ICUR dla porównania ocenianej technologii względem pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią wyniósł 336 574 zł/QALY w wariantach bez RSS

W subpopulacji pacjentów z PD-L1 w zakresie 1-49%, oszacowany ICUR dla porównania ocenianej technologii do leczenia skojarzonego niwolumabem, ipilimumabem oraz chemioterapią wyniósł 782 299 zł/QALY w wariantach bez RSS oraz

W subpopulacji pacjentów z PD-L1 w zakresie 1-49%, oszacowany ICUR dla porównania ocenianej technologii do leczenia samą chemioterapią wyniósł 552 117 zł/QALY w wariantach bez RSS

Tabela 25. Wyniki analizy podstawowej - w subpopulacji z PD-L1  $\geq 50\%$ 

Parametr	CEM + ChT	PEMBRO	ATEZO	CEM (mono)	ChT
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	-	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Bez RSS					
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	-	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR [zł/QALY]	-	3 513 492	1 507 797	[redacted]	597 832
[redacted]					
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	-	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR [zł/QALY]	-	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w subpopulacji pacjentów z PD-L1  $\geq 50\%$ , stosowanie ocenianej technologii jest skuteczniejsze w porównaniu do pembrolizumabu oraz atezolizumabu w monoterapii, a także chemioterapii. Ponadto wyniki modelu wnioskodawcy wskazują, że stosowanie ocenianej technologii jest mniej skuteczne od cemiplimabu w monoterapii.

W subpopulacji z PD-L1  $\geq 50\%$ , oszacowany ICUR dla porównania ocenianej technologii względem pembrolizumabu w monoterapii wyniósł 3 513 492 zł/QALY w wariancie bez RSS

W subpopulacji z PD-L1  $\geq 50\%$ , oszacowany ICUR dla porównania ocenianej technologii względem atezolizumabu w monoterapii wyniósł 1 507 797 zł/QALY w wariancie bez RSS

W subpopulacji z PD-L1  $\geq 50\%$ , oszacowany ICUR dla porównania ocenianej technologii względem samej chemioterapii wyniósł 597 832 zł/QALY w wariancie bez RSS

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Poniżej przedstawiono oszacowaną przez wnioskodawcę wartość progową ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu<sup>1</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, dla wartości ICUR z analizy podstawowej.

W subpopulacji z PD-L1 w zakresie 1-49%, przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu,

W subpopulacji z PD-L1  $\geq 50\%$ , przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu,

<sup>1</sup> 217 641 zł/QALY - zgodnie z aktualnym komunikatem Prezesa GUS (GUS 2024 )

**W związku z brakiem badania porównującego wnioskowaną interwencję z refundowanym komparatorem w opinii analityków Agencji zachodzą art. 13 ustawy o refundacji.**

Wnioskodawca przedstawiła oszacowanie cen zbytu netto cemiplimabu, dla których zrównany zostałby całkowity koszt roczny terapii.

Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Libtayo, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wynosi [REDACTED]

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

#### Probabilistyczna analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w analizie probabilistycznej przedstawiono w rozdziale 2.13 analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

**Tabela 26. Wyniki analizy probabilistycznej vs chemioterapia skojarzona w wariancie z RSS**

Parametr	Pembrolizumab + chemioterapia	Niwolumab + ipilimumab + chemioterapia
Średnia różnica QALY	[REDACTED]	[REDACTED]
Różnica w kosztach całkowitych [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR [zł/QALY]	[REDACTED]	[REDACTED]

**Tabela 27. Wyniki analizy probabilistycznej vs monoterapia w wariancie z RSS**

Parametr	Pembrolizumab monoterapia	Atezolizumab monoterapia	Cemiplimab monoterapia
Średnia różnica QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Różnica w kosztach całkowitych [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR [zł/QALY]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

#### Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Parametry wejściowe poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości przedstawiono w rozdziale 2.12 Analizy Ekonomicznej wnioskodawcy. Dodatkowo w ramach uzupełnień, przeprowadzono obliczenia dla alternatywnych udziałów schematów w ramieniu chemioterapii.

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

**Tabela 28. Ocena metodyki analizy ekonomicznej**

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	NIE	Brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących zastosowanie ocenianej interwencji (tj. cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią) z wybranymi do analizy komparatorami, stosowanymi w ramach programu lekowego B.6. Autorzy modelu wnioskodawcy przeprowadzili porównanie pośrednie w postaci metaanalizy sieciowej, które posłużyło do modelowania wyników zdrowotnych w ramach modelu ekonomicznego.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	-
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	-

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

**Ograniczenia analizy ekonomicznej wskazane przez wnioskodawcę (rozdział 4 Analizy ekonomicznej wnioskodawcy):**

„Jednym z niewątpliwych ograniczeń analizy jest brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących zastosowanie cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią z komparatorami wskazywanymi w niniejszej analizie. Wobec powyższego autorzy modelu przeprowadzili porównanie pośrednie w postaci metaanalizy sieciowej, gdzie komparatorem pośrednim było ramie kontrolne badania głównego EMPOWER-Lung 3 w postaci zastosowania chemioterapii. Względne efekty leczenia wybranymi w niniejszej analizie komparatorami właściwymi zostały następnie zakotwiczone wobec komparatora pośredniego.

Z uwagi na wydłużony horyzont analizy ekonomicznej względem czasu trwania badania konieczna była ekstrapolacja krzywych przeżycia (PFS, OS) dla komparatora pośredniego (chemioterapii). Ekstrapolacji dokonano z uwzględnieniem dwóch kryteriów dopasowania (AIC, BIC), wizualną oceną dopasowania oraz z przeprowadzeniem walidacji zewnętrznej. Wszystkie te aspekty miały na celu ograniczenie, w jak największym stopniu, wpływu ekstrapolacji na wiarygodność analizy ekonomicznej. W ramach scenariuszy analizy wrażliwości przetestowano alternatywne rozkłady dopasowane do krzywych, aby uwzględnić w wynikach niepewność związaną z dopasowaniem.

Innym ograniczeniem analizy może być implementacja rozkładu chemioterapii w kolejnej linii leczenia. Z uwagi na fakt braku tak precyzyjnych danych w ramach polskiej praktyki klinicznej, zdecydowano się uwzględnić te pochodzące z badania EMPOWER-Lung 3, biorąc pod uwagę, że są one zgodne ze wskazaniami wytycznych klinicznych oraz uwzględniając fakt, że leczenie zaawansowanego NDRP w kolejnej linii leczenia ma charakter paliatywny i dotyczy małego odsetka pacjentów leczonych w pierwszej linii, a zatem wpływ tego parametru na końcowe wyniki analizy ekonomicznej będzie nieznaczący”.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Istotnym ograniczeniem przeprowadzonej analizy ekonomicznej jest brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących zastosowanie ocenianej interwencji (tj. cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią) z wybranymi do analizy komparatorami. Wobec powyższego autorzy modelu wnioskodawcy przeprowadzili porównanie pośrednie w postaci metaanalizy sieciowej, które posłużyło do modelowania wyników zdrowotnych w ramach modelu ekonomicznego. W opinii analityków Agencji, zastosowane podejście wiąże się z dużą niepewnością, a uzyskane w modelu ekonomicznym wyniki świadczące o wyższej skuteczności ocenianej interwencji względem komparatorów należy traktować z należytą ostrożnością.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej modelu, na podstawie której nie wykazano błędów związanych z wprowadzaniem danych i strukturą modelu. Walidację przeprowadzono poprzez zmianę poszczególnych danych wejściowych, m.in. na wartości zerowe.

Walidacja wewnętrzna przeprowadzona przez analityków Agencji nie wykazała błędów strukturalnych w modelu.

W przeprowadzonym przez wnioskodawcę wyszukiwaniu nie odnaleziono analiz ekonomicznych porównujących cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią z komparatorami wybranymi do analizy wnioskodawcy.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.





## 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 analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

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

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Horyzont czasowy

2-letni

##### Perspektywa analizy

Płatnika publicznego

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja docelowa

[Redacted content]

Tabela 29. Podsumowanie oszacowań populacji docelowej w latach 2025-2026

Parametr	Odsetek	Źródło	2025	2026
[Redacted]	1	[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]

## Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe (zgodnie z metodyką analizy ekonomicznej):

- koszty leków,
- koszty chemioterapii w leczeniu skojarzonym,
- koszty podania leków,
- koszty diagnostyki monitorowania leczenia,
- koszty kolejnych linii leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,

## Udziały w rynku

W scenariuszu nowym rozpowszechnienie terapii cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią

Tabela 30. Udziały w scenariuszu nowym

Interwencja	2025	2026
<b>Ekspresja PD-L1 <math>\geq</math> 50%</b>		
pembrolizumab (Keytruda) mono		
cemiplimab (Libtayo) mono		
atezolizumab (Tecentriq) mono		
cemiplimab (Libtayo) combo		
<b>Ekspresja PD-L1 1-49%</b>		
pembrolizumab (Keytruda) combo		
niwolumab (Opdivo) + ipilimumab (Yervoy) combo		
cemiplimab (Libtayo) combo		

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Wielkość populacji docelowej leczonej cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią oszacowana przez wnioskodawcę

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
<b>Pacjenci z ekspresją PD-L1 <math>\geq</math> 50%</b>		
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	13 (11-15)	19 (17-23)
<b>Pacjenci z ekspresją PD-L1 1-49%</b>		
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	51 (46-62)	64 (58-77)

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy refundacja cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią w populacji z ekspresją PD-L1  $\geq$  1% we wnioskowanym wskazaniu będzie wiązała się roku refundacji (w wariancie uwzględniającym RSS). Z kolei w wariancie bez RSS prognozowany roku refundacji.

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – pacjenci z ekspresją PD-L1  $\geq$  1%

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty wnioskowanego leku [mln zł]				
Koszty pozostałe [mln zł]				
Koszty sumaryczne [mln zł]				
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty wnioskowanego leku [mln zł]				
Koszty pozostałe [mln zł]				
Koszty sumaryczne [mln zł]				
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty wnioskowanego leku [mln zł]				
Koszty pozostałe [mln zł]				
Koszty sumaryczne [mln zł]				

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy refundacja cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią w populacji z ekspresją PD-L1 1-49% we wnioskowanym wskazaniu będzie wiązała się [redacted] (w wariantcie uwzględniającym RSS). Z kolei w wariantcie bez RSS [redacted] roku refundacji.

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy- pacjenci z ekspresją PD-L1 1-49%

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty wnioskowanego leku [mln zł]				
Koszty pozostałe [mln zł]				
Koszty sumaryczne [mln zł]				
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty wnioskowanego leku [mln zł]				
Koszty pozostałe [mln zł]				
Koszty sumaryczne [mln zł]				
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty wnioskowanego leku [mln zł]				
Koszty pozostałe [mln zł]				
Koszty sumaryczne [mln zł]				

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy refundacja cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią w populacji z ekspresją PD-L1  $\geq$  50% we wnioskowanym wskazaniu będzie wiązała [redacted] roku refundacji (w wariantcie uwzględniającym RSS). Z kolei w wariantcie bez RSS [redacted]

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy- pacjenci z ekspresją PD-L1  $\geq$  50%

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty wnioskowanego leku [mln zł]	■	■	■	■
Koszty pozostałe [mln zł]	■	■	■	■
Koszty sumaryczne [mln zł]	■	■	■	■
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty wnioskowanego leku [mln zł]	■	■	■	■
Koszty pozostałe [mln zł]	■	■	■	■
Koszty sumaryczne [mln zł]	■	■	■	■
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty wnioskowanego leku [mln zł]	■	■	■	■
Koszty pozostałe [mln zł]	■	■	■	■
Koszty sumaryczne [mln zł]	■	■	■	■

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

Tabela 35. 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?	?	Założenia zostały przez wnioskodawcę uzasadnione, natomiast należy mieć na uwadze, że prognozując liczebność populacji wnioskodawca wykorzystywał różne źródła danych (KRN oraz liczne publikacje), co wpływa na niepewność tych oszacowań.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Ograniczenie analizy wnioskodawcy stanowią oszacowania dotyczące udziału wnioskowanej technologii oraz pozostałych substancji czynnych stosowanych w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w ramach programu lekowego B.6. Obliczenia w ramach analizy wnioskodawcy przeprowadzono w oparciu o dane pochodzące z Uchwał Rady NFZ oraz dane miesięczne pochodzące z portalu NFZ – Statystyki. Dostępne dane prezentowane przez NFZ wskazują liczbę pacjentów leczonych poszczególnymi substancjami czynnymi, obejmując kilka wskazań w obrębie aktualnie finansowanego programu lekowego B.6. Określenie rzeczywistego tempa przejmowania rynku przez wnioskowaną technologię nie jest możliwe.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Na podstawie dostępnych danych, w tym przeszłej sprzedaży leku Libtayo nie można jednoznacznie stwierdzić jak będzie kształtowała się sprzedaż wnioskowanej technologii lekowej.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	–

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	–
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości.

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

#### Ograniczenia analizy wpływu na budżet wskazane przez wnioskodawcę (rozdział 6 BIA 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. W oszacowaniach populacji docelowej przyjęto konserwatywne założenie, że liczba nowych pacjentów z rakiem płuca będzie stała w horyzoncie analizy i wyniesie 22 739, zgodnie z danymi dla 2019 roku raportowanymi przez KRN. Powyższe założenie przyjęto ze względu na fakt, że prognoza liczby zachorowań przeprowadzona w oparciu o trend wielomianowy wyznaczony z danych KRN wskazuje na spadek liczby zachorowań na raka płuca. Zgodnie z najnowszymi prognozami, liczba zachorowań na nowotwory będzie wzrastać, a nowotwór płuc będzie drugim najczęściej występującym nowotworem zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn. Dane dotyczące zachorowalności, które zostały przyjęte w analizie pochodzą z 2019 roku i są ostatnimi dostępnymi danymi, które nie zostały zaburzone przez pandemię COVID-19.”
- „Kolejnym ograniczeniem jest niepewność związana z danymi dotyczącymi częstości braku mutacji EGFR oraz rearanzacji genów ALK i ROS1. Ograniczenie stanowią także dostępne dane dotyczące udziału pacjentów w stopniu sprawności określonym na 0-1 wg skali ECOG. Odnaleziono informacje pochodzący 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 jest 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 ocenianych analiz wpływu na budżet dla I linii immunoterapii raka płuca (Opdivo NDRP BIA 2020; Keytruda SCC BIA 2019; Keytruda NDRP BIA 2018). Założenia te były spójne w wymienionych analizach i nie wniesiono do nich zastrzeżeń w analizach weryfikacyjnych (AWA).”
- „Ograniczenie analizy stanowią oszacowania dotyczące [redacted]

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkowe analizy wrażliwości uwzględniające zmianę parametrów takich jak częstość badania ekspresji PD-L1 oraz częstość występowania sprawności według skali ECOG określonej na stopień 0-1.

W ramach testowanych parametrów wykazano, że zmiana częstości badania ekspresji PD-L1 spowoduje

W ramach analizy wrażliwości testowano również zakładające alternatywne przejęcie udziałów leków dostępnych w ramach programu lekowego B.6. Wykazano, że wzrost udziałów leczenia skojarzonego cemiplimabem

Wnioskowanie nie ulega zmianie względem analizy podstawowej.

Szczegóły przedstawiono w rozdziale 3.5 analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.



## **7. Uwagi do zapisów programu lekowego**

Ankietowani przez Agencję eksperci kliniczni nie zgłosili uwag do zapisów proponowanej treści programu lekowego.

## 8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania terapii Libtayo (cemiplimab), przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 30.10.2024 przy zastosowaniu słowa kluczowego *cemiplimab* oraz *Libtayo*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 dokumentów dla ocenianej technologii.

Odnaleziono jedną pozytywną rekomendację kanadyjską CADTH 2024. Odnaleziono także trzy rekomendacje negatywne: szkocką SMC 2024, brytyjską NICE 2022 oraz francuską HAS 2024. Rekomendacja negatywna SMC oraz NICE wynika z braku złożenia wniosku o refundację dla leku Libtayo w omawianym wskazaniu. Z kolei w rekomendacji HAS 2024 wskazano, że stosunek skuteczności do bezpieczeństwa leku Libtayo jest słabo określony w porównaniu z klinicznie istotnymi komparatorami, w przypadku których udowodniono wyższość nad chemioterapią pod względem przeżycia całkowitego.

Ponadto odnaleziono dwa dokumenty G-BA/IQWIG 2023 dla niemieckiej oceny dotyczącej wnioskowanej technologii, w których wskazano, że nie udowodniono dodatkowej korzyści stosowania cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z analizowanymi komparatorami.

**Tabela 36. Rekomendacje refundacyjne dla Libtayo (cemiplimab)**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2024 (Francja)	Leczenie cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą o pochodne platyny w ramach terapii I rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ , bez zmian w genie EGFR, aberracji ALK lub ROS1, u których występuje: - miejscowo zaawansowany NDRP i którzy nie kwalifikują się do radykalnej chemioradioterapii lub - przerzutowy NDRP.	<b>Rekomendacja: negatywna</b> Stosunek skuteczności do bezpieczeństwa jest słabo określony i nie można wykluczyć utraty szansy w porównaniu z klinicznie istotnymi komparatorami w przypadku których udowodniono wyższość nad chemioterapią pod względem przeżycia całkowitego, szczególnie w świetle: <ul style="list-style-type: none"> <li>• braku porównania z dostępnymi, klinicznie istotnymi komparatorami w badaniu EMPOWER-Lung 3 (pembrolizumab w monoterapii lub w skojarzeniu), producent zdecydował się na utrzymanie samej chemioterapii w grupie kontrolnej, mimo że możliwe było przeprowadzenie porównania bezpośredniego;</li> <li>• dużych ograniczeń metodologicznych przedstawionej metaanalizy, która nie pozwoliła na wyciągnięcie żadnych wniosków na temat umiejscowienia cemiplimabu względem wybranych komparatorów. W tej sytuacji, w żaden sposób nie można uznać równoważności;</li> <li>• braku wykazania wyższości w odniesieniu do przeżycia całkowitego (nie osiągnięto I-rzędowego punktu końcowego) w I części badania EMPOWER-Lung 3.</li> </ul> Istnieją technologie alternatywne, w szczególności pembrolizumab (w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią). W związku z powyższym Komitet uważa, że Libtayo (cemiplimab) w skojarzeniu ze schematem chemioterapii opartym na platynie nie odgrywa żadnej roli w postępowaniu terapeutycznym. Korzyść kliniczną preparatu Libtayo w skojarzeniu ze schematem chemioterapii opartym na platynie oceniono jako niewystarczającą (fr. insuffisant), aby uzasadnić jego finansowanie ze środków publicznych.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2024 (Kanada)	I linia leczenia skojarzonego cemiplimabem z chemioterapią opartą na związkach platyny niedrobnokomórkowego raka płuca, bez zmian w genie EGFR, aberracji ALK lub ROS1, u których występuje miejscowo zaawansowany NDRP i którzy nie kwalifikują się do resekcji chirurgicznej bądź radykalnej chemioradioterapii, lub przerzutowy NDRP.	<p><u>Rekomendacja: pozytywna</u></p> <p>Komitet rekomenduje refundację cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny w we wnioskowanym wskazaniu, wyłącznie pod następującymi warunkami tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie cemiplimabem z chemioterapią opartą ma związkach platyny u dorosłych z płasko- i niepłaskonabłonkowym NDRP, u których występuje IIIB lub IIIC stopień zaawansowania NDRP i którzy nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego lub radykalnej chemioradioterapii, lub u których występuje IV stopień zaawansowania NDRP i którzy nie przyjmowali wcześniej leczenia systemowego,</li> <li>pacjenci powinni być w dobrym stanie sprawności,</li> <li>pacjent nie może posiadać żadnego z następujących: nowotwór z aberracjami EGFR, ALK lub ROS1, aktywne lub nieleczone przerzuty do mózgu, wcześniejsza terapia neoadiuwantowa lub adiuwantowa anty-PD-1 lub anty-PD-L1 w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia lub jakiegokolwiek wcześniejsza terapia anty-PD-1 lub anty-PD-L1 w zaawansowanym stadium choroby,</li> <li>należy odnowić refundację cemiplimabu u pacjentów, u których występuje utrzymująca się odpowiedź na leczenie definiowana jako brak progresji choroby,</li> <li>lekarze powinni przepisywać leczenie cemiplimabem z chemioterapią z wiedzą i doświadczeniem w leczeniu NDRP. Leczenie powinno być nadzorowane i prowadzone w ambulatoryjnych specjalistycznych klinikach onkologicznych posiadających wiedzę w zakresie prowadzenia terapii systemowej i leczenia działań niepożądanych związanych z immunoterapią,</li> <li>cemiplimab z chemioterapią opartą na związkach platyny powinien być refundowany wyłącznie w przypadku rozpoczęcia leczenia w skojarzeniu.</li> <li>koszt cemiplimabu należy negocjować tak, aby nie przekraczał kosztu programu lekowego leczenia najtańszą immunoterapią refundowaną w ramach leczenia pierwszego rzutu u dorosłych chorych na NDRP, u których w guzach nie występują aberracje w zakresie EGFR, ALK lub ROS1 i u których występuje miejscowo zaawansowane NDRP, którzy nie są kandydatami do resekcji chirurgicznej lub ostatecznej chemioradioterapii, lub u których występuje NDRP z przerzutami.</li> </ul>
SMC 2024 (Szkocja)	Leczenie I rzutu, w skojarzeniu z chemioterapią opartą o pochodne platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ , bez zmian w genie EGFR, aberracji ALK lub ROS1, u których występuje: <ul style="list-style-type: none"> <li>miejscowo zaawansowany NDRP i którzy nie kwalifikują się do radykalnej chemioradioterapii lub</li> <li>przerzutowy NDRP.</li> </ul>	<p><u>Rekomendacja: negatywna</u></p> <p>Podmiot odpowiedzialny nie złożył wniosku do oceny przez SMC. W związku z powyższym nie rekomenduje się stosowania w ramach NHSScotland.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny wskazał, iż w przyszłości planuje złożyć wniosek do oceny przez SMC.</p>
IQWiG 2023 (Niemcy)	I linia leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, bez zmian w genie EGFR, aberracji ALK lub ROS1, z miejscowo zaawansowany NDRP i którzy nie kwalifikują się do radykalnej chemioradioterapii lub przerzutowy NDRP.	Nie udowodniono dodatkowej korzyści ze stosowania cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią wśród pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ oraz pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ i $< 50\%$ w porównaniu z odpowiednio: monoterapią pembrolizumabem i pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią.
G-BA 2023 (Niemcy)	I linia leczenia skojarzonego cemiplimabem z chemioterapią opartą na związkach platyny niedrobnokomórkowego raka płuca z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ , bez zmian w genie EGFR, aberracji ALK lub ROS1.	<p>Nie udowodniono dodatkowej korzyści</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dorośli z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP z ekspresją PD-L1 <math>\geq 50\%</math> bez aberracji EGFR, ALK lub ROS1;</li> </ul> <p>Odpowiednia terapia porównawcza z pembrolizumabem, atezolizumabem albo cemiplimabem w monoterapii, a także niwolumabem, pembrolizumabem lub atezolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny.</p> <p>Nie udowodniono dodatkowej korzyści</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dorośli z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP z ekspresją PD-L1 <math>\geq 1\%</math> do <math>&lt; 50\%</math> bez aberracji EGFR, ALK lub ROS1;</li> </ul> <p>Odpowiednia terapia porównawcza z niwolumabem, pembrolizumabem lub atezolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny albo terapia skojarzona karboplatyny z cytostatykami lub paklitaksemem.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<b>NICE 2022</b>	Dorośli pacjenci wcześniej nieleczeni z zaawansowanym lub przerzutowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca z PD-L1-dodatnim.	NICE nie jest w stanie wydać rekomendacji dotyczącej stosowania w ramach NHS. Podmiot odpowiedzialny potwierdził, że nie zamierza składać wniosku o przeprowadzenie oceny. Wynika to z faktu, iż technologia nie zostanie wprowadzona w Wielkiej Brytanii do leczenia pacjentów w tym wskazaniu.

## 9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 37. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest refundowany?	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	Wszystkie zarejestrowane wskazania	■
Belgia	Tak	Wszystkie zarejestrowane wskazania	■
Bułgaria	Tak	Rak kolczystokomórkowy skóry	■
Chorwacja	Tak	Rak kolczystokomórkowy skóry	■
Cypr	Tak	Wszystkie zarejestrowane	■
Czechy	Tak	Rak kolczystokomórkowy skóry	■
Dania	Tak	Rak kolczystokomórkowy skóry, rak podstawnokomórkowy skóry (leczenie w 2 linii po niepowodzeniu inhibitora HHI), nie drobnokomórkowy rak płuca (leczenie 1 linii w monoterapii u pacjentów z ekspresją PD-L1 pow. 50%) W skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny stosowany do leczenia dorosłych pacjentów w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z ekspresją PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek guza	■
Estonia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■
Finlandia	Tak	Wszystkie zarejestrowane	■
Francja	Tak	Niedrobnokomórkowy rak płuca (leczenie 1 linii w monoterapii u pacjentów z ekspresją PD-L1 pow. 50%), rak szyjki macicy	■
Grecja	Tak	Rak kolczystokomórkowy skóry, rak podstawnokomórkowy skóry (leczenie w 2 linii po niepowodzeniu inhibitora HHI), nie drobnokomórkowy rak płuca (leczenie 1 linii w monoterapii u pacjentów z ekspresją PD-L1 pow. 50%)	■
Hiszpania	Tak	Niedrobnokomórkowy rak płuca (leczenie 1 linii w monoterapii u pacjentów z ekspresją PD-L1 pow. 50%) W skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny stosowany do leczenia dorosłych pacjentów w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z ekspresją PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek guza, rak szyjki macicy	■
Holandia	Tak	Rak kolczystokomórkowy skóry, nie drobnokomórkowy rak płuca (leczenie 1 linii w monoterapii u pacjentów z ekspresją PD-L1 pow. 50%); rak szyjki macicy	■
Irlandia	Nie	Nie dotyczy	■
Islandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■
Liechtenstein	Tak	Rak kolczystokomórkowy skóry, nie drobnokomórkowy rak płuca (leczenie 1 linii w monoterapii u pacjentów z ekspresją PD-L1 pow. 50%)	■
Litwa	Tak	Rak kolczystokomórkowy skóry	■
Luksemburg	Tak	Wszystkie zarejestrowane	■

Państwo	Czy jest refundowany?	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Łotwa	Tak	Rak kolczystokomórkowy skóry	■
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■
Niemcy	Tak	Wszystkie zarejestrowane	■
Norwegia	Tak	Rak kolczystokomórkowy skóry, rak podstawnokomórkowy skóry (leczenie w 2 linii po niepowodzeniu inhibitora HHI), nie drobnokomórkowy rak płuca (leczenie 1 linii w monoterapii u pacjentów z ekspresją PD-L1 pow. 50%), rak szyjki macicy	■
Portugalia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■
Rumunia	Tak	Rak kolczystokomórkowy skóry	■
Słowacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■
Słowenia	Tak	Rak kolczystokomórkowy skóry	■
Szwajcaria	Tak	Rak kolczystokomórkowy skóry, nie drobnokomórkowy rak płuca (leczenie 1 linii w monoterapii u pacjentów z ekspresją PD-L1 pow. 50%)	■
Szwecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■
Węgry	Tak	Rak kolczystokomórkowy skóry, rak podstawnokomórkowy skóry (leczenie w 2 linii po niepowodzeniu inhibitora HHI)	■
Włochy	Tak	Rak kolczystokomórkowy skóry, rak podstawnokomórkowy skóry (leczenie w 2 linii po niepowodzeniu inhibitora HHI), nie drobnokomórkowy rak płuca (leczenie 1 linii w monoterapii u pacjentów z ekspresją PD-L1 pow. 50%)	■

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Libtayo jest finansowany w 23 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych), w Austrii, Belgii, Bułgarii, Chorwacji, Cyprze, Czechach, Danii, Finlandii, Francji, Grecji, Hiszpanii, Holandii, Liechtensteinie, Litwie, Luksemburgu, Łotwie, Niemczech, Norwegii, Rumunii, Słowenii, Szwajcarii, Węgrzech i Włoszech. W 8 krajach, w których lek jest refundowany, finansowanie obejmuje leczenie w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny stosowany do leczenia dorosłych pacjentów w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z ekspresją PD-L1 na  $\geq 1\%$  komórek guza, czyli we wskazaniu tożsamym z wnioskowanym (Austria, Belgia, Cypr, Dania, Finlandia, Hiszpania, Luksemburg, Niemcy).

Szczegóły przedstawiono w tabeli powyżej.



## 10. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 12.09.2024 znak PLR.4500.2131.2024.18.MKO (data wpływu do AOTMiT 12.09.2024), 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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Libtayo, cemiplimabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 350 mg, 1 fiol., GTIN: 05909991408329,

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 17.10.2024, znak OT.423.1.57.2024.2.MPK. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 05.11.2024 r.

### Problem zdrowotny

Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10: C34)

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.

Najprostszy podział na rodzaje nowotworów płuca wyróżnia trzy grupy:

- niedrobnokomórkowego raka płuc (NDRP) – i stanowi ok. 80% przypadków zachorowań
- drobnokomórkowego raka płuca (DRP), stanowiącego około 15% wszystkich rozpoznań raka płuc
- rzadkie nowotwory płuca, które stanowią pozostałe 5% rozpoznań.

Rak płuca stanowi zdecydowaną większość nowotworów płuca i jest najczęstszym nowotworem złośliwym w Polsce zarówno pod względem liczby zachorowań (ok. 21 tys. rocznie), jak i liczby zgonów. Do rzadszych nowotworów płuca (ok. 1%) należą chłoniaki oraz nowotwory nienabłonkowe. Rak płuca również przyczyną największej liczby zgonów z powodu chorób nowotworowych.

### Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 44), w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”, finansowane ze środków publicznych są:

- pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny,
- pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną,
- niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny,
- monoterapię pembrolizumabem,
- monoterapię atezolizumabem,
- monoterapię cemiplimabem.

Ponadto w ramach katalogu chemioterapii, we wskazaniu nowotwór złośliwy oskrzela i płuca w Polsce finansowany jest szereg leków: karboplatyna, cisplatyna, cyklofosamid, dakarbazylna, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, irynotekan, lanreotyd, metotreksat, okreotyd, paklitaksel, pemetreksed, topotekan (p.o.), topotekan (i.v.), winkrystyna oraz winorelbina.

W odnalezionych rekomendacjach klinicznych PTOK 2022, NCCN 2024, NICE 2024, ASCO 2023 oraz ESMO 2023, jako technologie które mogą zostać zastosowane w ocenianym wskazaniu wymieniono m.in. opcje terapeutyczne refundowane w ramach programu lekowego B.6.

Eksperci kliniczny, którzy przekazali do Agencji swoje opinie, jako aktualnie stosowane technologie medyczne w ocenianym wskazaniu, wskazali opcje terapeutyczne zgodne z obowiązującym programem lekowym B.6.

W ramach analiz wnioskodawcy, jako komparatory wskazano schematy stosowane aktualnie w ramach programu lekowego B.6. Ponadto w analizie klinicznej oraz ekonomicznej przedstawiono wyniki dotyczące porównania ocenianej technologii z samą chemioterapią. Analizę wpływu na budżet ograniczono do substancji czynnych, które mogą być stosowane w leczeniu pacjentów z NDRP w ramach aktualnie obowiązującego PL B.6. Przyjęto założenie, że przejmowanie udziałów leków w rynku odbywać się będzie wyłącznie pomiędzy lekami stosowanymi w ramach obecnie funkcjonującego programu lekowego.

Mając na uwadze powyższe, w opinii analityków Agencji w analizach wnioskodawcy przyjęto właściwe komparatory.

### **Skuteczność kliniczna i praktyczna**

W ramach porównania bezpośredniego (CEMI + ChT vs. ChT) wyniki przedstawiono dla 5 subpopulacji pacjentów z badania EMPOWER-Lung 3 w zależności od typu histologicznego raka (płasko- i/lub niepłaskonabłonkowy NDRP) oraz poziomu ekspresji PD-L1

#### Punkty końcowe: przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

##### *Subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ w raku płasko- lub niepłaskonabłonkowym*

Podczas stosowania CEMI + ChT stwierdzono istotną statystycznie redukcję ryzyka zgonu o 45% w porównaniu z leczeniem wyłącznie chemioterapią.

Leczenie CEMI+ ChT wiązało się ze statystycznie istotną redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu o 52% w porównaniu z leczeniem wyłącznie chemioterapią w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym NDRP, z potwierdzonym stopniem ekspresji PD-L1 wynoszącym  $\geq 1\%$ .

##### *Subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ w raku płasko- lub niepłaskonabłonkowym*

Dla mediany okresu obserwacji 16,4 m-ca podczas leczenia CEMI + ChT stwierdzono redukcję ryzyka zgonu o 39% w porównaniu z leczeniem wyłącznie chemioterapią, jednak nie była ona istotna statystycznie.

Podczas leczenia skojarzonego cemiplimabem stwierdzono istotną statystycznie redukcję ryzyka zgonu o 44% w grupie pacjentów stosujących cemiplimab w porównaniu z grupą pacjentów leczoną wyłącznie chemioterapią w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym rakiem płuca oraz z potwierdzoną ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$  dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 28,4 miesiąca.

Leczenie CEMI + ChT wiązało się ze statystycznie istotną redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu o 53% w porównaniu z leczeniem wyłącznie dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 16,4 miesiąca.

[REDAKOWANE]. Ryzyko progresji choroby lub zgonu zmniejszyło się o 1% w porównaniu do wyników z analizy pierwotnej.

##### *Subpopulacja pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 1-49%*

Podczas leczenia CEMI + ChT u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP i potwierdzoną ekspresją PD-L1 1-49% stwierdzono statystycznie istotną redukcję ryzyka zgonu o 52% w porównaniu z leczeniem wyłącznie chemioterapią.

Leczenie skojarzone cemiplimabem wiązało się ze statystycznie istotną redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu o 58% w porównaniu z leczeniem wyłącznie chemioterapią w populacji pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP z potwierdzoną ekspresją PD-L1 1-49%.

##### *Populacja pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 1-49%*

W trakcie leczenia CEMI + ChT stwierdzono statystycznie istotną redukcję ryzyka zgonu o 48% w porównaniu do leczenia wyłącznie chemioterapią.

Leczenie skojarzone cemiplimabem wiązało się ze statystycznie istotną redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu o 45% u pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP i potwierdzoną ekspresją PD-L1 wynoszącą 1-49%.

##### *Populacja pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 1-49%*

Podczas leczenia CEMI + ChT stwierdzono istotnie statystyczną redukcję ryzyka zgonu o 48% w porównaniu z leczeniem wyłącznie chemioterapią dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 16,4 miesiąca.

Podczas leczenia CEMI+ChT stwierdzono istotną statystycznie redukcję ryzyka zgonu o 50% w porównaniu z leczeniem wyłącznie chemioterapią u pacjentów z płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym rakiem płuca z potwierdzoną ekspresją PD-L1 wynoszącą 1-49% po okresie obserwacji wynoszącym 28,4 miesiąca.

Dla mediany obserwacji wynoszącej 16,4 m-ca leczenie CEMI +ChT powodowało istotne statystycznie mniejsze ryzyko zgonu lub progresji choroby o 53% w porównaniu z leczeniem samą chemioterapią w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym i niepłaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 wynoszącą 1-49%.

Dla mediany obserwacji wynoszącej 28,4 m-ca leczenie CEMI + ChT znacząco zmniejszało ryzyko zgonu lub progresji choroby o 52% w porównaniu do stosowania samej chemioterapii w badanej subpopulacji.

#### Porównanie pośrednie CEMI + ChT vs komparatory



#### **Analiza bezpieczeństwa**

Długoterminowe bezpieczeństwo cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią było oceniane w fazie przedłużonej randomizowanego badania klinicznego EMPOWER-Lung 3 (okres obserwacji 48 m-cy).

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 88,5% pacjentów grupie CEMI + ChT. Nie odnotowano znamiennej różnicy między grupą leczoną cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią a grupą przyjmującą ChT w zakresie ryzyka wystąpienia większości zdarzeń niepożądanych związanych z długoterminowym leczeniem. Wyniki badania wskazały, że leczenie cemiplimabem w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia biegunki jakiegokolwiek stopnia (RR=3,43; 95%CI: 1,23; 9,61) oraz niedoczynności tarczycy jakiegokolwiek stopnia (RR=4,09; 95%CI: 1,25; 13,32).

Bezpieczeństwo terapii CEMI + ChT – porównanie pośrednie z komparatorami



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

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności. Jako technologie opcjonalne dla ocenianej interwencji przyjęto terapie stanowiące leki refundowane w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”. Dodatkowo przeprowadzono oszacowania z uwzględnieniem samej chemioterapii jako komparatora. Analizę przeprowadzono dla 30-letniego horyzontu czasowego utożsamianego z horyzontem dożywotnym.

W opinii analityków Agencji, istotnym ograniczeniem przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy ekonomicznej jest brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących zastosowanie ocenianej interwencji (tj. cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią) z komparatorami stosowanymi w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego B.6. Autorzy modelu wnioskodawcy przeprowadzili porównanie pośrednie w postaci metaanalizy sieciowej, które posłużyło do modelowania wyników zdrowotnych w ramach modelu ekonomicznego.

Zastosowane podejście wiąże się z dużą niepewnością, a uzyskane w modelu ekonomicznym wyniki świadczące o wyższej skuteczności ocenianej interwencji względem komparatorów należy traktować z należytą ostrożnością.

#### *Subpopulacja pacjentów z PD-L1 w zakresie 1-49%*

Dla porównania ocenianej technologii względem pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią, oszacowany ICUR wyniósł [redacted] w wariancie bez RSS oraz [redacted]. Dla porównania względem leczenia skojarzonego niwolumabem, ipilimumabem oraz chemioterapią, oszacowany ICUR wyniósł [redacted] w wariancie bez RSS oraz [redacted]. Dla porównania względem leczenia samą chemioterapią, oszacowany ICUR wyniósł 552 117 zł/QALY w wariancie bez RSS [redacted].

W subpopulacji z PD-L1 w zakresie 1-49%, przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progę, [redacted]

#### *Subpopulacja pacjentów z PD-L1 $\geq 50\%$*

Dla porównania ocenianej technologii względem pembrolizumabu w monoterapii, oszacowany ICUR wyniósł 3 513 492 zł/QALY w wariancie bez RSS [redacted]. Dla porównania względem atezolizumabu w monoterapii, oszacowany ICUR wyniósł 1 507 797 zł/QALY w wariancie bez RSS oraz [redacted]. Dla porównania względem samej chemioterapii, oszacowany ICUR wyniósł 597 832 zł/QALY w wariancie bez RSS [redacted].

W subpopulacji z PD-L1  $\geq 50\%$ , przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progę, dla [redacted]

### **W związku z brakiem badania porównującego wnioskowaną interwencję z refundowanym komparatorem w opinii analityków Agencji zachodzą art. 13 ustawy o refundacji.**

Wnioskodawca przedstawiła oszacowanie cen zbytu netto cemiplimabu, dla których zrównany zostałby całkowity koszt roczny terapii.

Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Libtayo, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wynosi [redacted].

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

Analizę wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono w horyzoncie dwuletnim. Oszacowana w oparciu o prognozy udziałów rynkowych wnioskowanej technologii, liczba pacjentów włączonych do leczenia z zastosowaniem leku Libtayo [redacted] w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 1-49%. w wariancie podstawowym.

#### *Pacjenci z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$*

Wyniki analizy wpływu na budżet dla subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  wskazują, że wprowadzenie wnioskowanej technologii spowoduje [redacted], przy założeniu zastosowania instrumentu dzielenia ryzyka. Z kolei w wariancie bez RSS [redacted].

#### *Pacjenci z ekspresją PD-L1 1-49%*

Wyniki analizy wpływu na budżet, dla subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 1-49% wskazują, że wprowadzenie wnioskowanej technologii spowoduje [redacted].

[redacted], przy założeniu zastosowania instrumentu dzielenia ryzyka. Z kolei w wariancie bez RSS szacowany jest [redacted]

#### *Pacjenci z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$*

Wyniki analizy wpływu na budżet dla subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$  wskazują, że wprowadzenie wnioskowanej technologii spowoduje [redacted], przy założeniu zastosowania instrumentu dzielenia ryzyka. Z kolei w wariancie bez RSS [redacted]

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca testował zmianę parametrów takich jak częstość badania ekspresji PD-L1, częstość występowania sprawności według skali ECOG określonej na stopień 0-1 alternatywne przejęcie udziałów leków dostępnych w ramach PL B.6. Wnioskowanie nie ulega zmianie względem analizy podstawowej.

Należy mieć na uwadze niepewność związaną z prognozowaną wielkością populacji docelowej, która została oszacowana w oparciu o różne źródła danych. Ponadto ograniczenie analizy wnioskodawcy stanowią oszacowania dotyczące [redacted]

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

Brak uwag do zapisów uzgodnionego programu lekowego.

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

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną pozytywną rekomendację kanadyjską CADTH 2024. Odnaleziono także 3 rekomendacje negatywne: szkocką SMC 2024, brytyjską NICE 2022 oraz francuską HAS 2024. Rekomendacje negatywne SMC oraz NICE wynikają z braku złożenia wniosku o refundację dla leku Libtayo w omawianym wskazaniu. Z kolei w rekomendacji HAS 2024 wskazano, że stosunek skuteczności do bezpieczeństwa leku Libtayo jest słabo określony w porównaniu z klinicznie istotnymi komparatorami, w przypadku których udowodniono wyższość nad chemioterapią pod względem przeżycia całkowitego.

Ponadto odnaleziono dwa dokumenty G-BA/IQWiG 2023 dla niemieckiej oceny dotyczącej wnioskowanej technologii, w których wskazano, że nie udowodniono dodatkowej korzyści stosowania cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z analizowanymi komparatorami.

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

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



## 12. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

<b>Cho 2021</b>	Cho BC, Wu Y, Lopes G et al. KEYNOTE-042 3-Year Survival Update: 1L Pembrolizumab vs Platinum-Based Chemotherapy for PD-L1+ Locally Advanced/Metastatic NSCLC. <i>Journal of thoracic oncology</i> 2021 Vol. 16 Issue 3 Pages S225-S226.
<b>Gandhi 2018</b>	Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. <i>N Engl J Med</i> 2018;378;22.
<b>Gogishvili 2022</b>	Gogishvili, M., Melkadze, T., Makharadze, T., Giorgadze, D., Dvorkin, M., Penkov, K., ... & Rietschel, P. (2022). Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in non-small cell lung cancer: a randomized, controlled, double-blind phase 3 trial. <i>Nature medicine</i> , 28(11), 2374-2380.
<b>Herbst 2020</b>	Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. <i>N Engl J Med</i> . 2020;383(14):1328-1339.
<b>Langer 2016</b>	Langer CJ .Gadgeel SM, Borghaei H et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. <i>The lancet Oncology</i> 2016 Vol. 17 Issue 11 Pages 1497-1508.
<b>Liu 2023</b>	Liu T, Wu S, Fang W et al. Identifying optimal first-line immune checkpoint inhibitors based regimens for advanced non-small cell lung cancer without oncogenic driver mutations: A systematic review and network meta-analysis 2023 PLOS ONE
<b>Makharadze 2023a</b>	Makharadze T, Gogishvili M, Melkadze T, et al. Cemiplimab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Advanced NSCLC: 2-Year Follow-Up From the Phase 3 EMPOWER-Lung 3 Part 2 Trial. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> . 2023 March 18;6(755-768).
<b>Makharadze 2023b</b>	Makharadze T, Quek R, Melkadze T, et al. Quality of life with cemiplimab plus chemotherapy for first-line treatment of advanced non–small cell lung cancer: Patient-reported outcomes from phase 3 EMPOWER-Lung 3. <i>Cancer</i> . 2023; 129 (2256-2265).
<b>Mok 2019</b>	Mok TSK, Wu YL, Kudaba I et al. 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.
<b>Paz-Ares 2020</b>	Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> 2020;15 No. 10: 1657–69.
<b>Paz-Ares 2021</b>	Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol</i> . 2021;22(2):198-211.
<b>Reck 2019</b>	Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. <i>J Clin Oncol</i> . 2019 Mar 1;37(7):537-546.
<b>Sezer 2021</b>	Sezer A, Kilickap S, Gümüş M, Bondarenko I, Özgüroğlu M, Gogishvili 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>The Lancet</i> . 2021;397(10274):592-604

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

<b>ASCO 2023</b>	Ishmael A. Jaiyesimi et al., Therapy for Stage IV Non–Small Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO Living Guideline, Version 2023.3. <i>JCO</i> 42, e23-e43(2024). DOI:10.1200/JCO.23.02746
<b>CADTH 2024</b>	<a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2024/PC0331-Libtayo_Rec.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2024/PC0331-Libtayo_Rec.pdf</a> [dostęp: 30.10.2024]
<b>ESMO 2023</b>	Hendriks, L. E., Kerr, K. M., Menis, J., Mok, T. S., Nestle, U., Passaro, A., ... & Reck, M. (2023). Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆. <i>Annals of Oncology</i> , 34(4), 339-357.
<b>G-BA 2023</b>	<a href="https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/952/">https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/952/</a> [dostęp: 30.10.2024]
<b>GUS 2024</b>	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2024 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2020–2022
<b>IQWiG 2023</b>	<a href="https://www.iqwig.de/projekte/a23-37.html">https://www.iqwig.de/projekte/a23-37.html</a> [dostęp: 30.10.2024]

<b>NCCN 202</b>	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Non-Small Cell Lung Cancer Version 11.2024 — October 15, 2024
<b>NICE 2022</b>	<a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta848/resources/cemiplimab-for-untreated-pd1positive-advanced-or-metastatic-nonsmallcell-lung-cancer-terminated-appraisal-pdf-82613498472133">https://www.nice.org.uk/guidance/ta848/resources/cemiplimab-for-untreated-pd1positive-advanced-or-metastatic-nonsmallcell-lung-cancer-terminated-appraisal-pdf-82613498472133</a> [dostęp: 30.10.2024]
<b>NICE 2024</b>	Lung cancer: diagnosis and management NICE guideline, Published: 28 March 2019, Last updated: 8 March 2024
<b>PTOK 2022</b>	Krzakowski M, Jassem J, Antczak A et al. Thoracic neoplasms. <i>Oncol Clin Pract.</i> 2022; 18. DOI: 10.5603/OCP.2021.0022
<b>SMC 2024</b>	Statement of advice SMC2724; cemiplimab concentrate for solution for infusion (Libtayo®) <a href="https://scottishmedicines.org.uk/media/8639/cemiplimab-libtayo-non-sub-final-sept-2024-for-website.pdf">https://scottishmedicines.org.uk/media/8639/cemiplimab-libtayo-non-sub-final-sept-2024-for-website.pdf</a> [dostęp: 30.10.2024]

#### Pozostałe publikacje

<b>Casal-Mouriño 2021</b>	Casal-Mouriño, A., Ruano-Ravina, A., Lorenzo-González, M., Rodríguez-Martínez, Á., Giraldo-Osorio, A., Varela-Lema, L., ... & Pérez-Ríos, M. (2021). Epidemiology of stage III lung cancer: frequency, diagnostic characteristics, and survival. <i>Translational Lung Cancer Research, 10</i> (1), 506.
<b>Chorostowska-Wynimko 2020</b>	Chorostowska-Wynimko, J. (2020). Rak płuca w 2020 r. <i>Lekarz POZ, 6</i> (6), 349-351.
<b>ChPL Libtayo</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Libtayo (ostatnia aktualizacja: 17.05.2023 r.)
<b>Dietel 2019</b>	Dietel, M., Savelov, N., Salanova, R., Micke, P., Bigras, G., Hida, T., ... & Deitz, A. C. (2019). Real-world prevalence of programmed death ligand 1 expression in locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: the global, multicenter EXPRESS study. <i>Lung Cancer, 134</i> , 174-179.
<b>GLOBOCAN 2022</b>	<a href="https://gco.iarc.fr/today/">https://gco.iarc.fr/today/</a> [dostęp 28.10.2024]
<b>Gogishvili 2022</b>	Gogishvili M, Melkadze T, Makharadze T, et al. Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in non-small cell lung cancer: a randomized, controlled, double-blind phase 3 trial. <i>Nat Med.</i> 2022 Nov;28(11):2374-2380
<b>Golicki 2021</b>	Golicki D. General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. <i>Pol Arch Intern Med.</i> 2021 May 25;131(5):484-486
<b>Keytruda NDRP BIA 2018</b>	HTA Consulting. Pembrolizumab (Keytruda) skojarzony z chemioterapią w I linii leczenia nie drobnokomórkowego raka płuca o typie niepłaskonabłonkowym. Kraków – grudzień 2018. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/131/AW/131_AW_4_OT_4331_34_AWB_Keytruda_2019.08.07.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/131/AW/131_AW_4_OT_4331_34_AWB_Keytruda_2019.08.07.pdf</a> [dostęp: 12.11.2024]
<b>Keytruda SCC BIA 2019</b>	Pembrolizumab (Keytruda) skojarzony z chemioterapią w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym. Analiza wpływu na budżet. Wersja 1.0. HTA Consulting, Kraków 2019. <a href="https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/275/AW/275_aw_4_ot_4331_66_bia_keytruda_scc_2020.01.16.pdf">https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/275/AW/275_aw_4_ot_4331_66_bia_keytruda_scc_2020.01.16.pdf</a> [dostęp: 12.11.2024]
<b>KRN 2021</b>	<a href="https://onkologia.org.pl/pl/raporty">https://onkologia.org.pl/pl/raporty</a> [dostęp 28.10.2024]
<b>Longworth 2014</b>	Longworth L, Yang Y, Young T, et al. Use of generic and condition-specific measures of health-related quality of life in NICE decision-making: a systematic review, statistical modelling and survey. <i>Health Technology Assessment.</i> 2014.
<b>Opdivo NDRP BIA 2020</b>	Niwolumab (Opdivo) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy) oraz chemioterapią w leczeniu I linii przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca. Analiza wpływu na budżet. Wersja 2.0. HTA Consulting, Kraków 2020. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/039/AW/38_39_AW_OT.4231.5.2021_Opdivo_Yervoy_BIA.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/039/AW/38_39_AW_OT.4231.5.2021_Opdivo_Yervoy_BIA.pdf</a> [dostęp: 12.11.2024]
<b>Szczeklik 2022</b>	Interna Szczeklika 2020. Jassem J, Wysocki WM. Pierwotne nowotwory płuc. <i>Medycyna praktyczna.</i> Dostęp on-line: <a href="https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.14.1">https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.14.1</a> . [dostęp: 28.10.2024]
<b>www.mp.pl</b>	Kruczała M. <a href="https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/chorobynowotworowe/84436,rak-pluc-objawy-przyczyny-rodzaje-badania-leczenie">https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/chorobynowotworowe/84436,rak-pluc-objawy-przyczyny-rodzaje-badania-leczenie</a> [dostęp 28.10.2024]
<b>www.onkonet.pl</b>	<a href="https://www.onkonet.pl/dp_rakpluca.ph">https://www.onkonet.pl/dp_rakpluca.ph</a> [dostęp 28.10.2024]

