

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1*

Odpowiedź na pismo OT.423.1.61.2024.2.KO z dnia 21 listopada 2024 r.

Warszawa, grudzień 2024

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Konsultanci

[REDACTED]
[REDACTED]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
Tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

W nawiązaniu do pisma AOTMiT o sygnaturze OT.423.1.61.2024.2.KO z dnia 21 listopada 2024 r. poniżej przedstawiamy odpowiedzi i wyjaśnienia odnośnie do uwag w nim zawartych.

Uwaga 1.

Zgodnie z aktualną i proponowaną treścią programu lekowego B.6., w ramach terapii neoadjuwantowej u pacjentów z resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca finansowana jest immunoterapia z wykorzystaniem niwolumabu (refundacja od 1.07.2024 r.). Biorąc pod uwagę kryteria włączenia do powyższej terapii oraz do leczenia okołoperacyjnego pembrolizumabem, niwolumab w terapii neoadjuwantowej stanowi komparator dla wnioskowanej technologii (u pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$). Niwolumab w terapii neoadjuwantowej obok pembrolizumabu w terapii okołoperacyjnej stanowi opcję zalecaną przez wytyczne kliniczne (NCCN 2024). Stanowił on również podstawowy komparator w ocenach NICE i G-BA.

Należy zauważyć, że datę złożenia wniosku stanowi 28.06.2024 r. niemniej ostatnią aktualizację analiz przeprowadzono w lipcu 2024 r.

Odpowiedź:

W programie lekowym B.6. niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest refundowany od 1 lipca 2024 r. w leczeniu neoadjuwantowym w przypadku operacyjnego, niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z wysokim ryzykiem nawrotu u pacjentów, u których ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 1\%$. Pomimo odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych przez NCCN i NCI w 2024 roku, zalecających niwolumab w leczeniu neoadjuwantowym na równi z pembrolizumabem i durwalumabem (NCCN 2024, NCI 2024), w warunkach polskich niwolumab refundowany jest od lipca 2024 roku, a więc stosunkowo zbyt krótko, by móc mówić o nim jako o standardzie terapii w tej populacji pacjentów (w przypadku NICE niwolumab jest refundowany od momentu rejestracji we wnioskowanym wskazaniu, tj. od 2023 roku). Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią przed zabiegiem chirurgicznym stanowił według ekspertów NICE, odpowiedni komparator dla pembrolizumabu w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego NDRP o wysokim ryzyku nawrotu w ocenie pembrolizumabu przeprowadzonej przez NICE w listopadzie 2024 roku (NICE 2024a). Warto zwrócić uwagę, że ocena NICE dla niwolumabu została przeprowadzona w marcu 2023 roku i od tej pory niwolumab jest refundowany, więc niwolumab w momencie oceny pembrolizumabu był już oceniony i refundowany od prawie dwóch lat więc mógł zostać uznany jako standard terapii.

Skuteczność i bezpieczeństwo okołoperacyjnego leczenia niwolumabem oceniono na podstawie otwartego badania fazy III - CheckMate 816. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi w badaniu CheckMate 816 było przeżycie wolne od zdarzeń i patologiczna całkowita odpowiedź. Przeżycie całkowite było kluczowym drugorzędowym punktem końcowym. Do badania kwalifikowano pacjentów z resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca od IB (≥ 4 cm) do IIIA stopnia zaawansowania (zgodnie z kryteriami oceny *American Joint Committee on Cancer*, 7. edycja), ze stanem sprawności na poziomie 0 lub 1 i bez przyjmowania wcześniejszej terapii przeciwnowotworowej. Jednak ze względu na zbyt dużą heterogeniczność badania CheckMate 816 i KEYNOTE-671 (Wakelee 2023) wnioskodawca nie przeprowadził bezpośredniego porównania leczenia okołoperacyjnym

pembrolizumabem z neoadjuwantowym niwolumabem. Heterogeniczność badań CheckMate 816 i KEYNOTE-671 jest wyrażona m.in. poprzez:

- różnice w pochodzeniu pacjentów i różnice w liczebności grup kontrolnych i badanych - do badania CheckMate 816 włączono łącznie 358 pacjentów, z czego prawie 50% miało azjatyckie pochodzenie, jedynie 22,9% pacjentów pochodziło z Europy i 6,7% pacjentów pochodziło z Ameryki Południowej (Forde 2022). Do badania KEYNOTE-671 włączono 797 pacjentów, w tym jedynie pacjentów pochodzących z Europy (31,0%) i Ameryki Południowej (69,0%) (Wakelee 2023). Co istotne, przeprowadzone analizy podgrup według pochodzenia wykazały, że neoadjuwantowy niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią był mniej skuteczny w populacjach Ameryki Północnej i Europy w porównaniu z populacją azjatycką.
- Różnice w stopniu zaawansowania choroby nowotworowej - do badania CheckMate-816 włączono pacjentów w IIIA (63,1%) i II (36,3%) stopniu zaawansowania NDRP, podczas gdy do badania KEYNOTE-671 - 29,7% pacjentów w stadium II, 54,7% pacjentów w stadium IIIA oraz 15,6% pacjentów w stadium IIIB.
- Różnice w wykorzystanych składowych schematach chemioterapii przedoperacyjnej - więcej pacjentów w badaniu CheckMate-816 było przypisanych do leczenia chemioterapią opartą na cisplatynie (69,3%) niż na karboplatynie (21,8%), z zaznaczeniem, że cisplatyna w skojarzeniu z winorelbina będzie najczęściej stosowanym schematem chemioterapii w Wielkiej Brytanii. W badaniu KEYNOTE-671 pembrolizumab stosowano jedynie w skojarzeniu z pemetrekselem i cisplatyną, karboplatyna nie była uwzględniona w schemacie leczenia.

Eksperti NICE zdecydowali się na przeprowadzenie metaanaliz sieciowych (NMA), jednej ze zmiennymi w czasie i jednej ze stałymi w czasie współczynnikami ryzyka, podczas których porównano w nich dane dla okołooperacyjnego pembrolizumabu (z badania KEYNOTE-671) w zestawieniu z danymi dla neoadjuwantowego niwolumabu (z badania CheckMate-816) przy użyciu chemioterapii neoadjuwantowej jako wspólnego komparatora w celu uzyskania wyniku EFS. Co istotne - niwolumab w Wielkiej Brytanii ma szersze wskazanie rejestracyjne niż w EMA, tj. niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1. Każda z nich została dopasowana przy użyciu modeli z efektami stałymi i losowymi. Stała w czasie NMA zwróciła współczynnik ryzyka wynoszący $HR=0,87$ (95% CrI: 0,59; 1,27) dla modelu efektów stałych i $HR=0,87$ (95% CrI: 0,10; 7,27) dla modelu efektów losowych. Zmienna w czasie NMA zwróciła zakres współczynników ryzyka od 3-miesięcznego punktu czasowego ($HR=1,30$; 95% CrI: 0,72; 2,36) do 60-miesięcznego punktu czasowego ($HR=0,60$; 95% CrI: 0,33; 1,10) dla modelu efektów stałych, przy czym współczynnik ryzyka stopniowo zmniejszał się w miarę upływu czasu. Zmienna w czasie NMA z modelem z efektami losowymi dała podobne wyniki, ale z szerszymi wiarygodnymi przedziałami ufności. Eksperti doszli do wniosku, że NMA wykazywały różne poziomy przewagi liczebnej dla okołooperacyjnego pembrolizumabu w porównaniu z neoadjuwantowym niwolumabem a żaden z powyższych wyników nie osiągnął istotności statystycznej. Co istotne, możliwe było porównanie jedynie wyników dla EFS. Zakres punktów końcowych ocenianych w obu badaniach obejmował przeżycie całkowite, patologiczną odpowiedź całkowitą, zdarzenia niepożądane czy jakość życia związaną ze zdrowiem, których porównanie nie było możliwe ze względu na różnice w sposobie, w jaki badania je raportowały oraz zbyt niedojrzałe dane dotyczące przeżycia całkowitego, aby możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego. W związku z powyższym uznano, że ocena względnej skuteczności okołooperacyjnego pembrolizumabu w porównaniu z

neoadjuwantowym niwolumabem jest związana z dużą niepewnością a bez porównania przeżycia całkowitego, będącego ważnym punktem końcowym, nie jest możliwe przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego.

Co więcej, eksperci NICE przeprowadzili zmienną w czasie NMA z modelem efektów stałych dla EFS, ponieważ w ocenach nowotworów niezależne modelowanie krzywych przeżycia w obrębie badania uznano za standardową praktykę, a zatem właściwe byłoby niezależne modelowanie krzywych międzybadawczych. Zdecydowano również, że jest prawdopodobne, że stosunek ryzyka między okołoperacyjnym pembrolizumabem a neoadjuwantowym niwolumabem zmieni się w czasie ze względu na różnice w czasie operacji (chorzy otrzymujący pembrolizumab w okresie okołoperacyjnym będą mieli operację około 3 tygodnie później niż osoby przyjmujące neoadjuwantowy niwolumab) i dodatkowego cyklu leczenia neoadjuwantowego, a także z tego, że trudno byłoby uzasadnić założenie proporcjonalnego ryzyka.

Warto przypomnieć, że niwolumab w leczeniu neoadjuwantowym znalazł się na liście leków refundowanych od 1 lipca 2024 roku, tj. już po dacie złożenia wniosku, a więc nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Co istotne - analogiczna sytuacja miała miejsce w przypadku wniosku Opdivo (niwolumab) w ramach leczenia chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych¹ (OT.423.1.52.2024):

- na dzień złożenia przedmiotowego wniosku dla niwolumabu w ramach terapii adjuwantowej w stadium IIB/IIC w ramach programu lekowego B.59: „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)”, pembrolizumab nie był refundowany;
- zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia aktualnym na dzień zakończenia prac nad analizą weryfikacyjną, zrefundowany został pembrolizumab w ramach terapii adjuwantowej w stadium IIB/IIC;

mimo to, analitycy Agencji uznali, że „Na dzień złożenia przedmiotowego wniosku, technologia nie była refundowana w ramach PL B.59, a więc względem pembrolizumabu, nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.”

Biorąc pod uwagę powyższe rozważania - tj. szybszy moment refundacji neoadjuwantowej terapii niwolumabem w Niemczech i Wielkiej Brytanii w momencie oceny okołoperacyjnej terapii pembrolizumabem, heterogeniczność badań CheckMate 816 i KEYNOTE 671, ograniczenia metodologiczne przeprowadzenia wiarygodnego porównania pośredniego oraz dotychczasowe podejście Agencji w analogicznych przypadkach, wnioskodawca nie jest w stanie przeprowadzić porównania pośredniego terapii niwolumabem i pembrolizumabem.

Uwaga 2.

Ponadto, biorąc pod uwagę wytyczne klinicznie i sytuację refundacyjną w Polsce wskazujące na możliwość zastosowania schematów: neoCRT (chemoradioterapia) + operacja ± adjCT; operacja; operacja + adjCT + atezolizumab u wybranych pacjentów należących do ocenianej

¹ <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2024/1033-materialy-2024/8620-134-2024-zlc>

populacji (w zależności od typu histologicznego, umiejscowienia guza, stanu pacjenta etc.) powyższe technologie również powinny zostać uwzględnione w niniejszej analizie.

Tym samym analizy należy uzupełnić w zakresie terapii opcjonalnych. Proszę o dostosowanie wszystkich analiz farmakoekonomicznych tak, aby zachowywały spójność w zakresie wybranych komparatorów

Odpowiedź:

- Samodzielna operacja nie stanowi standardu terapii chorych z populacji wnioskowanej

Kryteria włączenia do leczenia interwencją wnioskowaną obejmują wyselekcjonowaną populację pacjentów z NDRP, wcześniej nieleczonych systemowo i niepoddawanych radioterapii, z przedoperacyjnym stopniem zaawansowania klinicznego II, IIIA lub IIIB (N2) wg 8. wersji klasyfikacji TNM, pod warunkiem potwierdzenia możliwości doszczętnego leczenia chirurgicznego przez lekarza prowadzącego. Kryteria włączenia do leczenia w ramach programu lekowego wymagają potwierdzenia czy pacjent kwalifikuje się do operacji chirurgicznej na podstawie wysokoczułych badań PET-TK, rezonansu magnetycznego lub tomografii komputerowej ośrodkowego układu nerwowego.Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2022 roku, w ramach leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniach I i II oraz u wybranych chorych w stopniu IIIA (bez cechy N2, oznaczającej przerzuty do węzłów chłonnych), podstawą leczenia z wyboru jest doszczętna resekcja (PTOK 2022), przy czym zastosowanie mają także inne metody leczenia (opinia Pana prof. Kowalskiego Sekretarza Polskiej Grupy Raka Płuca - (opinia, 11.12.2024 roku, e-mail) Załącznik 3: „samodzielne leczenie chirurgiczne jako jedyna metoda leczenia NDRP stosowane jest praktycznie wyłącznie w stopniu zaawansowania klinicznego I”).

Według międzynarodowych wytycznych standardową opieką w przypadku resekcyjnego NDRP również jest resekcja chirurgiczna, ale zastosowanie mają inne dodatkowe możliwości terapeutyczne. Podkreśla się w nich, że 5-letni wskaźnik przeżycia po resekcji chirurgicznej z zamiarem wyleczenia wynosi około 50%, a nawroty w odległych miejscach występują bardzo często. Z uwagi na stan pacjentów, cierpiących na NDRP o wysokim ryzyku nawrotu, sama interwencja chirurgiczna może być niewystarczająca. Wyjaśniono, że objawy nawracającego NDRP, takie jak duszność, kaszel i utrata masy ciała, są często trudne do opanowania bez aktywnego leczenia. Obecnie powszechną strategią leczenia okołoperacyjnego jest chemioterapia, zarówno neoadjuwantowa, jak i adjuwantowa a idea dodania chemioterapii do radykalnego leczenia chirurgicznego jest poprawa przeżywalności poprzez zahamowanie potencjalnych mikroprzerzutów w czasie operacji, tym samym potencjalnie skutkując mniej rozległą resekcją. Podkreślono również, że leczenie neoadjuwantowe jest dobrze znane w przypadku innych nowotworów, takich jak rak piersi, jako obiecujące podejście do przedłużania przeżycia i zwiększania szans na wyleczenie u osób z potencjalnie resekcyjnym NDRP.

- Radioterapia lub radiochemioterapia nie mają zastosowania w przypadkach resekcyjnego wczesnego raka płuca

Wśród pacjentów z NDRP w I-II oraz IIIA stopniu zaawansowania (bez cechy N2), u których istnieją istotne przeciwwskazania medyczne lub nie ma zgody na leczenie chirurgiczne ze strony chorego, zgodnie z wytycznymi PTOK z 2022 roku, zaleca się radykalną radioterapię

lub radiochemioterapię. W przypadku chorych w stopniach I-III A, którzy nie kwalifikują się do resekcji oraz radioterapii stereotaktycznej, należy stosować radykalną radioterapię lub radiochemioterapię.

U pacjentów, którzy mają rozpoznany obwodowy guz o niewielkich wymiarach (T1 lub T2) i nie mają przerzutów do węzłów chłonnych, a którzy nie kwalifikują się do resekcji chirurgicznej z powodu ograniczenia wydolności oddechowo-krażeniowej, postępowaniem z wyboru jest stereotaktyczna radioterapia, która pozwala uzyskać skuteczność zbliżoną do wyników leczenia chirurgicznego (PTOK 2022). Wytyczne ASCO 2021 zalecają włączenie neoadjuwantowej chemioterapii lub radiochemioterapii u pacjentów, u których planuje się leczenie multimodalne obejmujące operację oraz u pacjentów z cechą N2, u których planowana jest resekcja chirurgiczna, jednocześnie podkreślając brak wpływu na przeżycie całkowite podczas stosowania neoadjuwantowej radiochemioterapii w porównaniu z neoadjuwantową chemioterapią (ASCO 2021). Wytyczne NCCN zalecają jednoczasową lub sekwencyjną radioterapię lub radiochemioterapię dla pacjentów z nieoperacyjnym rakiem w II (zajęte węzły chłonne) i III stadium zaawansowania (NCCN 2024) a wytyczne NICE z 2024 roku - zalecają radiochemioterapię u osób z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium II lub III, które nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego lub odmawiają zabiegu (NICE 2024).

Co istotne, wytyczne NICE z 2024 roku rekomendują chemioradioterapię z zabiegiem chirurgicznym w przypadku pacjentów z operacyjnym NDRP w stadium IIIA-N2, którzy mogą być operowani i mają dobry stan sprawności, wystarczający do leczenia multimodalnego. Jednak rekomendacja ta powstała na bazie metaanalizy sieci efektów stałych z 11 badań randomizowanych, wykazując, że pacjenci otrzymujący chemioradioterapię i zabieg chirurgiczny znacznie dłużej nie obserwowali progresji choroby w porównaniu z pacjentami otrzymującymi chemioterapię i operację lub samą chemioradioterapię, pacjenci otrzymujący samą chemioradioterapię pozostawali w stanie po progresji znacznie dłużej niż pacjenci otrzymujący operację chirurgiczną oraz istniał silny, ale nieistotny statystycznie trend faworyzujący chemioradioterapię i operację w porównaniu z pozostałymi dwiema interwencjami w zakresie całkowitego czasu przeżycia i prawdopodobieństwa przeżycia w punkcie końcowym badania. Metaanalizy sieci efektów losowych zastosowane w analizie wrażliwości nie wykazały statystycznie istotnej różnicy pomiędzy żadną z interwencji. Komisja zgodziła się, że prawdopodobne jest, że przeżycie wolne od progresji i przeżycie całkowite będą lepsze w przypadku chemioradioterapii i zabiegu chirurgicznego niż w przypadku dwóch pozostałych schematów. Wynikało to, z faktu, że stosowanie chemioradioterapii i operacji wiązało się z 4-miesięczną (0,32 roku) poprawą czasu przeżycia wolnego od progresji w porównaniu z chemioradioterapią. Komisja nie była pewna co do klinicznej wiarygodności tego wniosku, biorąc pod uwagę, że stosowanie chemioradioterapii i operacji jest najbardziej intensywną interwencją, ale zgodziła się, że nie ma dowodów na to, że jest ona bardziej szkodliwa niż pozostałe dwie interwencje.

Pacjenci w stopniach T1-3N3 i T4N2-N3 z rozpoznaniem IIIA stopniem zaawansowania, u których nie można wykonać doszczętej resekcji chirurgicznej oraz pacjenci w IIIB stopniu zaawansowania powinni otrzymać radykalną radiochemioterapię lub w przypadku przeciwwskazań do chemioterapii - radioterapię (PTOK 2022). Warto jednak zwrócić uwagę, że wytyczne PTOK odnoszą się do nieresekcyjnego raka płuca w IIIA stopniu zaawansowania i w ten sam sposób traktują pacjentów w stopniu IIIB. Potwierdza to opinia Konsultanta Krajowego, który uważa, że wykonywanie resekcji mięszu płucnego nie jest uzasadnione u

większości chorych w IIIB stopniu zaawansowania (szczególnie u chorych z cechą N2), i jest wykonywane u niewielkiej liczby pacjentów i dlatego wytyczne traktują pacjentów w stadium IIIB jako pacjentów nieresekcyjnych (AWA Opdivo).

Co istotne, zastosowanie radiochemioterapii jest uzasadnione jedynie w przypadku pacjentów z miejscowo zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca umiejscowionym w górnym otworze klatki piersiowej (guz Pancoasta), u których chemioterapia zastosowana równocześnie z radioterapią umożliwia wykonanie doszczętnej resekcji (PTOK 2022, NCCN 2024, NCI 2024, ASCO 2021). Guzy Pancoasta, nazywane guzami górnego otworu klatki piersiowej, stanowią 1-3% wszystkich raków płuca - są zatem dość rzadkie a dodatkowo w ich przypadku stosuje się odmienne metody postępowania - tu radiochemioterapia (Torakochirurgia).

Co warte podkreślenia - ponieważ radiochemioterapia jest zalecana w przypadku guzów bruzdy górnej / górnego otworu klatki piersiowej - to tacy chorzy byli wykluczani z badań nad terapiami okołoperacyjnymi we wczesnym raku płuca, gdzie nie przewidziano stosowania radiochemioterapii jako opcji leczenia (tu KEYNOTE 671).

Wykazano, że skojarzenie radioterapii z chemioterapią jest skuteczniejsze i wiąże się z korzyścią w zakresie przeżycia całkowitego o 5,7% po 3 latach i 4,5% po 5 latach, w porównaniu z samą radioterapią. Równoczesna radiochemioterapia ma większą wartość niż sekwencyjne stosowanie obu metod, jednak kosztem większego ryzyka ostrego zapalenia przetyku (Auperin 2010). Radiochemioterapię można stosować wyłącznie u pacjentów w dobrym stanie sprawności, bez znacznego ubytku masy ciała, z ograniczoną masą nowotworu i odpowiednią wydolnością oddechową. jednoczesną radiochemioterapię można stosować tylko w wyspecjalizowanych ośrodkach posiadających możliwości leczenia powikłań wynikających z połączenia tych dwóch metod terapeutycznych. Stosowanie chemioterapii przed jednoczesną radiochemioterapią lub po niej w leczeniu indukującym bądź konsolidującym nie poprawia wyników a wiąże się z nasileniem działań niepożądanych i nie jest rekomendowane.

- Chemioterapia adjuwantowa nie jest właściwą technologią alternatywną dla terapii okołoperacyjnych

U pacjentów w stadium IIIB (T4N2M0), niekwalifikujących się do radioterapii lub radiochemioterapii, zaleca się samą chemioterapię. Z kolei u pacjentów, którzy przeszli leczenie operacyjne w przypadku II-III A stopnia zaawansowania zaleca się chemioterapię adjuwantową (pooperacyjną, uzupełniającą). Metaanaliza badań z 2008 roku z losowym doбором pacjentów wykazała, że zastosowanie chemioterapii adjuwantowej poprawiło pięcioletnie przeżycie o około 5,4%. Znamienne korzyści z zastosowania adjuwantowej chemioterapii dotyczyły wyłącznie pacjentów w II i III A stopniu zaawansowania (w tym również pacjentów poddanych adjuwantowej radioterapii) oraz były większe u pacjentów z lepszym stanem ogólnej sprawności (Pignon 2008). Adjuwantową chemioterapię zaleca się jedynie u chorych w bardzo dobrym lub dobrym stanie sprawności, którzy osiągnęli pełną rekonwalescencję po resekcji chirurgicznej oraz którzy nie mają istotnych chorób współistniejących i nie są ograniczeni przez przeciwwskazania kliniczne. W przypadku współwystępujących wskazań do uzupełniającej radioterapii można ją rozpocząć równocześnie z chemioterapią.

Leczenie adjuwantowe nie będzie stanowić komparatora dla interwencji wnioskowanej z uwagi na kluczową różnicę pomiędzy projektem badania rejestracyjnego KEYNOTE-671 a schematami leczenia chemioterapią uzupełniającą i immunoterapią, opisanymi w innych badaniach klinicznych. Kluczowa różnica w projekcie badania obejmuje punkt czasowy randomizacji, kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów, populację pacjentów i punkty końcowe.

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów stosowane w celu zdefiniowania populacji pacjentów w badaniach KEYNOTE-671 i chemioterapii uzupełniającej ± immunoterapii były różne. Do badania KEYNOTE-671 włączano nieleczonych i kwalifikujących się do resekcji pacjentów we wczesnym stadium NDRP, podczas gdy badania uzupełniające obejmowały pacjentów po przebytej resekcji. Ponadto niedawne badania dotyczące leczenia uzupełniającego, takie jak KEYNOTE-091 (O'Brien 2022) i IMpower-010 (Felip 2021), obejmowały pacjentów po resekcji, którzy mogli otrzymać chemioterapię uzupełniającą lub nie. Nieleczeni wcześniej pacjenci w badaniu KEYNOTE-671 zostali randomizowani do leczenia po postawieniu diagnozy, z kolei pacjenci biorący udział w badaniach chemioterapii uzupełniającej ± immunoterapii zostali randomizowani do leczenia po postawieniu diagnozy i po przebytej operacji. Moment decyzji terapeutycznej był zatem różny a sama decyzja terapeutyczna była podejmowana w oparciu o stan pacjenta w danej chwili, co sprawia, że chorzy leczeni neoadjuwantowo przed resekcją i chorzy leczeni adjuwantowo po resekcji stanowią dwie różne grupy chorych. Ponadto pacjenci w badaniu KEYNOTE-671 otrzymywali chemioterapię przed operacją, podczas gdy pacjenci z badania uzupełniającego otrzymywali chemioterapię po resekcji chirurgicznej. Wreszcie, chemioterapię neoadjuwantową stosowano jednocześnie z neoadjuwantowym pembrolizumabem w badaniu KEYNOTE-671, podczas gdy chemioterapię uzupełniającą i immunoterapię stosowano sekwencyjnie w badaniach KEYNOTE-091 i IMpower-010.

Wśród głównych punktów końcowych badania KEYNOTE-671 zidentyfikowano przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *event free survival*, EFS), jako pośredni punkt końcowy w okresie okołoperacyjnym, i definiowano go jako czas od randomizacji do progresji choroby lub miejscowej progresji, niemożność przeprowadzenia resekcji guza, wznowę miejscową lub odległą lub śmierci. W badaniach dotyczących leczenia uzupełniającego pacjenci byli wolni

od choroby (ponieważ zostali poddani resekcji, często włączano pacjentów z resekcją R0) przed rozpoczęciem ogólnoustrojowej chemioterapii uzupełniającej ± immunoterapii, w związku z czym jako punkt końcowy włączono przeżycie wolne od choroby (ang. *disease free survival*, DFS), zdefiniowane jako czas od randomizacji do daty nawrotu choroby, pojawienia się nowego pierwotnego niedrobnokomórkowego raka płuca lub zgonu (w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej).

Do badania KEYNOTE-671 włączano pacjentów z patologicznie potwierdzonym stadium II, IIIA lub IIIB (z zajęciem ≥ 1 ipsilateralnego węzła chłonnego śródpiersia lub podostrowego węzła chłonnego, stadium węzła N2), korzystając z 8.0. wersji klasyfikacji AJCC. Badania dotyczące chemioterapii uzupełniającej ± immunoterapii obejmowały pacjentów z całkowicie usuniętym NDRP w stadium IB (guzy ≥ 4 cm) do IIIA (badanie IM-010) oraz pacjentów z patologicznie potwierdzonym stopniem IB (guzy o średnicy ≥ 4 cm), II lub IIIA przy użyciu 8.0. wersji klasyfikacji AJCC. Starsze badania dotyczące chemioterapii uzupełniającej nie przedstawiały spójnie wersji AJCC i różniły się pod względem podetapów objętych badaniem. Zarysowane różnice ograniczają możliwość przeprowadzenia pośredniego porównania leczenia przedstawionego w badaniu rejestracyjnym oraz w badaniach dotyczących chemioterapii adjuwantowej, ponieważ założenia dotyczące podobieństwa, jednorodności i spójności mogą zostać naruszone, co mogłoby prowadzić do nieobiektywnych szacunków efektów leczenia.

Wspomniany wyżej atezolizumab nie będzie stanowił komparatora dla interwencji wnioskowanej ze względu na wskazanie do leczenia w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z NDRP o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza. Interwencja wnioskowana jest wskazana w leczeniu NDRP niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej. Dodatkowo, populacja refundowana dla atezolizumabu w leczeniu adjuwantowym i populacja wnioskowana dla leczenia okołoperacyjnego pembrolizumabem, znacząco się różnią. Ta pierwsza obejmuje pacjentów po resekcji, którzy przeszli chemioterapię adjuwantową i po chemioterapii charakteryzują się dobrym stanem ogólnym (ECOG 0-1). Ta druga obejmuje pacjentów, którzy kwalifikują się do doszczętnej resekcji przed podaniem jakiegokolwiek terapii. Punkty czasowe podejmowania decyzji terapeutycznych są różne. Hipotetyczny wybór pomiędzy leczeniem okołoperacyjnym a adjuwantowym (hipotetyczny - bo decyzja o wdrożeniu tych strategii podejmowane są w zupełnie różnych momentach), musiałby być podejmowany przed operacją. Hipotetyczny wybór leczenia adjuwantowego przed operacją owocowałby w sposób niezamierzony przez lekarza pojawieniem się dużej grupy pacjentów, którzy nie dostaliby ani leczenia okołoperacyjnego ani adjuwantowego, bo po operacji nie kwalifikowaliby się do leczenia adjuwantowego (np. byłiby w złym stanie ogólnym). Punkty czasowe podejmowania decyzji terapeutycznych oraz docelowe grupy pacjentów są różne, dlatego leczenie adjuwantowe (czy atezolizumabem, czy chemioterapią) nie jest w istocie właściwym komparatorem dla leczenia okołoperacyjnego pembrolizumabem.

Tab. 1. Podsumowanie ustaleń dotyczących ewentualnych komparatorów dla interwencji wnioskowanej, wraz z powodami ich odrzucenia.

Ewentualny komparator	Wskazanie	Powód odrzucenia
Resekcja chirurgiczna	<ol style="list-style-type: none"> Zgodnie z wytycznymi PTOK z 2022 roku, podstawą leczenia z wyboru jest doszczętna resekcja w ramach leczenia NDRP w stopniach I i II oraz u wybranych chorych w stopniu IIIA (bez cechy N2, oznaczającej przerzuty do węzłów chłonnych). Zgodnie z opinią prof. Kowalskiego, stosowanie wyłącznie operacji nie jest standardem postępowania 5-letni wskaźnik przeżycia po resekcji chirurgicznej z zamiarem wyleczenia wynosi około 50%, a nawroty w odległych miejscach występują bardzo często. Z uwagi na stan pacjentów, cierpiących na NDRP o wysokim ryzyku nawrotu, sama interwencja chirurgiczna może być niewystarczająca, stąd zastosowanie mają dodatkowo inne metody terapeutyczne. 	Sama resekcja chirurgiczna u pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu często jest niewystarczająca. Co istotne, nie jest stosowana rutynowo (zgodnie z opinią pana Profesora)
Radioterapia	<ol style="list-style-type: none"> Zalecana wśród pacjentów z NDRP w I-II stopniu zaawansowania, u których istnieją istotne przeciwwskazania medyczne lub nie ma zgody na leczenie chirurgiczne ze strony chorego (PTOK 2022). Zalecana u pacjentów, którzy mają rozpoznany obwodowy guz o niewielkich wymiarach (T1 lub T2) i nie mają przerzutów do węzłów chłonnych, a którzy nie kwalifikują się do resekcji chirurgicznej z powodu ograniczenia wydolności oddechowo-kръżeniowej (PTOK 2022). 	Stosowane u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do resekcji chirurgicznej
Radiochemioterapia	<ol style="list-style-type: none"> Zalecana wśród pacjentów z NDRP w I-II stopniu zaawansowania, u których istnieją istotne przeciwwskazania medyczne lub nie ma zgody na leczenie chirurgiczne ze strony chorego (PTOK 2022). Zalecana wśród pacjentów z NDRP z cechą T1-3N3 i T4N2-N3 z rozpoznaniem IIIA stopniem zaawansowania, u których nie można wykonać doszczętniej resekcji chirurgicznej oraz pacjenci w IIIB stopniu zaawansowania powinni otrzymać radykalną radiochemioterapię lub w przypadku przeciwwskazań do chemioterapii - radioterapię (PTOK 2022). Zaleca się w przypadku pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP umiejscowionym w górnym otworze klatki piersiowej (guz Pancoasta), u których chemioterapia zastosowana równocześnie z radioterapią umożliwia wykonanie doszczętniej resekcji (PTOK 2022, NCCN 2024, NCI 2024, ASCO 2021). Zaleca się włączenie radiochemioterapii u pacjentów, u których planuje się leczenie multimodalne obejmujące operację oraz u pacjentów z cechą N2, u których planowana jest resekcja chirurgiczna, jednocześnie podkreślając brak wpływu na przeżycie całkowite podczas stosowania neoadjuwantowej radiochemioterapii w porównaniu z neoadjuwantową chemioterapią (ASCO 2021). 	Stosowane u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do resekcji chirurgicznej

Ewentualny komparator	Wskazanie	Powód odrzucenia
	<p>5. Zalecana u pacjentów z nieoperacyjnym rakiem w II (zajęte węzły chłonne) i III stadium (NCCN 2024).</p> <p>6. Zalecana wśród pacjentów z NDRP w stadium II lub III, które nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego lub odmawiają zabiegu (NICE 2024).</p>	
Stereotaktyczna radioterapia	Zalecana u pacjentów, którzy mają rozpoznany obwodowy guz o niewielkich wymiarach (T1 lub T2) i nie mają przerzutów do węzłów chłonnych, a którzy nie kwalifikują się do resekcji chirurgicznej z powodu ograniczenia wydolności oddechowo-kръżeniowej.	Stosowane u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do resekcji chirurgicznej
Chemioterapia adjuwantowa	Zalecana u pacjentów w stadium IIIB (T4N2M0), niekwalifikujących się do radioterapii lub radiochemioterapii. Z kolei u pacjentów, którzy przeszli leczenie operacyjne w przypadku II-IIIa stopnia zaawansowania zaleca się chemioterapię adjuwantową (pooperacyjną, uzupełniającą).	Leczenie adjuwantowe nie będzie stanowić komparatora dla interwencji wnioskowanej z uwagi na kluczową różnicę pomiędzy projektem badania rejestracyjnego KEYNOTE-671 a schematami leczenia chemioterapią uzupełniającą i immunoterapią, opisanymi w innych badaniach klinicznych. Kluczowa różnica w projekcie badania obejmuje punkt czasowy randomizacji, kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów, populację pacjentów i punkty końcowe.
Atezolizumab	W leczeniu chorych z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ na komórkach guza po radykalnej re-sekcji i pooperacyjnej chemioterapii w stopniu zaawansowania klinicznego IIA, IIB, IIIA i pT3pN2 (wg 8. wersji klasyfikacji TNM) (PL B.6)	Wskazanie do leczenia w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z NDRP o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza. Interwencja wnioskowana jest wskazana w leczeniu NDRP niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej. Populacja refundowana dla atezolizumabu w leczeniu adjuwantowym i populacja wnioskowana dla leczenia okołoperacyjnego pembrolizumabem, znacząco się różnią
Niwolumab	Zalecany w leczeniu chorych na NDRP, kwalifikujących się do radykalnej resekcji chirurgicznej, do leczenia wstępnego w skojarzeniu z chemioterapią: <ul style="list-style-type: none"> • stopień zaawansowania klinicznego: II - IIIA + IIIB (tylko dla T2-T4 N2, pod warunkiem możliwości wykonania doszczętniej resekcji), • odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 na komórkach nowotworowych $\geq 1\%$ potwierdzony na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym 	Interwencja finansowana w Polsce od lipca 2024 roku. Ponadto nie jest możliwe wykonanie porównania pośredniego z ozymertynibem w leczeniu okołoperacyjnym ze względu na zbyt dużą heterogeniczność, zarówno włączonej populacji, jak i sposobu raportowania punktów końcowych a także z uwagi na zbyt dużą

Ewentualny komparator	Wskazanie	Powód odrzucenia
	aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu.	niedojrzałość wyników przeżycia całkowitego. Interwencja wnioskowana jest wskazana w leczeniu NDRP niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej a wykonanie zwalidowanego testu nie należy do kryteriów włączenia do leczenia interwencją wnioskowaną.

NDRP - niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. *Non-Small Cell Lung Cancer*, NSCLC).

Uwaga 3.

Dodatkowo należy wskazać, iż w badaniu KEYNOTE-671 w skład neoadjuwantowej chemioterapii dwulekowej wchodziły połączenia cisplatyny, gemcytabiny oraz pemetreksedu. Natomiast zgodnie z wytycznymi klinicznymi stosowane są również schematy uwzględniające: docetaksel, winorelbina, etopozyd, karboplatynę i paklitaksel, które nie zostały uwzględnione w badaniu KEYNOTE-671.

Tym samym analizy należy uzupełnić w zakresie terapii opcjonalnych. Proszę o dostosowanie wszystkich analiz farmakoekonomicznych tak, aby zachowywały spójność w zakresie wybranych komparatorów.

Zgodnie z badaniem KEYNOTE-671, w ramach kosztów neoadjuwantowej chemioterapii dwulekowej uwzględniono koszty cisplatyny, gemcytabiny oraz pemetreksedu. Jednocześnie zgodnie z wytycznymi klinicznymi oraz sytuacją refundacyjną w Polsce możliwe jest również zastosowanie innych składowych chemioterapii neoadjuwantowej, w tym: karboplatyny, paklitakselu, winorelbiny, etopozydu i docetkselu, które powinny zostać uwzględnione w oszacowaniach kosztów. Należy również wskazać, że powyższe chemioterapeutyki uwzględnione zostały AWB.

Odpowiedź:

Aktualnie leczenie przedoperacyjne obejmuje 2-3 cykle chemioterapii z zastosowaniem schematu złożonego z cisplatyny w połączeniu z winorelbina, gemcytabiną, paklitakselem, docetakselem lub pemetreksedem. Zgodnie z wytycznymi PTOK z 2022 roku, u wybranych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu zaawansowania IIIA z cechą pN2 (I, B) można zastosować chemioterapię przedoperacyjną składającą się z dwóch leków, w tym z cisplatyny. Wytyczne nie precyzują schematu chemioterapii (PTOK 2022).

W badaniu KEYNOTE-671, w wyniku randomizacji kwalifikujący się pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do jednej z dwóch grup terapeutycznych. W fazie neoadjuwantowej pacjenci otrzymywali 4 cykle pembrolizumabu w dawce 200 mg lub placebo dożylnie raz na 3 tygodnie oraz chemioterapię dwulekową złożoną z cisplatyny i gemcytabiny (u pacjentów z płaskonabłonkowymi cechami histologicznymi) lub cisplatyny i pemetreksedu (u pacjentów z innymi niż płaskonabłonkowe cechy histologiczne).

Wytyczne NCCN z 2024 roku w ramach neoadjuwantowej terapii systemowej u pacjentów kwalifikujących się do leczenia inhibitorami immunologicznego punktu kontrolnego zalecają

pembrolizumab w dawce 200 mg w skojarzeniu z chemioterapią opartą na cisplatynie: cisplatyna z gemcytabiną (u pacjentów z histologią płaskonabłonkową) lub cisplatyna z pemetreksedem (u pacjentów z histologią niepłaskonabłonkową). Ponadto, zalecają niwolumab w dawce 360 mg w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą podwójną dawkę platyny: karboplatynę i paklitaksel (dowolna histologia), cisplatynę i pemetreksed (histologia niepłaskonabłonkowa), cisplatynę i gemcytabinę (histologia płaskonabłonkowa). Schematy chemioterapii dla pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na cisplatynie obejmują karboplatynę i pemetreksed u pacjentów z histologią niepłaskonabłonkową lub karboplatynę i gemcytabinę u pacjentów z histologią płaskonabłonkową (NCCN 2024).

Co więcej, wytyczne wymieniają również opcje chemioterapii rekomendowane dla pacjentów, którzy nie są kandydatami do leczenia inhibitorami immunologicznego punktu kontrolnego. Preferowaną opcją dla pacjentów z histologią niepłaskonabłonkową jest połączenie cisplatyny z pemetreksedem a dla pacjentów z histologią płaskonabłonkową - cisplatyna z gemcytabiną lub cisplatyna z docetakselem. Ponadto, dla pacjentów nie kwalifikujących się do leczenia immunoterapią wytyczne zalecają inne schematy chemioterapii: cisplatynę i winorelbinę oraz cisplatynę i etopozyd a dla pacjentów niekwalifikujących się do leczenia opartego na cisplatynie: karboplatynę i paklitaksel, karboplatynę i gemcytabinę oraz karboplatynę i pemetreksed.

Ponadto, w wytycznych ESMO z 2017 roku można znaleźć informację o braku szczegółowej oceny, który schemat chemioterapii jest optymalny. Nie można zidentyfikować badań, które porównywałyby poszczególne chemioterapie, z jedynym wyjątkiem jakim jest badanie PROCLAIM, oceniające stosowanie skojarzenia pemetreksedu i cisplatyny w porównaniu ze standardową cisplatyną i etopozydem. Wyniki badania nie wskazały na żadną poprawę parametrów klinicznych pacjentów, z wyjątkiem mniejszej toksyczności hematologicznej od wybranego schematu chemioterapii. To pozwala uznać, że niniejsze schematy charakteryzują się zbliżoną skutecznością (ESMO 2017).

Odpowiadając jednak na uwagę Agencji zdecydowano się przeprowadzić scenariusz analizy wrażliwości, w którym pozostawiono skuteczność kliniczną chemioterapii neoadjuwantowej jak w badaniu KEYNOTE-671, natomiast zaimplementowano koszty uwzględniające rozkład schematów leczenia stosowanych w ramach chemioterapii neoadjuwantowej opisane i zaimplementowane w analizie wpływu na budżet. Wyniki analizy zamieszczono w Tab. 2 i Tab. 3.

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
Sc. podstawowy	232 945	106 098	126 847	6,98	4,86	2,12	59 844	nd
Koszty chemioterapii neoadjuwantowej/adjuwantowej jak w BIA	232 945	112 220	120 725	6,98	4,86	2,12	56 955	-5%

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
Sc. podstawowy	412 189	140 406	271 783	6,98	4,86	2,12	128 221	nd
Koszty chemioterapii neoadjuwantowej/adjuwantowej jak w BIA	412 189	146 528	265 661	6,98	4,86	2,12	125 332	-2%

[REDACTED]

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

Uwaga 4.

W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji: AE: w zakresie danych dotyczących śmiertelności wykorzystano dane GUS za rok 2022. Pod koniec lipca 2024 r. udostępniono dane za rok 2023. Uprzejmie proszę o wykorzystanie w analizach najbardziej aktualnych danych.

Ponadto, zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30.10.2024 r. wartość produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2020-2022 w Polsce określona została na kwotę 72 547 PLN. Tym samym wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 217 641 PLN/QALY, z uwagi na powyższe proszę o zaktualizowanie analizy ekonomicznej względem nowego progu opłacalności.

Ponadto, w tabelach wynikowych w kosztach leczenia okotooperacyjnego PEM + CHEM należy wyodrębnić koszty ponoszone na PEM i chemioterapię.

Odpowiedź:

Uwzględniając powyższe uwagi zaktualizowano wyniki analizy ekonomicznej (Tab. 5 - Tab. 9), w których zaimplementowano dane o śmiertelności w populacji generalnej za rok 2023 oraz nowy próg efektywności kosztowej. Ponadto w tabelach wynikowych rozdzielono koszty ponoszone na pembrolizumab oraz chemioterapię.

Koszt nabycia i podania leków w leczeniu neoadjuwantowym/adjuwantowym: pembrolizumab [zł]	155 633	0	155 633
Koszt nabycia i podania leków w leczeniu neoadjuwantowym/adjuwantowym: chemioterapia [zł]	1 343	1 330	14
Koszty podania [zł]	5 479	1 402	4 076
Koszty operacji i radioterapii [zł]	29 180	28 990	190
Koszt leczenia w stanie miejscowego nawrotu [zł]	2 704	4 262	-1 558
Koszty leczenia w stanach przerzutów odległych [zł]	3 663	49 608	-45 946
Koszty monitorowania leczenia [zł]	26 332	11 685	14 647
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych [zł]	4 269	3 870	399
Koszty opieki paliatywnej [zł]	4 342	4 951	-609
Koszt całkowity [zł]	232 945	106 098	126 847
LYC	7,71	5,41	2,29
QALY	6,98	4,86	2,12
ICUR [zł/QALY]			59 844

[REDACTED]

Koszt nabycia i podania leków w leczeniu neoadjuwantowym/adjuwantowym: pembrolizumab [zł]	334 876	0	334 876
Koszt nabycia i podania leków w leczeniu neoadjuwantowym/adjuwantowym: chemioterapia [zł]	1 343	1 330	14
Koszty podania [zł]	5 479	4 402	1 076
Koszty operacji i radioterapii [zł]	29 180	28 990	190
Koszt leczenia w stanie miejscowego nawrotu [zł]	2 704	4 262	-1 558
Koszty leczenia w stanach przerzutów odległych [zł]	3 663	83 916	-80 253
Koszty monitorowania leczenia [zł]	26 332	11 685	14 647
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych [zł]	4 269	3 870	399
Koszty opieki paliatywnej [zł]	4 342	4 951	-609
Koszt całkowity [zł]	412 189	140 406	271 783
LYC	7,71	5,41	2,29
QALY	6,98	4,86	2,12
ICUR [zł/QALY]			128 221

[REDACTED]

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

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

	[REDACTED]			[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		■			■		■
[REDACTED]		■			■		■
[REDACTED]		■			■		■
[REDACTED]		■			■		■
[REDACTED]		■			■		■
[REDACTED]		■			■		■
[REDACTED]		■			■		■
[REDACTED]		■			■		■
[REDACTED]		■			■		■
[REDACTED]		■			■		■
[REDACTED]		■			■		■
[REDACTED]		■			■		■
[REDACTED]		■			■		■
[REDACTED]		■			■		■
[REDACTED]		■			■		■
[REDACTED]		■			■		■
[REDACTED]		■			■		■

	[REDACTED]			[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		■			■		■
[REDACTED]		■			■		■
[REDACTED]		■			■		■
[REDACTED]							
[REDACTED]		■			■		■
[REDACTED]							
[REDACTED]		■			■		■
[REDACTED]							
[REDACTED]		■			■		■
[REDACTED]		■			■		■
[REDACTED]		■			■		■

	[REDACTED]			[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		■			■		■
[REDACTED]		■			■		■
[REDACTED]		■			■		■
[REDACTED]		■			■		■
[REDACTED]		■			■		■
[REDACTED]		■			■		■
[REDACTED]		■			■		■
[REDACTED]		■			■		■
[REDACTED]		■			■		■
[REDACTED]		■			■		■
[REDACTED]		■			■		■
[REDACTED]		■			■		■
[REDACTED]		■			■		■
[REDACTED]		■			■		■
[REDACTED]		■			■		■

	[REDACTED]			[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		■			■		■
[REDACTED]		■			■		■
[REDACTED]		■			■		■
[REDACTED]							
[REDACTED]		■			■		■
[REDACTED]							
[REDACTED]		■			■		■
[REDACTED]							
[REDACTED]		■			■		■
[REDACTED]		■			■		■
[REDACTED]		■			■		■

Uwaga 5.

W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji: APD: wskazano informacje na temat finansowania produktu Keytruda w innych krajach. Przy czym nie podano szczegółowych informacji dotyczących wskazań objętych refundacją.

Odpowiedź:

W momencie przedkładania wniosku refundacyjnego w czerwcu 2024 r. produkt leczniczy Keytruda stosowany w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą związki platyny w leczeniu neoadiuwantowym, a następnie w monoterapii w leczeniu adiuwantowym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca o wysokim ryzyku nawrotu u osób dorosłych objęty był refundacją w następujących krajach: Austria, Luksemburg, Malta i Niemcy.

Obecnie (stan na dzień uzupełnienia wymagań minimalnych) dodatkowe kraje finansujące tę terapię to Belgia, Holandia i Szwecja. Wnioskodawca po uzyskaniu potwierdzenia z Centrali firmy niezwłocznie zaktualizuje te informacje w SOLR.

Uwaga 6.

Proszę również o aktualizację APD w zakresie wytycznych klinicznych i refundacyjnych: NCCN 2024, G-BA 2024, NICE 2024.

Odpowiedź:

W złożonej analizie wykorzystano aktualną wówczas 5. wersję wytycznych, pochodzących z kwietnia 2024 roku. Aktualnie dostępna jest 11. wersja z listopada 2024 roku, która została przedstawiona w poniższej tabeli.

Tab. 10. Przegląd rekomendowanych interwencji w leczeniu raka płuca wg wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NCCN 2024	<p><u>Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące operacji chirurgicznej:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• W przypadku choroby operacyjnej resekcja jest preferowaną miejscową metodą leczenia (inne metody obejmują SABR, ablację termiczną, taką jak ablacja częstotliwości radiowej i krioterapię). Konsultacja onkologiczna chirurgii klatki piersiowej powinna być częścią oceny każdego pacjenta rozważanego pod kątem miejscowej terapii radykalnej. W przypadkach, gdy SABR jest rozważane u pacjentów wysokiego ryzyka lub pacjentów granicznych, zaleca się wielodyscyplinarną ocenę, w tym radioonkologa.• Ogólny plan leczenia, a także niezbędne badania obrazowe powinny zostać określone przed rozpoczęciem jakiegokolwiek leczenia niebędącego nagłym przypadkiem.• <u>Wytyczne u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca:</u><ul style="list-style-type: none">○ Anatomiczna resekcja płuc jest preferowana u większości pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca.○ Pacjenci w stadium klinicznym IB lub wyższym lub z czynnikami wysokiego ryzyka powinni być kierowani do onkologa w celu oceny.○ Przed rozpoczęciem leczenia należy zdecydowanie określić obecność lub brak choroby N2 za pomocą radiologicznej i inwazyjnej oceny stopnia zaawansowania, ponieważ obecność choroby węzłów chłonnych śródpiersia ma ogromny wpływ na rokowanie i decyzje dotyczące leczenia.○ Pacjenci, u których w czasie resekcji płuca wykryto utajone zajęte węzły N2, powinni kontynuować planowaną resekcję z formalnym

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>wycięciem węzłów chłonnych śródpiersia. Jeżeli u pacjentów poddawanych VATS zostanie stwierdzona choroba N2, chirurg może rozważyć zaprzestanie leczenia, aby przed operacją można było zastosować terapię indukcyjną; jednak kontynuacja procedury jest również opcją.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Określenie roli operacji u pacjenta z węzłami chłonnymi N2-dodatnimi powinno zostać dokonane przed rozpoczęciem jakiejkolwiek terapii przez zespół wielodyscyplinarny, w tym chirurga klatki piersiowej, którego większa część praktyki jest poświęcona onkologii klatki piersiowej. ○ Obecność węzłów chłonnych N2-dodatnich znacznie zwiększa prawdopodobieństwo dodatnich węzłów chłonnych N3. Ocena patologiczna śródpiersia musi obejmować ocenę stacji podogonowej i węzłów chłonnych przeciwległych. <ul style="list-style-type: none"> • <u>Wytyczne u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z cechą N2:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ U pacjentów z pojedynczym węzłem chłonnym mniejszym niż 3 cm można rozważyć podejście multimodalne, które obejmuje resekcję chirurgiczną. ○ Ponowna ocena stopnia zaawansowania po terapii indukcyjnej jest trudne do zinterpretowania, ale należy wykonać TK ± FDG-PET/CT, aby wykluczyć progresję choroby lub okresowy rozwój choroby przerzutowej. ○ Pacjenci z ujemnym śródpiersiem po terapii neoadjuwantowej mają lepsze rokowanie. ○ Chemioradioterapia neoadjuwantowa jest stosowana w jednej trzeciej instytucji członkowskich NCCN, podczas gdy chemioterapia neoadjuwantowa jest stosowana w pozostałych dwóch trzecich. Całkowite przeżycie wydaje się podobne, pod warunkiem, że radioterapia jest stosowana pooperacyjnie, jeśli nie jest podawana przedoperacyjnie. Neoadjuwantowa chemioradioterapia wiąże się z wyższymi wskaźnikami całkowitej odpowiedzi patologicznej i ujemnymi węzłami chłonnymi śródpiersia. Jednak osiąga się to kosztem wyższych wskaźników ostrej toksyczności i zwiększonych kosztów. ○ Gdy neoadjuwantowa chemioradioterapia jest stosowana w dawkach niższych niż te stosowane w standardowej terapii ostatecznej, należy dołożyć wszelkich starań, aby zminimalizować wszelkie możliwe przerwy w radioterapii w celu oceny chirurgicznej. Przerwy w leczeniu dłuższe niż 1 tydzień są uważane za niedopuszczalne. ○ Gdy terminowa ocena chirurgiczna nie jest dostępna, strategia neoadjuwantowej chemioradioterapii nie powinna być stosowana. Inną opcją w indywidualnych przypadkach, za zgodą chirurga klatki piersiowej, jest ukończenie ostatecznej chemioradioterapii przed ponowną oceną i rozważeniem operacji. ○ Dane z dużego badania wielośrodowego wskazują, że pneumonektomia po neoadjuwantowej chemioradioterapii ma niedopuszczalną śmiertelność. Nie jest jednak jasne, czy dotyczy to również samej neoadjuwantowej chemioterapii. Ponadto nie ma dowodów na to, że dodanie radioterapii do schematów indukcyjnych u pacjentów z operacyjną chorobą w stadium IIIA (N2) poprawia wyniki w porównaniu z chemioterapią indukcyjną. <p><u>Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące radioterapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Radioterapia odgrywa potencjalną rolę we wszystkich stadiach niedrobnokomórkowego raka płuca, jako terapia ostateczna/konsolidująca lub paliatywna. W ramach wielodyscyplinarnej oceny lub dyskusji należy zapewnić informacje z zakresu radioterapii onkologicznej wszystkim pacjentom w III stopniu zaawansowania, we wczesnym stadium choroby, którzy są nieoperacyjni z medycznego punktu widzenia, którzy odmawiają operacji lub którzy są kandydatami do operacji wysokiego ryzyka, a także z chorobą w IV stopniu zaawansowania które mogą skorzystać z terapii miejscowej. • Najważniejszymi celami współczesnej radioterapii jest maksymalizacja kontroli nowotworu i minimalizacja toksyczności leczenia. • Niedrobnokomórkowy rak płuca we wczesnym stadium (stopień I, stopień IIA bez wybranych węzłów chłonnych):

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ○ SABR (znana jako SBRT) osiągnął dobry wskaźnik kontroli guza pierwotnego i całkowitego przeżycia, wyższy niż konwencjonalna radioterapia frakcjonowana. Chociaż nie udowodniono, że metoda SABR jest równoważna z lobektomią, w niektórych badaniach prospektywnych wykazano podobne przeżycie całkowite i przeżycie specyficzne dla nowotworu, przy zmniejszonej toksyczności ostrej. ○ U pacjentów leczonych chirurgicznie nie zaleca się radioterapii pooperacyjnej (PORT), chyba że istnieją dodatnie marginesy. • Miejscowo zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca (stadium II-III): <ul style="list-style-type: none"> ○ Jednoczesna chemioterapia/radioterapia jest zalecana u pacjentów z nieoperacyjnym rakiem w II (zajęte węzły chłonne) i III stadium. ○ Należy unikać przerw w radioterapii i zmniejszania dawki w przypadku możliwych do opanowania ostrych toksyczności, stosując leczenie wspomagające. ○ Sekwencyjna chemioterapia/radioterapia lub sama radioterapia jest odpowiednia dla słabych pacjentów, którzy nie tolerują jednoczesnego leczenia. Schematy przyspieszonej radioterapii mogą być korzystne, szczególnie jeśli jednoczesna chemioterapia nie będzie tolerowana (tj. w przypadku podejścia sekwencyjnego lub opartego wyłącznie na radioterapii). ○ Przedoperacyjna terapia systemowa i pooperacyjna radioterapia są opcją dla pacjentów z resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z cechą N2 (minimalna N2 i możliwa do leczenia lobektomią). ○ Przedoperacyjna, jednoczesna chemioterapia/radioterapia jest alternatywną opcją dla pacjentów z resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z cechą N2 i jest zalecana w przypadku resekcyjnych guzów Pancoasta. Radioterapię należy zaplanować z wyprzedzeniem, tak aby w przypadku niestosowania się pacjenta do ostatecznej dawki kontynuowano ją bez przerwy na operację zgodnie z pierwotnym planem. ○ PORT (zazwyczaj po chemioterapii pooperacyjnej) może być rozważane u wybranych pacjentów z chorobą wysokiego ryzyka z cechą N2, taką jak rozszerzenie pozatorebkowe, zajęcie wielu stacji, nieodpowiednie wycięcie/pobranie próbek węzłów chłonnych i/lub odmowa lub nietolerancja uzupełniającego leczenia ogólnoustrojowego. ○ PORT (zwykle po chemioterapii pooperacyjnej) można rozważyć u wybranych pacjentów z chorobą N2 wysokiego ryzyka, taką jak rozszerzenie poza torebkę, zajęcie wielu stacji, niewystarczające wycięcie/pobranie próbek węzłów chłonnych i/lub odmowa lub nietolerancja uzupełniającej terapii systemowej. ○ U pacjentów z całkowicie wyciętym pN1 otrzymujących uzupełniającą terapię systemową, PORT nie jest zalecany. PORT można rozważyć u tych pacjentów, jeśli nie są w stanie otrzymać uzupełniającej terapii systemowej. <p><u>Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące okołoperacyjnej terapii systemowej:</u> <u>Neoadjuwantowa terapia systemowa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wszyscy pacjenci powinni zostać poddani ocenie pod kątem terapii przedoperacyjnej, ze szczególnym uwzględnieniem niwolumabu lub pembrolizumabu + chemioterapii u pacjentów z guzami ≥ 4 cm lub węzłami dodatnimi i bez przeciwwskazań do inhibitorów immunologicznego punktu kontrolnego. W przeciwnym razie należy zapoznać się z neoadjuwantową terapią systemową dla pacjentów, którzy nie są kandydatami do inhibitorów immunologicznego punktu kontrolnego. • Należy przeprowadzić badanie statusu PD-L1, mutacji <i>EGFR</i> i rearanzacji <i>ALK</i> (stadia IB-IIIa, IIIB [T3,N2]). Status PD-L1 można połączyć z innymi czynnikami klinicznymi w celu określenia pacjentów, którzy mogą odnieść korzyści z chemioterapii indukcyjnej i immunoterapii. • Po ocenie chirurgicznej pacjenci niekwalifikujący się do immunoterapii i prawdopodobnie otrzymujący chemioterapię adjuwantową mogą być leczeni alternatywnie za pomocą terapii indukcyjnej systemowej. <p><u>Neoadjuwantowa terapia systemowa u pacjentów kwalifikujących się do leczenia inhibitorami immunologicznego punktu kontrolnego:</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Niwolumab w dawce 360 mg i chemioterapia dubletowa na bazie platyny co 3 tygodnie przez maksymalnie 4 cykle*, z możliwością kontynuacji niwolumabem w monoterapii jako leczenia adjuwantowego po operacji (dla pacjentów bez znanych mutacji w genie <i>EGFR</i> lub <i>ALK</i>), <ul style="list-style-type: none"> ○ opcje chemioterapii dubletowej na bazie platyny obejmują: <ul style="list-style-type: none"> ▪ karboplatyna AUC 5 lub AUC 6 w 1. dniu, paklitaksel 175 mg/m² lub 200 mg/m² w 1. dniu (dowolna histologia), ▪ cisplatyna 75 mg/m² w 1. dniu, pemetreksed 500 mg/m² w 1. dniu (histologia nieplaskonablonkowa), ▪ cisplatyna 75 mg/m² w 1. dniu, gemcytabina 1000 mg/m² lub 1250 mg/m² w 1. i 8. dniu (histologia plaskonablonkowa), ▪ cisplatyna 75 mg/m² w 1. dniu, paklitaksel 175 mg/m² lub 200 mg/m² w 1. dniu (dowolna histologia). ○ schematy chemioterapii dla pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na cisplatinie: <ul style="list-style-type: none"> ▪ karboplatyna AUC 5 lub AUC 6 w 1. dniu, pemetreksed 500 mg/m² w 1. dniu (histologia nieplaskonablonkowa), ▪ karboplatyna AUC 5 lub AUC 6 w 1. dniu, gemcytabina 1000 mg/m² lub 1250 mg/m² w 1. i 8. dniu (histologia plaskonablonkowa). • pembrolizumab w dawce 200 mg i terapia dwulekowa oparta na cisplatinie co 3 tygodnie przez 4 cykle, a następnie kontynuacja leczenia pembrolizumabem w monoterapii jako leczenie uzupełniające po zabiegu chirurgicznym (kategoria 1). Terapia systemowa po resekcji chirurgicznej: <ul style="list-style-type: none"> ○ cisplatyna 75 mg/m² w 1. dniu, gemcytabina 1000 mg/m² w 1. i 8. dniu (histologia plaskonablonkowa), ○ cisplatyna 75 mg/m² w 1. dniu, pemetreksed 500 mg/m² w 1. dniu (histologia nieplaskonablonkowa). • durwalumab w dawce 1500 mg i chemioterapia dwulekowa oparta na platynie co 3 tygodnie przez 4 cykle, a następnie kontynuacja leczenia durwalumabem w monoterapii jako leczenie uzupełniające po operacji (dla pacjentów bez znanych mutacji <i>EGFR</i> lub przegrupowań <i>ALK</i>) (kategoria 1). Terapia systemowa po resekcji chirurgicznej: <ul style="list-style-type: none"> ○ opcje chemioterapii z podwójnym schematem platyny obejmują: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Karboplatyna AUC 6 w 1. dniu, paklitaksel 200 mg/m² w 1. dniu (histologia plaskonablonkowa), ▪ Cisplatyna 75 mg/m² w 1. dniu, gemcytabina 1250 mg/m² w 1. i 8. dniu (histologia plaskonablonkowa), ▪ Cisplatyna 75 mg/m² w 1. dniu, pemetreksed 500 mg/m² w 1. dniu (histologia nieplaskonablonkowa), ▪ Karboplatyna AUC 5 w 1. dniu, pemetreksed 500 mg/m² w 1. dniu (histologia nieplaskonablonkowa). ○ schematy chemioterapii dla pacjentów, którzy nie kwalifikują się do terapii opartej na cisplatinie: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Karboplatyna AUC 5 w 1. dniu, gemcytabina 1250 mg/m² w 1. i 8. dniu (histologia plaskonablonkowa). <p><u>Neoadjuwantowa terapia systemowa u pacjentów, którzy nie są kandydatami do leczenia inhibitorami immunologicznego punktu kontrolnego</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Preferowane (nieplaskonablonkowe): <ul style="list-style-type: none"> ○ cisplatyna 75 mg/m² w 1. dniu, pemetreksed 500 mg/m² w 1. dniu, co 21 dni przez 4 cykle. • Preferowane (plaskonablonkowe): <ul style="list-style-type: none"> ○ cisplatyna 75 mg/m² w 1. dniu, gemcytabina 1250 mg/m² w 1. i 8. dniu, co 21 dni przez 4 cykle; ○ cisplatyna 75 mg/m² w 1. dniu, docetaksel 75 mg/m² w 1. dniu co 21 dni przez 4 cykle. • Inne zalecane dawki: <ul style="list-style-type: none"> ○ cisplatyna 50 mg/m² w 1. i 8. dniu; winorelbina 25 mg/m² w dniu 1., 8., 15. i 22., co 28 dni przez 4 cykle; ○ cisplatyna 100 mg/m² w 1. dniu, winorelbina 30 mg/m² w dniu 1., 8., 15. i 22., co 28 dni przez 4 cykle; ○ cisplatyna 75-80 mg/m² w 1. dniu, winorelbina 25-30 mg/m² w 1. i 8. dniu, co 21 dni przez 4 cykle;

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ○ cisplatyna 100 mg/m² w 1. dniu, etopozyd 100 mg/m² w dniach 1-3, co 28 dni przez 4 cykle. • Przydatne w niektórych okolicznościach: <ul style="list-style-type: none"> ○ schematy chemioterapii dla pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na cisplatynie: <ul style="list-style-type: none"> ▪ karboplatyna AUC 6 w 1. dniu, paklitaksel 200 mg/m² w 1. dniu, co 21 dni przez 4 cykle, ▪ karboplatyna AUC 5 w 1. dniu, gemcytabina 1000 mg/m² w 1. i 8. dniu, co 21 dni przez 4 cykle (histologia płaskonabłonkowa), ▪ karboplatyna AUC 5 w 1. dniu, pemetreksed 500 mg/m² w 1. dniu co 21 dni przez 4 cykle (histologia niepłaskonabłonkowa). <p>Wszystkie wymienione powyżej schematy chemioterapii mogą być stosowane w chemioterapii sekwencyjnej/radioterapii.</p> <p><u>Chemioterapia uzupełniająca (adjuwantowa)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku stadium IIA (T2b, N0) i ujemnych marginesów zaleca się chemioterapię adjuwantową w przypadku cech wysokiego ryzyka.** • W przypadku stadium IIB (T1 abc-T2a, N1), stadium IIB (T3, N0; T2b, N1), stadium IIIA (T1-2, N2; T3, N1), stadium IIIB (T3, N2) i ujemnych marginesów (R0), chemioterapia adjuwantowa jest zalecana w kategorii 1. • Należy przeprowadzić badanie statusu PD-L1, mutacji <i>EGFR</i> i rearanzacji <i>ALK</i> (stadia II-IIIa, IIIB [T3, N2]). • Preferowane schematy leczenia (niepłaskonabłonkowy): <ul style="list-style-type: none"> ○ cisplatyna 75 mg/m² w 1. dniu, pemetreksed 500 mg/m² w 1. dniu co 21 dni przez 4 cykle. • Preferowane schematy leczenia (płaskonabłonkowy): <ul style="list-style-type: none"> ○ cisplatyna 75 mg/m² w 1. dniu, gemcytabina 1250 mg/m² w 1. i 8. dniu, co 21 dni przez 4 cykle; ○ cisplatyna 75 mg/m² w 1. dniu, docetaksel 75 mg/m² w 1. dniu co 21 dni przez 4 cykle. • Inne zalecane dawki: <ul style="list-style-type: none"> ○ cisplatyna 50 mg/m² w 1. i 8. dniu, winorelbina 25 mg/m² w dniu 1., 8., 15. i 22., co 28 dni przez 4 cykle; ○ cisplatyna 100 mg/m² w 1. dniu, winorelbina 30 mg/m² w dniu 1., 8., 15. i 22., co 28 dni przez 4 cykle; ○ cisplatyna 75-80 mg/m² w 1. dniu, winorelbina 25-30 mg/m² w 1. i 8. dniu, co 21 dni przez 4 cykle; ○ cisplatyna 100 mg/m² w 1. dniu, etopozyd 100 mg/m² w dniach 1-3, co 28 dni przez 4 cykle. • Przydatne w pewnych okolicznościach: <ul style="list-style-type: none"> ○ Schematy chemioterapii dla pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na cisplatynie: <ul style="list-style-type: none"> ▪ karboplatyna AUC 6 w 1. dniu, paklitaksel 200 mg/m² w 1. dniu, co 21 dni przez 4 cykle; ▪ karboplatyna AUC 5 w 1. dniu, gemcytabina 1000 mg/m² w 1. i 8. dniu, co 21 dni przez 4 cykle (histologia płaskonabłonkowa); ▪ karboplatyna AUC 5 w 1. dniu, pemetreksed 500 mg/m² w 1. dniu co 21 dni przez 4 cykle (histologia niepłaskonabłonkowa). <p>Wszystkie wymienione powyżej schematy chemioterapii mogą być stosowane w chemioterapii sekwencyjnej/radioterapii.</p> <p><u>Terapia systemowa po resekcji chirurgicznej***</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy przeprowadzić badanie statusu PD-L1, mutacji <i>EGFR</i> i rearanzacji <i>ALK</i> (stadia IB-IIIa, IIIB [T3, N2]). • Alektynib 600 mg dwa razy na dobę przez 24 miesiące: <ul style="list-style-type: none"> ○ Dla pacjentów z całkowicie wyciętym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium II-IIIa lub IIIB (T3, N2) i dodatnim wynikiem rearanzacji <i>ALK</i> (kategoria 1). • Ozymertynib 80 mg dziennie przez 3 lata: <ul style="list-style-type: none"> ○ Dla pacjentów z całkowicie wyciętym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-IIIa lub IIIB (T3, N2) i dodatnim wynikiem mutacji <i>EGFR</i> (delecja eksonu 19, mutacja eksonu 21 L858R), którzy otrzymali

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>wcześniej chemioterapię adjuwantową lub nie kwalifikują się do chemioterapii opartej na platynie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atezolizumab w dawce 840 mg co 2 tygodnie, 1200 mg co 3 tygodnie lub 1680 mg co 4 tygodnie przez okres do 1 roku: <ul style="list-style-type: none"> ○ Dla pacjentów z całkowicie wyciętym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IIB-IIIa, IIIB (T3, N2) lub niedrobnokomórkowym rakiem płuca wysokiego ryzyka w stadium IIA z PD-L1 $\geq 1\%$ i ujemnym wynikiem delecji eksonu 19. lub mutacji eksonu 21. L858R w genie <i>EGFR</i> lub rearanżacji <i>ALK</i>, którzy otrzymali wcześniejszą chemioterapię adjuwantową i bez przeciwwskazań do stosowania inhibitorów immunologicznego punktu kontrolnego. • Pembrolizumab 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni: <ul style="list-style-type: none"> ○ Do roku u pacjentów z całkowicie resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IIB-IIIa, stadium IIIB (T3, N2) lub stadium IIA wysokiego ryzyka z ujemnym wynikiem delecji eksonu 19. lub mutacji eksonu 21 L858R w genie <i>EGFR</i> lub rearanżacji <i>ALK</i>, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię adjuwantową i nie mają przeciwwskazań do stosowania inhibitorów immunologicznego punktu kontrolnego. Korzyści dla pacjentów z PD-L1 $< 1\%$ są niejasne. ○ Do 39. tygodni u pacjentów z całkowicie resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium II-IIIa lub IIIB (T3, N2), którzy otrzymali wcześniej neoadjuwantowe leczenie pembrolizumabem + chemioterapią (kategoria 1). • Durwalumab 1500 mg co 4 tygodnie przez maksymalnie 12 cykli: <ul style="list-style-type: none"> ○ Dla pacjentów z całkowicie wyciętymi guzami o wielkości ≥ 4 cm i/lub węzłami chłonnymi dodatnimi w niedrobnokomórkowym raku płuca, którzy otrzymali wcześniej neoadjuwantowe leczenie durwalumabem + chemioterapią i bez znanych mutacji <i>EGFR</i> lub rearanżacji <i>ALK</i> (kategoria 1). • Niwolumab 480 mg co 4 tygodnie przez maksymalnie 13 cykli: <ul style="list-style-type: none"> ○ Dla pacjentów z całkowicie wyciętym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium II-IIIB, którzy otrzymali wcześniej neoadjuwantowe leczenie niwolumabem + chemioterapią i bez znanych mutacji <i>EGFR</i> lub rearanżacji <i>ALK</i> (kategoria 1). <p>* Przeciwwskazania do leczenia inhibitorami PD-1/PD-L1 mogą obejmować aktywną lub wcześniej udokumentowaną chorobę autoimmunologiczną i/lub bieżące stosowanie leków immunosupresyjnych; wykazano, że niektóre czynniki onkogenne (tj. delecja eksonu 19. lub eksonu 21 L858R w genie <i>EGFR</i>, rearanżacje <i>ALK</i>) wiążą się z mniejszymi korzyściami ze stosowania inhibitorów PD-1/PD-L1.</p> <p>** Przykłady cech wysokiego ryzyka mogą obejmować słabo zróżnicowane guzy (w tym guzy neuroendokrynne płuc, z wyłączeniem dobrze zróżnicowanych guzów neuroendokrynnych), inwazję naczyniową, resekcję klinową, zajęcie opłucnej trzewnej i nieznaną stan węzłów chłonnych (Nx). Czynniki te niezależnie od siebie mogą nie stanowić wskazania i mogą być brane pod uwagę przy określaniu leczenia chemioterapią uzupełniającą.</p> <p>*** Ogólnie rzecz biorąc, terapia okołoperacyjna powinna być stosowana jako pojedynczy schemat, a zmiana immunoterapii nie jest zalecana.</p> <p><u>Kategorie dowodów i konsensus NCCN:</u></p> <p>1 - rekomendacja oparta o dowody wysokiej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji;</p> <p>2A - rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji;</p> <p>2B - rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, wypracowano konsensus co do słuszności interwencji;</p> <p>3 - rekomendacja oparta o dowody każdej jakości, brak konsensusu co do słuszności interwencji. Jeśli nie podano inaczej wszystkie rekomendacje mają poziom 2A.</p>

Niemiecka agencja Gemeinsamer Bundesausschuss (G-Ba) od 1 maja 2024 rozpoczęła ocenę korzyści pembrolizumabu w nowym obszarze zastosowań, jakim jest NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu, terapia neoadjuwantowa i adjuwantowa, monoterapia lub skojarzenie z

chemioterapią opartą na platynie. Agencja G-Ba na podstawie ustalenia dodatkowej korzyści stosowania pembrolizumabu w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą na podstawie dokumentacji firmy farmaceutycznej oraz oceny dokumentacji przygotowanej przez IQWiG podjęła pozytywną rekomendację refundacyjną w sprawie finansowania leku Keytruda® w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie w monoterapii w leczeniu uzupełniającym resekcyjnego NDRP o wysokim ryzyku nawrotu u osób dorosłych. W dostępnej dokumentacji nie udostępniono wartości parametru ICUR (G-Ba 2024).

Od listopada 2024 roku agencja NICE zaleca pembrolizumab w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jako opcja leczenia neoadjuwantowego w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny, a następnie kontynuacja leczenia pembrolizumabem w monoterapii jako leczenie uzupełniające w przypadku resekcyjnego NDRP o wysokim ryzyku nawrotu u dorosłych. Pembrolizumab jest zalecany tylko wtedy, gdy firma dostarcza go zgodnie z umową handlową. Decyzję tłumaczy faktem, że wyniki badania klinicznego KEYNOTE-671 wskazują, że w porównaniu z placebo, pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią na bazie platyny przed zabiegiem chirurgicznym, a następnie kontynuowany w monoterapii po operacji zmniejsza prawdopodobieństwo zdarzenia, które uniemożliwiłoby poddanie się operacji (na przykład pogorszenie się stanu nowotworu) oraz wystąpienia raka nawracającego po operacji. Wyniki badania pokazały również, że osoby przyjmujące pembrolizumab żyją dłużej niż osoby przyjmujące placebo. Pembrolizumab nie był porównywany bezpośrednio z neoadjuwantowym niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią. Pośrednie porównanie sugeruje, że pembrolizumab może zmniejszać prawdopodobieństwo nasilenia się lub nawrotu nowotworu po operacji w porównaniu z neoadjuwantowym niwolumabem, ale nie jest to pewne. Szacunki efektywności kosztowej pembrolizumabu mieszczą się w zakresie, który NICE uważa za dopuszczalne wykorzystanie zasobów NHS. W dostępnej dokumentacji nie udostępniono wartości parametru ICUR (NICE 2024a).

Tab. 11. Rekomendacje refundacyjne dla pembrolizumabu w leczeniu neoadjuwantowym dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuć.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
G-BA 2024 (Niemcy)	Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuć z wysokim ryzykiem nawrotu, terapia neoadjuwantowa i adjuwantowa, monoterapia lub skojarzenie z chemioterapią opartą na platynie.	<p>Pozytywna decyzja refundacyjna. G-BA podjął decyzję w sprawie możliwości ustalenia dodatkowej korzyści stosowania pembrolizumabu w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą na podstawie dokumentacji firmy farmaceutycznej, oceny dokumentacji przygotowanej przez IQWiG oraz oświadczeń przedstawionych w pisemnych i ustnych postępowaniach w aneksie do oceny świadczeń stworzonym przez IQWiG. W celu określenia zakresu dodatkowej korzyści G-BA przeanalizował dane uzasadniające określenie dodatkowej korzyści zgodnie z kryteriami określonymi w pkt 5. Rozdział § 5 ust. 7 VerfO w odniesieniu do ich znaczenia terapeutycznego (jakościowego). Metodologia zaproponowana przez IQWiG zgodnie z Metodami Ogólnymi nie została uwzględniona w ocenie korzyści ze stosowania pembrolizumabu. Na tej podstawie G-BA doszedł do następującego wniosku, biorąc pod uwagę otrzymane uwagi i spotkanie wyjaśniające:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lek Keytruda jest wskazany w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie w monoterapii w leczeniu uzupełniającym resekcyjnego NDRP o wysokim ryzyku nawrotu u osób dorosłych.
NICE 2024a (Wielka Brytania)	Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią przed zabiegiem chirurgicznym (leczenie neoadjuwantowe), a następnie w monoterapii po operacji (leczenie adjuwantowe) w leczeniu resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuć.	Agencja zaleca pembrolizumab w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jako opcja leczenia neoadjuwantowego w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny, a następnie kontynuacja leczenia pembrolizumabem w monoterapii jako leczenie uzupełniające w przypadku resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuć o wysokim ryzyku nawrotu u dorosłych. Pembrolizumab jest zalecany tylko wtedy, gdy firma dostarcza go zgodnie z umową handlową.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>Uzasadnienie rekomendacji: Typowym sposobem leczenia resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z dużym ryzykiem nawrotu u dorosłych jest niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie zabieg chirurgiczny. Guz resekcyjny to taki, który można usunąć chirurgicznie. Wyniki badań klinicznych wskazują, że w porównaniu z placebo, pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią na bazie platyny przed zabiegiem chirurgicznym (neoadjuwantowo), a następnie pembrolizumab w monoterapii po operacji (adjuwantowo) zmniejsza prawdopodobieństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ zdarzenia, które powstrzymałoby ludzi przed poddaniem się operacji (na przykład pogorszenie się stanu nowotworu) oraz ○ raku powracającego po operacji. <p>Wyniki badania pokazują również, że osoby przyjmujące pembrolizumab żyją dłużej niż osoby przyjmujące placebo.</p> <p>Pembrolizumab nie był bezpośrednio porównywany w badaniu klinicznym z neoadjuwantowym niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią. Pośrednie porównanie sugeruje, że pembrolizumab może zmniejszać prawdopodobieństwo nasilenia się lub nawrotu nowotworu po operacji w porównaniu z neoadjuwantowym niwolumabem, ale nie jest to pewne.</p> <p>Szacunki efektywności kosztowej pembrolizumabu mieszczą się w zakresie, który NICE uważa za dopuszczalne wykorzystanie zasobów NHS. Dlatego pembrolizumab jest rekomendowany.</p>

Uwaga 7.

W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji: AKL: wyniki badania KEYNOTE-671 uzyskane w 2 analizie okresowej przedstawione w AKL na podstawie doniesień konferencyjnych, należy zweryfikować i uzupełnić w związku z publikacją wyników w ramach publikacji pełnotekstowej Spicer 2024.

Odpowiedź:

W przedłożonej analizie klinicznej przedstawiono dane z drugiej analizy okresowej po medianie czasu obserwacji równej 36,6 miesiąca, pochodzące z abstraktu konferencyjnego i prezentacji Spicer 2023 i Spicer 2023a. Dane przedstawione w analizie są na ogół spójne z

danymi przedstawionymi w pełnotekstowej publikacji Spicer 2024. Poniżej przedstawiono jedynie nowe i zaktualizowane wyniki.

- Przeżycie wolne od zdarzenia (EFS)

Do czasu przeprowadzenia drugiej analizy okresowej (data graniczna zbierania danych: 10 lipca 2023 r.; mediana czasu obserwacji: 36,6 miesiąca), u 174 (44%) pacjentów w grupie leczonej pembrolizumabem i u 248 (62%) pacjentów w grupie placebo wystąpiło zdarzenie, najczęściej progresja choroby lub nawrotu. Szacunki Kaplana-Meiera dotyczące 36-miesięcznego przeżycia wolnego od zdarzeń wynosiły 54% (95% CI: 49; 59) w grupie pembrolizumabu i 35% (95% CI: 30; 41) w grupie placebo (Spicer 2024).

Tab. 12. Skuteczność okołooperacyjnego leczenia pembrolizumabem w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: przeżycie wolne od zdarzenia (EFS) po 36. miesiącach obserwacji (Spicer 2024).

	Pembrolizumab + ChT*, N=397	Placebo + ChT*, N=400
Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie, n (%)	174 (44%)	248 (62%)
Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 36. miesiący bez zdarzenia, % [95% CI]	54,0% [49; 59]	35,0% [30; 41]

* cisplatylna z gemcytabiną lub cisplatylna z pemetrekselem. ChT - chemioterapia.

- Przeżycie całkowite (OS)

Do czasu przeprowadzenia drugiej analizy okresowej (data graniczna zbierania danych: 10 lipca 2023 r.; mediana czasu obserwacji: 36,6 miesiąca), szacunki Kaplana-Meiera dotyczące 36-miesięcznego przeżycia całkowitego wynosiły 71% (95% CI: 66; 76) w grupie pacjentów leczonych pembrolizumabu i 64% (95% CI: 58; 69) w grupie pacjentów przyjmujących placebo. We wcześniej określonej analizie wrażliwości średni czas przeżycia po 60. miesiącach wynosił 46,6 miesiący w grupie pembrolizumabu i 42,5 miesiący w grupie placebo (różnica 4,2 miesiące; 95% CI: 1,1; 7,3) (Spicer 2024).

Tab. 13. Skuteczność okołooperacyjnego leczenia pembrolizumabem w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: przeżycie wolne od zdarzenia (EFS) po 36. miesiącach obserwacji (Spicer 2024).

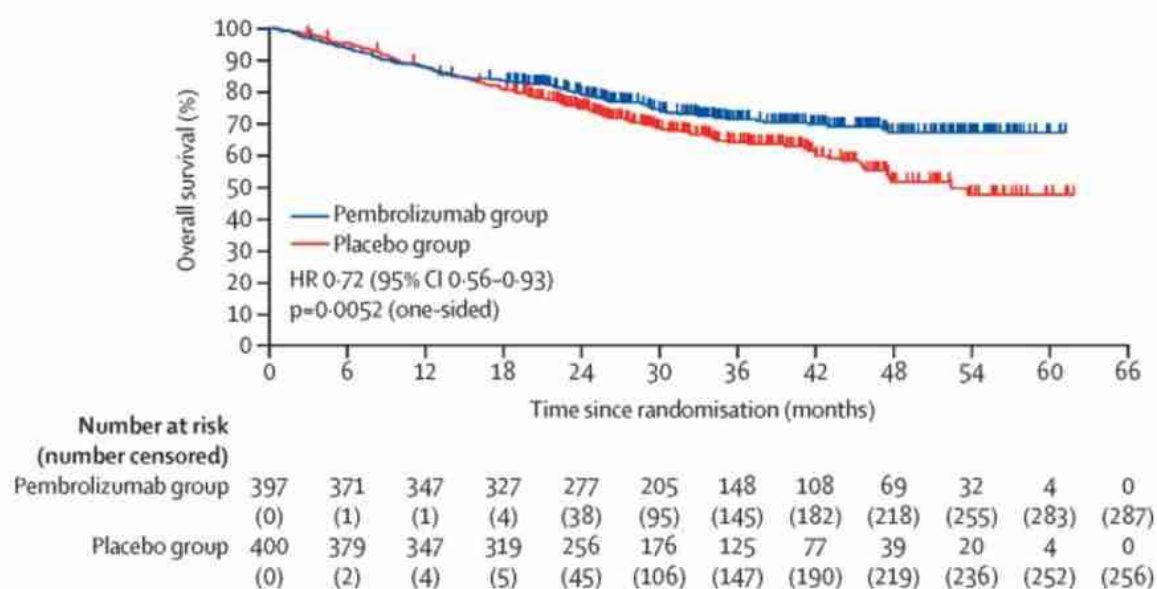
	Pembrolizumab + ChT*, N=397	Placebo + ChT*, N=400
Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 36. miesiący, % [95% CI]	71,3% [66; 76]	64,0% [58; 69]
Średni czas przeżycia całkowitego po 60. miesiącach, miesiące	46,6	42,5

	Pembrolizumab + ChT*, N=397	Placebo + ChT*, N=400
Różnica w średnim czasie przeżycia po 60. miesiącach, miesiące [95% CI]		4,2 [1,1;7,3]

* cisplatyna z gemcytabiną lub cisplatyna z pemetreksesem; ChT - chemioterapia.

Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera zaczęły się rozchodzić na korzyść grupy pacjentów otrzymującej pembrolizumab w 16. miesiącu.

Ryc. 1. Krzywe Kaplana-Meiera w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: przeżycie całkowite (OS) po 36. miesiącach obserwacji (Spicer 2024).



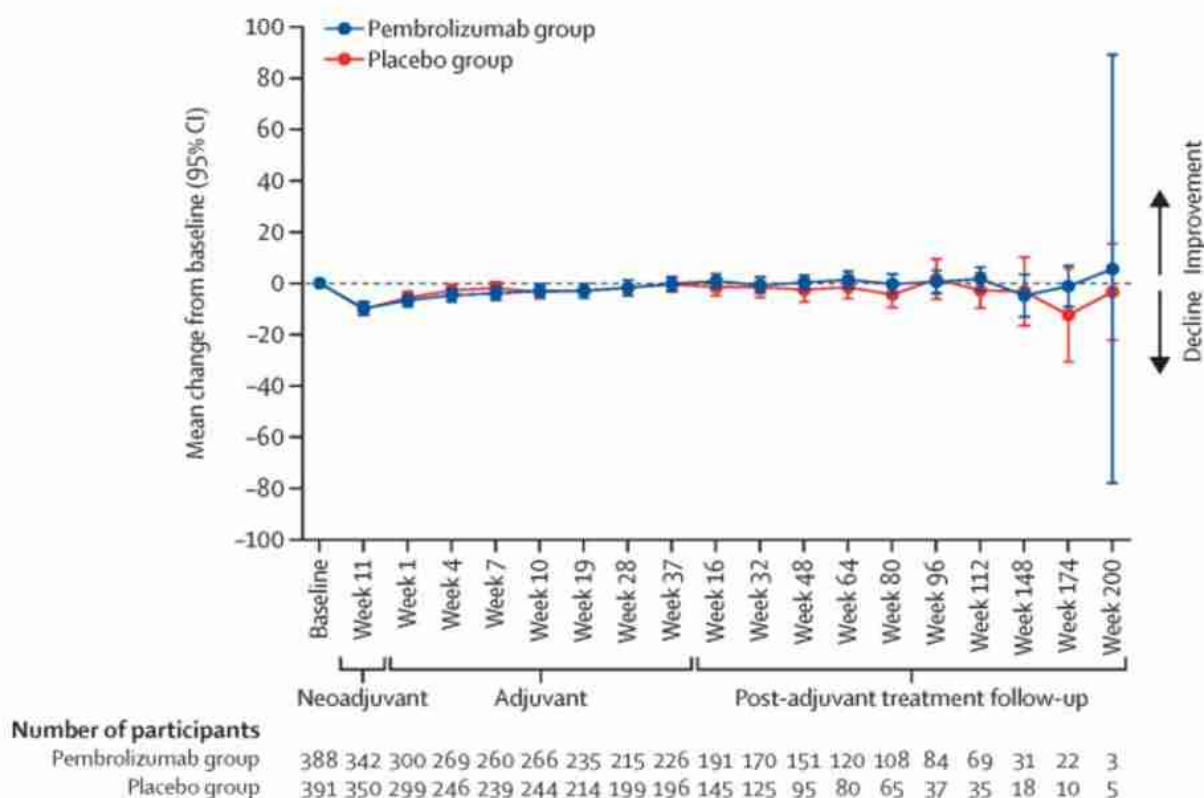
- Jakość życia

Pacjenci wypełnili podstawowy kwestionariusz jakości życia (ang. *Core Quality of Life Questionnaire*, QLQ-C30) według Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Raka (ang. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*, EORTC) oraz dodatkowy moduł specyficzny dla raka płuc (ang. *Quality of Life Questionnaire - lung cancer-specific module*, QLQ-LC13) korzystając z tabletu elektronicznego przed jakimikolwiek innymi procedurami badawczymi na początku badania, podczas ostatniej zaplanowanej wizyty przed planowaną operacją, w 1. dniu leczenia adjuwantowego cyklu 1-4, 7, 10 i 13, po przerwaniu leczenia, podczas 30-dniowej wizyty kontrolnej dotyczącej bezpieczeństwa oraz podczas każdej wizyty po leczeniu. QLQ-C30 to 30-punktowy, standaryzowany instrument onkologiczny do pomiaru zgłaszanych przez pacjentów funkcji fizycznych, psychologicznych i społecznych, objawów raka oraz ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (ang. *global health status/quality of life*, GHS/QoL). Z kolei QLQ-LC13 to 13-elementowy standaryzowany instrument, który wychwytuje objawy specyficzne dla raka płuc i toksyczne skutki konwencjonalnej chemioterapii i radioterapii.

Podczas oceny jakości życia, 388 (98%) pacjentów otrzymujących pembrolizumab i 391 (98%) pacjentów w grupie placebo ukończyło ocenę według kwestionariusza EORTC QLQ-C30 na początku badania; odpowiednio 271 (69%) i 247 (62%) pacjentów wypełniło kwestionariusz w 10. tygodniu fazy leczenia adjuwantowego. Wśród uczestników, od których oczekiwano, że wypełnią kwestionariusz w 10. tygodniu leczenia uzupełniającego, zgodność wyniosła 92% w grupie pembrolizumabu i 93% w grupie placebo.

Średnie wyniki ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (GHS/QoL) na początku badania wynosiły 73,5 punktów (SD=19,1) w grupie pacjentów otrzymujących pembrolizumab i 72,8 punktów (SD=19,8) w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Średnie zmiany obliczone metodą najmniejszych kwadratów w stosunku do wartości wyjściowej w skali GHS/QoL wynosiły -9,3 punkty (95% CI: -11,7; -6,9) w grupie pembrolizumabu i -10,7 punktów (95% CI: -13,1; -8,4) w grupie placebo w 11. tygodniu leczenia neoadjuwantowego (różnica 1,4 punkty; 95% CI: -1,6; 4,5) i odpowiednio -1,5 punktów (95% CI: -3,7; 0,6) i -3,7 punktów (95% CI: -6,0; -1,5) w 10. tygodniu leczenia adjuwantowego (różnica 2,2 punkty; 95% CI: -0,6; 5,0). Odsetek pacjentów, którzy odczuwali poprawę lub stabilizację wyników GHS/QoL wynosił 59% w grupie pembrolizumabu (95% CI: 54; 64) i 52% w grupie placebo (95% CI: 47; 57) (różnica 7 punktów procentowych; 95% CI: <1; 14) (Spicer 2024).

Ryc. 2. Średnia zmiana empiryczna od wartości początkowej w ogólnym stanie zdrowia/jakości życia ocenianej w kwestionariuszu jakości życia według EORTC w czasie w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania (Spicer 2024).



- Zdarzenia niepożądane

Do czasu przeprowadzenia drugiej analizy okresowej (IA2; data graniczna zbierania danych: 10 lipca 2023 roku; mediana czasu obserwacji: 36,6 miesiąca), zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym i reakcje związane z infuzją wystąpiły u 103 (26%) z 396 pacjentów stosujących pembrolizumab i u 36 (9%) pacjentów otrzymujących placebo. Zdarzenia te miały 3. lub wyższy stopień nasilenia u 26 (7%) pacjentów w grupie przyjmującej pembrolizumab i u 6 (2%) pacjentów otrzymujących placebo. Jeden (<1%) pacjent w grupie otrzymującej pembrolizumab zmarł z powodu zapalenia płuc (rejestrowanego jako choroba płuc o podłożu immunologicznym) (Spicer 2024).

Tab. 14. Profil bezpieczeństwa okołoperacyjnego leczenia pembrolizumabem w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem po 36. miesiącach obserwacji (Spicer 2024).

Zdarzenie niepożądane	Pembrolizumab + ChT*	Placebo + ChT*	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)			
AE o podłożu immunologicznym i reakcje związane z infuzją, n (%)	103/396 (26%)	36/399 (9%)	2,88 (2,03; 4,01) p=0,000	0,17 (0,12; 0,22) p=0,000	5,89 (4,52; 8,45)
AE o podłożu immunologicznym i reakcje związane z infuzją o ≥ 3 . stopniu nasilenia, n (%)	26/396 (7%)	6/399 (2%)	4,37 (1,82; 10,49) p=0,001	0,05 (0,02; 0,08) p=0,000	19,76 (12,86; 42,63)

AE - zdarzenie niepożądane, ChT - chemioterapia. * cisplatyna z gemcytabiną lub cisplatyna z pemetreksedem.

Uwaga 8.

W analizie klinicznej nie przeprowadzono próby wykonania porównania z niwolumabem w terapii neoadjuwantowej. Proszę o uzupełnienie analizy klinicznej o brakujące porównania, w tym również o badania wtórne raportujące wyniki porównań między różnymi ścieżkami leczenia ocenianej populacji np. Chen 2024.

Odpowiedź:

W przedłożonej analizie, w wyniku systematycznego wyszukiwania opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania wstępnie zidentyfikowano 12 badań wtórnych będących przeglądami systematycznymi z metaanalizą lub bez metaanalizy, spełniających predefiniowane kryteria kwalifikacji. Zdecydowano o niewłączeniu ich treści do analizy z uwagi na to, że część badań jedynie cytowała metodologię lub wyniki badania KEYNOTE-671 i nie dostarczała nowych wniosków a z kolei reszta badań przedstawiała wyniki łącznie dla schematu leczenia opartego na chemioterapii lub skojarzenia chemioterapii z immunoterapią, bez wyodrębnienia danych dla pembrolizumabu.

Poniżej przedstawiono wyniki badania Chen 2024 z metaanalizą, przeprowadzoną w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa poszczególnych immunoterapii w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią.

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016 jakość odnalezionego przeglądu systematycznego oceniono za pomocą skali AMSTAR, w której uwzględniane są takie cechy badań wtórnych jak: zaprojektowanie badania *a priori*, metoda selekcji oraz ekstrakcji badań, przeszukane bazy danych i inne źródła danych, ocena jakości badań włączonych do przeglądu, ocena błędu publikacji, konflikt interesów. Maksymalna nota sumaryczna możliwa do uzyskania wynosi 11 punktów, przy czym wynik <5 pkt. charakteryzuje badania o niskiej jakości, 5-8 pkt. przegląd o umiarkowanej jakości, a ≥ 9 pkt. przegląd o wysokiej jakości. Odnaleziony przegląd systematyczny Chen 2024 wg skali AMSTAR charakteryzował się wysoką jakością i uzyskał 9 na 11 punktów możliwych do zdobycia. Obniżona punktacja badania wynika z braku listy badań wykluczonych oraz braku podania źródła finansowania dla każdego z badań włączonych do przeglądu.

Odnaleziony przegląd systematyczny z metaanalizą dotyczył porównania skuteczności i bezpieczeństwa pomiędzy poszczególnymi inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych stosowanych w skojarzeniu z chemioterapią oraz w porównaniu z samą chemioterapią w leczeniu NDRP we wczesnym stadium zaawansowania (I-III). Łącznie włączono 3 699 pacjentów, a 3 387 kwalifikujących się pacjentów otrzymało następujące siedem rodzajów leczenia: chemioterapia, niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią, pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią, kamrelizumab w skojarzeniu z chemioterapią, durwalumab w skojarzeniu z chemioterapią, toripalimab w skojarzeniu z chemioterapią oraz tislelizumab w skojarzeniu z chemioterapią.

W zakwalifikowanym przeglądzie systematycznym wyniki metaanalizy wskazują, że skuteczność immunoterapii okołoperacyjnej w połączeniu z chemioterapią u pacjentów z wczesnym NDRP jest znacznie lepsza w porównaniu z samą chemioterapią. Chociaż istnieje pewne ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych, bezpieczeństwo mieści się w kontrolowanym zakresie.

Charakterystykę przeglądu systematycznego wraz z kluczowymi wynikami i wnioskami przedstawiono oraz ocenę jakości badania wtórnego za pomocą skali AMSTAR przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 15. Zestawienie charakterystyki, kluczowych wyników i wniosków z odnalezionego opracowania wtórnego dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa immunoterapii w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca we wczesnym stadium zaawansowania.

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
<p>Chen 2024</p> <p>Źródło finansowania: <i>Foundation for Sichuan Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine</i></p>	<p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa różnych inhibitorów punktów kontrolnych w połączeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii w leczeniu neoadjuwantowym niedrobnokomórkowego raka płuca we wczesnym stadium zaawansowania.</p> <p>Synteza wyników: ilościowa i jakościowa.</p> <p>Przeszukane bazy danych (przedział czasu objęty wyszukiwaniem): PubMed, EMBASE, Cochrane Library, Web of Science, a także abstrakty z kongresów ASCO i ESMO od powstania baz danych do 10 kwietnia 2024 roku.</p>	<p>Populacja: pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca we wczesnym stadium zaawansowania (I-III).</p> <p>Porównane interwencje: chemioterapia oraz inhibitory immunologicznego punktu kontrolnego (ICI) w skojarzeniu z chemioterapią: niwolumab, pembrolizumab, kamrelizumab, durwalumab, toripalimab oraz tislelizumab.</p> <p>Punkty końcowe: przeżycie wolne od zdarzenia (EFS), przeżycie całkowite (OS), odsetek patologicznej całkowitej odpowiedzi (pCR), wskaźnik resekcji R0, częstość występowania zdarzeń niepożądanych ≥ 3. Stopniu zaawansowania.</p> <p>Metodyka badań: randomizowane badania kliniczne</p>	<p>Włączone badania: zakwalifikowano 8 badań z randomizacją, obejmujących 7 terapii i 3 699 operacyjnych pacjentów z NDRP we wczesnym stadium zaawansowania (w stadiach I-III)</p> <p>Kluczowe wyniki: Metaanaliza parami - porównanie EFS i OS: We wszystkich ośmiu badaniach zgłaszano EFS, ale w jednym badaniu nie podano konkretnych danych. Niejednorodność statystyczna między badaniami była niewielka ($p > 0,1$, $I^2 = 12$), a do metaanalizy zastosowano model efektów stałych. Wyniki wykazały, że pacjenci z NDRP leczeni ICI w połączeniu z chemioterapią znacznie poprawili EFS w porównaniu z samą chemioterapią (HR=0,59, 95% CI: 0,52-0,66). W podgrupie pacjentów leczonych wyłącznie neoadjuwantowo zastosowanie ICI wykazało istotną przewagę w porównaniu z samą chemioterapią (HR=0,58, 95% CI: 0,51-0,66). W podgrupie leczonej okołooperacyjnie, połączenie ICI i chemioterapii również wykazało znaczną przewagę nad samą chemioterapią (HR=0,66, 95% CI: 0,48-0,90). W czterech badaniach oceniono OS, bez niejednorodności statystycznej między badaniami ($p > 0,1$, $I^2 = 0$), a do metaanalizy zastosowano model o stałym efekcie. Wyniki wykazały, że pacjenci z NDRP leczeni trzema ICI w skojarzeniu z chemioterapią mieli znacznie lepszy OS w porównaniu z pacjentami leczonymi samą chemioterapią (HR=0,67, 95% CI: 0,55-0,82). W podgrupie leczonej wyłącznie neoadjuwantowo połączenie ICI i chemioterapii wykazywało większą skuteczność w zakresie wydłużenia OS w porównaniu z samą chemioterapią (HR=0,62, 95% CI: 0,36-1,07). W podgrupie leczonej okołooperacyjnie, połączenie ICI i chemioterapii wykazało przewagę nad samą chemioterapią (HR=0,67, 95% CI: 0,54-0,84).</p>	<p>9/11 pkt. Przegląd wysokiej jakości</p>

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
			<p><u>Metaanaliza parami - porównanie odsetka pCR, częstości resekcji R0 i częstości występowania zdarzeń niepożądanych o ≥ 3. stopniu nasilenia:</u></p> <p>We wszystkich badaniach oceniono pCR, z niewielką niejednorodnością statystyczną między badaniami ($p=0,1$, $I^2=41$). Metaanalizę przeprowadzono przy użyciu modelu efektów stałych. Wyniki wykazały, że pacjenci z NDRP leczeni ICI w połączeniu z chemioterapią mieli istotnie wyższy odsetek pCR w porównaniu z osobami leczonymi samą chemioterapią (OR=7,68, 95% CI: 5,88-10,04). W podgrupie leczonej wyłącznie neoadjuwantowo, ICI w skojarzeniu z chemioterapią istotnie poprawiło wskaźnik pCR w porównaniu z samą chemioterapią (OR=9,71, 95% CI: 4,45-21,16). W podgrupie leczonej okotooperacyjnie, skojarzenie ICI z chemioterapią również wykazało istotną przewagę nad samą chemioterapią (OR=7,43, 95% CI: 5,58-9,88).</p> <p>W siedmiu badaniach oceniono częstość resekcji R0, bez statystycznej niejednorodności między badaniami ($p>0,1$, $I^2=0$). Metaanalizę przeprowadzono przy użyciu modelu efektów stałych. Wyniki wykazały, że pacjenci z NDRP leczeni ICI w połączeniu z chemioterapią mieli znacznie lepsze wskaźniki resekcji R0 w porównaniu z osobami leczonymi samą chemioterapią (OR=1,63, 95% CI: 1,24-2,14). W podgrupie pacjentów leczonych wyłącznie neoadjuwantowo, leczenie ICI w skojarzeniu z chemioterapią wykazało większą skuteczność w porównaniu z samą chemioterapią (OR=1,50, 95% CI: 0,87-2,59). W podgrupie leczonej okotooperacyjnie, skojarzenie ICI i chemioterapii wykazało znaczącą przewagę w poprawie częstości resekcji r0 w porównaniu do samej chemioterapii (OR=1,67, 95% CI: 1,22-2,30).</p> <p>We wszystkich badaniach oceniono częstość występowania zdarzeń niepożądanych o ≥ 3. stopniu nasilenia, z niewielką niejednorodnością statystyczną między badaniami ($p>0,1$, $I^2=27$), a w jednej podgrupie $I^2=75$. Metaanalizę przeprowadzono przy użyciu modelu efektów losowych. Wyniki wykazały, że pacjenci z NDRP leczeni ICI w połączeniu z chemioterapią mieli większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych o 3. lub wyższym stopniu</p>	

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
			<p>zaawansowania w porównaniu z pacjentami leczonymi samą chemioterapią (OR=1,20, 95% CI: 1,01-1,42). W podgrupie leczonej wyłącznie neoadjuwantowo zaobserwowano pewne ryzyko przy stosowaniu ICI (OR=1,48, 95% CI: 0,44-4,90). W podgrupie leczonej okotooperacyjnie wykazano nieco wyższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych o 3. i wyższym stopniu zaawansowania (OR=1,21, 95% CI: 1,04-1,40) w przypadku kombinacji ICI i chemioterapii w porównaniu z samą chemioterapią.</p> <p>Metaanaliza sieci - porównanie EFS i OS:</p> <p>Jeśli chodzi o EFS, pacjenci otrzymujący immunoterapię osiągnęli znaczną poprawę w porównaniu z osobami otrzymującymi samą chemioterapię. Wśród nich toripalimab w połączeniu z chemioterapią wykazał najlepsze korzyści w zakresie EFS w porównaniu z chemioterapią (HR=0,40; 95% CI, 0,28-0,58), przy czym grupa eksperymentalna osiągnęła dwuletnie prawdopodobieństwo EFS wynoszące 64,7%, prawie dwukrotnie większe niż w grupie kontrolnej (38,7%). Następnie, kamrelizumab + chemioterapia (HR=0,52; 95% CI: 0,21-1,28) i pembrolizumab + chemioterapia (HR=0,59; 95% CI: 0,48-0,72) wykazały istotną poprawę EFS w porównaniu z chemioterapią, przy czym obie grupy osiągnęły dwuletnie prawdopodobieństwo EFS wynoszące ponad 60%. Dodatkowo, Pembrolizumab + chemioterapia i niwolumab + chemioterapia (HR=0,97; 95% CI: 0,72-1,30) przyniosły podobne korzyści, podczas gdy sama chemioterapia wykazała najmniej znaczącą poprawę EFS. W podgrupie leczonej okotooperacyjnie, toripalimab w połączeniu z chemioterapią wykazał najbardziej znaczącą korzyść z leczenia w zakresie poprawy EFS a na kolejnym miejscu znalazło się leczenie niwolumabem + chemioterapia (HR=0,56; 95% CI, 0,42-0,74).</p> <p>Pacjenci otrzymujący kombinacje ICI i chemioterapii wykazywali znaczące korzyści w zakresie wydłużenia OS w porównaniu z pacjentami otrzymującymi samą chemioterapię. Niwolumab + chemioterapia (HR=0,62; 95% CI, 0,36-1,07) zapewnił najbardziej znaczącą poprawę OS, przy czym 83% pacjentów osiągnęło dwuletni OS; na</p>	

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
			<p>kolejnym miejscu znalazł się toripalimab + chemioterapia (HR=0,62; 95% CI: 0,38-1,01) i pembrolizumab + chemioterapia (HR=0,72; 95% CI: 0,56-0,93). Co więcej, niwolumab + chemioterapia i toripalimab + chemioterapia zapewniały podobne korzyści (HR=1,12; 95% CI: 0,57-2,19), podczas gdy sama chemioterapia wykazała niższe korzyści w zakresie wydłużenia OS w porównaniu z kombinacjami immunochemioterapii. W podgrupie leczonej okołooperacyjnie, skuteczność kilku schematów pod względem korzyści w zakresie OS była taka sama jak w całej populacji, ale dla porównania, niwolumab + chemioterapia wykazały największą korzyść terapeutyczną w odniesieniu do innych schematów terapeutycznych (HR=0,43; 95% CI: 0,19-0,97).</p> <p><u>Metaanaliza sieci - porównanie odsetka pCR, częstości resekcji R0 i częstości występowania zdarzeń niepożądanych o ≥ 3. stopniu nasilenia:</u></p> <p>W przypadku pCR, ICI w połączeniu z chemioterapią wykazały znaczące korzyści. W porównaniu z samą chemioterapią, toripalimab + chemioterapia (OR=32,89; 95% CI: 7,88-137,32) wykazały najbardziej wyraźną poprawę odsetka pCR, ze wskaźnikiem osiągnięcia pCR wynoszącym 24,8% w grupie eksperymentalnej w porównaniu z tylko 1% w grupie kontrolnej. Na kolejnych miejscach znalazły się tislelizumab + chemioterapia (OR=11,30; 95% CI: 6,08-21,00) i niwolumab + chemioterapia (OR=8,32; 95% CI: 4,89-14,17), przy wskaźnikach pCR przekraczających 20% w obu grupach.</p> <p><u>Pembrolizumab w połączeniu z chemioterapią i kamrelizumab + chemioterapia</u> wykazywały podobne korzyści w zakresie wskaźnika pCR (OR=1,07; 95% CI: 0,28-4,07). W podgrupie leczonej okołooperacyjnie, skuteczność różnych schematów leczenia była zgodna z wykazywaną skutecznością w ogólnej populacji. Jednak w porównaniu z wynikami całej grupy, niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią wykazał wyraźną korzyść terapeutyczną w zakresie wskaźnika pCR (OR=6,98; 95% CI: 3,76-12,94).</p> <p>Okołooperacyjne stosowanie ICI w połączeniu z chemioterapią wykazało znaczną poprawę wskaźnika resekcji</p>	

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
			<p>R0. W porównaniu z chemioterapią, pembrolizumab + chemioterapia (OR=2,15; 95% CI: 1,30-3,56) był bardziej skuteczny, osiągając wskaźnik resekcji R0 na poziomie 92%.</p> <p>Następnie skalsyfikowane względem skuteczności był kamrelizumab + chemioterapia (OR=2,06; 95% CI: 0,48-8,85) i toripalimab + chemioterapia (OR=1,82; 95% CI: 0,69-4,83), osiągając wskaźniki resekcji R0 przekraczające 90%. W podgrupie leczonej okołoperacyjnie klasyfikacja różnych schematów terapeutycznych była zgodna z tym w całej populacji. Jednak w porównaniu z wynikami w populacji ogólnej, poprawa spowodowana leczeniem niwolumabem + chemioterapią po resekcji R0 była stosunkowo niewielka (OR=1,18; 95% CI: 0,39-4,36).</p> <p>Większość kombinacji ICI i chemioterapii doprowadziła do wzrostu liczby zdarzeń niepożądanych. Tylko durwalumab + chemioterapia (OR=1,05; 95% CI: 0,79-1,38) wykazał mniejszą częstość występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z samą chemioterapią, podczas gdy niwolumab + chemioterapia miały porównywalną częstość występowania (OR=1,07; 95% CI: 0,82-1,41). Największą częstość występowania zdarzeń niepożądanych obserwowano w przypadku stosowania kamrelizumab + chemioterapia (OR=3,10; 95% CI: 0,99-9,72), przy czym u 25% pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane 3. lub wyższego stopnia, w porównaniu z 11% w grupie chemioterapii. W podgrupie pacjentów leczonych okołoperacyjnie, w przeciwieństwie do wyników całej grupy, tislelizumab + chemioterapia wykazała większe bezpieczeństwo stosowania w porównaniu do niwolumabu + chemioterapii (OR=0,93; 95% CI: 0,29-2,62).</p> <p>Ranking:</p> <p>Toripalimab w połączeniu z chemioterapią okazał się najbardziej prawdopodobnym kandydatem do zajęcia pierwszego miejsca pod względem EFS ze skumulowanym prawdopodobieństwem 67%. Na kolejnych miejscach uplasowały się kamrelizumab + chemioterapia i pembrolizumab + chemioterapia z prawdopodobieństwem zajęcia drugiego i trzeciego miejsca odpowiednio na poziomie 29% i 39%.</p>	

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
			<p>Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią miał najwyższe prawdopodobieństwo zajęcia pierwszego miejsca wśród wszystkich opcji leczenia pod względem wydłużenia OS, z 58% szansą. Na kolejnych miejscach znalazły się toripalimab + chemioterapia i pembrolizumab + chemioterapia, z prawdopodobieństwem zajęcia drugiego i trzeciego miejsca na poziomie odpowiednio 38% i 60%.</p> <p>W przypadku pCR, toripalimab w połączeniu z chemioterapią miał największą szansę na zajęcie pierwszego miejsca, z prawdopodobieństwem wynoszącym 72%. Na kolejnych miejscach znalazły się tislelizumab + chemioterapia i niwolumab + chemioterapia, z prawdopodobieństwem zajęcia drugiego i trzeciego miejsca na poziomie odpowiednio 37% i 34%.</p> <p>W kontekście resekcji R0, kamrelizumab + chemioterapia miały 34% szans na zajęcie pierwszego miejsca. Na kolejnych miejscach uplasowały się pembrolizumab + chemioterapia i durwalumab + chemioterapia, z prawdopodobieństwem zajęcia drugiego i trzeciego miejsca na poziomie odpowiednio 29% i 23%.</p> <p>W przypadku zdarzeń niepożądanych o ≥ 3. stopniu, prawdopodobieństwo, że durwalumab + chemioterapia znajdzie się na pierwszym miejscu pod względem bezpieczeństwa, wynosi 38%. Kolejną najbardziej prawdopodobną opcją jest chemioterapia, która ma największe prawdopodobieństwo znalezienia się na drugim i trzecim miejscu, odpowiednio 35% i 34%.</p> <p>Wnioski: połączenie sześciu ICI i chemioterapii wykazuje bardziej znaczące korzyści niż sama chemioterapia pod względem EFS, OS, resekcji R0 i pCR. Chociaż w większości ICI występuje nieco większa częstość występowania zdarzeń niepożądanych 3. lub wyższego stopnia w porównaniu z samą chemioterapią, te zdarzenia niepożądane mogą zostać rozwiązane w trakcie leczenia bez wpływu na kolejne operacje i skuteczność, co oznacza, że ryzyko pozostaje możliwe do opanowania. Badanie to sugeruje, że skojarzenie toripalimabu lub niwolumabu z chemioterapią może stanowić</p>	

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
			<p>optymalny schemat leczenia okołoperacyjnego w przypadku NDRP w stadiach od I do III. Wyniki te zapewniają klinicystom i pacjentom bardziej zrozumiałą podstawę do wyboru najlepszego podejścia do leczenia. Jednak długoterminowy wpływ kilku schematów leczenia na OS i EFS pozostaje do zaobserwowania.</p>	

Tab. 16. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR (AMSTAR).

Pytanie	Chen 2024
<p>1. Czy badanie zaprojektowano a priori? Badane zagadnienie oraz kryteria włączenia powinny zostać ustalone przed przystąpieniem do wykonywania przeglądu. <i>Uwaga: odpowiedź twierdząca - należy zaznaczyć, jeżeli w ocenianym przeglądzie znajdują się odniesienia do protokołu, akceptacji etycznej badania lub informacje odnośnie do wstępnie ustalonych/ wcześniej opublikowanych celów badawczych.</i></p>	Tak
<p>2. Czy selekcja badań oraz ekstrakcja danych zostały powielone? Powinno być co najmniej dwóch niezależnych badaczy, a w przypadku niezgodności pomiędzy badaczami powinien być stosowany proces dochodzenia do konsensusu. <i>Uwaga: 2 osoby wybierają badania, 2 osoby wykonują ekstrakcję danych lub jedna osoba kontroluje pracę drugiej osoby.</i></p>	Tak
<p>3. Czy wykonano kompleksowy przegląd dostępnej literatury? Przeszukane powinny zostać co najmniej dwa źródła elektroniczne. Autorzy powinni podać przedział czasu objęty wyszukiwaniem oraz podać dokładnie, jakie bazy zostały przeszukane. Powinny zostać podane słowa kluczowe lub terminy MESH, a tam, gdzie to możliwe, powinna zostać przedstawiona strategia wyszukiwania. Wyszukiwanie powinno zostać uzupełnione o przegląd referencji odnalezionych doniesień, informacje przedstawione w opublikowanych przeglądach, podręcznikach, wyspecjalizowanych rejestrach, bądź w oparciu o opinie ekspertów z danej dziedziny naukowej. <i>Uwaga: jeżeli zostały przeszukane co najmniej 2 źródła danych + zastosowano 1 strategię uzupełniającą należy zaznaczyć odpowiedź twierdzącą (Cochrane register/Central liczą się jako 2 źródła, „szara literatura” liczy się jako uzupełniająca strategia).</i></p>	Tak
<p>4. Czy status publikacji (tzw. szara literatura) był stosowany jako kryterium włączenia? Autorzy powinni podkreślić, że wyszukiwali badań niezależnie od rodzaju ich publikacji. Autorzy powinni również podać, czy wykluczali jakiegokolwiek doniesienia (z przeglądu systematycznego) w oparciu o status publikacji, język itp. <i>Uwaga: jeżeli w przeglądzie jest zaznaczone, że poszukiwano również tzw. „szarej literatury” lub „literatury nieopublikowanej” należy zaznaczyć odpowiedź twierdzącą. Baza danych SIGLE, dysertacje, materiały konferencyjne oraz rejestry badań klinicznych uznawane są za „szarą literaturę”. W przypadku wyszukiwania prowadzonego w źródle zawierającym zarówno „szarą”, jak i wiarygodną literaturę, autorzy powinni sprecyzować, że poszukiwali „szarej”/nieopublikowanej literatury.</i></p>	Tak
<p>5. Czy przedstawiono wykaz badań włączonych oraz wykluczonych? <i>Uwaga: W przypadku badań wykluczonych z przeglądu mogą one zostać przedstawione w postaci referencji. W przypadku automatycznych odnośników, jeżeli link się nie otwiera należy zaznaczyć odpowiedź „nie”.</i></p>	Nie
<p>6. Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu? Dane pochodzące z oryginalnych badań dotyczące uczestników, interwencji oraz wyników zdrowotnych powinny zostać przedstawione w formie zagregowanej (np. tabeli) (przykładowe dane: wiek, płeć, stan choroby, czas trwania choroby lub informacje na temat innych schorzeń).</p>	Tak

Pytanie	Chen 2024
<i>Uwaga: charakterystyka badań nie musi być koniecznie przedstawiona w tabeli, o ile została opisana jak wyżej.</i>	
7. Czy dokonano oceny jakości badań włączonych do przeglądu? <i>Uwaga: może uwzględniać narzędzia oceny jakości lub listę kontrolną (ang. checklist), np. skala oceny Jadad, ocena ryzyka błędu, analiza wrażliwości itp. lub opis elementów jakościowych, z pewnego rodzaju wynikiem dla każdego badania (np. „niski” lub „wysoki”, o ile jasno jest opisane, które badania oceniane są jako „niskiej” lub „wysokiej” jakości; niedopuszczalne jest przedstawienie jednego wyniku/zakresu dla wszystkich badań łącznie).</i>	Tak
8. Czy jakość badań włączonych do przeglądu została odpowiednio wykorzystana przy formułowaniu wniosków? <i>Uwaga: np.: „wyniki należy interpretować ostrożnie ze względu na słabą jakość badań włączonych do przeglądu”, w przypadku zaznaczenia odpowiedzi negatywnej dla pytania nr 7, nie można na niniejsze pytanie zaznaczyć odpowiedzi twierdzącej.</i>	Tak
9. Czy użyto właściwych metod w celu wykonania metaanalizy wyników? W celu sprawdzenia homogeniczności analizowanych wyników autorzy przeglądu powinni wykonać odpowiednie testy (test jednorodności χ^2). W przypadku heterogeniczności, autorzy powinni zastosować model losowy. <i>Uwaga: odpowiedź twierdzącą należy zaznaczyć, jeżeli autorzy wspomnieli lub opisali heterogeniczność badań włączonych do przeglądu, tj. jeżeli wyjaśnili, że nie mogą wykonać metaanalizy ze względu na heterogeniczność badań.</i>	Tak
10. Czy oceniono prawdopodobieństwo tendencyjności publikacyjnej (ang. <i>publication bias</i>)? Ocena błędu publikacji powinna zawierać połączenie pomocy graficznych (np. wykres lejkowy, inne dostępne testy) lub testów statystycznych (np. test regresji Eggera, test Hedgesa-Olkena). <i>Uwaga: w przypadku braku wartości testowych lub wykresu lejkowego należy zaznaczyć odpowiedź negatywną. Wynik twierdzący można zaznaczyć, jeżeli w przeglądzie wspomniano, że nie można było ocenić tendencyjności publikacyjnej, ponieważ do analizy włączono mniej niż 10 badań.</i>	Tak
11. Czy uwzględniono konflikt interesów? Potencjalne źródła wsparcia powinny zostać wyraźnie wskazane zarówno w przeglądzie systematycznym, jak i włączonych badaniach. <i>Uwaga: aby zaznaczyć odpowiedź twierdzącą należy wykazać źródła finansowania lub wsparcia dla systematycznego przeglądu oraz dla każdego z badań włączonych do przeglądu.</i>	Nie
Podsumowanie wyników	9/11

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie można odpowiedzieć, Nie dotyczy; przy czym odpowiedź „Nie można odpowiedzieć” należy wybrać, gdy oceniana pozycja jest istotna, ale nie została opisana przez autorów; natomiast odpowiedź „Nie dotyczy” należy wybrać, gdy oceniana pozycja nie jest istotna, np. gdy metaanaliza nie była możliwa do wykonania lub autorzy nie podjęli próby wykonania metaanalizy.

Interpretacja wyniku: <5 przegląd o niskiej jakości; ≥5 przegląd o umiarkowanej jakości; ≥9 przegląd o wysokiej jakości.

Uwaga 9.

- w opisie modelowania przejść ze stanu bez zdarzeń do stanu miejscowej wznowy, przerzutów odległych i zgonu przedstawiono wykresy obrazujące modelowane EFS i EFS z badania KEYNOTE-671 dla każdego dopasowywanego modelu oraz długoterminowe wykresy projekcyjne. Przy czym nie przedstawiono szczegółowego omówienia procesu wyboru funkcji parametrycznych, w tym wyników oceny wizualnej i walidacji zewnętrznej. Nie przedstawiono omówienia wykorzystanych danych w kontekście EFS i OS raportowanych w badaniu KEYNOTE-671. Brak jest również oceny dopasowania modeli parametrycznych wg kryteriów AIC i BIC.

Odpowiedź:

Opis i kryteria wyboru funkcji parametrycznych dopasowanych do danych pojedynczych pacjentów zostały opisane w Rozdz. 2.7.1.3 analizy ekonomicznej.

Wyboru funkcji parametrycznych dokonano w oparciu o następujące kryteria:

1. Wizualna ocena dopasowania funkcji w porównaniu z krzywą EFS z badania KEYNOTE-671 dla każdego z ramion badania (Ryc. 2 - Ryc. 5).

Prognozy generowane przez różne kombinacje funkcji parametrycznych zostały wizualnie zweryfikowane w porównaniu do zaobserwowanych danych w każdym ramieniu badania, zgodnie z podejściem zastosowanym przez Williams et al. (Williams 2017). W tym celu prognozowane w porównaniu do zaobserwowanych krzywe skumulowanej zapadalności zostały wykreślone dla każdego z trzech indywidualnych przejść, zaczynając od stanu wolnego od zdarzeń. Wynikowe prognozy EFS jako złożonego punktu końcowego zostały również porównane z obserwowaną krzywą EFS Kaplana-Meiera w każdej grupie.

2. Dopasowanie na podstawie wyniku średniego błędu kwadratowego (ang. *mean squared error*) w porównaniu z krzywą EFS z badania KEYNOTE-671.

Kryterium informacyjne Akaike'a (AIC), statystyka dopasowania, powszechnie stosowane w modelach partycjonowanego przeżycia, nie są odpowiednią miarą dopasowania do danych obserwowanych przy modelowaniu rywalizujących ryzyk, jak to ma miejsce w tym przypadku. W związku z tym jako alternatywny test diagnostyczny do oceny dopasowania prognozowanej krzywej EFS w porównaniu z obserwowaną krzywą Kaplana-Meiera w czasie trwania badania w każdej grupie leczenia zostało użyte MSE (wynik średniego błędu kwadratowego). MSE zostało obliczone na podstawie średniej różnicy kwadratowej między prognozowaną a obserwowaną EFS w tygodniowych odstępach czasu w okresie trwania badania, z wagą według liczby pacjentów zagrożonych w każdym tygodniowym odstępku.

3. Walidacja zewnętrzna/ocena wiarygodności ekstrapolacji w kontekście długoterminowych wyników klinicznych (walidację dla chemioterapii neoadjuwantowej przeprowadzono w oparciu o dane kliniczne z rejestru pacjentów z USA z resekcyjnym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadiach II, IIIA lub IIIB (N=221) z bazy SEER-Medicare (2007-2019). Pomimo że nie było dostępnych danych

kliniycznych dla przeprowadzenia oceny walidacji zewnętrznej dla ramienia z pembrolizumabem, prawdopodobieństwo oszacowanej korzyści z tej strategii leczenia oceniono na podstawie wyników krzywych OS z badania KEYNOTE-671.”

Podsumowanie wyboru funkcji parametrycznych opisano w Tab. 17.

Tab. 17. Podsumowanie procesu wyboru rozkładów parametrycznych dla prawdopodobieństw przejść ze stanu bez zdarzeń.

Krok #	Opis kryterium zastosowanego na każdym etapie	Liczba kombinacji rozkładów spełniających kryterium
0	<p><u>Wszystkie kombinacje kandydatów funkcji parametrycznych</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Uwzględnienie łącznie 397 kombinacji, w tym 343 w ramach Podejścia #1 (osobno dopasowane), 27 w ramach Podejścia #2 (wspólnie dopasowane, stałe HR), oraz 27 w ramach Podejścia #3 (wspólnie dopasowane, zmienne w czasie HR) 	397
1	<p><u>Początkowa ocena dopasowania statystycznego na podstawie MSE w celu wyboru przejścia EF→zgon</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ W ramach Podejścia #1, statystyki MSE dla przewidywanego vs. obserwowanego EFS wspierały 49 kombinacji rozkładów, które używały rozkładu log-normalnego dla przejścia EF→zgon. W ramieniu chemioterapii neoadjuwantowej, te 49 kombinacji miało najniższe średnie MSE i najniższe minimalne MSE spośród siedmiu zestawów 49 kombinacji używając różnych rozkładów śmiertelności w ramach Podejścia #1. ▪ W ramach Podejścia #2, statystyki MSE wspierały 9 kombinacji rozkładów używających Gomperta dla EF→zgon, które w obu ramionach miały najniższe średnie MSE i najniższe minimalne MSE spośród trzech zestawów z 9 kombinacji w ramach Podejścia #2. ▪ W ramach Podejścia #3, statystyki MSE również wspierały 9 kombinacji rozkładów używających Gomperta dla EF→zgon. ▪ 672W 	67
2	<p><u>Wizualna ocena dopasowania vs. zaobserwowane krzywe skumulowanej częstości występowania dla przejść EF->LR/P i EF->DM</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wizualna ocena dopasowania zdecydowanie faworyzowała kombinacje rozkładów używających rozkładu ogólnego gamma (w ramach Podejścia #1) lub Gomperta (w ramach Podejść #1, 2, lub 3) dla EF→LR/P i EF→DM ▪ Kombinacje używające log-normalnego lub log-logistycznego (w ramach Podejścia #1) dla EF→LR/P i 	18

	EF→DM również wykazały dobre dopasowanie wizualne przed ognem	
3a	<p><u>Dalsza ocena dopasowania statystycznego na podstawie MSE vs. obserwowane EFS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Statystyki MSE dla przewidywanych vs. obserwowanych EFS były zgodne z wynikami oceny wizualnej, z 17 z 18 pozostałych kombinacji zajmujących miejsce w pierwszych 50% kandydatów kombinacji (spośród 67 kombinacji po Kroku 1) na podstawie dopasowania vs. obserwowane EFS; 1 kombinacja, która nie została sklasyfikowana w pierwszych 50%, została wykluczona Wykluczono 1 dodatkową kombinację w ramach Podejścia #2 z powodu odrzucenia założenia proporcjonalnych hazardów dla EF→zgon, na podstawie formalnych testów statystycznych 	16
3b	<ul style="list-style-type: none"> Z 16 pozostałych kombinacji, dalsze oceny skupiały się na 8 kombinacjach, które były w pierwszej dziesiątce najlepiej dopasowanych (spośród 67 kombinacji po kroku 1) dla obu ramion 	8
4	<p><u>Zewnętrzne walidacje EFS i OS dla ramienia chemioterapii neoadjuwantowej</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zewnętrzne walidacje wszystkich 8 finałowych kombinacji w porównaniu z zewnętrznymi danymi EFS były zachęcające i dostarczyły empirycznego wsparcia dla długoterminowych projekcji EFS w ramieniu chemioterapii neoadjuwantowej Zewnętrzne walidacje w porównaniu z zewnętrznymi danymi OS sugerowały, że przewidywane OS dla chemioterapii neoadjuwantowej była nieznacznie zawyżona o podobną wielkość we wszystkich 8 finałowych kombinacjach rozkładów; dlatego na tym etapie nie dokonano dalszych wykluczeń 	8
5a	<p><u>Kliniczna wiarygodność przewidywanych EFS i OS a korzyści dla neoadjuwantowego pembrolizumabu + chemioterapii / adjuwantowego pembrolizumabu</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Podczas dostępnego okresu próbnego, wszystkie 8 finałowych kombinacji rozkładów dokładnie przewidywało inkrementalną korzyść EFS i OS z neoadjuwantowego pembrolizumabu + chemioterapii / adjuwantowego pembrolizumabu w porównaniu z neoadjuwantową chemioterapią, podczas gdy niedoszacowywały inkrementalnej korzyści OS. Ponieważ wielkość przeszacowania była podobna dla 8 kombinacji, nie dokonano dalszych wykluczeń na tym etapie 	8
5b	<ul style="list-style-type: none"> Podstawowy przypadek został wybrany z tych 8 kombinacji na podstawie rankingu MSE (zajmując 1. miejsce w obu ramionach spośród 67 kombinacji po kroku 1) 	1 <u>Przypadek podstawowy</u>

		<p><u>kombinacja (dla</u> EF→LR/P / EF→DM /</p> <p>EF→zgon, odpowiednio):</p> <p>Gamma uogólniona / Gamma uogólniona / Log-normalny</p> <p>w ramach Podejścia #1</p>
--	--	---

Uwaga 10.

Ponadto do oceny prawdopodobieństw przejść ze stanów LR/P -> DM i LR/P -> zgonu wykorzystano dane z rejestru SEER-Medicare z lat 2007-2019 oraz współczynniki kalibracji zaimplementowane celem uwzględnienia wpływu leczenia okołoperacyjnego na korzyści kliniczne pacjentów w kolejnych nawrotach choroby. Jednocześnie, biorąc pod uwagę rozwój terapii raka płuc i zwiększenie dostępności nowych leków uwzględnione wyniki z bazy SEER-Medicar mogą nie obrazować obecnej sytuacji klinicznej, wpływając na niedoszacowanie efektów zdrowotnych w ramieniu CHEM neoadjuwantowej.

Odpowiedź:

Biorąc pod uwagę rozwój terapii raka płuca w ostatnich latach, uwzględnienie w oszacowaniach prawdopodobieństwa przejść w oparciu o dane z rejestru SEER-Medicare z lat 2007-2019 można uznać za pewne ograniczenie modelu. Biorąc pod uwagę jednak brak takich danych z badania KEYNOTE-671 oraz stosunkowo precyzyjne dane w rejestrze zdecydowano się uwzględnić je w oszacowaniach parametrów rozkładu wykładniczego. Rozkład wykładniczy jest bowiem powszechnie przyjmowany przy szacowaniu prawdopodobieństw przejść z pośrednich stanów zdrowia w modelu Markowa, ponieważ współczynnik hazardu w rozkładzie wykładniczym nie zależy od czasu od wejścia w stan zdrowia i jest zgodny z właściwością braku pamięci modeli Markowa. Warto przy tym zaznaczyć, że rozwój terapii raka płuca w większym stopniu dotyczy immunoterapii, natomiast skuteczność substancji czynnych stosowanych w ramach chemioterapii nie zmieniła się w aż takim stopniu.

Uwaga 11.

Uzupełnienia wymaga również opis modelowania przejść ze stanu przerzutów odległych, w tym np. dane w zakresie procentowego udziału poszczególnych schematów leczenia. Uwzględnione schematy powinny zostać omówione w kontekście obecnej sytuacji refundacyjnej w Polsce.

Odpowiedź

Dla każdego ramienia leczenia w modelu założono, że prawdopodobieństwo przejścia ze stanu przerzutów odległych do zgonu zależy od udziałów poszczególnych schematów leczenia

w pierwszej linii leczenia przerzutów odległych. Udziały poszczególnych schematów oszacowano na podstawie opinii ekspertów klinicznych z Polski i zestawiono w [REDACTED]. Udziały dla drugiej linii leczenia zestawiono w [REDACTED].

Podobnie jak w przypadku przejść rozpoczynających się od stanu LR/P, przejście z DM do zgonu modelowano za pomocą rozkładów wykładniczych i stałych czasowo współczynników HR, ponieważ brak pamięci modeli Markowa uniemożliwia wykorzystanie prawdopodobieństw przejścia zależnych od czasu spędzonego w przejściowym stanie zdrowia. Na podstawie wyników z badań klinicznych dla poszczególnych schematów leczenia oszacowano następnie parametry dla rozkładów wykładniczych (Tab.6 w analizie ekonomicznej).

Uwaga 12.

- Użyteczność stanu bez zdarzeń, miejscowej wznowy oraz przerzutów odległych przyjęta w modelu wynosiła odpowiednio 0,944, 0,918 i 0,888. Jednocześnie, biorąc pod uwagę, że użyteczność w populacji ogólnej Polski w zależności od wieku oszacowana w Golicki 2021 dla przedziału 67-74 lat wynosi 0,86 wartości uwzględnione w modelu wydają się zawyżone. Powyższe wymaga korekty i/lub uzasadnienia.

Dodatkowo bez przedstawienia uzasadnienia założono, że wartość użyteczności jest taka sama niezależnie od przyjmowanego leczenia.

Odpowiedź:

W modelu ekonomicznym do oszacowania użyteczności poszczególnych stanów zdrowia wykorzystano średnie wyniki oceny jakości życia w stanie przed i po progresji, w stanie miejscowej wznowy i przerzutów odległych z badania KEYNOTE-671. W modelu jednak oprócz przypisania użyteczności do wybranego stanu zdrowia zaimplementowany jest również współczynnik zmniejszenia użyteczności z powodu wieku, dostosowujący wartości użyteczności w danym stanie zdrowia do użyteczności populacji generalnej (zastosowano model opisany w Ara 2010).

W modelu ekonomicznym użyteczności są zaimplementowane wg przypisanego stanu zdrowia, a nie w zależności od przyjmowanego leczenia. Przyjmowane leczenie warunkuje zmiany stanu zdrowia, a dopiero to wpływa na czas przebywania w danym stanie zdrowia i przypisaną mu użyteczność wpływając ostatecznie na sumaryczne wyniki QALY. Ponadto w modelu zaimplementowano zmniejszenie użyteczności z powodu występowania zdarzeń niepożądanych, a to również w sposób bezpośredni zależne jest od przyjmowanego leczenia.

[Redacted Section Header]

[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]

Uwaga 13.

- W modelu przyjęto założenie o możliwości wyleczenia wśród pacjentów, którzy osiągnęli długoterminowe przeżycie bez wystąpienia progresji. Przy czym w opisie założeń nie podano jakie ryzyko zgonu przyjęto po uzyskaniu stanu „wyleczenia”. Należy przy tym zauważyć, iż biorąc pod uwagę czynniki ryzyka takie jak np. palenie tytoniu, występowanie chorób serca, przyjęcie tego samego poziomu śmiertelności w populacji „wyleczonych” z rakiem płuca co w populacji ogólnej obarczone jest niepewnością. Powyższe założenie wymaga uzasadnienia i oceny w ramach analizy wrażliwości.

Odpowiedź:

W modelu ekonomicznym założono możliwość wyleczenia pacjenta w sytuacji długoterminowego przeżycia bez wystąpienia progresji. Założono wówczas, że taka subpopulacja będzie miała ryzyko zgonu zgodne z poziomem śmiertelności w populacji ogólnej. Nie odnaleziono bezpośrednich danych klinicznych dotyczących częstości np. chorób serca u byłych palaczy, nie wiadomo również czy byli palacze wyleczeni z raka płuc nadal palą i jak to wpływa na umieralność. Warto również zaznaczyć, że ryzyko zgonu w populacji generalnej Polski jest również pochodną częstości palenia oraz byłego palenia w populacji, a więc uwzględnia ryzyko zgonu z powodu np. palenia czy chorób serca. W publikacji Jankowska 2021 pokazano, że obecne i były palenia dotyczy niemal połowy populacji generalnej (42,6%).

Uwaga 14.

- zgodnie z badaniem KEYNOTE-671 wiek wejścia do modelu przyjęto na poziomie 63,1 lat. Powyższe założenie wymaga weryfikacji i testowania względem średniego wieku pacjentów z resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w Polsce.

Odpowiedź:

W ramach scenariuszy analizy wrażliwości przetestowano wyniki analizy dla wieku wejścia do modelu w zakresie 95%CI (obliczone jako $\pm 1,96 * SE$), tj. dla wartości parametrów 62,51 - 63,69. Wyniki zestawiono w poniższych tabelach. Nie odnaleziono danych opisujących średni wiek pacjentów z resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (takie dane nie są publikowane w ramach statystyk NFZ).

Sc. podstawowy	232 945	106 098	126 847	5,9803	4,8606	2,1196	59 844	nd
Wiek wejścia do modelu: 62,51 lat	232 949	106 099	126 856	5,9566	4,8469	2,1097	60 127	0%
Wiek wejścia do modelu: 63,69 lat	232 647	106 039	126 609	5,8599	4,8093	2,0506	61 743	3%

Sc. podstawowy	412 189	140 406	271 783	5,9803	4,8606	2,1196	128 221	nd
Wiek wejścia do modelu: 62,51 lat	412 192	140 407	271 786	5,9566	4,8469	2,1097	128 826	0%
Wiek wejścia do modelu: 63,69 lat	411 891	140 343	271 548	5,8599	4,8093	2,0506	132 426	3%

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wiek wejścia do modelu: 62,51 lat	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wiek wejścia do modelu: 63,69 lat	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Uwaga 15.

Dodatkowo zwracam się z prośbą o doprecyzowanie opisu założeń w tab. 38 oraz uzupełnienie poprzez dodanie kolumny „źródła”.

Odpowiedź:

Poniżej zaktualizowano tab. 38 z analizy ekonomicznej (Tab. 23). Wszystkie parametry są szczegółowo opisane i doprecyzowane w poszczególnych rozdziałach analizy ekonomicznej.

Tab. 23. Zaktualizowana tab.38 z analizy ekonomicznej.

Parametr		Założenie/Wartość	Źródła
Ustawienia podstawowe			
Dyskontowanie	Koszty	5,0%	Wytyczne AOTMiT (AOTMiT 2016)
	Efekty	3,5%	
Perspektywa		NFZ	
Horyzont analizy		36,9 lat (utożsamiany z horyzontem dożywotnim)	KEYNOTE-671
Długość cyklu w modelu		1 tydzień	Założenie
Populacja			
Wiek początkowy (lata), średnia		63,1 lat	KEYNOTE-671
Odsetek kobiet (%)		29,4%	
Udział raka płaskonabłonkowego (%)		43,2%	
Udział raka niepłaskonabłonkowego (%)		56,8%	
BSA (m ²), średnia		1,9	
BSA (m ²), błąd standardowy		0,01	
Masa ciała (kg), średnia		73,7	
Masa ciała (kg), błąd standardowy		0,6	
GFR (ml/min/1,73m ²)		75,0	
Parametry kliniczne			
Przejście ze stanu bez zdarzeń do stanu lokalnej wznowy		Rozkład uogólniony gamma	Ekstrapolacja do danych EFS z badania KEYNOTE-671
Przejście ze stanu bez zdarzeń do stanu przerzutów odległych		Rozkład uogólniony gamma	
Przejście ze stanu bez zdarzeń do zgonu		Rozkład log-normalny	
Przejście ze stanu lokalnej wznowy do stanu przerzutów odległych		Rozkład wykładniczy + kalibracja	Dopasowanie parametrów rozkładu wykładniczego na podstawie danych z rejestru SEER-Medicare
Przejście ze stanu lokalnej wznowy do zgonu		Rozkład wykładniczy + kalibracja	

Parametr	Założenie/Wartość	Źródła
Przejście ze stanu przerzutów odległych do zgonu	Rozkład wykładniczy + kalibracja	Dopasowanie parametrów rozkładów wykładniczych w zależności od schematu leczenia (tab. 6 w AE)
Ryzyko zgonu	Tablice trwania życia	GUS 2023
Zdarzenia niepożądane	KEYNOTE-671 (Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.)	KEYNOTE-671
Parametry kosztowe		
Cena hurtowa brutto leku Keytruda® (za opak.)	Z RSS	██████████
	Bez RSS	14 927,60 zł
Koszty chemioterapii neoadjuwantowej	Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.	DGL 2024
Koszty podania pembrolizumabu z chemioterapią neoadjuwantową	Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.	Zarządzenie nr 49/2024/DGL ujedn.
Koszty podania samej chemioterapii neoadjuwantowej	Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.	Zarządzenie 35/2024/DGL ujedn.
Koszty operacji	Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.	JGP 2022
Koszty radioterapii	Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.	Zarządzenie nr 35/2024/DGL ujedn.
Koszty monitorowania leczenia w PL	Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.	Zarządzenie 49/2024/DGL ujedn.
Koszty monitorowania leczenia chemioterapią	Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.	Zarządzeniem 35/2024/DGL ujedn.
Podsumowanie kosztów monitorowania przed progresją	Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.	Na podstawie powyższych
Podsumowanie kosztów monitorowania po progresji	Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.	Na podstawie powyższych
Podsumowanie kosztów leczenia w stanie miejscowej wznowy	Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.	Powyższe i opinie ekspertów
Podsumowanie kosztów leczenia w stanie przerzutów odległych	Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.	Uchwały Rady NFZ za IV kwartał 2023; DGL 2023 DGL 2024 Dane Wnioskodawcy
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.	JGP 2022
Koszty opieki terminalnej	Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.	Hospicjum 2020, Zarządzenie 54/2024/DSOZ ujedn.
Użyteczności		

Parametr	Założenie/Wartość	Źródła
Stan bez zdarzeń		KEYNOTE-671
Stan miejscowej wznowy		
Stan przerzutów odległych (pierwsza linia)		
Stan przerzutów odległych (druga linia), rak płaskonabłonkowy		KEYNOTE-189 i KEYNOTE-407
Stan przerzutów odległych (druga linia), rak niepłaskonabłonkowy		
Zmniejszenie użyteczności wynikające z wieku	Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.	Ara 2010
Zmniejszenie użyteczności wynikające z wystąpienia zdarzeń niepożądanych	Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.	KEYNOTE-671

Uwaga 16.

Analiza wrażliwości nie zawiera uzasadnienia zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1 (§ 5 ust. 9 pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienia: W przypadku określenia udziałów poszczególnych schematów leczenia stosowanych w pierwszej oraz drugiej linii leczenia przerzutowego NDRP wykorzystano dane uzyskane od dwóch ekspertów. Nie testowano wpływu przyjęcia alternatywnych udziałów na wyniki analizy.

Ponadto, biorąc pod uwagę szybki rozwój ścieżek terapeutycznych raka płuc, AW należy uzupełnić o scenariusz uwzględniający przerwanie leczenia PEM (np. po udanym zabiegu resekcji) uwzględniając przy tym brak naliczania kosztów i o odpowiedni wynik w zakresie efektywności klinicznej.

Jednocześnie analizę wrażliwości należy uzupełnić o uzasadnienie i opis zakresów zmienności testowanych parametrów/scenariuszy.

Odpowiedź:

Ad. Udziałów: Wobec braku dostępnych danych (NFZ nie publikuje takich danych) o udziałach poszczególnych schematów leczenia w pierwszej i drugiej linii leczenia przerzutowego NDRP zdecydowano się przeprowadzić ankietę wśród ekspertów klinicznych.

█ Nie odnaleziono alternatywnych udziałów schematów leczenia, które można by przetestować w analizie wrażliwości.

Ad. Przerwanie leczenia pembrolizumabem po resekcji: Badanie KEYNOTE 671 dostarcza dowodów na zasadność kontynuacji monoterapii pembrolizumabem po resekcji - analiza eksploracyjna przeżycia wolnego od zdarzenia (EFS) i przeżycia całkowitego (OS) wykazała przewagę u chorych, którzy otrzymali fazę uzupełniającą terapii pembrolizumabem w porównaniu z chorymi, którzy tej terapii nie otrzymali - patrz rycina 3 poniżej. Dodatkowo

to właśnie kontynuacja terapii pembrolizumabem po zabiegu zmniejsza ryzyko ewentualnego nawrotu choroby oraz wpływa na wydłużenia przeżycia całkowitego. Proponowany sposób nieuwzględnienia kosztów leczenia pooperacyjnego pembrolizumabem przy dostępnych i zaimplementowanych wynikach klinicznych z badania KEYNOTE-671 (gdzie wyniki pochodzą w zdecydowanej większości od chorych kontynuujących terapię pooperacyjną) byłby nieuzasadniony, niekonserwatywny, niezgodny z badaniem i wskazaniem zarejestrowanym oraz niezgodny z wytycznymi klinicznymi. Biorąc pod uwagę powyższe wnioskodawca nie jest uprawniony do przeprowadzenia wariantu analizy wrażliwości dot. przerwania leczenia po zabiegu resekcji.

Ad. Opis zakresów zmienności W poniższej tabeli przygotowano uzasadnienia i zakres zmienności testowanych parametrów w analizie wrażliwości.

Tab. 24. Zestawienie wariantów i scenariuszy analizy wrażliwości.

Parametr	Wartość podstawowa	Wartość niższa	Wartość wyższa	Uzasadnienie
Dyskontowanie				
Roczny współczynnik dyskontowania: 0,0% - 6,0%	5,0%	0,0%	6,0%	Testowanie wpływu zmienności współczynnika dyskontowania
Skuteczność				
Rozkład wykładniczy dla przejścia LR→DM (95% CI)	-	-	-	Testowanie parametrów rozkładu wykładniczego w zakresie przedziału ufności wartości podstawowej
Rozkład wykładniczy dla przejścia LR→Zgon (95% CI)	-	-	-	
Rozkład wykładniczy dla OS i PFS w NDRP (95% CI)	-	-	-	
Koszty nabycia i podania leków				
Koszt hospitalizacji związanej z podaniem leku w ramach PL +/- 20%	-	-	-	Testowanie wartości kosztu hospitalizacji w zakresie +/- 20% wartości
Średnia masa ciała pacjenta (95% CI)	73,70	72,52	74,88	Testowanie zakresu przedziału ufności dla wartości średnich masy ciała i BSA
Średnia wartość powierzchni ciała pacjenta (95% CI)	1,90	1,88	1,92	
Koszty monitorowania leczenia i opieki paliatywnej				
Koszt operacji i radioterapii w stanie przed progresją +/- 20%	27 716	22 172	33 259	Testowanie alternatywnych wartości kosztów terapii w zakresie +/- 20% wartości kosztu
Koszty monitorowania w stanie przed progresją (tygodniowe, 0-2 lata) +/- 20%	75,26	20,20	90,31	

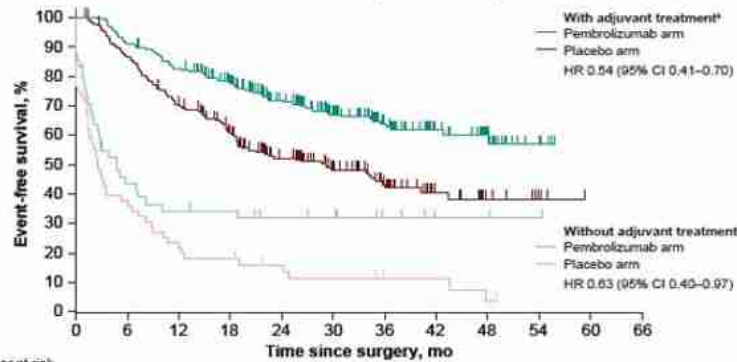
Koszty monitorowania w stanie przed progresją (tygodniowe, lata 2 - 5 +/- 20%	75,26	60,21	90,31	
Koszty monitorowania w stanie przed progresją (tygodniowe, lata 5+ +/- 20%	75,26	60,21	90,31	
Koszty chemioterapii, operacji ratunkowej i radioterapii przy wejściu do stanu LR +/- 20%	-	-	-	
Koszty monitorowania w stanie miejscowego nawrotu (tygodniowe) +/- 20%	56,12	44,90	67,34	
Koszty monitorowania w pierwszej linii przerzutów odległych (tygodniowo) +/- 20%	56,12	44,90	67,34	
Koszty monitorowania w pierwszej linii przerzutów odległych (tygodniowo) +/- 20%	56,12	44,90	67,34	
Koszty opieki terminalnej +/- 20%	6 364	5 091	7 637	
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
Koszty zdarzeń niepożądanych +/- 20%	-	-	-	Testowanie alternatywnych wartości kosztów terapii w zakresie +/- 20% wartości kosztu
Użyteczności				
Użyteczności w stanie przed progresją (95% CI)	■	■	■	Testowanie zakresu przedziału ufności dla wyników użyteczności uzyskanych na podstawie badań KEYNOTE (671, 189, 407).
Użyteczności w stanie miejscowej wznowy (95% CI)	■	■	■	
Użyteczności w pierwszej linii przerzutów odległych (95% CI)	■	■	■	
Użyteczności w drugiej linii przerzutów odległych (95% CI)	■	■	■	
Zmniejszenie użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych (95% CI)	■	■	■	
Scenariusze w scenariuszowej analizie wrażliwości				
Horyzont analizy				
Długość horyzontu analizy: 20 lat				

Długość horyzontu analizy: 30 lat	Testowanie wpływu skrócenia horyzontu analizy
Dyskontowanie	
Współczynnik dyskontowania (koszty i efekty zdrowotne): 0%	Zgodnie z wymaganiami wytycznych AOTMiT
Skuteczność	
Przejsie ze stanu bez progresji: Gompertza / uogólniony gamma / Log-normalny (dopasowane oddzielnie)	Testowanie alternatywnych rozkładów dopasowania, alternatywnych założeń dot. wyleczenia, zanikania efektu leczenia, implementacji współczynników kalibracji
Przejsie ze stanu bez progresji: Log-normalny / uogólniony gamma / Log-normalny (dopasowane oddzielnie)	
Przejsie ze stanu bez progresji: uogólniony gamma / Log-normalny / Log-normalny (dopasowane oddzielnie)	
Przejsie ze stanu bez progresji: uogólniony gamma / Gompertza / Log-normalny (dopasowane oddzielnie)	
Przejsie ze stanu bez progresji: uogólniony gamma / Log-logistyczny / Log-normalny (dopasowane oddzielnie)	
Przejsie ze stanu bez progresji: Gompertza / Log-normalny / Log-normalny (dopasowane oddzielnie)	
Przejsie ze stanu bez progresji: Log-normalny / Gompertza / Log-normalny (dopasowane oddzielnie)	
Przejsie ze stanu bez progresji: uogólniony gamma / uogólniony gamma (dopasowane oddzielnie)	
Brak zastosowania założenia o możliwości wyleczenia pacjentów	
Zastosowanie metody zanikania efektu leczenia przy przejściu ze stanu przed progresją	
Brak zastosowanie metody zanikania efektu leczenia przy przejściu ze stanu miejscowej wznowy	
Brak zastosowanie metody zanikania efektu leczenia przy przejściu ze stanu przerzutów odległych	
Przejścia ze stanów LR/P→DM i LR/P→zgon na podstawie danych z rzeczywistej praktyki klinicznej (<i>real-word database</i>)	
Przejścia ze stanu LR/P→zgon na podstawie kalibracji w celu zoptymalizowania dopasowania do danych OS z KEYNOTE-671	
Przejścia ze stanu LR/P→DM i LR/P→zgon na podstawie kalibracji w celu zoptymalizowania dopasowania do danych OS z KEYNOTE-671	
Przejścia ze stanu LR/P→DM, LR/P→zgon, i DM→zgon na podstawie kalibracji w celu zoptymalizowania dopasowania do danych OS z KEYNOTE-671	
Zastosowanie współczynnika dopasowania do przejścia DM→zgon na podstawie badania kohortowego SEER-Medicare	
Kolejne linie leczenia	
Założenie o takim samym rodzaju leczenia w pierwszej i drugiej linii dla interwencji i komparatora	Testowanie alternatywnego wariantu z udziałami schematów leczenia
Koszty leków	
Brak założenia o dzieleniu fiolek	Alternatywne założenie

Użyteczności	
Użyteczności na podstawie wyników z badania KEYNOTE-671 i KEYNOTE-189/407	Alternatywne założenia
Wszystkie użyteczności oparte na wynikach badania KEYNOTE-671	
Brak zastosowania zmniejszenia użyteczności	

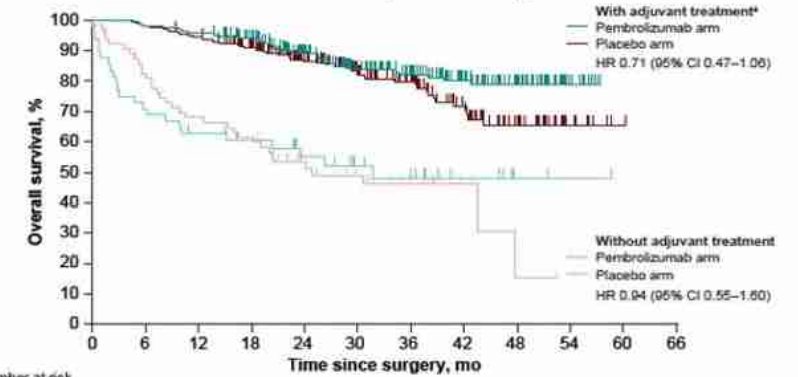
Ryc. 3 Analiza eksploracyjna przeżycia wolnego od zdarzenia (EFS) i przeżycia całkowitego (OS) u chorych, którzy otrzymali / nie otrzymali fazę uzupełniająca terapii pembrolizumabem w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym wczesnym rakiem płuca (KEYNOTE-671 poster 2024).

A) EFS in patients who received or did not receive adjuvant therapy



		Number at risk (number censored)													
		0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66		
With adjuvant treatment	Pembrolizumab arm	276 (0)	250 (1)	225 (3)	191 (24)	139 (63)	99 (95)	64 (126)	38 (150)	24 (163)	4 (182)	0 (186)	0 (186)		
	Placebo arm	253 (0)	216 (3)	173 (5)	136 (21)	91 (48)	64 (69)	39 (89)	18 (108)	8 (117)	3 (122)	0 (125)	0 (125)		
Without adjuvant treatment	Pembrolizumab arm	49 (0)	15 (1)	15 (4)	14 (5)	11 (7)	10 (8)	5 (13)	2 (16)	2 (16)	1 (17)	0 (18)	0 (18)		
	Placebo arm	64 (0)	21 (5)	13 (5)	10 (6)	7 (7)	5 (7)	3 (6)	3 (6)	1 (6)	1 (7)	0 (10)	0 (10)		

B) OS in patients who received or did not receive adjuvant therapy



		Number at risk (number censored)													
		0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66		
With adjuvant treatment	Pembrolizumab arm	276 (0)	271 (0)	265 (0)	245 (14)	183 (64)	139 (98)	102 (133)	71 (162)	45 (187)	10 (222)	0 (232)	0 (232)		
	Placebo arm	253 (0)	248 (0)	238 (1)	212 (18)	158 (63)	112 (102)	85 (126)	52 (152)	26 (174)	8 (192)	1 (199)	0 (200)		
Without adjuvant treatment	Pembrolizumab arm	49 (0)	34 (1)	28 (2)	25 (5)	19 (9)	14 (13)	12 (14)	6 (20)	2 (24)	1 (25)	0 (26)	0 (26)		
	Placebo arm	64 (0)	31 (5)	23 (5)	20 (6)	14 (11)	11 (15)	11 (21)	4 (22)	1 (23)	0 (30)	0 (30)	0 (30)		

Uwaga 17.

Analiza ekonomiczna nie zawiera wyjaśnienia, czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy (§ 5 ust. 6 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: *Nie przedstawiono uzasadnienia odnośnie art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.*

Odpowiedź:

W rozdziale 2.1 „Strategia i technika analityczna” przedstawiono najważniejsze wyniki z badania KEYNOTE-671 wykazujące istotną statystycznie skuteczność leczenia okołooperacyjnego pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią w zakresie m.in. zmniejszenia ryzyka zgonu, zmniejszeniem ryzyka wystąpienia zdarzenia oraz w zakresie całkowitej odpowiedzi patomorfologicznej. Wykazano tym samym, że wobec przedstawionych bezpośrednich dowodów klinicznych wskazujących na wyższość wnioskowanej interwencji względem komparatora nie zachodzą okoliczności w zakresie art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Uwaga 8.

Analiza nie zawiera minimalnego i maksymalnego wariantu oszacowania, o którym mowa w pkt 6 (§ 6 ust. 1 pkt 7 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: *Wariant minimalny oszacowania uwzględnia liczebność populacji chorych na raka płuca wg danych KRN w roku 2019 oraz zakłada, że liczba zachorowań będzie stała w I i II roku analizy. Takie podejście wydaje się być nieuzasadnione, szczególnie biorąc pod uwagę wskazaną przez wnioskodawcę najnowszą prognozę, według której liczba nowych przypadków raka płuca będzie rosła (Wojciechowska 2023).*

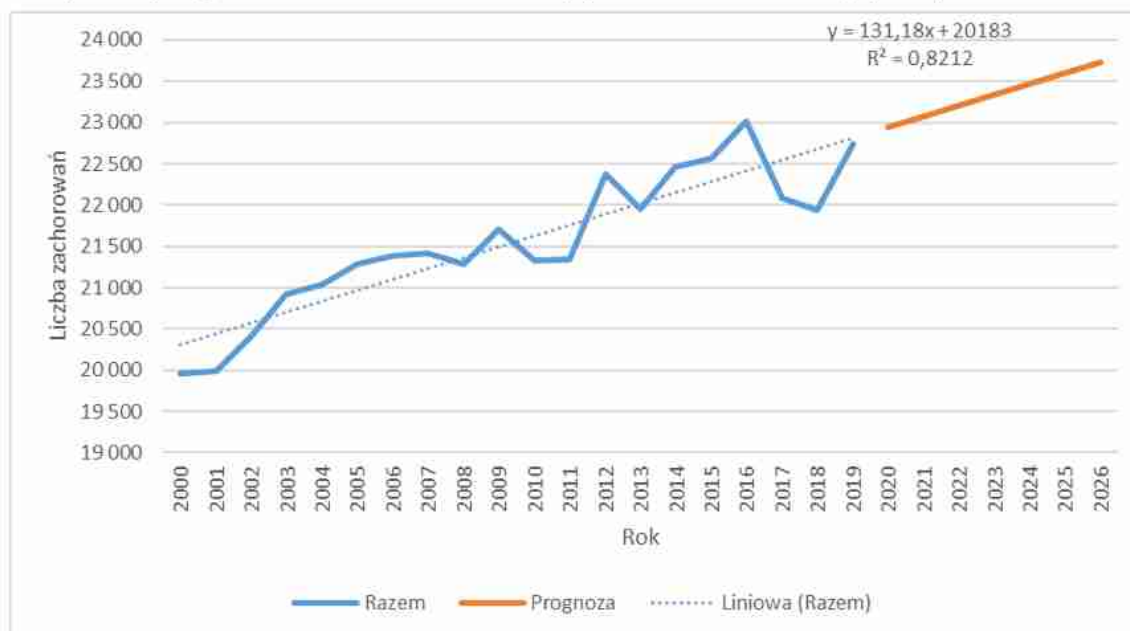
Odpowiedź:

W scenariuszu podstawowym analizy wpływu na budżet oszacowania wielkości populacji docelowej zostały przygotowane w oparciu o dane pochodzące z Krajowego Rejestru Nowotworów. Chociaż KRN dostarcza dane za lata 2020 - 2022, nie zostały one uwzględnione w prognozie z powodu ogłoszenia stanu epidemicznego w Polsce w 2020 roku.

Na podstawie danych empirycznych z lat 2000 - 2019 określono liniowy trend (dopasowanie modelu, $R^2 = 0,82$), który posłużył do prognozowania liczby pacjentów na lata 2020 - 2026.


 (Ryc. 4).

Ryc. 4. Zachorowalność na raka płuc w Polsce w latach 2000 - 2019 (według danych KRN) oraz prognoza na lata 2020 - 2026 (opracowanie własne) (KRN).



Dane KRN dostępne od 2020 roku wskazują na spadek zachorowalności na raka płuca w Polsce w porównaniu do poprzednich lat. W 2020 roku raportowano 19 102 przypadki raka płuca. W 2021 i 2022 roku liczba przypadków raka płuca nieznacznie wzrosła w porównaniu do 2020 roku, jednak wartości te nie osiągnęły poziomu raportowanego przed 2020 rokiem. W 2021 roku odnotowano 20 729 przypadków raka płuca. Dane pochodzące z 2022 roku wskazują na dalszy spadek zachorowalności - raportowano 20 726 przypadki.

Prognoza oparta na liniowym trendzie wyznaczonym z danych KRN z lat 2000 - 2022 wskazuje, że [REDAKTOWANE]

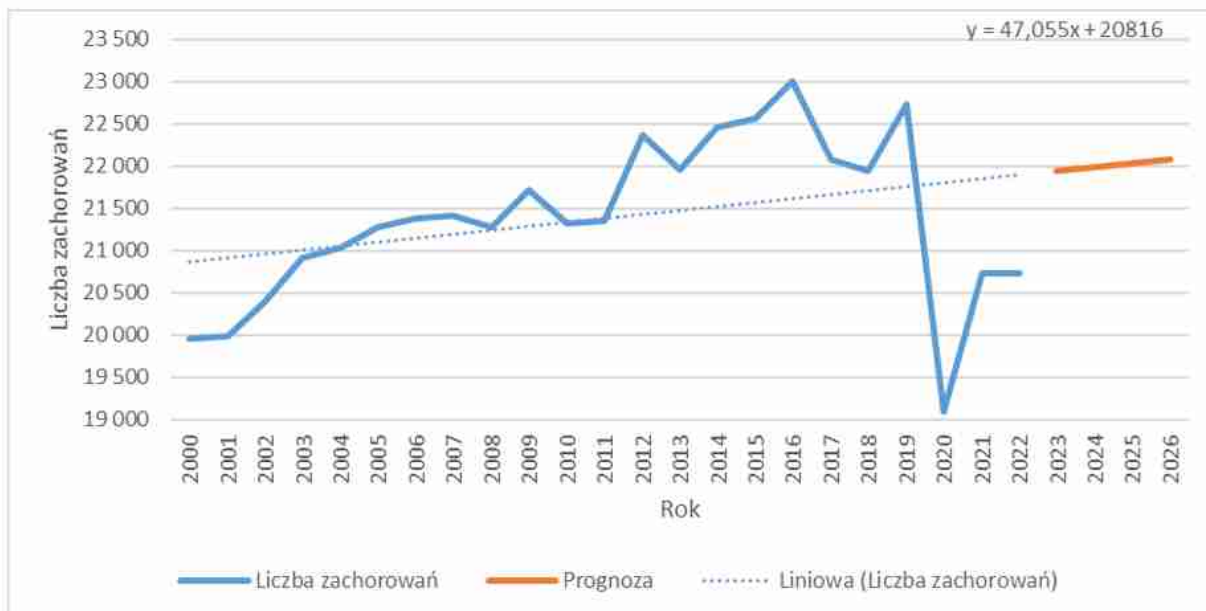
[REDAKTOWANE] (Ryc. 5). Oszacowane wartości są niższe niż wartości przyjęte zarówno w scenariuszu podstawowym, jak i minimalnym analizy wpływu na budżet.

[REDAKTOWANE]. Biorąc pod uwagę najnowsze dane KRN wskazujące na spadek liczby zachorowań na raka płuca, w scenariuszu minimalnym nie prognozowano wzrostu zachorowań. Ponadto dane KRN wskazują, że najwięcej przypadków raka płuca w Polsce odnotowano w 2016 roku. Wartość ta wynosiła 23 013 i była największą wartością raportowaną na przestrzeni lat 2000 - 2022. W kolejnych latach liczba zachorowań na raka płuca nie przekroczyła wartości wskazanej w 2016 roku.

Wspomniana w analizie wpływu na budżet publikacja Wojciechowska 2023 bazuje na danych KRN pochodzących sprzed okresu pandemii. Jak wskazano w publikacji, prognozę zachorowalności na raka płuca w Polsce na lata 2020 i 2022, przeprowadzono na podstawie trendu odnotowanego z danych pochodzących z lat 2010 - 2019. Należy zachować ostrożność

w interpretacji przedstawionej prognozy ze względu na fakt, że najnowsze dane opublikowane przez KRN wskazują na spadek zachorowalności na raka płuca. Dane pochodzące z 2022 roku (20 726 przypadków) wskazują na ok. 2 000 mniej odnotowanych przypadków raka płuca w porównaniu do 2019 roku (22 739 przypadków).

Ryc. 5. Zachorowalność na raka płuc w Polsce w latach 2000 - 2022 (według danych KRN) oraz prognoza na lata 2023 - 2026 (opracowanie własne) (KRN).



Uwaga 9.

Analiza nie zawiera oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane (§ 6 ust. 3 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W celu oszacowania liczebności populacji, u której wnioskowane leczenie mogłoby zostać zastosowane, wnioskodawca stosuje szereg zawężeń, jednak nie testuje żadnych z uwzględnionych założeń. W opinii analityków testowania wymagają np. odsetki udziału NDRP, odsetki pacjentów kwalifikujących się do operacji wskazane przez ekspertów (uwzględniono jedynie średnią, nie przetestowano zakresów, jakie wskazali eksperci), częstość testowania w kierunku mutacji EGFR, ALK, ROS1 (szczególnie biorąc pod uwagę fakt wprowadzenia do refundacji niwolumabu, którego zastosowanie wymaga przeprowadzenia testowania genetycznego), odsetki występowania mutacji EGFR, odsetki pacjentów ze stopniem sprawności ECOG 0-1 (przedstawiono niepełne uzasadnienie dla przyjętych odsetków).

Ponadto w ramach analizy wrażliwości testowano alternatywny horyzont czasowy (5-letni), w którym przyjęto stały, określony przez wnioskodawcę, udział produktu Keytruda w rynku.

Nie testowano założenia (w ramach horyzontu 2- i 5-letniego) o wzroście udziału w rynku w kolejnych latach.

Odpowiedź:

Założenia służące do oszacowania wielkości populacji docelowej przyjęto na podstawie najbardziej aktualnych danych dla Polski, a w przypadku ich braku, założenia oparto na opinii wysoce doświadczonych ekspertów klinicznych (torakochirurg i onkolog).

Udział pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca został ustalony na poziomie 83% na podstawie danych dla Polski, zawartych w opracowaniu Krajowego Rejestru Nowotworów "Raport dotyczący stopni zaawansowania, leczenia oraz przeżyć chorych na raka płuca zgłoszonych do KRN w latach 2014-2016. Wersja 2" (KRN 2019). Aby zaadresować niepewność powyższego założenia, w scenariuszu maksymalnym testowano scenariusz, w którym odsetek pacjentów z NDRP wynosi 85% (ACS, Szczeklik 2023).

Dane dotyczące odsetka pacjentów kwalifikujących się do przeprowadzenia operacji przyjęto za opinią wysoce doświadczonych ekspertów klinicznych - torakochirurga i onkologa. W oszacowaniach uwzględniono średnią z wartości wskazanych przez obu ekspertów (Tab. 25). Na podstawie tak przyjętych założeń, wielkość populacji docelowej została określona na [REDACTED]. W obliczeniach nie testowano wartości wskazanych przez pojedynczego eksperta ze względu zaniechany wpływ na ostateczną wielkość populacji docelowej.

Przyjmując wartości wskazane przez [REDACTED], oszacowana wielkość populacji docelowej wynosiła [REDACTED]. Wielkość populacji docelowej była większa o 1 w porównaniu do wielkości oszacowanej na podstawie wartości średnich. Przyjmując odsetki pacjentów kwalifikujących się do przeprowadzenia operacji, które zostały wskazane przez [REDACTED], wielkość populacji docelowej wynosiła [REDACTED]. Tak oszacowana wielkość populacji docelowej była mniejsza o 1 w porównaniu do wielkości oszacowanej na podstawie wartości średnich.

Tab. 25. Odsetek pacjentów w poszczególnych stopniach zaawansowania raka płuca, kwalifikujący się do przeprowadzenia operacji (dane Wnioskodawcy).

Stopień zaawansowania	Odsetek pacjentów kwalifikujących się do przeprowadzenia operacji		
	[REDACTED]	[REDACTED]	Średnia
II	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
IIIA	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
IIIB	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Częstość testowania w kierunku mutacji *EGFR*, *ALK* i *ROS1* nie została przetestowana ze względu na fakt, że nie odnaleziono aktualnych polskich danych wskazujących na wartości skrajnie różne w porównaniu do przyjętych w analizie. Dane opublikowane w 2023 roku w raporcie „Diagnostyka molekularna w leczeniu nowotworów” wskazują, że w 2021 roku, spośród 21 681 przypadków zachorowań na raka płuca, badania molekularne wykonano u

6 708 chorych (30,9%) (Raport Diagnostyka 2023). Opublikowany w 2024 roku raport systemowy przygotowany przez firmę IQVIA „Bariery w dostępie do leczenia innowacyjnego w wybranych chorobach nowotworowych” wskazuje, że w 2019 roku, jedynie u co najwyżej 27% nowo rozpoznanych pacjentów z rakiem płuca przeprowadzono badania genetyczne przed rozpoczęciem leczenia (IQVIA 2024). Wartość ta jest zbliżona do wartości przyjętej w scenariuszu podstawowym.

Odsetki pacjentów ze stopniem sprawności ECOG 0 - 1 przyjęto za danymi pochodzącymi z Polski, które zostały opisane w publikacji Mojsak 2023. Przytoczone badanie obejmowało pacjentów przyjętych do II Kliniki Chorób Płuc Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z rozpoznaniem guza płuca (ICD-10: D38) w czasie 12 miesięcy przed epidemią COVID-19 i 12 miesięcy po wybuchu epidemii. Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, w którym przeprowadzono badanie, jest największym i najbardziej zaawansowanym operatorem opieki zdrowotnej w północno-wschodniej Polsce, z ponad 50 000 hospitalizacjami i 200 000 wizytami ambulatoryjnymi rocznie. Ponadto uzasadnienie przyjętych założeń poparto danymi zaprezentowanymi w dokumencie opublikowanym na stronie *European Medicines Agency* (EMA), dotyczącym badania KEYNOTE-671 (EPAR Assessment report 2024).

W analizie wpływu na budżet przyjęto założenia dotyczące udziału pembrolizumabu w rynku zgodnie z propozycją Wnioskodawcy, w oparciu o doświadczenia z terapią pembrolizumabem stosowaną w przerzutowym raku płuca. Nie testowano potencjalnego wzrostu udziału pembrolizumabu w rynku ze względu na brak odpowiednich danych, które mogłyby umożliwić wiarygodne modelowanie takich zmian.

Od lipca 2024 roku, w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” wprowadzono finansowanie terapii niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią dla pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca kwalifikujących się do radykalnej resekcji chirurgicznej. Wprowadzenie niwolumabu w nowym wskazaniu wpłynie na strukturę rynku leków stosowanych w programie lekowym B.6, w tym na udział pembrolizumabu. Obecnie prognozowanie tych zmian jest obciążone znaczną niepewnością ze względu na brak danych dotyczących liczby pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią w ramach PL B.6.

Warto również uwzględnić, że trwają procedury rejestracyjne nowych terapii, które mogą być stosowane we wnioskowanym wskazaniu. Potencjalna refundacja tych substancji może dodatkowo wpłynąć na udział pembrolizumabu w rynku (tj. zmniejszyć go) - badanie CheckMate-77T (okotooperacyjne leczenie niwolumabem) oraz badanie AEGEAN (okotooperacyjne leczenie durwalumabem).

W związku z powyższymi ograniczeniami w analizie wpływu na budżet przyjęto [REDAKTOWANE], co pozwala zminimalizować ryzyko wynikające z braku pełnych danych i trudności w precyzyjnym prognozowaniu zmian.

Uwaga 10.

Analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W analizie ekonomicznej oraz w analizie wpływu na budżet wykorzystano dane pochodzące od dwóch ekspertów klinicznych. Nie przedstawiono pełnych treści wykorzystanych opinii oraz nie podano terminu ich przygotowania.

Odpowiedź:

W ramach analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet wykorzystano dane pochodzące od dwóch ekspertów klinicznych:

[REDACTED]

Ankieta została przygotowana w dniu 25 kwietnia 2024 roku. Dane zostały zebrane w sposób elektroniczny w dniach 27 kwietnia br. ([REDACTED]) i 29 kwietnia br. ([REDACTED]). Odpowiedzi ekspertów umieszczono w przygotowanych analizach farmakoekonomicznych.

Uwaga dodatkowa

Zgodnie z wnioskowanymi zapisami Programu Lekowego B.6, umożliwiającymi stosowanie pembrolizumabu (Keytruda®) w dawkowaniu zarówno 200 mg co 3 tygodnie, jak i 400 mg co 6 tygodni, w ramach analizy ekonomicznej przetestowano dwa dodatkowe scenariusze analizy wrażliwości: jeden, w którym wszyscy pacjenci stosowaliby pembrolizumab w dawce 400 mg co 6 tygodni i drugi, w którym udział dawkowania jest równo rozłożony w populacji (po 50% każdy). Wyniki dla tych scenariuszy przedstawiono w Tab. 26 i Tab. 27.

W ramach analizy wpływu na budżet testowano scenariusz zakładający równy udział poszczególnych schematów (po 50% każdy). Wyniki przeprowadzonej analizy przedstawiono w Tab. 29 - Tab. 34.

Sc. podstawowy	[REDACTED]			[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
Sc. podstawowy	232 945	106 098	126 847	6,98	4,86	2,12	59 844	nd
Dawkowanie pembrolizumabu: wszyscy pacjenci 400 mg co 6 tygodni	241 697	106 098	135 599	6,98	4,86	2,12	63 972	7%
Dawkowanie pembrolizumabu: udziały dawkowania po 50%	236 318	106 098	130 221	6,98	4,86	2,12	61 435	3%

Sc. podstawowy	[REDACTED]			[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
Sc. podstawowy	412 189	140 406	271 783	6,98	4,86	2,12	128 221	nd
Dawkowanie pembrolizumabu: wszyscy pacjenci 400 mg co 6 tygodni	432 993	140 406	292 587	6,98	4,86	2,12	138 036	8%
Dawkowanie pembrolizumabu: udziały dawkowania po 50%	421 588	140 406	281 182	6,98	4,86	2,12	132 655	3%

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Dawkowanie pembrolizumabu: wszyscy pacjenci 400 mg co 6 tygodni	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Dawkowanie pembrolizumabu: udziały dawkowania po 50%	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Chemioterapia neoadjuwantowa

Tab. 30. Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz najbardziej prawdopodobny (wariant bez RSS).

Parametr	Sc. istniejący		Sc. nowy		Analiza inkrementalna	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty leków i koszty podania						
Leczenie okołoperacyjne pembrolizumabem						
W tym koszty pembrolizumabu						
Chemioterapia neoadjuwantowa						
Koszty operacji i radioterapii						
Leczenie okołoperacyjne pembrolizumabem						
Chemioterapia neoadjuwantowa						
Koszty leczenia przerzutów miejscowych						
Leczenie okołoperacyjne pembrolizumabem						
Chemioterapia neoadjuwantowa						
Koszty leczenia przerzutów odległych						
Leczenie okołoperacyjne pembrolizumabem						
Chemioterapia neoadjuwantowa						
Koszty monitorowania						
Leczenie okołoperacyjne pembrolizumabem						
Chemioterapia neoadjuwantowa						
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych						
Leczenie okołoperacyjne pembrolizumabem						
Chemioterapia neoadjuwantowa						
Koszty całkowite						

Leczenie okołoperacyjne pembrolizumabem						
Chemioterapia neoadjuwantowa						

Tab. 31. Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz minimalny (wariant z RSS).

Parametr	Sc. istniejący		Sc. nowy		Analiza inkrementalna	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty leków i koszty podania						
Leczenie okołoperacyjne pembrolizumabem						
W tym koszty pembrolizumabu						
Chemioterapia neoadjuwantowa						
Koszty operacji i radioterapii						
Leczenie okołoperacyjne pembrolizumabem						
Chemioterapia neoadjuwantowa						
Koszty leczenia przerzutów miejscowych						
Leczenie okołoperacyjne pembrolizumabem						
Chemioterapia neoadjuwantowa						
Koszty leczenia przerzutów odległych						
Leczenie okołoperacyjne pembrolizumabem						
Chemioterapia neoadjuwantowa						
Koszty monitorowania						
Leczenie okołoperacyjne pembrolizumabem						
Chemioterapia neoadjuwantowa						
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych						
Leczenie okołoperacyjne pembrolizumabem						
Chemioterapia neoadjuwantowa						
Koszty całkowite						

Leczenie okołoperacyjne pembrolizumabem	████	████	████████	████████	████████	████████
Chemioterapia neoadjuwantowa	████████	████████	████████	████████	████████	████████

Tab. 32. Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz minimalny (wariant bez RSS).

Parametr	Sc. istniejący		Sc. nowy		Analiza inkrementalna	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty leków i koszty podania	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Leczenie okołoperacyjne pembrolizumabem	████	████	████████	████████	████████	████████
W tym koszty pembrolizumabu	████	████	████████	████████	████████	████████
Chemioterapia neoadjuwantowa	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszty operacji i radioterapii	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Leczenie okołoperacyjne pembrolizumabem	████	████	████████	████████	████████	████████
Chemioterapia neoadjuwantowa	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszty leczenia przerzutów miejscowych	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Leczenie okołoperacyjne pembrolizumabem	████	████	████████	████████	████████	████████
Chemioterapia neoadjuwantowa	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszty leczenia przerzutów odległych	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Leczenie okołoperacyjne pembrolizumabem	████	████	████████	████████	████████	████████
Chemioterapia neoadjuwantowa	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszty monitorowania	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Leczenie okołoperacyjne pembrolizumabem	████	████	████████	████████	████████	████████
Chemioterapia neoadjuwantowa	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Leczenie okołoperacyjne pembrolizumabem	████	████	████████	████████	████████	████████

Chemioterapia neoadjuwantowa						
Koszty całkowite						
Leczenie okołoperacyjne pembrolizumabem						
Chemioterapia neoadjuwantowa						

Tab. 33. Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz maksymalny (wariant z RSS).

Parametr	Sc. istniejący		Sc. nowy		Analiza inkrementalna	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty leków i koszty podania						
Leczenie okołoperacyjne pembrolizumabem						
W tym koszty pembrolizumabu						
Chemioterapia neoadjuwantowa						
Koszty operacji i radioterapii						
Leczenie okołoperacyjne pembrolizumabem						
Chemioterapia neoadjuwantowa						
Koszty leczenia przerzutów miejscowych						
Leczenie okołoperacyjne pembrolizumabem						
Chemioterapia neoadjuwantowa						
Koszty leczenia przerzutów odległych						
Leczenie okołoperacyjne pembrolizumabem						
Chemioterapia neoadjuwantowa						
Koszty monitorowania						
Leczenie okołoperacyjne pembrolizumabem						
Chemioterapia neoadjuwantowa						
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych						
Leczenie okołoperacyjne pembrolizumabem						

Chemioterapia neoadjuwantowa	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszty całkowite	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Leczenie okołoperacyjne pembrolizumabem	████	████	████████	████████	████████	████████
Chemioterapia neoadjuwantowa	████████	████████	████████	████████	████████	████████

Tab. 34. Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz maksymalny (wariant bez RSS).

Parametr	Sc. istniejący		Sc. nowy		Analiza inkrementalna	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty leków i koszty podania	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Leczenie okołoperacyjne pembrolizumabem	████	████	████████	████████	████████	████████
W tym koszty pembrolizumabu	████	████	████████	████████	████████	████████
Chemioterapia neoadjuwantowa	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszty operacji i radioterapii	████████	████████	████████	████████	████	████
Leczenie okołoperacyjne pembrolizumabem	████	████	████████	████████	████████	████████
Chemioterapia neoadjuwantowa	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszty leczenia przerzutów miejscowych	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Leczenie okołoperacyjne pembrolizumabem	████	████	████████	████████	████████	████████
Chemioterapia neoadjuwantowa	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszty leczenia przerzutów odległych	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Leczenie okołoperacyjne pembrolizumabem	████	████	████████	████████	████████	████████
Chemioterapia neoadjuwantowa	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszty monitorowania	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Leczenie okołoperacyjne pembrolizumabem	████	████	████████	████████	████████	████████
Chemioterapia neoadjuwantowa	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Leczenie okołoperacyjne pembrolizumabem	████	████	████████	████████	████████	████████

Chemioterapia neoadjuwantowa	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszty całkowite	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Leczenie okołoperacyjne pembrolizumabem	████	████	████████	████████	████████	████████
Chemioterapia neoadjuwantowa	████████	████████	████████	████████	████████	████████

Bibliografia

- ACS American Cancer Society. Key Statistics for Lung Cancer. <https://www.cancer.org/cancer/types/lung-cancer/about/key-statistics.html> [dostęp: 20.12.2024]
- AOTMiT 2016 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 3,0. 2016.
- Ara 2010 Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health*. Aug 2010;13(5):509-18.
- ASCO 2021 Daly ME, Singh N, Ismaila N i wsp. Management of Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2022 Apr 20;40(12):1356-1384.
- Auperin 2010 Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010; 28(13): 2181-2190
- AWA Opdivo Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/004/AWA/4_AWA_OT.423.1.2.2024_Opdivo_20.03.24_BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 20.12.2024]
- DGL 2023 NFZ. Raport refundacyjny - informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń-grudzień 2023 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8565.html> [dostęp: 27.06.2024].
- DGL 2024 NFZ. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do lutego 2024 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8599.html> [dostęp: 26.06.2024].
- EPAR Assessment report 2024 European Medicine Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Keytruda. 22 February 2024. EMA/118494/2024. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-emea-h-c-003820-ii-0134-epar-assessment-report-variation_en.pdf [dostęp: 20.12.2024]
- ESMO 2017 Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M i wsp.; ESMO Guidelines Committee. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv1-iv21.
- Felip 2021 Felip E, Altorki N, Zhou C i wsp. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Oct 9;398(10308):1344-1357.
- Forde 2022 Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M i wsp.; CheckMate 816 Investigators. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2022 May 26;386(21):1973-1985.
- G-Ba 2024 Gemeinsamer Bundesausschuss. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10895/2024-10-17_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-1059_TrG.pdf [dostęp: 20.12.2024]
- IQVIA 2024 <https://all-can.pl/wp-content/uploads/2024/11/Bariery-w-doste%CC%A8pie-do-leczenia-innowacyjnego-w-wybranych-chorobach-nowotworowych-raport-systemowy-l.pdf> [dostęp: 20.12.2024]

- Jankowska 2021** Jankowska A, Golicki D. EQ-5D-5L-based quality of life normative data for patients with self-reported diabetes in Poland. PLoS One. 2021 Sep 29;16(9):e0257998.
- JGP 2022** NFZ. Statystyki Jednorodnych Grup Pacjentów w 2022 roku. <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a> [dostęp: 04.06.2024].
- KEYNOTE-671 poster 2024** MC. et al. Neoadjuvant Pembrolizumab or Placebo Plus Chemotherapy Followed by Adjuvant Pembrolizumab or Placebo for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC): Subgroup Analyses of the Phase 3 KEYNOTE-671 Study, poster nr 1210 P; Presented at the European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress; Barcelona, Spain; September 13-17, 2024.
- KRN** Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty. <https://onkologia.org.pl/pl/raporty> [dostęp: 20.12.2024]
- KRN 2019** Didkowska J, Wojciechowska U, Śliwczyński A. Raport dotyczący stopni zaawansowania, leczenia oraz przeżyć chorych na raka płuca zgłoszonych do KRN w latach 2014-2016. Wersja 2 (aktualizacja 14.04.2020). Centrum Onkologii; Warszawa 2019: Tabela 1.4., Tabela 2.1, Rysunek 2.3. https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2022-05/Stopnie_zaawansowania_leczenie_i_przezycia-2014-2016.pdf [dostęp: 20.12.2024]
- Mojsak 2023** Mojsak D, Dębczyński M, Kuklińska B, Minarowski Ł, Kasiukiewicz A, Moniuszko-Malinowska A, Czupryna P, Mróz RM. Impact of COVID-19 in Patients with Lung Cancer: A Descriptive Analysis. Int J Environ Res Public Health. 2023 Jan 15;20(2):1583. doi: 10.3390/ijerph20021583. PMID: 36674340; PMCID: PMC9866646.
- NCCN 2024** National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Non-Small Cell Lung Cancer, version 11.2024 - October 15, 2024. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf [dostęp: 20.12.2024]
- NCI 2024** National Cancer Institute. <https://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq> [dostęp: 20.12.2024]
- NICE 2023** National Institute for Health and Care Excellence. Nivolumab with chemotherapy for neoadjuvant treatment of resectable non-small-cell lung cancer. Published: 22 March 2023. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta876> [dostęp: 20.12.2024]
- NICE 2024** National Institute for Health and Care Excellence. Lung cancer: diagnosis and management. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122/resources/lung-cancer-diagnosis-and-management-pdf-66141655525573> [dostęp: 20.12.2024]
- NICE 2024a** National Institute for Health and Care Excellence. Pembrolizumab with chemotherapy before surgery (neoadjuvant) then alone after surgery (adjuvant) for treating resectable non-small-cell lung cancer. Published: 20 November 2024. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1017> [dostęp: 20.12.2024]
- O'Brien 2022** O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S i wsp. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2022 Oct;23(10):1274-1286.
- Pignon 2008** Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. LACE Collaborative Group. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. J Clin Oncol. 2008; 26(21): 3552-3559.

PTOK 2022	Krzakowski M, Jassem J, Antczak A i wsp. Thoracic neoplasms. <i>Oncol Clin Pract.</i> 2022; 18
Raport Diagnostyka 2023	https://www.mzdrowie.pl/wp-content/uploads/2023/06/raport-diagnostyka-molekularna-www.pdf [dostęp: 20.12.2024]
Szczeklik 2023	https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.14.1 [dostęp: 20.12.2024]
Torakochirurgia	http://www.torakochirurgia.gda.pl/index-10.html [dostęp: 20.12.2024]
Uchwała Rady NFZ	Uchwała Nr 5/2024/IV z dnia 2 kwietnia 2024 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r. https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52024iv,6655.html [dostęp: 27.06.2024].
Wakelee 2023	Wakelee H, Liberman M, Kato T et al.; KEYNOTE-671 Investigators. Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>N Engl J Med.</i> 2023 Aug 10;389(6):491-503.
Williams 2017	Williams C, Lewsey JD, Briggs AH, Mackay DF. Cost-effectiveness Analysis in R Using a Multi-state Modeling Survival Analysis Framework: A Tutorial. <i>Med Decis Making.</i> May 2017;37(4):340-352.
Wojciechowska 2023	Wojciechowska U, Barańska K, Miklewska M, Didkowska J. Cancer incidence and mortality in Poland in 2020 <i>Nowotwory Journal of Oncology</i> 2023
Zarządzenie nr 2/2024/DSOZ ujedn.	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 2/2024/DSOZ (ujedn.) w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna . https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/35819/ [dostęp: 25.06.2024].
Zarządzenie nr 54/2024/DSOZ ujedn.	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 54/2024/DSOZ (ujedn.) w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna . https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43256/Zarzadzenie-54_2024_DSOZ [dostęp: 25.06.2024].
Zarządzenie nr 35/2024/DGL ujedn.	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 35/2024/DGL (ujedn.) w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii . https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43210/ [dostęp: 26.06.2024].
Zarządzenie nr 49/2024/DGL ujedn.	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 49/2024/DGL (ujedn.) zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe . https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43240/ [dostęp: 26.06.2024].