



INAR

Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Cejemly we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca bez mutacji kierunkowych, w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OTOW.4131.3.2026.3.PP

Wykonawca:
Instytut Arcana
a CERTARA Company

Dane kontaktowe:
ul. Kuklińskiego 17
30-720 Kraków
tel./fax +48 12 26 36 038
<https://inar.pl/>

Kraków, czerwiec 2026 r.

© Instytut Arcana a CERTARA Company
Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach,
jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego
fragmentów wymaga zgody właściciela praw
majątkowych oraz podania źródła.

Indeks skrótów

Oznaczenie	Wyjaśnienie
AE	Analiza ekonomiczna
AE/AEs	Zdarzenie/a niepożądane (ang. <i>adverse event/events</i>)
AKL	Analiza kliniczna
ALK	Kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. <i>Anaplastic lymphoma kinase</i>)
AMSTAR	Skala do oceny jakości przeglądów systematycznych (ang. <i>A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ATEZ	Atezolizumab
BEVA	Bewacyzumab
BIA	Analiza wpływu na budżet
CEMI	Cemiplimab
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ChT	Chemioterapia standardowa
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CR	Odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i>)
DCO	Data odcięcia danych (ang. <i>data cut-off</i>)
DURV	Durwalumab
ECOG	Skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EGFR	Receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. <i>Epidermal growth factor receptor</i>)
FU	Okres obserwacji (ang. <i>follow-up</i>)
HR	Hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IgG4	immunoglobulina klasy G4
IPI	Ipilimumab
IQR	Rozstęp kwartyłowy (ang. <i>interquartile range</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
ND	Nie dotyczy
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NIVO	Niwolumab
NMA	metaanaliza sieciowa (ang. <i>Network Meta-Analysis</i>)
OR	Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)

ORR	Obiektywny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
p	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej)
PEMB	Pembrolizumab
PD-L1	Ligand receptora śmierci programowanej 1 (ang. <i>Programmed Death-Ligand 1</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
RCT	Badanie z losowym przydziałem pacjentów do grupy (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RET	Gen rekombinowany podczas transfekcji (ang. <i>Rearranged during transfection</i>)
ROS1	Onkogen c-ros 1 (ang. <i>C-ros oncogene 1</i>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
SUCRA	Sskumulowana powierzchnia rankingu (ang. <i>Surface Under the Cumulative Ranking Curve</i>)
SUGE	Sugemalimab
TISL	Tislelizumab
vs	W porównaniu z (ang. <i>Versus</i>)

Uwagi zawarte w piśmie OTOW.4131.3.2026.3.PP i odpowiedzi Instytutu Arcana (INAR)

I. Uwaga do całości analiz

Uwaga nr 1.

Zwracam się z uprzejmą prośbą o doprecyzowanie zakresu wnioskowanego wskazania produktu leczniczego Cejemly w kontekście jego zastosowania w ramach niniejszego wniosku refundacyjnego.

Zgodnie z obowiązującymi zapisami ChPL, produkt leczniczy Cejemly w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, bez mutacji aktywującej EGFR oraz bez aberracji genomowych ALK, ROS1 lub RET.

Jednocześnie zapisy proponowanego programu lekowego obejmują populację pacjentów w stadium zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) oraz w stadium III, u których nie ma możliwości przeprowadzenia leczenia o charakterze radykalnym (radiochemioterapia, radioterapia lub chirurgia).

W związku z powyższym konieczne jest wyjaśnienie rozbieżności w tym zakresie.

Odpowiedź INAR

Intencją wniosku refundacyjnego jest objęcie refundacją produktu leczniczego Cejemly wyłącznie w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IV, zgodnie z zapisami obowiązującej ChPL dla tej populacji. W związku z powyższym zapis dotyczący populacji docelowej w proponowanym programie lekowym powinien zostać odpowiednio zmodyfikowany, tak aby jednoznacznie odzwierciedlał, że wnioskowane wskazanie obejmuje wyłącznie pacjentów w stadium uogólnienia.

Uwaga nr 2.

Po przeanalizowaniu poprawności zapisów wskazanych w ww. uwadze, dodatkowo proszę o uwzględnienie w analizach wszystkich zapisów dotyczących leku Cejemly pochodzących z uzgodnionej wersji projektu programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz raka międzybłoniaka płucnej (ICD-10: C45)”, stanowiącej załącznik do zlecenia Ministra Zdrowia, w szczególności w zakresie usunięcia zapisu dotyczącego obecności zaburzeń genu RET.

Odpowiedź INAR

W odniesieniu do prośby dotyczącej uwzględnienia w analizach wszystkich zapisów dla sugemalimabu pochodzących z uzgodnionej wersji projektu programu lekowego B.6 w zakresie usunięcia zapisu dotyczącego obecności zaburzeń genu RET, uprzejmie informujemy, że uzgodniony projekt programu lekowego nie wpływa w sposób istotny na przeprowadzone analizy (problemu decyzyjnego, kliniczną, wpływu na budżet i ekonomiczną), które pozostają niezmienione pod względem metodyki.

Warto podkreślić, że przedmiotowa zmiana implikuje jedynie niewielką modyfikację rozkładu populacji, co przekłada się na zmianę kosztów chemioterapii. Koszty te pozostają jednak znikome w kontekście całkowitych kosztów terapii immunologicznej (koszty chemioterapeutyków w większości analizowanych schematów stanowią mniej niż 2% rocznych kosztów leczenia). W konsekwencji wpływ omawianej zmiany na wyniki analiz jest marginalny [REDACTED]

Na potwierdzenie braku istotnego wpływu wprowadzonej zmiany, w ramach analizy wrażliwości analizy wpływu na budżet (BIA) oraz analizy ekonomicznej (AE) przetestowano wpływ usunięcia z kalkulacji epidemiologicznych obecności zaburzeń genu RET. Wyniki w ww. scenariuszu nie odbiegały znacząco od wyników uzyskanych w analizie podstawowej [REDACTED]

[REDACTED] Szczegółowe informacje na ten temat zamieszczono w analizach BIA i AE przekazanych w postaci odrębnych dokumentów.

Należy przy tym nadmienić, iż przedłożone analizy pozostają w zgodzie ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Cejemly [REDACTED]

Uwaga nr 3.

Dla prawidłowości przeprowadzonego procesu HTA kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym. Ustawa refundacyjna wskazuje, że ocenianą technologię należy porównać z innymi możliwymi do zastosowania w danym stanie klinicznym procedurami medycznymi we wnioskowanym wskazaniu, w tym, o ile występują, finansowanymi ze środków publicznych. Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 r. precyzują, że komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Od 1 stycznia 2026 r. w ramach programu lekowego B.6., we wskazaniach obejmujących raka niepłaskonabłonkowego z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ oraz raka płaskonabłonkowego ze znanym statusem białka PD-L1, finansowany jest również produkt leczniczy Tevimbra (tislelizumab). Tym samym analizy należy uzupełnić o wyżej wymienioną technologię w zakresie terapii opcjonalnych. (§ 4 ust. 3 pkt 2, § 5 ust. 2 pkt 1–6, § 6 ust. 1 pkt 3–6 Rozporządzenia).

Proszę o dostosowanie wszystkich analiz tak, aby zachowywały spójność w zakresie wybranych komparatorów. Powyższe wydaje się niezbędne do przeprowadzenia rzetelnej oceny oraz wiarygodnego wnioskowania na rzecz wydania rekomendacji Prezesa Agencji w zakresie zasadności objęcia refundacją produktu leczniczego Cejemly we wnioskowanym wskazaniu.

Odpowiedź INAR

Należy zaznaczyć, że wszystkie analizy zostały opracowane w oparciu o stan dostępności technologii medycznych aktualny na dzień złożenia wniosku. W momencie przygotowywania analiz produkt Tevimbra nie był dostępny w ramach programu lekowego, w związku z czym nie stanowił komparatora w pierwotnej wersji analiz. Jednocześnie, na prośbę Agencji, analizy zostały uzupełnione i dostosowane o uwzględnienie tego komparatora, co zapewnia ich zgodność z aktualnymi wymaganiami oceny.

W zakresie analizy klinicznej (AKL) metodyka oraz wyniki zostały przedstawione w załączniku do niniejszego pisma (Załącznik 4.2). Natomiast analiza problemu decyzyjnego, analiza ekonomiczna (AE) oraz analiza wpływu na budżet (BIA) zostały przekazane jako odrębne dokumenty.

II. W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji:

Uwaga nr 4.

Przegląd systematyczny nie był aktualny na dzień złożenia wniosku, tj. 11 grudnia 2025 r. (data wyszukiwania: 12 sierpnia 2025 r.). W związku z tym konieczna jest aktualizacja przeprowadzonych przeglądów (w tym rekomendacji i wytycznych klinicznych). Ponadto, proszę o uwzględnienie nowych dowodów opublikowanych po dacie złożenia wniosku m.in. Zhou 2025¹.

Odpowiedź INAR

Odnosnie do aktualizacji analizy problemu decyzyjnego (APD)

Przeprowadzono aktualizację APD w szczególności w zakresie wytycznych klinicznych, rekomendacji refundacyjnych i charakterystyk produktów leczniczych przedstawionych w analizie. Szczegółowe informacje zamieszczono w analizie APD przekazanej w formie odrębnego dokumentu.

Odnosnie do aktualizacji analizy klinicznej

W związku z uwagą Agencji dotyczącą braku aktualności przeglądu systematycznego na dzień złożenia wniosku (tj. 11 grudnia 2025 r.), autorzy analizy klinicznej przeprowadzili aktualizację strategii wyszukiwania. Aktualizacja objęła okres od daty ostatniego wyszukiwania (12 sierpnia 2025 r.) do dnia złożenia wniosku.

Przeszukano następujące źródła informacji: elektroniczne bazy danych *MEDLINE*, *EMBASE*, *Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR)* oraz *Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)* (za pośrednictwem platformy Ovid), a także rejestry badań klinicznych (*ClinicalTrials.gov*, *EU Clinical Trials Register*). Wyszukiwanie przeprowadzono dla interwencji oraz komparatorów w bazach bibliograficznych, natomiast przegląd rejestrów badań klinicznych ograniczono do interwencji.

Szczegółowe strategie wyszukiwania przedstawiono w załączniku (Rozdział 4.1).

Wyniki wyszukiwania

W ramach przeprowadzonej aktualizacji wyszukiwania nie zidentyfikowano nowych badań dla ocenianej interwencji. Zidentyfikowano natomiast dodatkową publikację do wcześniej uwzględnionego badania EMPOWER Lung 3 (*Gogishvili 2025 [7]*), w której przedstawiono wyniki dla dłuższego okresu obserwacji.

W przypadku tislelizumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią, zidentyfikowano publikację dotyczącą badania RATIONALE-304, prezentującą wyniki dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji

¹ Zhou M, Huang J, Jin Z, et al. Comparative effectiveness and safety of systemic therapies for treatment-naïve, PD-L1 expression <1% advanced NSCLC: a systematic review and network meta-analysis. *Transl Lung Cancer Res.* 2025 Nov 30;14(11):4849-4867. doi: 10.21037/tlcr-2025-371. Epub 2025 Nov 27. PMID: 41367554; PMCID: PMC12683440.

w podgrupie pacjentów z niepłaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca oraz ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ (Lu 2025 [8]).

Ponadto w wyniku aktualizacji wyszukiwania odnaleziono dodatkowe dowody naukowe w postaci 5 przeglądów systematycznych: Liu 2025 [9], Resuli 2025 [10], Peruzzo 2025 [12] oraz Fedyanin 2026 [13]; uwzględniono również przegląd Zhou 2025 [11] wskazany przez Agencję.

Diagramy opisujące proces selekcji badań zgodnie z zaleceniami PRISMA dotyczący zastosowanego wyszukiwania (tj. wyszukiwanie obejmujące jedynie brakujący okres) dla ocenianej interwencji oraz komparatorów przedstawiono w załączniku do niniejszego dokumentu (Rozdział 4.6).

Zidentyfikowane przeglądy systematyczne zostały opisane w analogiczny sposób jak inne włączone do AKL przeglądy systematyczne. Charakterystykę w/w przeglądów wraz z oceną w skali AMSTAR 2 zamieszczono w załączniku do niniejszego dokumentu (Rozdział 4.8).

Aktualizację wyników przeprowadzonej analizy sieciowej w związku z uwzględnieniem nowej publikacji dla wydłużonego okresu obserwacji przedstawiono w Rozdziale 4.3.

Dodatkowo, w ramach uzupełnienia analizy klinicznej w zakresie terapii opcjonalnych zaprezentowano wyniki porównania sugemalimabu z tiselizumabem dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ oraz dla populacji pacjentów z płaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1 (Rozdział 4.2)

Uwaga nr 5.

Uprzejmie proszę o uzupełnienie rozdz. 4.3. APD „Niezaspokojone potrzeby medyczne” o informacje dotyczące terapii, które są obecnie finansowane w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz raka międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”. Uwzględnienie aktualnych schematów leczenia pozwoli na określenie skali niezaspokojonych potrzeb medycznych.

Odpowiedź INAR

Rozdz. 4.3. APD „Niezaspokojone potrzeby medyczne” został uzupełniony o informacje dotyczące terapii, które są obecnie finansowane w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz raka międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”. Szczegółowe informacje zamieszczono w analizie APD przekazanej w formie odrębnego dokumentu (Rozdział 4.3).

III. W ramach analizy klinicznej (AKL)

Uwaga nr 6.

Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, zgodności z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Z uwagi na fakt, iż jedyne badanie włączone do analizy, tj. randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną GEMSTONE-2 obejmowało wyłącznie pacjentów pochodzenia azjatyckiego, zasadnym wydaje się przeszukanie baz danych pod kątem dowodów dla pacjentów o pochodzeniu kaukaskim, również z niższego poziomu dowodów (strategia wyszukiwania wyklucza m.in. badania kliniczne bez randomizacji, w tym badania jednoramienne i badania bez grupy kontrolnej).

Ponadto należy przedstawić szczegółową ocenę przełożenia wyników z badania GEMSTONE-2 na populację, uwzględniając warunki epidemiologiczne i demograficzne Polski. Istotne znaczenie mają również różnice w charakterystyce molekularnej i klinicznej raka płuca pomiędzy pacjentami pochodzenia azjatyckiego a europejskiego.

Odpowiedź INAR

Należy podkreślić, że zastosowana strategia wyszukiwania dla leku Cejemly (sugemalimab) została zaprojektowana w sposób ukierunkowany na identyfikację wszystkich dostępnych dowodów dla ocenianej interwencji. Strategia wyszukiwania nie zawierała ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, jednostki chorobowej ani populacji, jak również poszukiwanych punktów końcowych, z uwagi na możliwość obniżenia czułości wyszukiwania. Nie zastosowano również ograniczeń co do rodzaju badań (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA, badania RCT, badania obserwacyjne itd.), co dało możliwość identyfikacji badań wtórnych oraz badań o niższym poziomie wiarygodności.

W odniesieniu do uwagi Agencji dotyczącej ograniczenia danych klinicznych do populacji azjatyckiej oraz braku uwzględnienia badań o niższym poziomie dowodów dla populacji kaukaskiej, wskazujemy, że dostępne dane naukowe oraz stanowisko regulatorów uzasadniają możliwość wiarygodnej ekstrapolacji wyników badania GEMSTONE-302 na populację europejską, w tym polską.

Sugemalimab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy immunoglobulin G4 (IgG4) skierowanym przeciwko PD-L1. Przeciwciała monoklonalne charakteryzują się profilem farmakokinetycznym uznawanym za mało wrażliwy na różnice etniczne. Wynika to z ich dużej masy cząsteczkowej, która ogranicza dystrybucję głównie do przestrzeni naczyniowej i śródmiąższowej; podania pozajelitowego oraz eliminacji poprzez procesy kataboliczne, a nie metabolizm zależny od enzymów wątrobowych czy wydalanie nerkowe. Cechy te przyczyniają się do bardziej przewidywalnych i jednolitych profili farmakokinetycznych w różnych grupach etnicznych, zmniejszając prawdopodobieństwo istotnych różnic w ekspozycji lub odpowiedzi na lek.

Powyższe znajduje potwierdzenie w analizach farmakokinetycznych sugemalimabu. W badaniu 102 przeprowadzonym w celu pomostowego porównania danych farmakokinetycznych (PK) zebranych w populacji azjatyckiej, rasa została przetestowana jako współzmienna w analizie popPK, gdzie większość badanych (n=978, 97,6%) była rasy azjatyckiej. Pacjenci nieazjatyccy obejmowali 20 osób rasy kaukaskiej oraz 4 osoby innych ras. W badaniu nie zaobserwowano różnic PK między uczestnikami azjatyckimi i nieazjatyckimi, a symulacje zależności ekspozycja–odpowieź, wskazały na brak wpływu rasy na wyniki skuteczności. [14]

Współzmiennie analizowano również w kompleksowym modelowaniu farmakokinetyki z wykorzystaniem nieliniowego modelowania efektów mieszanych, obejmującym dane z dziewięciu badań klinicznych fazy I–III (1628 pacjentów z nowotworami litymi i hematologicznymi). Stwierdzono, że ekspozycja na sugemalimab nie była istotnie zależna od wieku, rasy, funkcji nerek ani wątroby. [15]

Zgodnie z wytycznymi ICH E5, w przypadku produktów o niskiej wrażliwości etnicznej dopuszczalna jest ekstrapolacja danych klinicznych bez konieczności przeprowadzania badań pomostowych. [16] W tym kontekście należy podkreślić, że Europejska Agencja Leków (EMA) nie wymagała przeprowadzenia badań pomostowych dla sugemalimabu ani w zakresie skuteczności, ani bezpieczeństwa, ograniczając wymagania do analizy farmakokinetycznej. Decyzja o dopuszczeniu produktu do obrotu w Unii Europejskiej na podstawie badania GEMSTONE-302 potwierdza, że dane uznano za wystarczające i możliwe do odniesienia do populacji europejskiej.

W Charakterystyce Produktu Leczniczego stwierdzono, że „w analizie popPK nie stwierdzono wpływu rasy na farmakokinetykę sugemalimabu; nie zaobserwowano różnic PK między uczestnikami azjatyckimi i nieazjatyckimi”. Ponadto EMA stwierdziła, że sugemalimab, jako przeciwciało monoklonalne, nie podlega metabolizmowi ani procesom aktywnego wydzielania, które mogą wykazywać zmienność zależną od rasy. W związku z tym, u pacjenta o podobnej masie ciała farmakokinetyka (PK) sugemalimabu jest najprawdopodobniej niewrażliwa na rasę/pochodzenie etniczne. [14]

Uwzględnienie sugemalimabu w zaleceniach ESMO wskazuje również na akceptację danych pochodzących głównie z populacji azjatyckiej. [17, 18]

Również szersze dane dotyczące klasy inhibitorów PD-1/PD-L1 nie wskazują na istotne klinicznie różnice skuteczności pomiędzy populacjami azjatyckimi i nieazjatyckimi. Wyniki przeglądów systematycznych porównujących efekty leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NSCLC) pochodzenia azjatyckiego i nieazjatyckiego, leczonych inhibitorami PD-1/PD-L1, zasadniczo nie wykazały klinicznie istotnych różnic w zakresie przeżycia ani bezpieczeństwa terapii [19–22]. W większości analiz obserwowano porównywalne korzyści kliniczne niezależnie od populacji, linii leczenia oraz strategii terapeutycznej, zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym [19–22]. Chociaż w niektórych przeglądach wskazywano na liczbowo większe korzyści w populacjach wschodnioazjatyckich w wybranych podgrupach, wyniki te należy interpretować ostrożnie ze względu na heterogeniczność badań oraz różnice w charakterystyce analizowanych populacji [23]. Przykładowo, przegląd systematyczny Yao 2024 [23] obejmował nie tylko badania raportujące wyniki odrębnie dla populacji azjatyckiej i nieazjatyckiej, lecz także badania przeprowadzone wyłącznie w populacjach azjatyckich albo wyłącznie nieazjatyckich, co ogranicza możliwość bezpośredniego wnioskowania o różnicach w skuteczności inhibitorów PD-1/PD-L1 pomiędzy tymi populacjami.

W odniesieniu do uwagi dotyczącej rozszerzenia przeszukiwania o badania o niższym poziomie wiarygodności (np. badania jednoramienne), należy podkreślić, że ograniczenie analizy do randomizowanych badań klinicznych jest zgodne z zasadami medycyny opartej na dowodach i ma na celu zapewnienie najwyższej jakości wnioskowania. Brak badań randomizowanych w populacji kaukaskiej dla sugemalimabu wynika z aktualnego stanu dostępności danych, a nie z przyjętej strategii wyszukiwania. Uwzględnienie badań o niższym poziomie dowodów nie zmieniłoby zasadniczych wniosków, przy jednoczesnym obniżeniu wiarygodności analizy.

Odnosząc się do kwestii oceny przełożenia wyników z badania GEMSTONE-302 na populację polską i europejską, należy podkreślić, że zagadnienie zostało przeanalizowane przez EMA. EMA odnotowała, że

populacja badania różni się od populacji europejskiej pod względem wybranych cech (niższy medianowy wiek, wyższy odsetek mężczyzn, odmienne proporcje palaczy oraz niższa masa ciała), jednak uznała, że różnice te mieszczą się w zakresie obserwowanym w badaniach tej klasy leków i nie istnieje biologiczne uzasadnienie, aby wpływały one na skuteczność terapii inhibitorami PD-L1.

W odniesieniu do różnic molekularnych (np. większej częstości mutacji EGFR w populacji azjatyckiej) EMA wskazała, że czynnik ten został uwzględniony w analizach, a jednocześnie dane dotyczące leczenia NDRP z populacji wschodnioazjatyckiej były są uznawane za możliwe do ekstrapolacji na populację europejską.

Jako jedyny czynnik o potencjalnym znaczeniu klinicznym zidentyfikowano różnice w masie ciała między populacjami, które mogą wpływać na farmakokinetykę leku, co nie wpłynęło jednak na ocenę skuteczności, a jedynie skutkowało rekomendacją dostosowania dawkowania u pacjentów o masie ciała >115 kg. [14]

Nie zidentyfikowano czynników epidemiologicznych ani demograficznych specyficznych dla populacji polskiej, które mogłyby podważać możliwość zastosowania wyników badania w tej populacji.

Podsumowując, sugemalimab należy do klasy produktów leczniczych o niskiej wrażliwości etnicznej, a dostępne dane farmakokinetyczne i kliniczne nie wskazują na istotne różnice między populacjami. Decyzje regulatorów oraz spójność wyników z doświadczeniem dla inhibitorów PD-L1 w Unii Europejskiej uzasadniają możliwość wiarygodnej ekstrapolacji wyników badania GEMSTONE-302 na populację polską. W konsekwencji należy uznać, że przedstawiony przegląd systematyczny spełnia wymagania dotyczące adekwatności populacji docelowej.

Uwaga nr 7.

Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, nie uwzględnia pełnej charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. e Rozporządzenia).

Wyjaśnienie:

a. W ramach opisu charakterystyki populacji badania GEMSTONE-2 oraz pozostałych badań RCT włączonych do przeglądu nie wyszczególniono jaki odsetek pacjentów stosował poszczególne substancje czynne w ramach chemioterapii.

b. Proszę o uzupełnienie opisu wyników badania GEMSTONE-2 o wyniki subpopulacji pacjentów, stratyfikowanych według poziomu ekspresji PD-L1.

Odpowiedź INAR

- a) W odniesieniu do uwagi dotyczącej braku wyszczególnienia odsetka pacjentów stosujących poszczególne substancje czynne w ramach chemioterapii w badaniu GEMSTONE-2 oraz pozostałych badaniach RCT należy wskazać, że przeprowadzono szczegółową analizę dostępnych danych. W zakresie, w jakim było to możliwe, odtworzono rozkład stosowanych schematów chemioterapii wraz z liczebnościami i odsetkami pacjentów. Wyniki tej analizy zostały przedstawione w załączniku (Rozdział 4.7).
- b) W odniesieniu do uwagi dotyczącej konieczności uzupełnienia opisu wyników badania GEMSTONE-302 o wyniki dla subpopulacji pacjentów stratyfikowanych według poziomu ekspresji

PD-L1 należy wskazać, że dane te zostały uwzględnione w analizie klinicznej Wnioskodawcy. Szczegółowe dane przedstawiono w załączniku, w Rozdziale 13.5.

IV. W ramach analizy ekonomicznej (AE)

Uwaga nr 8.

Nie wykazano terapeutycznej równorzędności efektów zdrowotnych między technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, która pozwoliłaby na dopuszczenie przedstawienia oszacowania różnicy między kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3 (§ 5 ust. 3 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Biorąc pod uwagę brak RCT uwzględniających porównanie typu *head-to-head* z komparatorami w postaci immunoterapii i immunochemioterapii oraz niepewność związaną z przeprowadzonymi porównaniami pośrednimi, brak jest jednoznacznych przesłanek dla przyjęcia równorzędności klinicznej ocenianych technologii. W przypadku braku wiarygodnych źródeł wskazujących na brak różnic między lekami należy przedstawić wyniki CUA / CCA w zależności od uzyskanych wyników AKL. Analiza minimalizacji kosztów może stanowić jeden z wariantów analizy.

Odpowiedź INAR

W odpowiedzi na uwagę należy podkreślić, że zgodnie z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań (§ 5 ust. 3 Rozporządzenia), analiza minimalizacji kosztów może zostać zastosowana w sytuacji wykazania terapeutycznej równorzędności efektów zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną. Pojęcie terapeutycznej równorzędności nie oznacza konieczności wykazania równorzędności klinicznej ocenianych technologii w bezpośrednich badaniach *head-to-head*, lecz brak istotnych klinicznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w zakresie kluczowych punktów końcowych, przy uwzględnieniu całości dostępnych dowodów naukowych.

W niniejszym przypadku analiza kliniczna została oparta na metaanalizie sieciowej (NMA, ang. network meta-analysis), stanowiącej zaawansowaną i powszechnie akceptowaną metodę statystyczną wykorzystywaną w ocenie technologii medycznych. NMA jest rekomendowaną metodą syntezy danych klinicznych stosowaną przez wiodące organizacje zajmujące się HTA, w tym m.in. przez grupę Cochrane czy NICE. Jej wiarygodność opiera się na zastosowaniu rygorystycznych standardów metodologicznych.

Przeprowadzona NMA stanowi zatem najwyższy dostępny poziom dowodów klinicznych dla ocenianej populacji. Uzyskane wyniki nie wskazują na istotne kliniczne różnice pomiędzy ocenianą technologią a schematami immunoterapii stosowanymi w pierwszej linii leczenia przerzutowego NDRP w ramach programu lekowego B.6. Tym samym brak jest przesłanek świadczących o przewadze którejkolwiek z ocenianych technologii.

W związku z powyższym, zgodnie z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań, w ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Podejście to jest zgodne z dotychczasową praktyką analityczną AOTMiT. W opracowaniu analitycznym AOTMiT dla produktu leczniczego Cejemly, stanowiącym załącznik do raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego na rok 2025 [1] wskazano, że: „Ze względu na dostępność alternatywnych substancji stosowanych w ocenianym wskazaniu o takim samym celu terapeutycznym oraz braku dowodów na wyższość którejkolwiek z technologii, zdecydowano o przeprowadzeniu jedynie analizy minimalizacji kosztów”. Ponadto

Agencja zaakceptowała zastosowanie CMA jako adekwatnej techniki analitycznej w przypadku porównania tislelizumabu z immunoterapiami dostępnymi w ramach programu lekowego B.6 (PEMB, ATEZ, CEMI, PEMB+ChT, NIVO+IPI+ChT, CEMI+ChT) [2].

W konsekwencji zastosowanie analizy CMA w przedmiotowym opracowaniu należy uznać za uzasadnione metodologicznie oraz zgodne z obowiązującymi wytycznymi i praktyką oceny technologii medycznych w Polsce.

Uwaga nr 9.

W związku z zachodzeniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, analiza ekonomiczna nie zawiera:

a. oszacowania ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych. (§ 5 ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia);

b. kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w § 5 ust. 6 pkt 2 (§ 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: w ramach analizy klinicznej nie przedstawiono badań RCT dowodzących wyższości analizowanej interwencji nad komparatorami w postaci immunoterapii i immunochemioterapii. W związku z tym zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, które wymagają oszacowania urzędowej ceny zbytu w taki sposób, aby koszt stosowania wnioskowanej interwencji nie był wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Odpowiedź INAR

Analiza kliniczna zawiera randomizowane badanie kliniczne typu *head-to-head* dowodzące wyższości zastosowania SUGE (Cejemly) w skojarzeniu z chemioterapią nad refundowanym leczeniem (chemioterapia oparta na pochodnych platyny) – badanie GEMSTONE-302. W związku z tym, w niniejszym przypadku nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 Ustawy o refundacji.

Fakt, że nie są dostępne bezpośrednie badania względem wszystkich uwzględnionych komparatorów, nie oznacza automatycznie spełnienia przesłanek wskazanych w art. 13 ust. 3 Ustawy. Przepis ten odnosi się do sytuacji braku dowodów przewagi klinicznej względem technologii refundowanej, natomiast w przedmiotowym przypadku takie dowody zostały przedstawione.

Powyższe podejście pozostaje zgodne z dotychczasową praktyką oceny technologii medycznych prowadzoną przez AOTMiT. W ocenie tislelizumabu stosowanego w populacji pacjentów z NDRP analitycy AOTMiT jednoznacznie wskazali, że: „W związku z przedstawieniem w AKL wnioskodawcy badania RCT, w którym wykazano przewagę tislelizumabu nad chemioterapią w populacji docelowej (badanie RATIONALE-303), w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji” [2, 3], pomimo analogicznych ograniczeń dotyczących dostępności bezpośrednich porównań względem wszystkich komparatorów.

Tożsame stanowisko „W ocenie Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji” zostało następnie podtrzymane również w Rekomendacjach Prezesa AOTMiT [4, 5] dotyczącej tej technologii. Stanowi to dodatkowe potwierdzenie zasadności przyjętego podejścia w niniejszej analizie.

Uwaga nr 10.

Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie:

a. Użyteczności stanu zdrowia przed progresją i po progresji u pacjentów z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w modelu wynosiła odpowiednio 0,840 i 0,662 w scenariuszu analizy podstawowej, który uwzględniał wartości z publikacji Nafees 2017² oraz Chouaid 2013³. Jednocześnie wartość użyteczności w populacji ogólnej Polski w zależności od wieku, oszacowana w Golicki 2021⁴ wynosi 0,9 dla przedziału 55–64 lat oraz 0,86 dla przedziału 65–74 lat. W związku z tym, wartości uwzględnione dla stanu przed progresją w wariancie podstawowym wydają się zawyżone. Powyższe wymaga korekty i/lub uzasadnienia.

b. Nie wyjaśniono czy w modelu ekonomicznym uwzględniono pacjentów o masie ciała powyżej 115 kg. Według przyjętego źródła (publikacja Jakimiec-Komisarczyk 2023), zdarzają się takie przypadki w praktyce lekarskiej. W związku z powyższym, u chorych o masie ciała większej niż 115 kg, należałoby uwzględnić wyższą dawkę sugemalimabu, jak również ewentualne straty leku wynikające z niepełnego zużycia opakowania, lub uzasadnić pominięcie ww. pacjentów w modelu.

Odpowiedź INAR dotycząca wyboru wartości użyteczności

Uzasadnienie wyboru wartości użyteczności przedstawiono w rozdziale 3.5 AE. W modelu ekonomicznym zaimplementowano użyteczności odpowiadające stanom zdrowia przed progresją choroby (PFS) oraz po progresji choroby (PD). W analizie podstawowej wykorzystano wartości pochodzące z publikacji Nafees 2017 oraz Chouaid 2013, zidentyfikowane w ramach systematycznego przeglądu danych dotyczących użyteczności jako najbardziej adekwatne do zastosowania w modelu.

W obu badaniach wartości użyteczności oszacowano z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D, stanowiącego preferowane narzędzie do oceny jakości życia związanej ze zdrowiem w analizach ekonomicznych HTA. Należy również podkreślić, że dane z publikacji Nafees 2017 były wykorzystywane także

² Nafees B, Lloyd AJ, Dewilde S, et al. Health state utilities in non-small cell lung cancer: An international study. Asia Pac J Clin Oncol. 2017 Oct;13(5):e195–e203. doi: 10.1111/ajco.12477. Epub 2016 Mar 17. PMID: 26990789.

³ Chouaid C, Agulnik J, Goker E, et al. Health-related quality of life and utility in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a prospective cross-sectional patient survey in a real-world setting. J Thorac Oncol. 2013;8:997–1003.

⁴ Golicki D. (2021) General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. Pol Arch Intern Med 131(5):484–486.

w innych opublikowanych analizach ekonomicznych dotyczących leczenia NDRP, co dodatkowo potwierdza ich akceptowalność i adekwatność do zastosowania w modelowaniu ekonomicznym.

Jednocześnie należy zaznaczyć, że użyteczności zastosowane w modelu odnoszą się do określonych stanów zdrowia (PFS i PD), a nie bezpośrednio do wieku pacjentów. Fakt, że średni wiek populacji w badaniu klinicznym wynosił 63,9 lat, nie oznacza, że wartość użyteczności przypisana do stanu PFS dotyczy wyłącznie pacjentów w tym wieku. Parametry użyteczności w modelach ekonomicznych mają odzwierciedlać przeciętną jakość życia pacjentów znajdujących się w danym stanie klinicznym, przy uwzględnieniu charakterystyki populacji objętej leczeniem, spełniającej kryteria kwalifikacji do programu. W analizowanym wskazaniu stan przed progresją obejmuje pacjentów dorosłych (wiek powyżej 18 roku życia) otrzymujących I linię leczenia, pozostających w relatywnie dobrym stanie sprawności ogólnej (ECOG 0-1), co uzasadnia stosunkowo wysoką wartość użyteczności dla stanu PFS. Tym samym bezpośrednie porównywanie tych wartości z użytecznościami populacji ogólnej według wieku (publikacja Golicki 2021) odzwierciedlającymi średnie wartości dla osób o bardzo zróżnicowanym stanie zdrowia i poziomie funkcjonowania może prowadzić do błędnych wniosków interpretacyjnych.

Dodatkowo model ekonomiczny umożliwia ocenę wpływu alternatywnych założeń dotyczących użyteczności w ramach analiz wrażliwości. Przetestowano dwa dodatkowe scenariusze (warianty 9 i 10) obejmujące niższą wartość użyteczności dla stanu PFS. Ich wpływ na wyniki analizy był ograniczony. Wyniki te potwierdzają stabilność wniosków analizy ekonomicznej względem przyjętych założeń dotyczących użyteczności stanów zdrowia.

Odpowiedź INAR dotycząca masy ciała pacjentów

W modelu ekonomicznym uwzględniono dawkowanie sugemalimabu zależne od masy ciała pacjenta, co zostało wskazane w tabeli 14 analizy ekonomicznej. Parametry dotyczące masy ciała oparto na danych z publikacji Jakimiec-Komisarczyk 2023, zgodnie z którą mediana masa ciała pacjentów wynosiła 71,5 kg (zakres: 46–117 kg).

Należy jednocześnie zaznaczyć, że zgodnie z rozkładem masy ciała przedstawionym w ww. publikacji wartości przekraczające 115 kg stanowiły skrajne obserwacje. Tym samym scenariusz zakładający konieczność rutynowego stosowania wyższych dawek leku związanych z masą ciała >115 kg nie odzwierciedla typowej struktury populacji pacjentów kwalifikowanych do leczenia i należy go uznać za mało prawdopodobny w praktyce klinicznej. Z tego względu w analizie podstawowej przyjęto dawkowanie sugemalimabu na poziomie 1200 mg, odpowiadające typowej masie ciała pacjentów w analizowanej populacji.

Jednocześnie wpływ założenia dotyczącego wysokiej masy ciała pacjentów został uwzględniony w ramach analizy wrażliwości – zarówno w analizie minimalizacji kosztów (wariant 5), jak i analizie użyteczności kosztów (wariant 20). W analizach tych przetestowano scenariusz odpowiadający maksymalnej masie ciała obserwowanej w przyjętym źródle danych, co uwzględnia również potencjalną konieczność zastosowania wyższej dawki leku. Nie uwzględniano dodatkowych kosztów wynikających ze strat leku, gdyż w praktyce rozliczenia z NFZ dotyczą ilości produktu leczniczego faktycznie podanej pacjentowi, natomiast ewentualne straty wynikające z niewykorzystanej części fiolki lub opakowania obciążają świadczeniodawcę.

Uwaga nr 11.

Analiza wrażliwości zawiera określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 (§ 5. ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Z uwagi na brak długoterminowych danych dotyczących całkowitego przeżycia, w analizie wrażliwości należy ująć potencjalne zanikanie efektu terapeutycznego.

Odpowiedź INAR

W badaniu GEMSTONE-302 leczenie podtrzymujące sugemalimabem było prowadzone przez maksymalnie 35 cykli. Mediana czasu leczenia w grupie ocenianej interwencji wynosiła 7,2 miesiąca (IQR: 4,2; 18,8), podczas gdy mediana okresu obserwacji na dzień odcięcia danych (15.05.2023 r.) wynosiła 43,5 miesiąca (IQR 41,2–46,9). Oznacza to, że dostępne dane kliniczne obejmują długoterminową obserwację pacjentów również po zakończeniu aktywnego leczenia.

W związku z powyższym dane wykorzystane do ekstrapolacji krzywych PFS i OS opierają się na dojrzałych obserwacjach klinicznych, obejmujących zarówno okres ekspozycji na leczenie, jak i dalszy przebieg choroby po zakończeniu terapii. Tym samym ekstrapolowane krzywe odzwierciedlają już dynamikę zmian efektu terapeutycznego w czasie, w tym potencjalne osłabienie efektu po zakończeniu leczenia.

Wprowadzenie dodatkowego, arbitralnego efektu zanikania skuteczności prowadziłoby do ponownego uwzględnienia zjawiska, które jest już częściowo odzwierciedlone w danych klinicznych i procesie ekstrapolacji. Mogłoby to skutkować sztucznym zaniżeniem oszacowanego efektu terapeutycznego oraz zaburzeniem wiarygodności wyników modelu ekonomicznego.

Uwaga nr 12.

Analiza ekonomiczna nie została przeprowadzona z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (§ 5 ust. 10 pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Powołując się na proponowany sposób finansowania wnioskowanej technologii oraz komparatorów, wnioskodawca wskazał, iż nie dochodzi do współpłacenia przez pacjenta i wyniki z perspektywy NFZ są tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej. Jednakże nie rozważono możliwości ponoszenia przez pacjenta części kosztów leczenia działań niepożądanych. W świetle wyników analizy bezpieczeństwa zasadne wydaje się uzupełnienie analizy w tym zakresie.

Odpowiedź INAR

W przeprowadzonej analizie przyjęto perspektywę płatnika publicznego oraz perspektywę wspólną (płatnika publicznego i pacjenta) jako tożsame, ponieważ w analizowanej populacji pacjenci nie ponoszą bezpośrednich kosztów związanych z leczeniem rozważanymi technologiami. Wszystkie uwzględnione wartości kosztowe w obu perspektywach są zatem identyczne, co wynika ze sposobu finansowania świadczeń w ramach programu lekowego.

W badaniu klinicznym GEMSTONE-302 wykazano, że połączenie sugemalimabu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny było dobrze tolerowane. Dodanie sugemalimabu nie zwiększało częstości występowania zdarzeń niepożądanych typowo związanych z chemioterapią, a zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania miały w większości charakter łagodny (stopień 1–2) i były zgodne ze znanym profilem

inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego. Ponadto zgodnie z wynikami NMA częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3–5 oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych była porównywalna pomiędzy rozważanymi technologiami.

W związku z powyższym w analizie podstawowej nie uwzględniono różnic w profilu bezpieczeństwa pomiędzy porównywanymi technologiami, gdyż nie wykazano istotnych klinicznie różnic w tym zakresie. Najczęstsze ciężkie zdarzenia niepożądane zostały dodatkowo uwzględnione w analizie wrażliwości w celu weryfikacji stabilności wyników. Koszty leczenia takich zdarzeń niepożądanych związane są z hospitalizacją, a zatem są tożsame niezależnie od przyjętej perspektywy. Ewentualne koszty ponoszone przez pacjentów mają w analizowanym wskazaniu charakter marginalny i nie wpływają w istotny sposób na wyniki analizy ekonomicznej. Tym samym ich uwzględnienie nie zmienia wniosków końcowych modelu. Przyjęte podejście jest zgodne z Wytycznymi HTA.

V. W ramach analizy wpływu na budżet (BIA)

Uwaga nr 13.

Analiza wpływu na budżet nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3 i 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczania podstawy limitu (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).

Wviaśnienie:

- a. W analizie wpływu na budżet wskazano, że rozkłady stosowania chemioterapeutyków ustalono w wyniku konsultacji z ekspertami klinicznymi, niemniej jednak nie przedstawiono odsetkowego rozkładu pacjentów stosujących poszczególne schematy chemioterapii wraz z wyszczególnieniem konkretnych substancji czynnych.
- b. W ramach szacunków populacji docelowej w analizie wpływu na budżet przyjęto, iż refundacja produktu Cejemly w ocenianym wskazaniu rozpocznie się 1 stycznia 2026 r. Konieczna jest korekta przyjętego założenia.

Odpowiedź INAR

- a. Na etapie przedłożonej analizy wpływu na budżet stosowanie konkretnych chemioterapeutyków w zależności od podtypu histologicznego NDRP wraz z odsetkami pacjentów leczonymi przy ich udziale zostały ustalone w wyniku konsultacji z ekspertami klinicznymi a następnie wykorzystane na etapie kalkulacji kosztów terapii. Uwzględnione konkretne substancje czynne wynikające ze stosowanej praktyki klinicznej oraz zapisów programu lekowego B.6. wraz z wykorzystanymi w kalkulacjach odsetkami przypisanymi konkretnym substancjom czynnym zostały przedstawione w pierwotnie przedłożonej analizie BIA (Rozdział 5.1., Tabela 16. BIA) oraz ponownie zaprezentowane w zaktualizowanej analizie BIA (Rozdział 5.1., Tabela 17. BIA).
- b. Należy podkreślić, iż w ramach przedłożonej analizy wpływu na budżet nie wskazano zakładanej konkretnej daty rozpoczęcia refundacji produktu leczniczego Cejemly®. Przyjęto jedynie, że 1. rokiem refundacji wnioskowanej technologii będzie rok 2026. Powyższe założenie było aktualne na moment złożenia wniosku refundacyjnego. Mając jednak na uwadze stosunkowo długi czas procedowania, Wnioskodawca przychyliła się do prośby Agencji przesuwając horyzont zaktualizowanej wersji analizy

wpływu na budżet na lata 2027-2028. Uzyskane wyniki oraz szczegółowe kalkulacje zamieszczono w odrębnych plikach przekazanych wraz z niniejszym uzupełnieniem.

Uwaga nr 14.

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 docelowej, u której wnioskowane leczenie mogłoby zostać zastosowane, wnioskodawca stosuje szereg założeń, jednakże nie testuje żadnych z uwzględnionych założeń. W opinii analityków testowania wymagają m.in.: zapadalność, odsetek pacjentów z NDRP, częstość wykonywania badań molekularnych oraz odsetki występowania mutacji EGFR i aberracji w genach ALK, ROS1.

Odpowiedź INAR

Założenia stosowane w przeprowadzonym oszacowaniu liczebności populacji wynikają z treści wskazania do stosowania produktu leczniczego Cejemly.

Parametry takie jak zapadalność czy odsetek pacjentów z NDRP nie zostały rozważone w ramach analizy wrażliwości, gdyż nie mają wpływu na wyniki analizy. Powyższe spowodowane jest uwzględnieniem w oszacowaniu populacji docelowej rozważonej w kalkulacjach świeżo opublikowanego na czas złożenia wniosku zestawienia danych NFZ o liczbie pacjentów w programie lekowym B.6. w zależności od typu stosowanej terapii w latach 2022-2024 oraz w okresie I-VII 2025 r. Jak podkreślono w przedłożonej analizie (rozdział 3.2. BIA), biorąc pod uwagę potencjalne ograniczenia wynikające z prognozowania na kolejne lata liczby pacjentów z nowo rozpoznany rakiem płuc w Polsce (najbardziej aktualne dane w tym zakresie opublikowane przez KRN podczas finalizacji prac nad analizą dotyczyły roku 2023) i wobec dostępności aktualnych opublikowanych danych NFZ cechujących się najwyższym poziomem wiarygodności, autorzy analizy uznali, że kalkulacje wpływu wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Cejemly we wnioskowanym wskazaniu na system ochrony zdrowia będą prowadzone przy uwzględnieniu liczebności prognozowanych w oparciu o dane NFZ. W związku z powyższym w ramach analizy wrażliwości uwzględniono zmiany jedynie tych parametrów, które potencjalnie mogą wpłynąć na zmianę uzyskanych w analizie podstawowej wyników (tj. [REDACTED]).

VI. W ramach wskazania źródeł danych:

Uwaga nr 15.

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

Wyjaśnienie:

a. W przedłożonych analizach występują odwołania do źródeł, których nie można zweryfikować:

- AKL: *Cejemly (sugemalimab) for the first line treatment of metastatic non-small cell lung cancer. Technical report on systematic literature review and network meta-analysis. July 2025. (data on file).*

b. W BIA wskazano, że liczebność populacji docelowej została oszacowana na podstawie konsultacji eksperckich⁵. Nie podano danych osobowych ekspertów, pełnych treści wykorzystanych opinii oraz nie podano terminu ich przygotowania.

Odpowiedź INAR

Nieopublikowane dane, w tym szczegółowe opracowanie dotyczące systematycznego przeglądu literatury i sieciowej metaanalizy, a także informacje dotyczące danych osobowych ekspertów i ich opinii, zostaną dostarczone Agencji jako materiał uzupełniający do przedłożonej dokumentacji.

VII. Inne uwagi i komentarze AOTMiT

Komentarz dodatkowy

Proszę również o aktualizację analiz względem aktualnego na dzień uzupełnienia wymagań minimalnych Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, aktualnych cen komparatorów przyjętych w analizach, a także aktualizację analiz w oparciu o najnowsze dane pochodzące z publikacji Głównego Urzędu Statystycznego, raportu KRN oraz danych NFZ.

Odpowiedź INAR

Na prośbę Agencji dokonano weryfikacji oraz aktualizacji wykorzystanych źródeł danych. Zaktualizowane analizy (AE oraz BIA) zostały dołączone do niniejszego pisma jako odrębne dokumenty stanowiące integralną część przedłożonej dokumentacji. Poniżej przedstawiono zakres przeprowadzonych aktualizacji.

Tabela 1. Zakres aktualizacji danych w analizach

Obszar / parametr	Dane w analizie pierwotnej	Dane po aktualizacji	Zakres aktualizacji	Komentarz
Komparatory	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2025 r.,	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 marca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2026 r.	Dodano komparator (tislelizumab)	Zgodnie z prośbą Agencji
Koszty leków	Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do czerwca 2025 r.	Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do lutego 2026 r.	Aktualizacja kosztów chemioterapii	Znikomy wpływ na wyniki
	Uchwały Rady NFZ. Uchwała Nr 5/2025/V w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2025 r.	Uchwały Rady NFZ. Uchwała Nr 11/2026/V w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2025 r.	Aktualizacja kosztów jednostkowych immunoterapii	Brak danych dla leku Tevimbra – zastosowano cenę z portalu IkarPro
	Raport refundacyjny. Informacja o wielkości kwoty refundacji pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–czerwiec 2025 r.	Raport refundacyjny. Informacja o wielkości kwoty refundacji pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–grudzień 2025 r.		
Koszty świadczeń	Narodowy Fundusz Zdrowia. Zarządzenie nr 132/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka wraz z załącznikami i późniejszymi zmianami.	Narodowy Fundusz Zdrowia. Zarządzenie nr 132/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka wraz z załącznikami i późniejszymi zmianami.	Zmiana w zakresie nazwy i wyceny świadczenia: tomografia komputerowa	Znikomy wpływ na wyniki
	Narodowy Fundusz Zdrowia. Zarządzenie nr 71/2025/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 sierpnia 2025 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii wraz z załącznikami i późniejszymi zmianami.	Narodowy Fundusz Zdrowia. Zarządzenie nr 71/2025/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 sierpnia 2025 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii wraz z załącznikami i późniejszymi zmianami.	Aktualizacja nazwy zarządzenia	Brak wpływu na wyniki
	Narodowy Fundusz Zdrowia. Zarządzenie nr 9/2025/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 stycznia 2025 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy	Narodowy Fundusz Zdrowia. Zarządzenie nr 9/2025/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 stycznia 2025 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy	Zmiana w zakresie nazwy świadczenia	Brak wpływu na wyniki

Obszar / parametr	Dane w analizie pierwotnej	Dane po aktualizacji	Zakres aktualizacji	Komentarz
	lekowe wraz z załącznikami i późniejszymi zmianami.	lekowe wraz z załącznikami i późniejszymi zmianami.		
	Narodowy Fundusz Zdrowia. Zarządzenie nr 54/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 maja 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna wraz z załącznikami.	Narodowy Fundusz Zdrowia. Zarządzenie nr 54/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 maja 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna wraz z załącznikami.	Bez zmian	Brak nowych danych
	Narodowy Fundusz Zdrowia. Informator o umowach, 2025 rok.	Narodowy Fundusz Zdrowia. Informator o umowach, 2026 rok.	Wycena punktowa, stan na maj 2026 r.	Znikomy wpływ na wyniki
	GUS, Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych od 1950 r. (wskaźnik za 2024 r.)	GUS, Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych od 1950 r. (wskaźnik za 2025 r.)	Aktualizacja wskaźnika	Wariant analizy wrażliwości
Parametry demograficzne	Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia w 2024 roku.	Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia w 2024 roku.	Bez zmian	Brak nowych danych
Dane epidemiologiczne	Krajowy rejestr nowotworów. Zachorowania C34 u obu płci w 2022 r. w Polsce	Krajowy rejestr nowotworów. Zachorowania C34 u obu płci w 2023 r. w Polsce	Aktualizacja wartości	Brak wpływu na wyniki, wykorzystanie danych NFZ

Dodatkowo zidentyfikowano pracę *Zhang 2026* [6], opublikowaną po dacie zakończenia pierwotnej analizy ekonomicznej, w której oceniono efektywność kosztową sugemalimabu. Charakterystykę tego opracowania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2. Aktualizacja wyników przeglądu analiz ekonomicznych

Publikacja, kraj	Metodyka	Najważniejsze wyniki i wnioski
<i>Zhang 2026</i> [6], Chiny	• Populacja: pacjenci z przerzutowym NDRP, pierwsza linia leczenia • Porównywane technologie: SUGE + ChT vs ChT (zgodnie z badaniem GEMSTONE-302) • Technika analityczna: analiza użyteczności kosztów • Rodzaj modelu: trójstanowy model Markowa • Horyzont analizy: dożywotni (10-letni horyzont czasowy) • Perspektywa: płatnika publicznego (Chińska opieka zdrowotna) • Dyskontowanie: 5% dla kosztów i efektów	Sugemalimab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny zapewnia długoterminowe korzyści kliniczne u pacjentów z przerzutowym NDRP. W porównaniu z ChT jest strategią droższą, ale wiąże się ze wzrostem QALY o 1,05 w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP oraz o 1,03 w populacji pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP. ICER dla porównania SUGE + ChT vs ChT: • 65 766,82\$/QALY u pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym, • 70 117,72\$/QALY u pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym, • 60 516,14\$/QALY u pacjentów z PD-L1 ≥ 50%, • 79 564,19\$/QALY u pacjentów z 1% ≤ PD-L1 ≤ 49%, • 67 961,85\$/QALY u pacjentów z PD-L1 ≥ 1%, • 80 599,12\$/QALY u pacjentów z PD-L1 < 1%. Z perspektywy chińskiego systemu opieki zdrowotnej terapia SUGE + ChT nie jest opłacalna kosztowo przy progu opłacalności wynoszącym 40 062,34 \$/QALY.

1. Piśmiennictwo

1. Cejemly (sugelimab) we wskazaniu: w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) bez mutacji aktywującej EGFR lub aberracji genomowych ALK, ROS1 lub RET, w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny. Opracowanie analityczne. Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego na rok 2025. Nr: WS.425.1.2024.32. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2025/WS%20425%201%202024%2032%20TLI%20Cejemly%20BIP_REOPTR.pdf (data dostępu 12.05.2026)
2. AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leku Tevimbra (tislelizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” Analiza weryfikacyjna. OT.423.1.41.2025; https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/100/AWA/100_OT.423.1.41.2025_Tevimbra_1L_SQ_%20AWA_BIP_REOPTR.pdf
3. AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leku Tevimbra (tislelizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” Analiza weryfikacyjna. OT.423.1.46.2025; https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/102/AWA/102_OT.423.1.46.2025_Tevimbra_1L_%20NSQ_AWA_BIP_REOPTR.pdf
4. Rekomendacja nr 133/2025 z dnia 2 października 2025 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją leku Tevimbra (tislelizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”
5. Rekomendacja nr 132/2025 z dnia 3 października 2025 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Tevimbra (tislelizumab) w programie lekowym „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”
6. Zhang Z, Meng K, Wu M, Li A, Yi Y, Shi C, et al. First-line treatments for metastatic non-small-cell lung cancer with sugemalimab plus chemotherapy: a China-based cost-effectiveness analysis. *Immunotherapy*. 2026;1–8.
7. Gogishvili M, Makharadze T, Melkadze T, Giorgadze D, Penkov KD, Laktionov K, et al. Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer with PD-L1 $\geq 1\%$: 5-year update of EMPOWER-Lung 3 results. *Immuno-Oncology and Technology*. 2025;28:2025–12.
8. Lu S, Wang J, Yu Y, Yu X, Hu Y, Wangjun L, et al. First-Line Tislelizumab Plus Chemotherapy in Advanced Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer: PD-L1 $\geq 50\%$ Subgroup Analysis from the RATIONALE-304 Trial. *Oncology and Therapy*. 2025;13(4):1087–104.
9. Liu N, Zhang B, He J, Li S. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors for advanced squamous non-small cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Frontiers in Immunology*. 2025;16:1635757.
10. Resuli B, Kauffmann-Guerrero D, Arredondo Lasso MN, Behr J, Tufman A. Treatment Strategies for First-Line PD-L1-Unselected Advanced NSCLC: A Comparative Review of Immunotherapy-Based Regimens by PD-L1 Expression and Clinical Indication. *Diagnostics*. 2025;15(15) (no pagination).
11. Zhou M, Huang J, Jin Z, Hao Q, Li X, Yu K, et al. Comparative effectiveness and safety of systemic therapies for treatment-naïve, PD-L1 expression $< 1\%$ advanced NSCLC: a systematic review and network meta-analysis. , *Translational lung cancer research*. 2025;14(11):4849–67.
12. Peruzzo N, Lenz G, Akhiwu T, Bilalaga M, Gaddipati GN, Muller NLF, et al. Chemotherapy Plus Anti-PD-1 or Anti-PD-L1 in Advanced PD-L1-Negative Squamous Cell Lung Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Lung Cancer*. 2025;26(6):e361–e73.

13. Fedyanin M, Zhukov N, Moiseenko F, Mironenko O, Sapozhnikov K, Sableva N, et al. Efficacy of immune checkpoint inhibitors in the first line therapy of non-squamous non-small cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2026;221(no pagination).
14. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cejemly-epar-public-assessment-report_en.pdf
15. Wang, K., Pan, C., Xu, F., Tse, A.N. and Sheng, Y. (2024). Comprehensive population pharmacokinetic modelling of sugemalimab, an anti-programmed death-ligand 1 (PD-L1) human monoclonal antibody, in patients with solid tumours or lymphomas across multiple Phase I-III studies. *British Journal of Clinical Pharmacology*. doi:<https://doi.org/10.1111/bcp.16276>.
16. ICH Topic E 5 (R1) Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data. EMA. September 1998. CPMP/ICH/289/95.
17. Hendriks L. E., Kerr K. M., Menis J., Mok T. S., Nestle U., Passaro A., Peters S., Planchard D, Smit EF, Solomon BJ, Veronesi G, Reck M; ESMO Guidelines Committee. Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023 Apr;34(4):358-376. doi: 10.1016/j.annonc.2022.12.013. Epub 2023 Jan 17. PMID: 36669645.
18. Hendriks L., Cortiula F., Mariamidze E., Martins-Branco D., Reck M. & Popat S. (2025). "ESMO Non-Oncogene-Addicted Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer Living Guideline, v1.2 January 2025". Available at: <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-non-oncogene-addicted-metastatic-non-small-cell-lung-cancer-living-guideline> [accessed: February 3, 2025].
19. Peng, S., Ying, A. F., Tai, B. C., & Soo, R. A. (2020). A meta-analysis on immune checkpoint inhibitor efficacy for advanced non-small cell lung cancer between East Asians versus non-East Asians. *Translational lung cancer research*, 9(4), 1124–1137. <https://doi.org/10.21037/tlcr-20-246>.
20. Girard N, Tan. D, Cortinovis D, Lopes G, et al. A systematic literature review and meta-analysis on the efficacy and safety of PD-(L)1 inhibitors for the first- and second-line treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer in Asian and non-Asian patients. *Transl Lung Cancer Res*. 2025 Dec 31;14(12):5305-5322. doi: 10.21037/tlcr-2025-746. Epub 2025 Dec 29.
21. Yaskolko M, Liu C, Barsouk A, et al. Disparities in non small cell lung cancer by age, sex, and race: a systematic review and meta analysis of immune checkpoint inhibitor trials. *Cancers*. 2026;18(1):128. doi:10.3390/cancers18010128.
22. Lee J, Sun JM, Lee SH, Ahn JS, Park K, Ahn MJ. Are there any ethnic differences in the efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors for treatment of lung cancer? *J Thorac Dis* 2020; 12(7): 3796-803.
23. Yao, Y., Li, B., Xu, Y., Yang, L., Zou, B., & Wang, L. (2024). East Asian patients who received immunotherapy-based therapy associated with improved survival benefit in advanced non-small cell lung cancer: An updated meta-analysis. *Cancer medicine*, 13(4), e7080. <https://doi.org/10.1002/cam4.7080>
24. Zhou, C., Wang, Z., Sun, Y., Cao, L., Ma, Z., Wu, R., Yu, Y., Yao, W., Chang, J., Chen, J., Zhuang, W., Cui, J., Chen, X., Lu, Y., Shen, H., Wang, J., Li, P., Qin, M., Lu, D., Yang, J. (2022) Sugemalimab versus placebo, in combination with platinum-based chemotherapy, as first-line treatment of metastatic non-small-cell lung cancer (GEMSTONE-302): interim and final analyses of a double-blind, randomised, phase 3 clinical trial. *Lancet Oncol*. 2022 Feb; 23(2):220-233. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00650-1. Epub 2022 Jan 14. PMID: 35038432.
25. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer, *The New England Journal of Medicine* 375 (19) (2016) 1823–1833. doi: 10.1056/NEJMoa1606774
26. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial, *Lancet* 393 (10183) (2019) 1819–1830. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32409-7.

27. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer, *The New England Journal of Medicine* 378 (22) (2018) 2078–2092. doi: 10.1056/NEJMoa1801005.
28. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer, *The New England Journal of Medicine* 379 (21) (2018) 2040–2051. doi: 10.1056/NEJMoa1810865
29. Paz-Ares, L. G., Ciuleanu, T. E., Cobo, M., Bennouna, J., Schenker, M., Cheng, Y., Juan-Vidal, O., Mizutani, H., Lingua, A., Reyes-Cosmelli, F., Reinmuth, N., Menezes, J., Jassem, J., Protsenko, S., Richardet, E., Felip, E., Feeney, K., Zurawski, B., Alexandru, A., de la Mora Jimenez, E., Dakhil, S., Lu, S., Reck, M., John, T., Hu, N., Zhang, X., Sylvester, J., Eccles, L. J., Grootendorst, D. J., Balli, D., Neely, J. and Carbone, D. P. First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab With Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone for Metastatic NSCLC in CheckMate 9LA: 3-Year Clinical Update and Outcomes in Patients With Brain Metastases or Select Somatic Mutations. *Journal of thoracic oncology*. 2023. Vol.18(2):204-222p.
30. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC, *The New England Journal of Medicine* 383 (14) (2020) 1328–1339. doi: 10.1056/NEJMoa1917346
31. West H, McCleod M, Hussein M, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMPpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial, *The Lancet Oncology* 20 (7) (2019) 924–937. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30167-6.
32. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC, *The New England Journal of Medicine* 378 (24) (2018) 2288–2301. doi: 10.1056/NEJMoa1716948.
33. Sezer A, Kilickap S, Gümüş M, et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial, *Lancet* 397 (10274) (2021) 592–604. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00228-2.
34. Gogishvili, M., Melkadze, T., Makharadze, T., Giorgadze, D., Dvorkin, M., Penkov, K., Laktionov, K., Nemsadze, G., Nechaeva, M., Rozhkova, I., Kalinka, E., Gessner, C., Moreno-Jaime, B., Passalacqua, R., Li, S., McGuire, K., Kaul, M., Paccaly, A., Quek, R. G. W., Gao, B., Seebach, F., Weinreich, D. M., Yancopoulos, G. D., Lowy, I., Gullo, G. and Rietschel, P. Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in non-small cell lung cancer: a randomized, controlled, double-blind phase 3 trial. *Nature medicine*. 2022. Vol.28(11):2374-2380p.
35. Lu S, Wang J, Yu Y, et al. Tislelizumab Plus chemotherapy as First-Line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Nonsquamous NSCLC (RATIONALE 304): A Randomized Phase 3 Trial, *Journal of Thoracic Oncology* 16 (9) (2021) 1512–1522. doi: 10.1016/j.jtho.2021.05.005.
36. Wang, J., Lu, S., Yu, X., Hu, Y., Zhao, J., Sun, M., Yu, Y., Hu, C., Yang, K., Song, Y., Lin, X., Liang, L., Leaw, S. and Zheng, W. Tislelizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone as first-line treatment for advanced squamous non-small-cell lung cancer: final analysis of the randomized, phase III RATIONALE-307 trial. *ESMO Open*. 2024. 9(10) (no pagination)(<https://dx.doi.org/10.1016/j.esmoop.2024.103727>).
37. Johnson, M. L., Cho, B. C., Luft, A., Alatorre-Alexander, J., Geater, S. L., Laktionov, K., Kim, S. W., Ursol, G., Hussein, M., Lim, F. L., Yang, C. T., Araujo, L. H., Saito, H., Reinmuth, N., Shi, X., Poole, L., Peters, S., Garon, E. B. and Mok, T. Durvalumab with or Without Tremelimumab in Combination with Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III POSEIDON Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2023. 41(6)(1213-1227.
38. Shiraishi, Y., Nomura, S., Sugawara, S., Horinouchi, H., Yoneshima, Y., Hayashi, H., Azuma, K., Hara, S., Niho, S., Morita, R., Yamaguchi, M., Yokoyama, T., Yoh, K., Kurata, T., Okamoto, H., Okamoto, M., Kijima, T., Kasahara, K., Fujiwara, Y., Murakami, S., Kanda, S., Akamatsu, H., Takemoto, S., Kaneda, H., Kozuki, T., Ando, M., Sekino, Y., Fukuda, H., Ohe, Y. and Okamoto, I. Comparison of platinum combination chemotherapy plus pembrolizumab versus platinum combination chemotherapy plus nivolumab-ipilimumab for treatment-naïve advanced non-small-cell lung cancer in Japan (JCOG2007): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet respiratory medicine*. 2024. Vol.12(11):877-887p.

39. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, Leighl N, Mezger J, Archer V, Moore N, Manegold C. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol*. 2009 Mar 10;27(8):1227-34. doi: 10.1200/JCO.2007.14.5466. Epub 2009 Feb 2. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2009 May 10;27(14):2415. PMID: 19188680.
40. Zhou C, Wu YL, Chen G, Liu X, Zhu Y, Lu S, Feng J, He J, Han B, Wang J, Jiang G, Hu C, Zhang H, Cheng G, Song X, Lu Y, Pan H, Zheng W, Yin AY. BEYOND: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Phase III Study of First-Line Carboplatin/Paclitaxel Plus Bevacizumab or Placebo in Chinese Patients With Advanced or Recurrent Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2015 Jul 1;33(19):2197-204. doi: 10.1200/JCO.2014.59.4424. Epub 2015 May 26. PMID: 26014294.
41. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, Lilienbaum R, Johnson DH. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006 Dec 14;355(24):2542-50. doi: 10.1056/NEJMoa061884. Erratum in: *N Engl J Med*. 2007 Jan 18;356(3):318. PMID: 17167137.
42. Galetta D, Cinieri S, Pisconti S, Gebbia V, Morabito A, Borsellino N, Maiello E, Febbraro A, Catino A, Rizzo P, Montrone M, Misino A, Loggoscino A, Rizzi D, Di Maio M, Colucci G. Cisplatin/Pemetrexed Followed by Maintenance Pemetrexed Versus Carboplatin/Paclitaxel/Bevacizumab Followed by Maintenance Bevacizumab in Advanced Nonsquamous Lung Cancer: The GOIM (Gruppo Oncologico Italia Meridionale) durva Phase III Randomized Trial. *Clin Lung Cancer*. 2015 Jul;16(4):262-73. doi: 10.1016/j.clcc.2014.12.002. Epub 2014 Dec 9. PMID: 25582493.
43. Zinner RG, Obasaju CK, Spigel DR, Weaver RW, Beck JT, Waterhouse DM, Modiano MR, Hrinchenko B, Nikolinakos PG, Liu J, Koustenis AG, Winfree KB, Melemed SA, Guba SC, Ortuzar WI, Desai D, Treat JA, Govindan R, Ross HJ. PRONOUNCE: randomized, open-label, phase III study of first-line pemetrexed + carboplatin followed by maintenance pemetrexed versus paclitaxel + carboplatin + bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2015 Jan;10(1):134-42. doi: 10.1097/JTO.0000000000000366. PMID: 25371077; PMCID: PMC4276572.

2. Spis tabel, rysunków i wykresów

Spis tabel

Tabela 1. Zakres aktualizacji danych w analizach.....	19
Tabela 2. Aktualizacja wyników przeglądu analiz ekonomicznych.....	21
Tabela 3. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazach: MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR) i <i>Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)</i> przez Ovid – sugemalimab	30
Tabela 4. Strategia wyszukiwania w rejestrach badań klinicznych – sugemalimab	30
Tabela 5. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie <i>MEDLINE</i> przez Ovid – pembrolizumab, atezolizumab, cemiplimab, niwolumab + ipilimumab (wybrane komparatory)	30
Tabela 6. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR) przez Ovid – pembrolizumab, atezolizumab, cemiplimab, niwolumab + ipilimumab (wybrane komparatory)	32
Tabela 7. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase przez Ovid – pembrolizumab, atezolizumab, cemiplimab, niwolumab + ipilimumab (wybrane komparatory)	34
Tabela 8. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie <i>MEDLINE</i> przez Ovid – durwalumab + tremelimumab (wybrany komparator).....	35
Tabela 9. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR) przez Ovid – durwalumab + tremelimumab (wybrany komparator)	36
Tabela 10. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase przez Ovid - durwalumab + tremelimumab (wybrany komparator)	37
Tabela 11. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie <i>MEDLINE</i> przez Ovid – tislelizumab (wybrany komparator)	38
Tabela 12. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR) przez Ovid – tislelizumab (wybrany komparator).....	39
Tabela 13. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase przez Ovid - tislelizumab (wybrany komparator)	39
Tabela 14. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie <i>MEDLINE</i> przez Ovid – bewacyzumab (komparator niebędący przedmiotem niniejszej analizy, komparator pomocniczy w NMA)	40
Tabela 15. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR) przez Ovid – bewacyzumab (komparator niebędący przedmiotem niniejszej analizy, niebędący przedmiotem niniejszej analizy, komparator pomocniczy w NMA).....	41
Tabela 16. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase przez Ovid - bewacyzumab (komparator niebędący przedmiotem niniejszej analizy, niebędący przedmiotem niniejszej analizy, komparator pomocniczy w NMA)	42
Tabela 17. Wyniki porównania pośredniego SUGe + ChT vs TISL + ChT – PFS oraz OS dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, obejmujących populację ogólną (GEMSTONE-302) oraz populację z nieptakonabtonkowym NDRP (RATIONALE-304)	43
Tabela 18. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania SUGe + ChT vs. TISL + ChT (PC) oraz TISL + ChT (nPC) – PFS oraz OS dla populacji pacjentów z ptakonabtonkowym NDRP, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1	44
Tabela 19. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania SUGe + ChT vs. wybrane komparatory* – PFS, OS oraz ORR dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$	45

Tabela 20. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania SUGe + ChT vs wybrane komparatory* – zdarzenia niepożądane ogółem (AEs), zdarzenia niepożądane (AEs) 3-5 stopnia, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia ogółem oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu.....	45
Tabela 21. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim – PFS dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, obejmujących populację ogólną (GEMSTONE-302) oraz populację z niepłatkonabłonkowym NDRP (RATIONALE-304) ...	46
Tabela 22. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim – OS dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, obejmujących populację ogólną (GEMSTONE-302) oraz populację z niepłatkonabłonkowym NDRP (RATIONALE-304) ...	47
Tabela 23. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim – PFS dla populacji pacjentów z płatkonabłonkowym NDRP, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1	47
Tabela 24. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim – OS dla populacji pacjentów z płatkonabłonkowym NDRP, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1	47
Tabela 25. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim – PFS dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$	48
Tabela 26. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim – OS dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$	48
Tabela 27. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim – ORR dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$	49
Tabela 28. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim: zdarzenia niepożądane (AEs) 3-5 stopnia.....	49
Tabela 29. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim: zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	50
Tabela 30. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim: zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	51
Tabela 31. Charakterystyka schematów chemioterapii w badaniach klinicznych	74
Tabela 32. Podsumowanie metodyki oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych	78
Tabela 33. Ocena jakości przeglądów systematycznych w analizie wg skali AMSTAR 2 (krytyczne domeny zostały pogrubione).....	83

Spis wykresów

Wykres 1. PFS – metaanaliza sieciowa dla porównania SUGe + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed) dla populacji pacjentów z płatkonabłonkowym NDRP, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1	53
Wykres 2. Analiza node-splitting dla PFS dla populacji pacjentów z płatkonabłonkowym NDRP, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1, model fixed	53
Wykres 3. Wyniki rankogramu SUCRA dla PFS; SUGe + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed) dla populacji pacjentów z płatkonabłonkowym NDRP, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1	54
Wykres 4. PFS – metaanaliza sieciowa dla porównania SUGe + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model random) dla populacji pacjentów z płatkonabłonkowym NDRP, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1	54
Wykres 5. Analiza node-splitting dla PFS dla populacji pacjentów z płatkonabłonkowym NDRP, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1, model random	54
Wykres 6. Wyniki rankogramu SUCRA dla PFS; SUGe + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model random) dla populacji pacjentów z płatkonabłonkowym NDRP, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1	55

Wykres 7. OS – metaanaliza sieciowa dla porównania SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed) dla populacji pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1	55
Wykres 8. Analiza node-splitting dla OS dla populacji pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1, model fixed	56
Wykres 9. Wyniki rankogramu SUCRA dla OS; SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed) dla populacji pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1	56
Wykres 10. OS – metaanaliza sieciowa dla porównania SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model random) dla populacji pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1	57
Wykres 11. Analiza node-splitting dla OS dla populacji pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1, model random	57
Wykres 12. Wyniki rankogramu SUCRA dla OS; SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model random) dla populacji pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1	57
Wykres 13. PFS – metaanaliza sieciowa dla porównania SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$	58
Wykres 14. Wyniki rankogramu SUCRA dla PFS; SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$	58
Wykres 15. PFS – metaanaliza sieciowa dla porównania SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model random) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$	58
Wykres 16. Wyniki rankogramu SUCRA dla PFS; SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model random) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$	59
Wykres 17. OS – metaanaliza sieciowa dla porównania SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$	59
Wykres 18. Wyniki rankogramu SUCRA dla OS; SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$	60
Wykres 19. OS – metaanaliza sieciowa dla porównania SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model random) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$	60
Wykres 20. Wyniki rankogramu SUCRA dla OS; SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model random) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$	61
Wykres 21. ORR – metaanaliza sieciowa dla porównania SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$	61
Wykres 22. Wyniki rankogramu SUCRA dla ORR; SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed) dla populacji pacjentów z ekspresją PD $\geq 1\%$	62
Wykres 23. ORR – metaanaliza sieciowa dla porównania SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model random) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$	62
Wykres 24. Wyniki rankogramu SUCRA dla ORR; SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model random) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$	63
Wykres 25. AEs 3-5 stopnia – metaanaliza sieciowa dla porównania SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed)	63
Wykres 26. Wyniki rankogramu SUCRA dla AEs 3-5 stopnia; SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed)	64

Wykres 27. AEs 3-5 stopnia –metaanaliza sieciowa dla porównania SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model random)	64
Wykres 28. Wyniki rankogramu SUCRA dla AEs 3-5 stopnia; SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model random)	65
Wykres 29. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia –metaanaliza sieciowa dla porównania SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed)	65
Wykres 30. Analiza node-splitting dla zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, model fixed	65
Wykres 31. Wyniki rankogramu SUCRA dla zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia; SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed)	66
Wykres 32. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia –metaanaliza sieciowa dla porównania SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model random)	66
Wykres 33. Analiza node-splitting dla zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, model random	66
Wykres 34. Wyniki rankogramu SUCRA dla zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia; SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model random)	67
Wykres 35. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu –metaanaliza sieciowa dla porównania SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed)	67
Wykres 36. Analiza node-splitting dla zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu, model fixed	68
Wykres 37. Wyniki rankogramu SUCRA dla zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu; SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed)	68
Wykres 38. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu –metaanaliza sieciowa dla porównania SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model random)	68
Wykres 39. Analiza node-splitting dla zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu, model random	69
Wykres 40. Wyniki rankogramu SUCRA dla zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu; SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model random)	69

3. Załączniki

4.1. Wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych

Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle 2 osoby [REDACTED], w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej [REDACTED]. Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1).

Strategia wyszukiwania badań wtórnych i pierwotnych dla ocenianej interwencji - aktualizacja

Tabela 3. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazach: MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR) i Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) przez Ovid – sugemalimab

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników		
		MEDLINE	Embase	CCTR i CDSR
1.	sugemalimab/ or *sugemalimab/	0	294	0
2.	(Cejemly or sugemalimab).af	66	299	29
3.	("CS 1001" or "CS1001" or "CS-1001").af.	5	45	11
4.	("WBP-3155" or "WBP3155" or "WBP 3155" or "WBP-315" or "WBP315" or "WBP 315").af	0	0	0
5.	"anti-PD-L1 monoclonal antibody CS1001".af	1	4	0
6.	"anti-PD-L1 monoclonal antibody WBP 3155".af	0	0	0
7.	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	70	306	37
8.	limit 7 to dt=20250812-20251211	11	30	-
9.	limit 7 to rd=20250812-20251211	10	66	-
11.	#8 OR #9	13	70	-
12.	limit 7 to yr="2025 -2025"	-	-	6

Data wyszukiwania: 11.12.2025 r.

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w rejestrach badań klinicznych – sugemalimab

Lp.	Rejestr	Hasła kwerendy	Liczba wyników
1.	https://clinicaltrials.gov/	sugemalimab OR Cejemly OR CS1001	21
2.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/		0

Data wyszukiwania: 11.12.2025 r.

Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla komparatorów - aktualizacja

Tabela 5. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie MEDLINE przez Ovid – pembrolizumab, atezolizumab, cemiplimab, niwolumab + ipilimumab (wybrane komparatory)

Obszar	Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki
NDRP	1.	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	83,081
	2.	(NSCLC or NSCLCs).ti,ab,kw	83,081

Obszar		Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki
		3.	(lung cancer* or (lung adj 1 carcinom*) or (lung adj 1 neoplasm*) or (lung adj 1 malignan*) or (lung adj 1 tumor*) or (lung adj 1 tumour*)).ti,ab,kw	250,710
		4.	1 or 2 or 3	263,330
		5.	("non small cell*" or "nonsmall cell*" or "non-small cell*" or "non-small-cell*").ti,ab,kw	109,622
		6.	4 and 5	106,605
Interwencje	Pembrolizumab	7.	Pembrolizumab.af	13,979
		8.	("pembrolizumab*" or "pembrolizumab Injection" or "bcd 201" or "bcd201" or "keytruda" or "keytruda\$2" or "lambrolizumab" or "lambrolizumab\$2" or "mk 3475" or "mk3475" or "pbp 2102" or "pbp2102" or "sch 900475" or "sch900475" or "xtrudane" or "xtrudane\$2" or "DPT003T46P" or "HSDB 8257" or "L01XC18" or "1374853-91-4").ti,ab,kw,kf,tw,nm,sh.	13,902
		9.	7 or 8	14,024
	Atezolizumab	10.	Atezolizumab.af	5,160
		11.	("atezolizumab*" or "atezolizumab Injection" or "mpdl 3280" or "mpdl3280" or "mpdl 3280a" or "mpdl3280a" or "rg 7446" or "rg744" or "ro 5541267" or "ro5541267" or "tecentriq\$2" or "tecentriq\$2" or "tecentriq" or "tecntriq" or "1380723-44-3").ti,ab,kw,kf,tw,nm,sh	5,161
		12.	10 or 11	5,193
	Cemiplimab	13.	Cemiplimab.af	737
		14.	("cemiplimab*" or "cemiplimab rwlc" or "cemiplimab-rwlc" or "cemiplimab rwlc Injection" or "cemiplimab Injection" or "Libtayo*" or "regn2810" or "regn-2810" or "regn 2810" or "sar439684" or "sar-439684" or "sar 439684" or "1801342-60-8").ti,ab,kw,kf,tw,nm,sh	730
		15.	13 or 14	740
	Nivolumab (NIVO)	16.	Nivolumab/	6,817
		17.	("nivolumab*" or "nivolumab rmbw" or "ba 1104" or "ba1104" or "bms 936558" or "bms936558" or "cmab 819" or "cmab819" or "ly 01015" or "ly01015" or "mdx 1106" or "mdx1106" or "ono 4538" or "ono4538" or "opdivo" or "opdivo\$2" or "pbp 2101" or "pbp2101" or "xdivane" or "xdivane\$2" or "HSDB 8256" or "31YO63LBSN" or "L01XC17" or "946414-94-4").ti,ab,kw,kf,tw,nm,sh	13,537
		18.	16 or 17	13,537
	Ipilimumab (IPI)	19.	Ipilimumab/	3,562
		20.	("bms 734016" or "bms734016" or "cs 1002" or "cs1002" or "eb 1003" or "eb1003" or "hlx 13" or "hlx13" or "ibi 310" or "ibi310" or "mdx 010" or "mdx 101" or "mdx010" or "mdx101" or "pbp 1701" or "pbp1701" or "strentarga*" or	13,797

Obszar		Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki
			"ipilimumab*" or "yervoy*" or "IPI" or "moab ctla 4" or "moabctla 4" or "moab ctla4" or "moabctla4" or "mdxctla 4" or "mdx ctla4" or "mdxctla 4" or "mdxctla4" or "anti ctla 4*" or "anti ctla4*" or "antictla4*" or "477202-00-9").ti,ab,kw,kf,tw,nm,sh	
		21.	19 or 20	13,797
	NIVO + IPI	22.	18 and 21	4,665
Wszystkie interwencje		23.	9 or 12 or 15 or 22	20,955
NDRP + wszystkie interwencje		24.	6 and 23	3,344
RCT		25.	random*.ti,ab or "Random Allocation"/ or "Randomized Controlled Trial".pt. or "Randomised Controlled Trial".pt.	1,940,942
NDRP + wszystkie interwencje + RCT		26.	24 and 25	575
Case report / series		27.	case report/ or case reports/ or (case report or case series).ti.	2,638,927
Wynik [not]		28.	26 not 27	568
Zawężenie na datę		29.	limit 28 to dt=20250812-20251211	27
		30.	limit 28 to rd=20250812-20251211	32
Wynik		31.	29 or 30	42

Tabela 6. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR) przez Ovid – pembrolizumab, atezolizumab, cemiplimab, niwolumab + ipilimumab (wybrane komparatory)

Obszar		Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki
NDRP		1.	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	7,030
		2.	(NSCLC or NSCLCs).ti,ab,kw	13,241
		3.	(lung cancer* or (lung adj 1 carcinom*) or (lung adj 1 neoplasm*) or (lung adj 1 malignan*) or (lung adj 1 tumor*) or (lung adj 1 tumour*)).ti,ab,kw	27,618
		4.	1 or 2 or 3	28,884
		5.	("non small cell*" or "nonsmall cell*" or "non-small cell*" or "non-small-cell*").ti,ab,kw	17,672
		6.	4 and 5	17,495
Interwencje	Pembrolizumab	7.	Pembrolizumab.af	4,373
		8.	("pembrolizumab*" or "pembrolizumab Injection" or "bcd 201" or "bcd201" or "keytruda" or "keytruda\$2" or "lambrolizumab" or "lambrolizumab\$2" or "mk 3475" or "mk3475" or "pbp 2102" or "pbp2102" or "sch 900475" or "sch900475" or "xtrudane" or "xtrudane\$2" or "DPT003T46P" or "HSDB 8257" or "L01XC18" or "1374853-91-4").ti,ab,kw,kf,tw,sh.	4,397
		9.	7 or 8	4,430
	Atezolizumab	10.	Atezolizumab.af	1,846

Obszar	Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki
	11.	("atezolizumab*" or "atezolizumab Injection" or "mpdl 3280" or "mpdl3280" or "mpdl 3280a" or "mpdl3280a" or "rg 7446" or "rg744" or "ro 5541267" or "ro5541267" or "tecentriq\$2" or "tecntriq\$2" or "tecentriq" or "tecntriq" or "1380723-44-3").ti,ab,kw,kf,tw,sh	1,864
	12.	10 or 11	1,874
	13.	Cemiplimab.af	250
	14.	("cemiplimab*" or "cemiplimab rwlc" or "cemiplimab-rwlc" or "cemiplimab rwlc Injection" or "cemiplimab Injection" or "Libtayo*" or "regn2810" or "regn-2810" or "regn 2810" or "sar439684" or "sar-439684" or "sar 439684" or "1801342-60-8").ti,ab,kw,kf,tw,sh	261
	15.	13 or 14	262
	16.	Nivolumab/	1,131
	17.	("nivolumab*" or "nivolumab rmbw" or "ba 1104" or "ba1104" or "bms 936558" or "bms936558" or "cmab 819" or "cmab819" or "ly 01015" or "ly01015" or "mdx 1106" or "mdx1106" or "ono 4538" or "ono4538" or "opdivo" or "opdivo\$2" or "pbp 2101" or "pbp2101" or "xdivane" or "xdivane\$2" or "HSDB 8256" or "31YO63LBSN" or "L01XC17" or "946414-94-4").ti,ab,kw,kf,tw,sh.	3,849
	18.	16 or 17	3,849
	19.	Ipilimumab/	645
	20.	("bms 734016" or "bms734016" or "cs 1002" or "cs1002" or "eb 1003" or "eb1003" or "hlx 13" or "hlx13" or "ibi 310" or "ibi310" or "mdx 010" or "mdx 101" or "mdx010" or "mdx101" or "pbp 1701" or "pbp1701" or "strentarga*" or "ipilimumab*" or "yervoy*" or "IPI" or "moab ctla 4" or "moabctla 4" or "moab ctla4" or "moabctla4" or "mdxctla 4" or "mdx ctla4" or "mdxctla 4" or "mdxctla4" or "anti ctla 4*" or "anti ctla4*" or "antictla4*" or "477202-00-9").ti,ab,kw,kf,tw,sh	3,307
	21.	19 or 20	3,307
NIVO + IPI	22.	18 and 21	1,693
Wszystkie interwencje	23.	9 or 12 or 15 or 22	7,765
NDRP + wszystkie interwencje	24.	6 and 23	1,922
Case report / series	25.	case report/ or case reports/ or (case report or case series).ti.	933
Wynik	26.	24 not 25	1,922
Zawężenie na datę	27.	limit 26 to yr="2025"	182

Data wyszukiwania: 11.12.2025 r.

Tabela 7. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase przez Ovid – pembrolizumab, atezolizumab, cemiplimab, niwolumab + ipilimumab (wybrane komparatory)

Obszar		Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki
NDRP		1.	non small cell lung cancer/	213,751
		2.	(NSCLC or NSCLCs).ti,ab,kw	147,275
		3.	(lung cancer* or (lung adj 1 carcinom*) or (lung adj 1 neoplasm*) or (lung adj 1 malignan*) or (lung adj 1 tumor*) or (lung adj 1 tumour*)).ti,ab,kw	374,261
		4.	1 or 2 or 3	450,628
		5.	("non small cell*" or "nonsmall cell*" or "non-small cell*" or "non-small-cell*").ti,ab,kw	183,440
		6.	4 and 5	179,962
Interwencje	Pembrolizumab	7.	pembrolizumab/	60,634
		8.	("pembrolizumab*" OR "pembrolizumab Injection" OR "bcd 201" OR "bcd201" OR "keytruda" OR "keytruda\$2" OR "lambrolizumab" OR "lambrolizumab\$2" OR "mk 3475" OR "mk3475" OR "pbp 2102" OR "pbp2102" OR "sch 900475" OR "sch900475" OR "xtrudane" OR "xtrudane\$2" OR "DPT003T46P" OR "HSDB 8257" OR "L01XC18").ti,ab,kw,kf,tw,dq	34,727
		9.	"1374853-91-4".rn	56,464
		10.	7 or 8 or 9	62,643
	Atezolizumab	11.	Atezolizumab/	26,964
		12.	("atezolizumab*" OR "atezolizumab Injection" OR "mpdl 3280" OR "mpdl3280" OR "mpdl 3280a" OR "mpdl3280a" OR "rg 7446" OR "rg744" OR "ro 5541267" OR "ro5541267" OR "tecentriq\$2" OR "tecntriq\$2" OR "tecentriq" OR "tecntriq").ti,ab,kw,kf,tw,dq	12,872
		13.	"1380723-44-3".rn	24,891
		14.	11 or 12 or 13	27,811
	Cemiplimab	15.	cemiplimab/ OR cemiplimab rwlc/	3,664
		16.	("cemiplimab*" OR "cemiplimab rwlc" OR "cemiplimab-rwlc" OR "cemiplimab rwlc Injection" OR "cemiplimab Injection" OR "Libtayo*" OR "regn2810" OR "regn-2810" OR "regn 2810" OR "sar439684" OR "sar-439684" OR "sar 439684").ti,ab,kw,kf,tw,dq	1,962
		17.	"1801342-60-8".rn	3,379
		18.	15 or 16 or 17	3,774
	Niwolumab (NIVO)	19.	nivolumab/	56,019
		20.	("nivolumab*" OR "nivolumab rmbw" OR "ba 1104" OR "ba1104" OR "bms 936558" OR "bms936558" OR "cmab 819" OR "cmab819" OR "ly 01015" OR "ly01015" OR "mdx 1106" OR "mdx1106" OR "ono 4538" OR "ono4538" OR	31,879

Obszar	Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki
Ipilimumab (IPI)		"opdivo" OR "opdivo\$2" OR "pbp 2101" OR "pbp2101" OR "xdivane" OR "xdivane\$2" OR "HSDB 8256" OR "31YO63LBSN" OR "L01XC17").ti,ab,kw,kf,tw,dq.	
	21.	"946414-94-4".rn	52,664
	22.	19 or 20 or 21	57,754
	23.	ipilimumab/	33,655
	24.	("bms 734016" OR "bms734016" OR "cs 1002" OR "cs1002" OR "eb 1003" OR "eb1003" OR "hlx 13" OR "hlx13" OR "ibi 310" OR "ibi310" OR "mdx 010" OR "mdx 101" OR "mdx010" OR "mdx101" OR "pbp 1701" OR "pbp1701" OR "strentarga*" OR "ipilimumab*" OR "yervoy*" OR "IPI" OR "moab ctla 4" OR "moabctla 4" OR "moab ctla4" OR "moabctla4" OR "mdx ctla 4" OR "mdx ctla4" OR "mdxctla 4" OR "mdxctla4" OR "anti ctla 4*" OR "anti ctla4*" OR "antictla4*").ti,ab,kw,kf,tw,dq.	34,553
	25.	"477202-00-9".rn	31,087
	26.	23 or 24 or 25	51,779
NIVO + IPI	27.	22 and 26	25,765
Wszystkie interwencje	28.	10 or 14 or 18 or 27	86,893
NDRP + wszystkie interwencje	29.	6 and 28	13,203
RCT	30.	random*.ti,ab or "Random Allocation"/ or "Randomized Controlled Trial".pt. or "Randomised Controlled Trial".pt.	
NDRP + wszystkie interwencje + RCT	31.	29 and 30	2,393
Case report / series	32.	case report/ or case reports/ or (case report or case series).ti.	3496034
Wynik [not]	33.	31 not 32	2300
Zawężenie	34.	limit 33 to rd=20250812-20251211	83
	35.	limit 33 to dd=20250812-20251211	89
Wynik	36.	34 or 35	129

Tabela 8. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie MEDLINE przez Ovid – durvalumab + tremelimumab (wybrany komparator)

Obszar	Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki
NDRP	1.	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	83081
	2.	(NSCLC or NSCLCs).ti,ab,kw	77108
	3.	(lung cancer* or (lung adj 1 carcinom*) or (lung adj 1 neoplasm*) or (lung adj 1 malignan*) or (lung adj 1 tumor*) or (lung adj 1 tumour*)).ti,ab,kw	250710
	4.	1 or 2 or 3	263330
	5.	("non small cell*" or "nonsmall cell*" or "non-small cell*" or "non-small-cell*").ti,ab,kw	109622

Obszar		Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki
		6.	4 and 5	106605
Interwencje	Durvalumab	7.	Durvalumab.af	2906
		8.	(durvalumab* or "MEDI4736" or "MEDI-4736" or Imfinzi).ab,kf,kw,sh,ti,nm,tw.	2906
		9.	7 or 8	2925
	Tremelimumab	10.	Tremelimumab.af.	874
		11.	("CP-675,206" or "CP 675206" or "CP-675206" or "CP675206" or "CP 675" or "CP-675" or "CP675 cpd" or "Ticilimumab*" or "Tremelimumab*" or "Imjudo").ab,kf,kw,sh,ti,nm,tw	876
		12.	10 or 11	880
Durvalumab + Tremelimumab		13.	9 and 12	620
NDRP + Interwencja		14.	6 and 13	82
RCT		15.	random*.ti,ab or "Random Allocation"/ or "Randomized Controlled Trial".pt. or "Randomised Controlled Trial".pt.	1940942
NDRP + Interwencja + RCT		16.	14 and 15	22
Ludzie		17.	limit 16 to humans	17
Case report / series		18.	case report/ or case reports/ or (case report or case series).ti.	2638927
Wynik [not]		19.	17 not 18	17
Zawężenie na datę		20.	limit 19 to dt=20250812-20251211	1
		21.	limit 19 to rd=20250812-20251211	1
Wynik		22.	20 or 21	1

Data wyszukiwania: 11.12.2025 r.

Tabela 9. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR) przez Ovid – durwalumab + tremelimumab (wybrany komparator)

Obszar		Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki
NDRP		1.	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	7030
		2.	(NSCLC or NSCLCs).ti,ab,kw	13241
		3.	(lung cancer* or (lung adj 1 carcinom*) or (lung adj 1 neoplasm*) or (lung adj 1 malignan*) or (lung adj 1 tumor*) or (lung adj 1 tumour*)).ti,ab,kw	27618
		4.	1 or 2 or 3	28884
		5.	("non small cell*" or "nonsmall cell*" or "non-small cell*" or "non-small-cell*").ti,ab,kw	17672
		6.	4 and 5	17495
Interwencja	Durwalumab	7.	Durvalumab.af	1618
		8.	(durvalumab* or "MEDI4736" or "MEDI-4736" or Imfinzi).ab,hw,kw,sh,ti,tw.	1665

Obszar	Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki
	9.	7 or 8	1670
	10.	Tremelimumab.af.	552
	11.	("CP-675,206" or "CP 675206" or "CP-675206" or "CP675206" or "CP 675" or "CP-675" or "CP675 cpd" or "Ticilimumab*" or "Tremelimumab*" or "Imjudo").ab,hw,kw,sh,ti,tw	565
	12.	10 or 11	567
Durvalumab + Tremelimumab	13.	9 and 12	507
NDRP + Interwencja	14.	6 and 13	112
Case report / series	15.	case report/ or case reports/ or (case report or case series).ti.	933
Wynik	16.	14 not 15	112
Zawężenie na datę	17.	limit 16 to yr="2025"	9

Data wyszukiwania: 11.12.2025 r.

Tabela 10. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase przez Ovid - durvalumab + tremelimumab (wybrany komparator)

Obszar	Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki
NDRP	1.	non small cell lung cancer/	213,751
	2.	(NSCLC or NSCLCs).ti,ab,kw	147,275
	3.	(lung cancer* or (lung adj 1 carcinom*) or (lung adj 1 neoplasm*) or (lung adj 1 malignan*) or (lung adj 1 tumor*) or (lung adj 1 tumour*)).ti,ab,kw	374,261
	4.	1 or 2 or 3	450,628
	5.	("nonsmall cell*" or "nonsmall cell*" or "non-small cell*" or "non-small-cell*").ti,ab,kw	183,440
	6.	4 and 5	179,962
Interwencja	7.	durvalumab/	17785
	8.	(durvalumab* or "MEDI4736" or "MEDI-4736" or Imfinzi).ti,ab,kw,kf,tw,dq.	8764
	9.	7 or 8	18263
	10.	Tremelimumab/	6273
	11.	("CP-675,206" or "CP 675206" or "CP-675206" or "CP675206" or "CP 675" or "CP-675" or "CP675 cpd" or "Ticilimumab*" or "Tremelimumab*" or "Imjudo").ti,ab,kw,kf,tw,dq.	2359
	12.	10 or 11	6402
Durvalumab + Tremelimumab	13.	9 and 12	4812
NDRP + Interwencja	14.	6 and 13	942
RCT	15.	random*.ti,ab or "Random Allocation"/ or "Randomized Controlled Trial".pt. or "Randomised Controlled Trial".pt.	2670275

Obszar	Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki
NDRP + Interwencja + RCT	16.	14 and 15	266
Ludzie	17.	limit 16 to human	263
Case report / series	18.	case report/ or case reports/ or (case report or case series).ti.	3496034
Wynik [not]	19.	17 not 18	260
Zawężenie	20.	limit 19 to rd=20250812-20251211	12
	21.	limit 19 to dd=20250812-20251211	13
Wynik	22.	20 or 21	13

Data wyszukiwania: 11.12.2025 r.

Tabela 11. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie MEDLINE przez Ovid – tislelizumab (wybrany komparator)

Obszar	Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki
NDRP	1.	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	83081
	2.	(NSCLC or NSCLCs).ti,ab,kw	83081
	3.	(lung cancer* or (lung adj 1 carcinom*) or (lung adj 1 neoplasm*) or (lung adj 1 malignan*) or (lung adj 1 tumor*) or (lung adj 1 tumour*)).ti,ab,kw	250710
	4.	1 or 2 or 3	263330
	5.	("non small cell*" or "nonsmall cell*" or "non-small cell*" or "non-small-cell*").ti,ab,kw	109622
	6.	4 and 5	106605
Interwencja	7.	Tislelizumab.af	872
	8.	("tislelizumab*" or "tislelizumab Injection" or "bgb a317" or "bgba317" or "bgb-a317" or "bgn 1" or "bgn1" or "bgn-1" or "jhl 2108" or "jhl2108" or "jhl-2108" or "tevimbra" or "tilelizumab" or "tirelizumab" or "tizveni" or "vdt 482" or "vdt482" or "vdt-482" or "1858168-59-8").ti,ab,kw,kf,tw,nm,sh.	885
	9.	7 or 8	891
NDRP + Interwencja	10.	6 and 9	133
RCT	11.	random*.ti,ab or "Random Allocation"/ or "Randomized Controlled Trial".pt. or "Randomised Controlled Trial".pt.	1940942
NDRP + Interwencja + RCT	12.	10 and 11	40
Ludzie	13.	limit 12 to humans	24
Case report / series	14.	case report/ or case reports/ or (case report or case series).ti.	2638927
Wynik	15.	13 not 14	23
Zawężenia	16.	limit 15 to dt=20250812-20251211	5
	17.	limit 15 to rd=20250812-20251211	3

Obszar	Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki
Wynik 2	18.	16 or 17	5

Data wyszukiwania: 11.12.2025 r.

Tabela 12. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR) przez Ovid – tislelizumab (wybrany komparator)

Obszar		Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki
NDRP		1.	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	7030
		2.	(NSCLC or NSCLCs).ti,ab,kw	13241
		3.	(lung cancer* or (lung adj 1 carcinom*) or (lung adj 1 neoplasm*) or (lung adj 1 malignan*) or (lung adj 1 tumor*) or (lung adj 1 tumour*)).ti,ab,kw	27618
		4.	1 or 2 or 3	28884
		5.	("non small cell*" or "nonsmall cell*" or "non-small cell*" or "non-small-cell*").ti,ab,kw	17672
		6.	4 and 5	17495
Interwencja	Tislelizumab	7.	Tislelizumab.af	483
		8.	("tislelizumab*" or "tislelizumab Injection" or "bgba317" or "bgba317" or "bgba317" or "bgn 1" or "bgn1" or "bgn-1" or "jhl 2108" or "jhl2108" or "jhl-2108" or "tevimbra" or "tilelizumab" or "tirezumab" or "tizveni" or "vdt 482" or "vdt482" or "vdt-482" or "1858168-59-8").ti,ab,kw,kf,tw,sh.	511
		9.	7 or 8	513
NDRP + Interwencja		10.	6 and 9	133
Case report / series		11.	case report/ or case reports/ or (case report or case series).ti.	933
Wynik		12.	10 not 11	133
Zawężenia na datę		13.	limit 12 to yr="2025"	27

Data wyszukiwania: 11.12.2025 r.

Tabela 13. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase przez Ovid - tislelizumab (wybrany komparator)

Obszar	Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki
NDRP	1.	non small cell lung cancer/	213,751
	2.	(NSCLC or NSCLCs).ti,ab,kw	147,275
	3.	(lung cancer* or (lung adj 1 carcinom*) or (lung adj 1 neoplasm*) or (lung adj 1 malignan*) or (lung adj 1 tumor*) or (lung adj 1 tumour*)).ti,ab,kw	374,261
	4.	1 or 2 or 3	450,628
	5.	("non small cell*" or "nonsmall cell*" or "non-small cell*" or "non-small-cell*").ti,ab,kw	183,440
	6.	4 and 5	179,962

Obszar		Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki
Interwencja	Tiselizumab	7.	tiselizumab/	5483
		8.	("tiselizumab*" or "tiselizumab Injection" or "bgba a317" or "bgba317" or "bgba-a317" or "bgn 1" or "bgn1" or "bgn-1" or "jhl 2108" or "jhl2108" or "jhl-2108" or "tevimbra" or "tilelizumab" or "tirezumab" or "tizveni" or "vdt 482" or "vdt482" or "vdt-482").ti,ab,kw,kf,tw,dq.	2866
		9.	"1858168-59-8".rn.	0
		10.	7 or 8 or 9	5569
NDRP + Interwencja		11.	6 and 10	952
RCT		12.	random*.ti,ab or "Random Allocation"/ or "Randomized Controlled Trial".pt. or "Randomised Controlled Trial".pt.	2670275
NDRP + Interwencja + RCT		13.	11 and 12	227
Ludzie		14.	limit 13 to human	224
Case report / series		15.	case report/ or case reports/ or (case report or case series).ti.	3496034
Wynik		16.	14 not 15	211
Zawężenia na datę		17.	limit 16 to rd=20250812-20251211	19
		18.	limit 16 to dd=20250812-20251211	19
Wynik 2		19.	17 or 18	25

Data wyszukiwania: 11.12.2025 r.

Tabela 14. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie MEDLINE przez Ovid – bewacyzumab (komparator niebędący przedmiotem niniejszej analizy, komparator pomocniczy w NMA)

Obszar		Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki
NDRP		1.	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	83081
		2.	(NSCLC or NSCLCs).ti,ab,kw	77108
		3.	(lung cancer* or (lung adj 1 carcinom*) or (lung adj 1 neoplasm*) or (lung adj 1 malignan*) or (lung adj 1 tumor*) or (lung adj 1 tumour*)).ti,ab,kw	250710
		4.	1 or 2 or 3	263330
		5.	("non small cell*" or "nonsmall cell*" or "non-small cell*" or "non-small-cell*").ti,ab,kw	109622
		6.	4 and 5	106605
Komparator	Bewacyzumab	7.	Bevacizumab/	16208
		8.	("bevacizumab*" or Avastin or Abevmy or Alymsys or Avzivi or Aybintio or Bambevi or Bevacip or Bevaciptin or Equidacent or Mvasi or Onbevzi or Oyavas or Vegzelma or Zirabev).ti,tw,ab,kw,kf.	24745
		9.	7 or 8	27369
NDRP + bewacyzumab		10.	6 and 9	1807

Obszar	Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki
RCT	11.	random*.ti,ab or "Random Allocation"/ or "Randomized Controlled Trial".pt. or "Randomised Controlled Trial".pt.	1940942
NDRP + Komparator + RCT	12.	10 and 11	453
Case report / series	13.	case report/ or case reports/ or (case report or case series).ti.	2638927
Wynik [not]	14.	12 not 13	449
Ludzie	15.	limit 14 to humans	366
Zawężenie	16.	limit 15 to dt=20250812-20251211	7
	17.	limit 15 to rd=20250812-20251211	10
Wynik	18.	16 or 17	15

Data wyszukiwania: 11.12.2025 r.

Tabela 15. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR) przez Ovid – bewacyzumab (komparator niebędący przedmiotem niniejszej analizy, niebędący przedmiotem niniejszej analizy, komparator pomocniczy w NMA)

Obszar	Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki
NDRP	1.	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	7030
	2.	(NSCLC or NSCLCs).ti,ab,kw	13241
	3.	(lung cancer* or (lung adj 1 carcinom*) or (lung adj 1 neoplasm*) or (lung adj 1 malignan*) or (lung adj 1 tumor*) or (lung adj 1 tumour*)).ti,ab,kw	27618
	4.	1 or 2 or 3	28884
	5.	("non small cell*" or "nonsmall cell*" or "non-small cell*" or "non-small-cell*").ti,ab,kw	17672
	6.	4 and 5	17495
Komparator	7.	Bevacizumab/	3171
	8.	("bevacizumab*" or Avastin or Abevmy or Alymsys or Avzivi or Aybintio or Bambevi or Bevacip or Bevactiptin or Equidacent or Mvasi or Onbevzi or Oyavas or Vegzelma or Zirabev).ti,tw,ab,kw,kf.	8191
	9.	7 or 8	8485
NDRP + Bewacyzumab	10.	6 and 9	977
Case report / series	11.	case report/ or case reports/ or (case report or case series).ti.	933
Wynik	12.	10 not 11	977
Zawężenia	13.	limit 12 to yr="2025"	31

Data wyszukiwania: 11.12.2025 r.

Tabela 16. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase przez Ovid - bewacyzumab (komparator niebędący przedmiotem niniejszej analizy, niebędący przedmiotem niniejszej analizy, komparator pomocniczy w NMA)

Obszar		Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki
NDRP		1.	non small cell lung cancer/	213751
		2.	(NSCLC or NSCLCs).ti,ab,kw	147275
		3.	(lung cancer* or (lung adj 1 carcinom*) or (lung adj 1 neoplasm*) or (lung adj 1 malignan*) or (lung adj 1 tumor*) or (lung adj 1 tumour*)).ti,ab,kw	398863
		4.	1 or 2 or 3	450628
		5.	("non small cell*" or "nonsmall cell*" or "non-small cell*" or "non-small-cell*").ti,ab,kw	183440
		6.	4 and 5	179962
Komparator	Bewacyzumab	7.	Bevacizumab/	92669
		8.	("bevacizumab*" or Avastin or Abevmy or Alymsys or Avzivi or Aybintio or Bambevi or Bevacip or Bevaciptin or Equidacent or Mvasi or Onbevzi or Oyavas or Vegzelma or Zirabev).ti,ab,kw,kf,tw,dq.	55763
		9.	7 or 8	95352
NDRP + Bewacyzumab		10.	6 and 9	6967
RCT		11.	random*.ti,ab or "Random Allocation"/ or "Randomized Controlled Trial".pt. or "Randomised Controlled Trial".pt.	2670275
NDRP + Bewacyzumab + RCT		12.	10 and 11	1407
Case report / series		13.	case report/ or case reports/ or (case report or case series).ti.	3496034
Wynik [not]		14.	12 not 13	1385
Ludzie		15.	limit 14 to human	1316
Zawężenie		16.	limit 15 to rd=20250812-20251211	20
		17.	limit 15 to dd=20250812-20251211	21
Wynik 2		18.	16 or 17	29

Data wyszukiwania: 11.12.2025 r.

4.2. Aktualizacja analizy klinicznej – uzupełnienie w zakresie terapii opcjonalnych

W odniesieniu do tislelizumabu przyjęto podział populacji zapewniający spójność z aktualnymi warunkami refundacji oraz zdefiniowanymi w analizie subpopulacjami według ekspresji PD-L1. Refundacja TISL + ChT obejmuje chorych z NDRP o histologii płaskonabłonkowej niezależnie od ekspresji PD-L1 oraz chorych z rakiem niepłaskonabłonkowym z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, co uzasadnia uwzględnienie tislelizumabu w subpopulacji pacjentów z PD-L1 $\geq 50\%$ niezależnie od histologii oraz w subpopulacji pacjentów z PD-L1 $< 50\%$ wyłącznie w grupie o histologii płaskonabłonkowej.

W odniesieniu do TISL + ChT porównanie pośrednie przeprowadzono dla subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, zgodnie z aktualnymi warunkami refundacji. Dodatkowo wykorzystano wyniki NMA dla subpopulacji pacjentów z histologią płaskonabłonkową niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1.

W zdefiniowanych subpopulacjach przedstawiono wyniki odpowiednich porównań pośrednich dla najważniejszych punktów końcowych, tj. przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS).

Populacja pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$

W przypadku populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ w analizie porównania pośredniego SUGE + ChT vs TISL + ChT wykorzystano wyniki dla populacji ogólnej z badania GEMSTONE-302 w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ oraz wyniki dla populacji pacjentów z niepłaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ z badania RATIONALE-304.

Przyjęte podejście uznano za zasadne ze względu na brak dostępności bardziej szczegółowych danych dla odpowiadających sobie podgrup w badaniu GEMSTONE-302, przy jednoczesnym zapewnieniu możliwie najwyższej porównywalności klinicznej analizowanych populacji oraz spójności w zakresie kluczowego czynnika prognostycznego, jakim jest poziom ekspresji PD-L1.

Dane wyjściowe wykorzystane w analizie porównania pośredniego dla PFS oraz OS zostały przedstawione w załączniku (Rozdział 4.4).

Wyniki porównania pośredniego dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS) w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17. Wyniki porównania pośredniego SUGE + ChT vs TISL + ChT – PFS oraz OS dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, obejmujących populację ogólną (GEMSTONE-302) oraz populację z niepłaskonabłonkowym NDRP (RATIONALE-304)

Porównywane interwencje	Przeżycie wolne od progresji (PFS) HR (95% CI), wartość p	Przeżycie całkowite (OS) HR (95% CI), wartość p
SUGE + ChT vs TISL + ChT vs ChT	1,41 (95% CI: 0,73; 2,74), p=0,304	1,53 (95% CI: 0,79; 2,93), p=0,205

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy schematem SUGE + ChT a TISL + ChT w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS) w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$.

Populacja pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1

W analizie populacji pacjentów z płaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1, wykorzystano wyniki metaanalizy sieciowej przeprowadzonej na podstawie dostępnych danych klinicznych.

Dane wyjściowe wykorzystane w analizie sieciowej dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS) zostały przedstawione w załączniku (Rozdział 4.4).

Wyniki dotyczące analizowanych punktów końcowych (PFS, OS) w formie graficznej przedstawiono w załączniku (Rozdział 4.5). Dodatkowo, dla punktów końcowych włączonych do NMA zaprezentowano wyniki w postaci rankogramu. Wyniki rankogramu należy interpretować jako prawdopodobieństwo zajęcia określonego miejsca w rankingu przez poszczególne interwencje. Pole powierzchni pod krzywą dla danej interwencji, czyli SUCRA wyraża całkowitą pozycję interwencji w rankingu SUCRA (ang. *surface under the*

cumulative ranking curve). Może przybierać wartości od 0% do 100%. Im wyższa wartość SUCRA, tym wyższe prawdopodobieństwo, że dana technologia będzie najbardziej skuteczna. Wyniki rankogramu przedstawiono w załączniku (Rozdział 4.5).

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy sieciowej dla porównania SUGE + ChT względem TISL + ChT (PC) oraz TISL + ChT (nPC) dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS) w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1.

Tabela 18. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania SUGE + ChT vs. TISL + ChT (PC) oraz TISL + ChT (nPC) – PFS oraz OS dla populacji pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1

Porównywane interwencje	Przeżycie wolne od progresji (PFS) HR (95% CrI)		Przeżycie całkowite (OS) HR (95% CrI)	
	Model fixed	Model random	Model fixed	Model random
SUGE + ChT vs TISL + ChT (PC) vs ChT	0,82 (0,52; 1,31)	0,82 (0,18; 3,71)	0,91 (0,57; 1,46)	0,91 (0,37; 2,20)
SUGE + ChT vs TISL + ChT (nPC) vs ChT	0,82 (0,52; 1,31)	0,82 (0,18; 3,72)	0,74 (0,47; 1,19)	0,74 (0,31; 1,80)

Preferowany model random został zaznaczony na szaro

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej dla populacji pacjentów z płaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1, nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy schematem SUGE + ChT a TISL + ChT, zarówno w schematach obejmujących paklitaksel, jak i nab-paklitaksel, w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS). Należy podkreślić, że pomimo braku osiągnięcia progu istotności statystycznej, kierunek efektu we wszystkich porównaniach wskazuje na potencjalną korzyść z zastosowania schematu z sugemalimabem (HR <1),

4.3. Aktualizacja analizy klinicznej – uzupełnienie w związku z publikacją dotyczącą wydłużonego okresu obserwacji

W związku z identyfikacją nowej publikacji (*Gogishvili 2025*), przedstawiającej wyniki dla wydłużonego okresu obserwacji badania EMPOWER Lung 3 dotyczącego cemiplimabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, przeprowadzono aktualizację analizy sieciowej.

Aktualizacja objęła wszystkie punkty końcowe z zakresu skuteczności, tj. przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), przeżycie całkowite (OS) oraz obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR), natomiast w zakresie bezpieczeństwa uwzględniono punkty końcowe raportowane w publikacji *Gogishvili 2025*), tj. zdarzenia niepożądane 3–5 stopnia nasilenia (AEs 3–5 stopnia), zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu.

Dane wyjściowe wykorzystane w analizie sieciowej dla punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ zostały przedstawione w załączniku (Rozdział 4.4).

Wyniki dotyczące analizowanych punktów końcowych (PFS, OS, ORR, zdarzenia niepożądane 3–5 stopnia nasilenia, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia oraz zdarzenia niepożądane

prowadzące do zgonu) w formie graficznej przedstawiono w załączniku (Rozdział 4.5). Dodatkowo, dla punktów końcowych włączonych do NMA zaprezentowano wyniki w postaci rankogramu. Wyniki rankogramu należy interpretować jako prawdopodobieństwo zajęcia określonego miejsca w rankingu przez poszczególne interwencje. Pole powierzchni pod krzywą dla danej interwencji, czyli SUCRA wyraża całkowitą pozycję interwencji w rankingu SUCRA (ang. *surface under the cumulative ranking curve*). Może przybierać wartości od 0% do 100%. Im wyższa wartość SUCRA, tym wyższe prawdopodobieństwo, że dana technologia będzie najbardziej skuteczna. Wyniki rankogramu przedstawiono w załączniku (Rozdział 4.5).

Wyniki aktualizacji przeprowadzonej metaanalizy sieciowej dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), przeżycia całkowitego (OS) oraz obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania SUGÉ + ChT vs. wybrane komparatory* – PFS, OS oraz ORR dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$

Porównywane interwencje	Przeżycie wolne od progresji (PFS)		Przeżycie całkowite (OS)		Obiektywna odpowiedź na leczenie	
	HR (95% CrI)		HR (95% CrI)		OR (95% CrI)	
	Model fixed	Model random	Model fixed	Model random	Model fixed	Model random
SUGÉ + ChT vs CEMI + ChT	0,9 (0,61 ; 1,33)	0,9 (0,22 ; 3,73)	1,17 (0,78; 1,74)	1,16 (0,37; 3,7)	1,1 (0,53; 2,28)	1,1 (0,11; 11,25)

*Zdefiniowane w ramach APD; Preferowany model random został zaznaczony na szaro

W populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy SUGÉ + ChT a CEMI + ChT w zakresie przeżycia wolnego od progresji (PFS) w preferowanym modelu random. Obserwowany kierunek efektu (HR <1) wskazuje jednak na potencjalną korzyść dla schematu z sugemalimabem.

Wyniki metaanalizy sieciowej nie wskazują również na istotne statystycznie różnice pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie przeżycia całkowitego (OS) ani obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR). Należy jednak podkreślić, że kierunek efektu dla ORR (OR >1) przemawia na korzyść terapii z sugemalimabem.

Wyniki aktualizacji przeprowadzonej metaanalizy sieciowej dla punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa, tj. zdarzeń niepożądanych 3–5 stopnia nasilenia, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania SUGÉ + ChT vs wybrane komparatory* – zdarzenia niepożądane ogółem (AEs), zdarzenia niepożądane (AEs) 3-5 stopnia, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia ogółem oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu

Porównywane interwencje	AEs 3-5 stopnia		AEs prowadzące do przerwania leczenia		AEs prowadzące do zgonu	
	OR (95% CrI)		OR (95% CrI)		OR (95% CrI)	
	Model fixed	Model random	Model fixed	Model random	Model fixed	Model random
SUGÉ + ChT vs CEMI	1,57 (0,93; 2,62)	1,57 (0,54; 4,60)	-	-	1,05 (0,41; 2,73)	1,05 (0,21; 5,40)
SUGÉ + ChT vs PEMB	-	-	-	-	-	-

SUGE + ChT vs PEMB + ChT	0,96 (0,6; 1,55)	0,97 (0,38; 2,47)	0,86 (0,45; 1,64)	0,87 (0,25; 2,97)	0,82 (0,32; 2,05)	0,82 (0,19; 3,60)
SUGE + ChT vs CEMI + ChT	0,49 (0,26; 0,93)	0,49 (0,16; 1,52)	1,02 (0,25; 4,15)	1,03 (0,16; 6,35)	1,18 (0,36; 3,95)	1,19 (0,20; 7,02)
SUGE + ChT vs DURV + TREM + ChT	-	-	1,46 (0,73; 2,92)	1,46 (0,35; 5,99)	0,73 (0,28; 1,90)	0,73 (0,14; 3,75)
SUGE + ChT vs NIVO + IPI + ChT	0,45 (0,23; 0,89)	0,45 (0,13; 1,56)	1,10 (0,56; 2,14)	1,10 (0,27; 4,44)	-	-

*Zdefiniowane w ramach APD; Preferowany model random został zaznaczony na szaro

Na podstawie zaktualizowanej analizy sieciowej nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie zdarzeń niepożądanych 3–5 stopnia nasilenia pomiędzy schematem SUGE + ChT a analizowanymi komparatorami. Należy jednak podkreślić, że w porównaniach z PEMB + ChT, CEMI + ChT oraz NIVO + IPI + ChT obserwowany kierunek efektu ($OR < 1$) wskazuje na tendencję do niższej częstości występowania zdarzeń niepożądanych 3–5 stopnia nasilenia w grupie leczonej schematem z sugemalimabem, przy braku istotności statystycznej.

W zakresie zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy schematem SUGE + ChT a analizowanymi komparatorami. W przypadku porównania z PEMB + ChT kierunek efektu ($OR < 1$) wskazuje na tendencję do niższej częstości zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia w grupie leczonej schematem z sugemalimabem, jednak różnice te nie osiągnęły istotności statystycznej.

Wyniki metaanalizy sieciowej w modelu random nie wykazały istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu pomiędzy schematem SUGE + ChT a analizowanymi komparatorami. W przypadku porównań z PEMB + ChT oraz DURV + TREM + ChT kierunek efektu ($OR < 1$) wskazuje na potencjalnie niższą częstość zdarzeń prowadzących do zgonu w grupie leczonej schematem z sugemalimabem, jednak uzyskane wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej.

4.4. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim

Skuteczność kliniczna

Tabela 21. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim – PFS dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, obejmujących populację ogólną (GEMSTONE-302) oraz populację z nieptłaskonabłonkowym NDRP (RATIONALE-304)

Badanie	Porównywane interwencje	HR (95% CI)	Mediana FU*	Data cut-off^
GEMSTONE-302 (Zhou 2025)	SUGE + ChT vs ChT	0,41 (0,28; 0,60)	43,5 (IQR: 41,2; 46,9) dla SUGE + ChT, 43,0 (IQR: 40,7; 44,8) dla ChT	15 maj 2023
RATIONALE-304 (Lu 2025)	TISL+ChT vs ChT	0,29 (0,17; 0,50)	23,4	26 kwiecień 2023

Tabela 22. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim – OS dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, obejmujących populację ogólną (GEMSTONE-302) oraz populację z niepełskabłonkowym NDRP (RATIONALE-304)

Badanie	Porównywane interwencje	HR (95% CI)	Mediana FU*	Data cut-off^
GEMSTONE-302 (Zhou 2025)	SUGE + ChT vs ChT	0,58 (0,38; 0,89)	43,5 (IQR: 41,2; 46,9) dla SUGE + ChT, 43,0 (IQR: 40,7; 44,8) dla ChT	15 maj 2023
RATIONALE-304 (Lu 2025)	TISL+ChT vs ChT	0,38 (0,23; 0,62)	23,4	26 kwiecień 2023

Tabela 23. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim – PFS dla populacji pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1

Badanie	Porównywane interwencje	HR (95% CI)	Mediana FU*	Data cut-off^
GEMSTONE-302 (Zhou 2025)	SUGE + ChT vs ChT	0,37 (0,26; 0,51)	43,5 (IQR: 41,2; 46,9) dla SUGE + ChT, 43,0 (IQR: 40,7; 44,8) dla ChT	15 maj 2023
RATIONALE-307 (Wang 2024)	TISL + ChT (PC) vs ChT	0,45 (0,33; 0,62)	50,3 (zakres: 46,5; 57,0)	28 kwiecień 2023
RATIONALE-307 (Wang 2024)	TISL + ChT (nPC) vs ChT	0,45 (0,33; 0,62)	50,3 (zakres: 46,5; 57,0)	28 kwiecień 2023
KEYNOTE-407 (Novello 2023)	PEMB + ChT vs ChT	0,62 (0,52; 0,74)	56,9 (zakres: 49,9; 66,2)	23 luty 2022
CheckMate 9LA (Carbone 2025)	NIVO + IPI + ChT vs ChT	0,65 (0,48; 0,87)	Do 108	27 luty 2025
NIPPON (Shiraishi 2024)	PEMB + ChT vs NIVO + IPI + ChT	1,18 (0,65; 2,12)	15,3 (IQR: 7,1; 20,0)	25 maj 2023
POSEIDON (Johnson 2023)	DURV + TREM + ChT vs ChT	0,77 (0,58; 1,01)	10,3 (zakres: 0,0; 23,1)	24 lipiec 2019

*Mediana okresu obserwacji (follow-up; FU), w tygodniach; ^Data odcięcia danych; IQR: rozstęp międzykwartylowy

Tabela 24. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim – OS dla populacji pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1

Badanie	Porównywane interwencje	HR (95% CI)	Mediana FU*	Data cut-off^
GEMSTONE-302 (Zhou 2025)	SUGE + ChT vs ChT	0,61 (0,43; 0,87)	43,5 (IQR: 41,2; 46,9) dla SUGE + ChT, 43,0 (IQR: 40,7; 44,8) dla ChT	15 maj 2023
RATIONALE-307 (Wang 2024)	TISL + ChT (PC) vs ChT	0,67 (0,49; 0,92)	50,3 (zakres: 46,5; 57,0)	28 kwiecień 2023
RATIONALE-307 (Wang 2024)	TISL + ChT (nPC) vs ChT	0,82 (0,6; 1,11)	50,3 (zakres: 46,5; 57,0)	28 kwiecień 2023
KEYNOTE-407 (Novello 2023)	PEMB + ChT vs ChT	0,71 (0,59; 0,85)	56,9 (zakres: 49,9; 66,2)	23 luty 2022
CheckMate 9LA (Carbone 2025)	NIVO + IPI + ChT vs ChT	0,65 (0,49; 0,85)	Do 108	27 luty 2025
NIPPON (Shiraishi 2024)	PEMB + ChT vs NIVO + IPI + ChT	1,02 (0,47; 2,21)	15,3 (IQR: 7,1; 20,0)	25 maj 2023

Badanie	Porównywane interwencje	HR (95% CI)	Mediana FU*	Data cut-off^
POSEIDON (Peters 2024)	DURV + TREM + ChT vs ChT	0,85 (0,65; 1,1)	63,4	24 sierpień 2023

*Mediana okresu obserwacji (follow-up; FU), w tygodniach; ^Data odcięcia danych; IQR: rozstęp międzykwartylowy

Tabela 25. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim – PFS dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥1%

Badanie	Porównywane interwencje	HR (95% CI)	Mediana FU*	Data cut-off^
Badania dla interwencji oraz komparatorów uwzględnione w NMA				
GEMSTONE-302 (Zhou 2025)	SUGE + ChT vs ChT	0,46 (0,35; 0,60)	43,5 (IQR: 41,2; 46,9) dla SUGE + ChT, 43,0 (IQR: 40,7; 44,8) dla ChT	15 maj 2023
EMPOWER Lung 3 (Gogishvili 2025)	CEMI + ChT vs ChT	0,51 (0,40; 0,70)	Do 108	27 luty 2025
Badania włączone do NMA uwzględniające komparatory niebędące przedmiotem niniejszej analizy				
CheckMate 9LA (Carbone 2025)	NIVO + IPI + ChT vs ChT	0,69 (0,56; 0,86)	75,8	22 listopad 2024
POSEIDON (Johnson 2023)	DURV + TREM + ChT vs ChT	0,68 (0,54; 0,85)	10,3 (zakres: 0,0; 23,1)	24 lipiec 2019

*Mediana okresu obserwacji (follow-up; FU), w tygodniach; ^Data odcięcia danych; IQR: rozstęp międzykwartylowy

Tabela 26. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim – OS dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥1%

Badanie	Porównywane interwencje	HR (95% CI)	Mediana FU*	Data cut-off^
Badania dla interwencji oraz komparatorów uwzględnione w NMA				
GEMSTONE-302 (Zhou 2025)	SUGE + ChT vs ChT	0,63 (0,47; 0,85)	43,5 (IQR: 41,2; 46,9) dla SUGE + ChT, 43,0 (IQR: 40,7; 44,8) dla ChT	15 maj 2023
EMPOWER Lung 3 (Gogishvili 2025)	CEMI + ChT vs ChT	0,54 (0,41; 0,70)	Do 108	27 luty 2025
Badania włączone do NMA uwzględniające komparatory niebędące przedmiotem niniejszej analizy				
CheckMate 9LA (Carbone 2025)	NIVO + IPI + ChT vs ChT	0,75 (0,61; 0,92)	75,8	22 listopad 2024
POSEIDON (Peters 2024)	DURV + TREM + ChT vs ChT	0,71 (0,58; 0,88)	63,4	24 sierpień 2023

*Mediana okresu obserwacji (follow-up; FU), w tygodniach; ^Data odcięcia danych; IQR: rozstęp międzykwartylowy

Tabela 27. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim – ORR dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$

Badanie	Porównywane interwencje	N	n (%)	Mediana FU*	Data cut-off^
Badania dla interwencji oraz komparatorów uwzględnione w NMA					
GEMSTONE-302 (Zhou 2023)	SUGE + ChT	196	139 (70,9)	25,4 (IQR: 23,0; 28,6)	22 listopad 2021
	ChT	95	39 (41)	24,9 (IQR: 22,4; 28,1)	
EMPOWER Lung 3 (Gogishvili 2025)	CEMI + ChT	217	105 (48)	Do 108	27 luty 2025
	ChT	110	25 (22,7)		
Badania włączone do NMA uwzględniające komparatory niebędące przedmiotem niniejszej analizy					
CheckMate 9LA (Carbone 2025)	NIVO + IPI + ChT	204	87 (43)	75,8	22 listopad 2024
	ChT	204	56 (28)		
POSEIDON (Garon 2024)	DURV + TREM + ChT	210	84 (40)	10,3 (zakres: 0,0; 23,1)	24 lipiec 2019
	ChT	203	56 (27,6)		

*Mediana okresu obserwacji (follow-up; FU), w tygodniach; ^Data odcięcia danych; IQR: rozstęp międzykwartylowy

Bezpieczeństwo

Tabela 28. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim: zdarzenia niepożądane (AEs) 3-5 stopnia

Badanie	Porównywane interwencje	N	n (%)	Mediana FU*	Data cut-off^
Badania dla interwencji oraz komparatorów uwzględnione w NMA					
GEMSTONE-302 (Zhou 2025)	SUGE + ChT	320	215 (67,2)	43,5 (IQR: 41,2; 46,9)	15 maj 2023
	ChT	159	99 (62,3)	43,0 (IQR: 40,7; 44,8)	
NIPPON (Shiraishi 2024)	PEMB + ChT	144	59 (41)	15,3 (IQR: 7,1; 20,0)	25 maj 2023
	NIVO + IPI + ChT	146	87 (60)		
KEYNOTE-189 (Garassino 2023)	PEMB + ChT	405	295 (72,8)	64,6 (zakres: 60,1; 72,4)	8 marzec 2022
	ChT	202	136 (67,3)		
KEYNOTE-407 (Novello 2023)	PEMB + ChT	278	208 (74,8)	56,9 (zakres: 49,9; 66,2)	23 luty 2022
	ChT	280	196 (70)		
EMPOWER Lung 1 (Kilickap 2024)	CEMI	284	130 (45,8)	57,3 (zakres: 46,5; 78,4)	NR
	ChT	281	145 (51,6)		
EMPOWER Lung 3	CEMI + ChT	217	106 (49)	Do 108	27 luty 2025

Badanie	Porównywane interwencje	N	n (%)	Mediana FU*	Data cut-off^
(Gogishvili 2025)	ChT	109	30 (28)		
Badania włączone do NMA uwzględniające komparatory niebędące przedmiotem niniejszej analizy					
RATIONALE-307 (Wang 2024)	TISL + ChT (PC)	120	107 (89,2)	16,7	30 wrzesień 2020
	ChT	117	99 (84,6)		
RATIONALE-307 (Wang 2024)	TISL + ChT (nPC)	118	103 (87,3)	16,7	30 wrzesień 2020
	ChT	117	99 (84,6)		
BEYOND (Zhou 2015)	BEVA + ChT	140	94 (67)	28,1	30 kwiecień 2014
	ChT	134	83 (62)	26,9	
AVAIL (Reck 2009)	BEVA + ChT	329	265	Do 32**	30 listopad 2007
	ChT	327	246		

*Mediana okresu obserwacji (follow-up; FU), tygodnie; ^Data odcięcia danych; **Mediana $\geq 12,5$; NR: nie raportowano; IQR: rozstęp międzykwartylowy

Tabela 29. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim: zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

Badanie	Porównywane interwencje	N	n (%)	Mediana FU*	Data cut-off^
Badania dla interwencji oraz komparatorów uwzględnione w NMA					
GEMSTONE-302 (Zhou 2025)	SUGE + ChT	320	69 (21,6)	43,5 (IQR: 41,2; 46,9)	15 maj 2023
	ChT	159	17 (10,7)	43,0 (IQR: 40,7; 44,8)	
CheckMate 9LA (Carbone 2025)	NIVO + IPI + ChT	358	116 (32)	75,8	22 listopad 2024
	ChT	349	65 (19)		
KEYNOTE-189 (Garassino 2023)	PEMB + ChT	405	145 (35,8)	64,6 (zakres: 60,1; 72,4)	8 marzec 2022
	ChT	202	35 (17,3)		
KEYNOTE-407 (Novello 2023)	PEMB + ChT	278	80 (28,8)	56,9 (zakres: 49,9; 66,2)	23 luty 2022
	ChT	280	37 (13,2)		
EMPOWER Lung 3 (Gogishvili 2025)	CEMI + ChT	217	13 (6)	Do 108	27 luty 2025
	ChT	109	3 (3)		
POSEIDON (Johnson 2023)	DURV + TREM + ChT	330	73 (22,1)	10,3 (zakres: 0,0; 23,1)	12 marzec 2021
	ChT	333	51 (15,3)		
Badania włączone do NMA uwzględniające komparatory niebędące przedmiotem niniejszej analizy					

Badanie	Porównywane interwencje	N	n (%)	Mediana FU*	Data cut-off^
RATIONALE-307 (Wang 2024)	TISL + ChT (PC)	120	21 (17,5)	16,7	30 wrzesień 2020
	ChT	117	18 (15,4)		
RATIONALE-307 (Wang 2024)	TISL + ChT (nPC)	118	38 (32,2)	16,7	30 wrzesień 2020
	ChT	117	18 (15,4)		
IMPOWER-130 (West 2019)	ATEZ + ChT	473	125 (26,4)	18,5 (IQR: 15,2; 23,6)	15 marzec 2018
	ChT	232	51 (22)	19,2 (IQR: 15,4; 23,0)	
IMPOWER-150 (Socinski 2021)	ATEZ + ChT	400	58 (14,5)	38,8	13 wrzesień 2019
	BEVA + ChT	394	104 (26,4)	40,0	
IMPOWER-150 (Socinski 2021)	ATEZ + BEVA + ChT	393	162 (41,2)	39,8	13 wrzesień 2019
	BEVA + ChT	394	104 (26,4)	40,0	
BEYOND (Zhou 2015)	BEVA + ChT	140	27 (19)	28,1	30 kwiecień 2014
	ChT	134	20 (15)	26,9	
AVAIL (Reck 2009)	BEVA + ChT	329	99 (30,1)	Do 32**	30 listopad 2007
	ChT	327	75 (22,9)		

*Mediana okresu obserwacji (follow-up; FU), tygodnie; ^Data odcięcia danych; **Mediana $\geq 12,5$; IQR: rozstęp międzykwartylowy

Tabela 30. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim: zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu

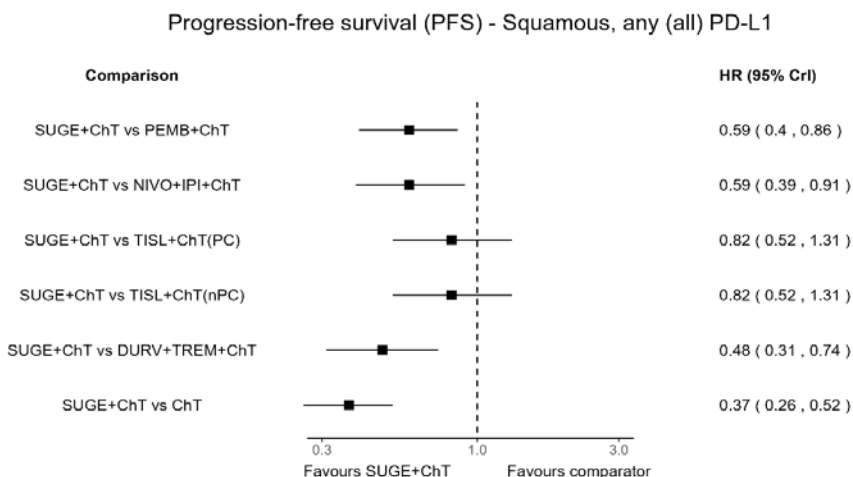
Badanie	Porównywane interwencje	N	n (%)	Mediana FU*	Data cut-off^
Badania dla interwencji oraz komparatorów uwzględnione w NMA					
GEMSTONE-302 (Zhou 2025)	SUGE + ChT	320	20 (6,3)	43,5 (IQR: 41,2; 46,9)	15 maj 2023
	ChT	159	9 (5,7)	43,0 (IQR: 40,7; 44,8)	
KEYNOTE-189 (Garassino 2023)	PEMB + ChT	405	29 (7,2)	64,6 (zakres: 60,1; 72,4)	8 marzec 2022
	ChT	202	14 (6,9)		
KEYNOTE-407 (Novello 2023)	PEMB + ChT	278	32 (11,5)	56,9 (zakres: 49,9; 66,2)	23 luty 2022
	ChT	280	20 (7,1)		
EMPOWER Lung 1 (Özgüroğlu 2023)	CEMI	356	36 (10)	34,9 (IQR: 31,6; 39,9)	4 marzec 2022
	ChT	343	33 (10)	35,0 (31,9; 39,7)	
EMPOWER Lung 3 (Gogishvili 2025)	CEMI + ChT	217	15 (7)	Do 108	27 luty 2025
	ChT	109	8 (7)		

Badanie	Porównywane interwencje	N	n (%)	Mediana FU*	Data cut-off^
POSEIDON (Johnson 2023)	DURV + TREM + ChT	330	43 (13)	10,3 (zakres: 0,0; 23,1)	12 marzec 2021
	ChT	333	30 (9)		
Badania włączone do NMA uwzględniające komparatory niebędące przedmiotem niniejszej analizy					
RATIONALE-307 (Wang 2024)	TISL + ChT (PC)	120	4 (3,3)	16,7	30 wrzesień 2020
	ChT	117	5 (4,3)		
RATIONALE-307 (Wang 2024)	TISL + ChT (nPC)	118	7 (5,9)	16,7	30 wrzesień 2020
	ChT	117	5 (4,3)		
IMPOWER-130 (West 2019)	ATEZ + ChT	473	25 (5)	18,5 (IQR: 15,2; 23,6)	15 marzec 2018
	ChT	232	13 (6)	19,2 (IQR: 15,4; 23,0)	
IMPOWER-150 (Socinski 2021)	ATEZ + ChT	400	11 (2,8)	38,8	13 wrzesień 2019
	BEVA + ChT	394	22 (5,6)	40,0	
IMPOWER-150 (Socinski 2021)	ATEZ + BEVA + ChT	393	26 (6,6)	39,8	13 wrzesień 2019
	BEVA + ChT	394	22 (5,6)	40,0	
BEYOND (Zhou 2015)	BEVA + ChT	140	3 (2)	28,1	30 kwiecień 2014
	ChT	134	1 (1)	26,9	
AVAIL (Reck 2009)	BEVA + ChT	329	16 (4,9)	Do 32**	30 listopad 2007
	ChT	327	13 (4)		

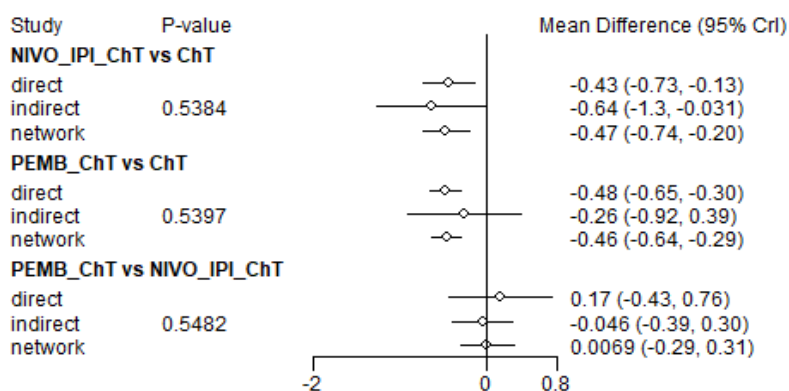
*Mediana okresu obserwacji (follow-up; FU), tygodnie; ^Data odcięcia danych; **Mediana $\geq 12,5$; IQR: rozstęp międzykwartylowy

4.5. Wyniki analizy sieciowej – prezentacja graficzna oraz wartości SUCRA

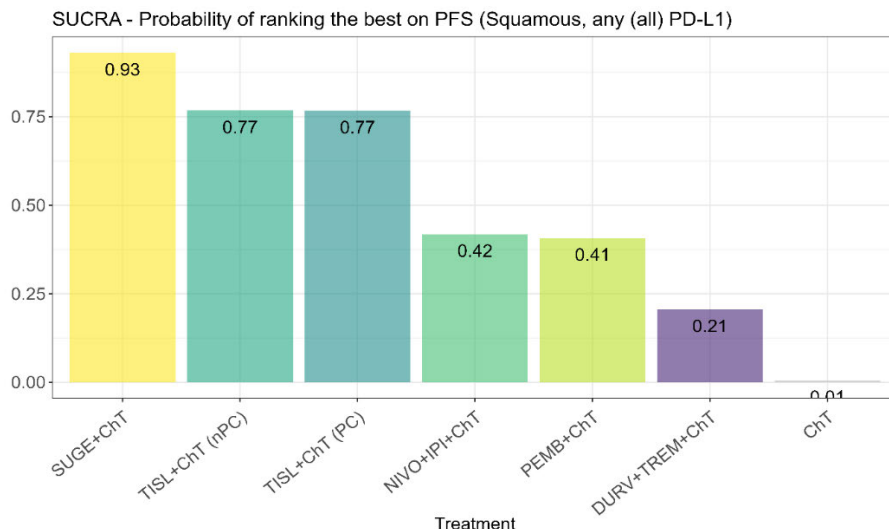
Wykres 1. PFS – metaanaliza sieciowa dla porównania SUG + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed) dla populacji pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1



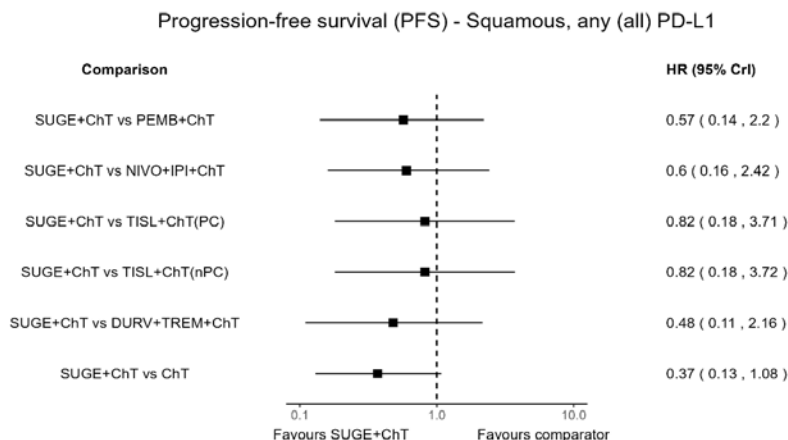
Wykres 2. Analiza node-splitting dla PFS dla populacji pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1, model fixed



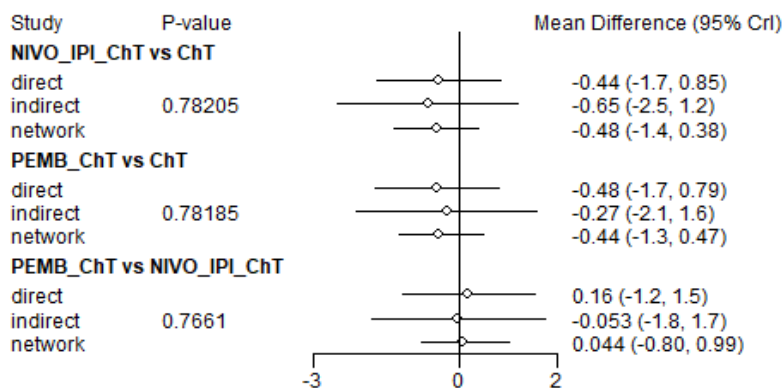
Wykres 3. Wyniki rankogramu SUCRA dla PFS; SUGЕ + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed) dla populacji pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1



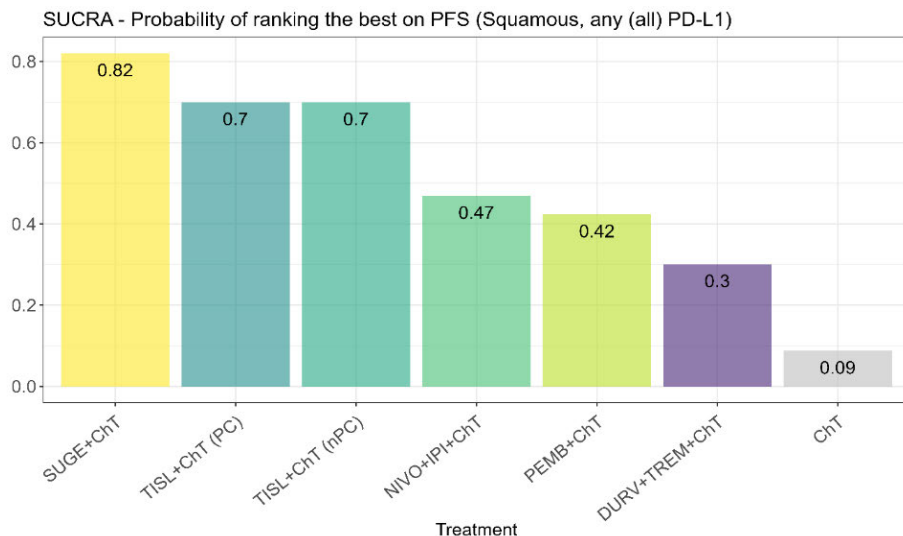
Wykres 4. PFS – metaanaliza sieciowa dla porównania SUGЕ + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model random) dla populacji pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1



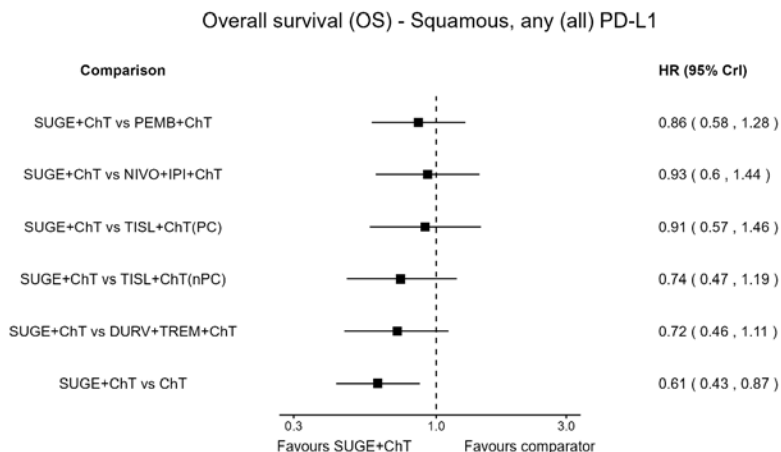
Wykres 5. Analiza node-splitting dla PFS dla populacji pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1, model random



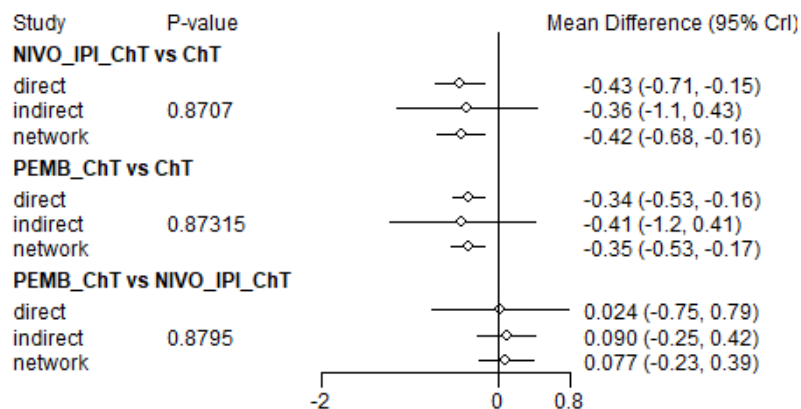
Wykres 6. Wyniki rankogramu SUCRA dla PFS; SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model random) dla populacji pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1



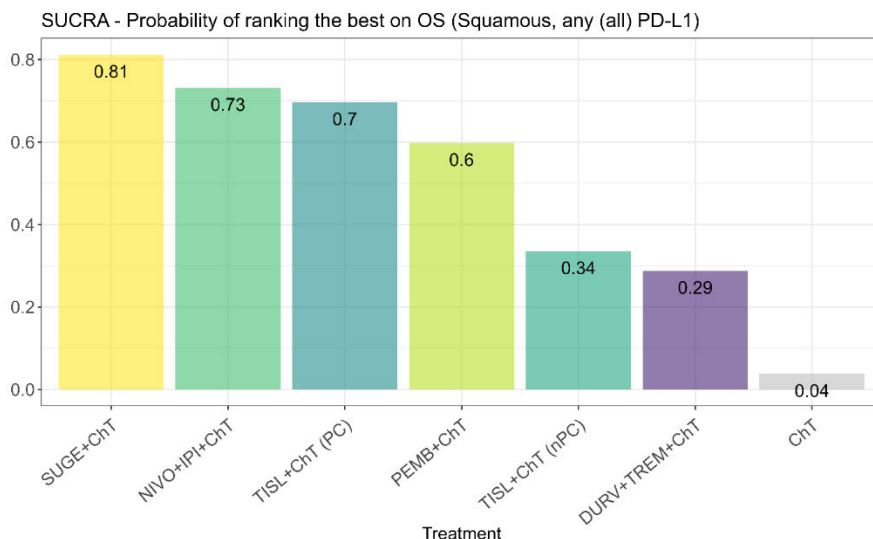
Wykres 7. OS – metaanaliza sieciowa dla porównania SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed) dla populacji pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1



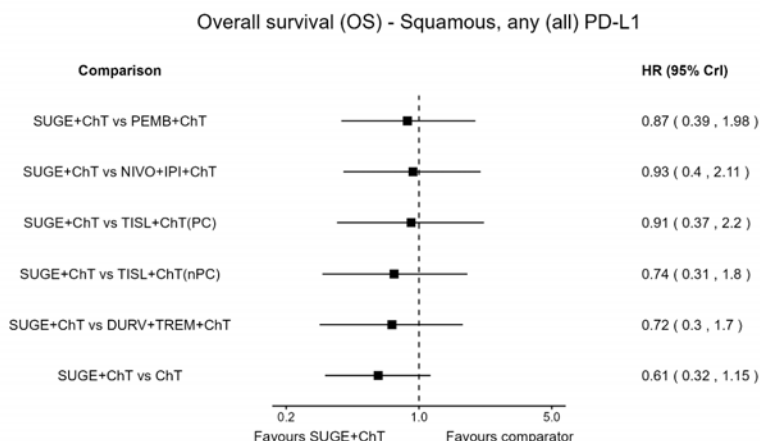
Wykres 8. Analiza node-splitting dla OS dla populacji pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1, model fixed



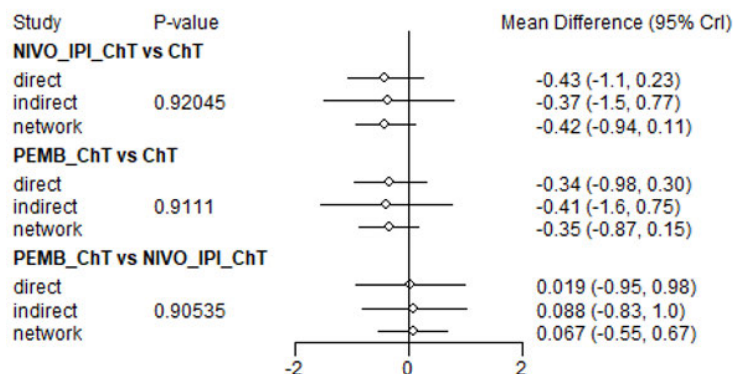
Wykres 9. Wyniki rankogramu SUCRA dla OS; SUG + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed) dla populacji pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1



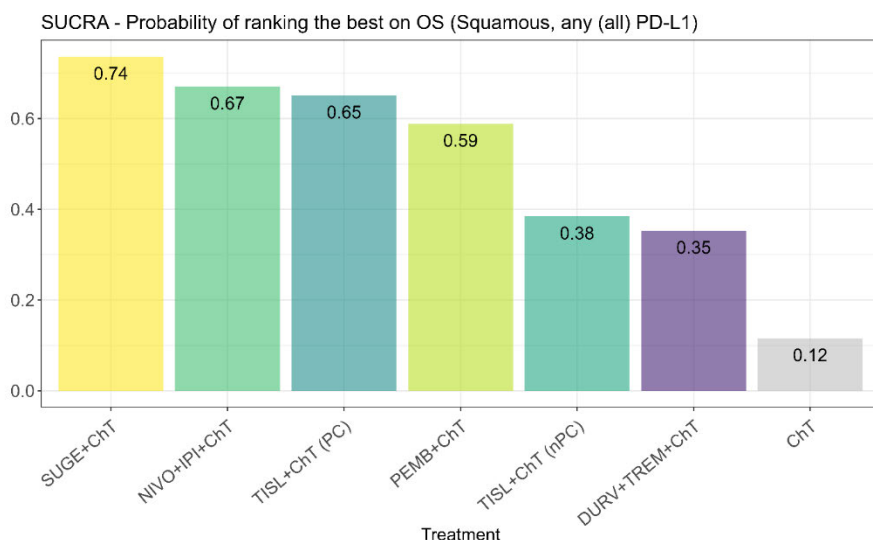
Wykres 10. OS – metaanaliza sieciowa dla porównania SUGÉ + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model random) dla populacji pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1



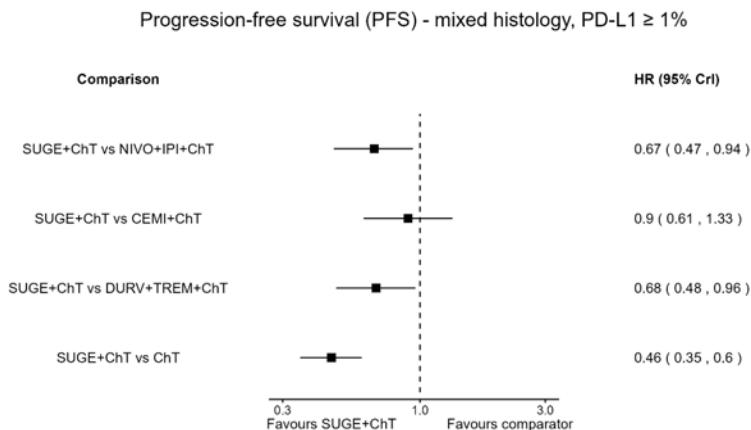
Wykres 11. Analiza node-splitting dla OS dla populacji pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1, model random



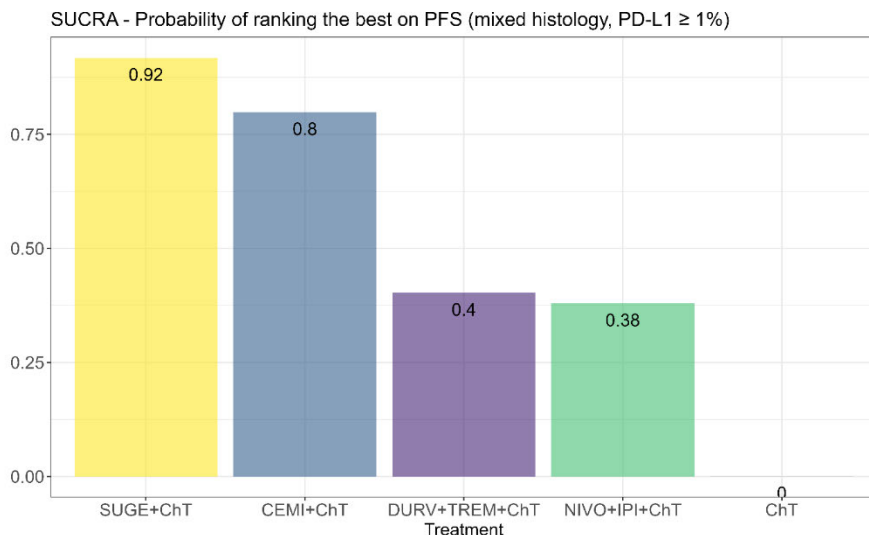
Wykres 12. Wyniki rankogramu SUCRA dla OS; SUGÉ + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model random) dla populacji pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1



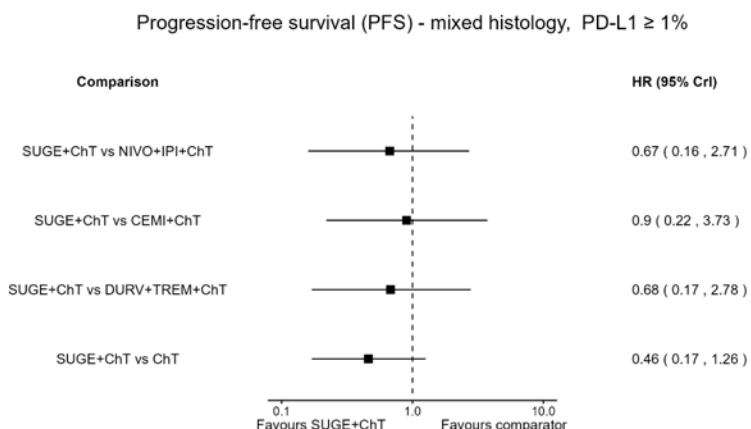
Wykres 13. PFS – metaanaliza sieciowa dla porównania SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$



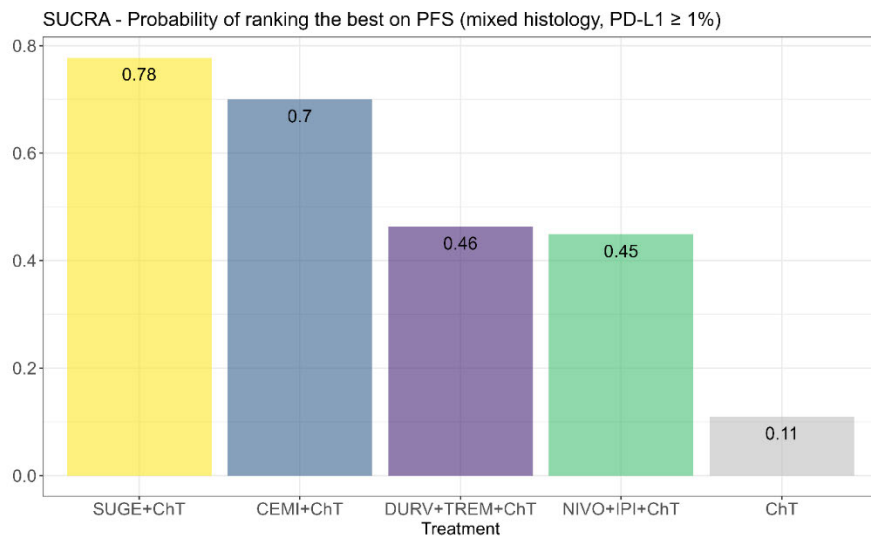
Wykres 14. Wyniki rankogramu SUCRA dla PFS; SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$



Wykres 15. PFS –metaanaliza sieciowa dla porównania SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model random) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$

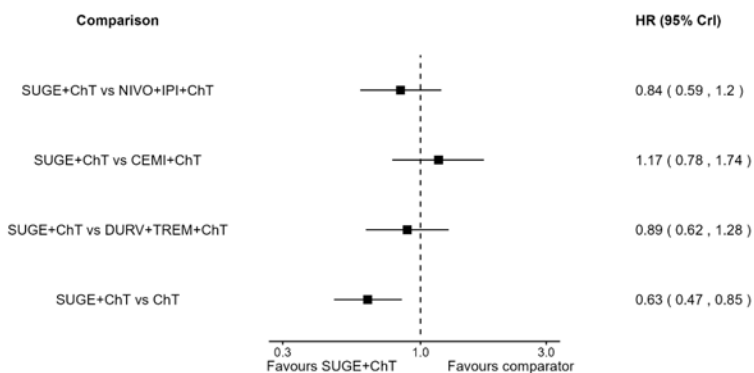


Wykres 16. Wyniki rankogramu SUCRA dla PFS; SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model random) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$

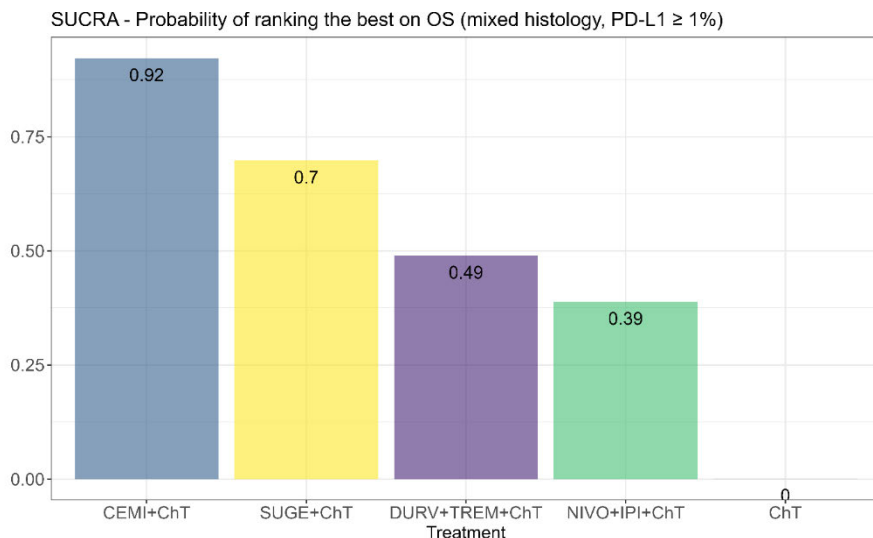


Wykres 17. OS – metaanaliza sieciowa dla porównania SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$

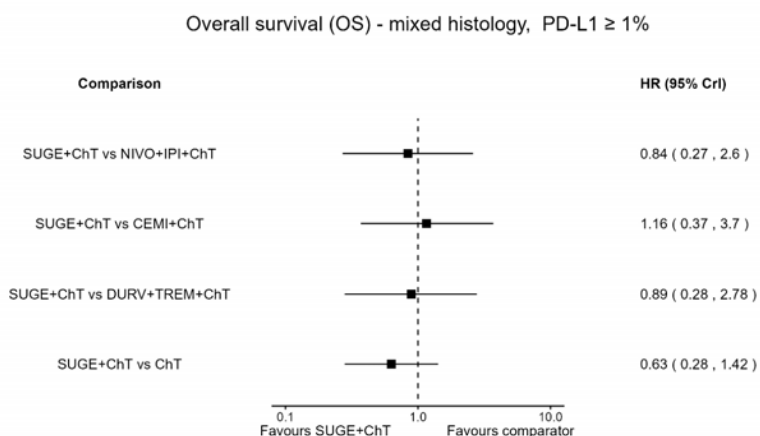
Overall survival (OS) - mixed histology, PD-L1 $\geq 1\%$



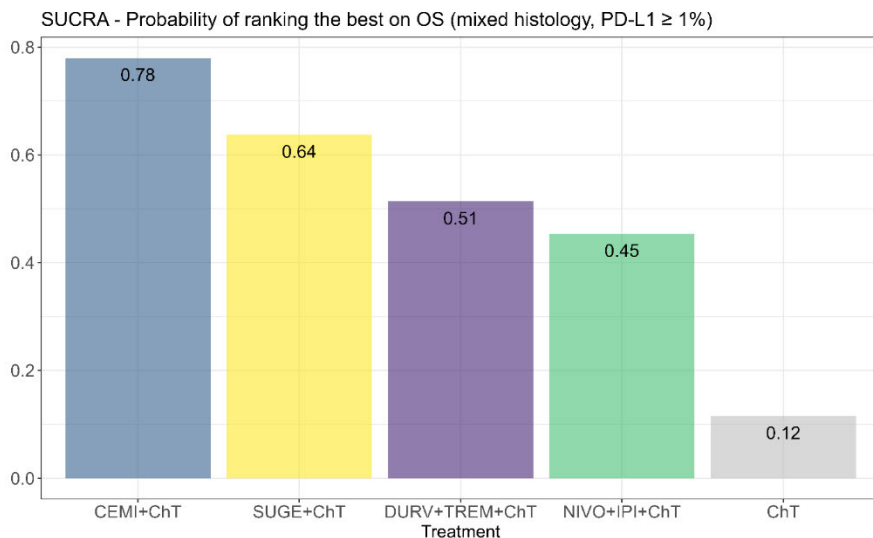
Wykres 18. Wyniki rankogramu SUCRA dla OS; SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$



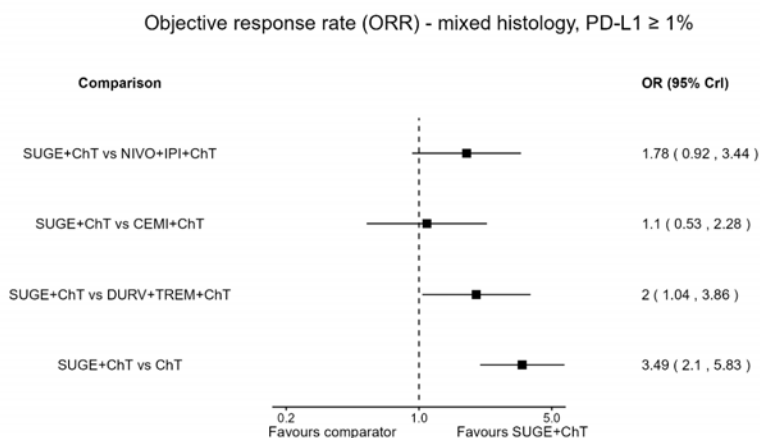
Wykres 19. OS – metaanaliza sieciowa dla porównania SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model random) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$



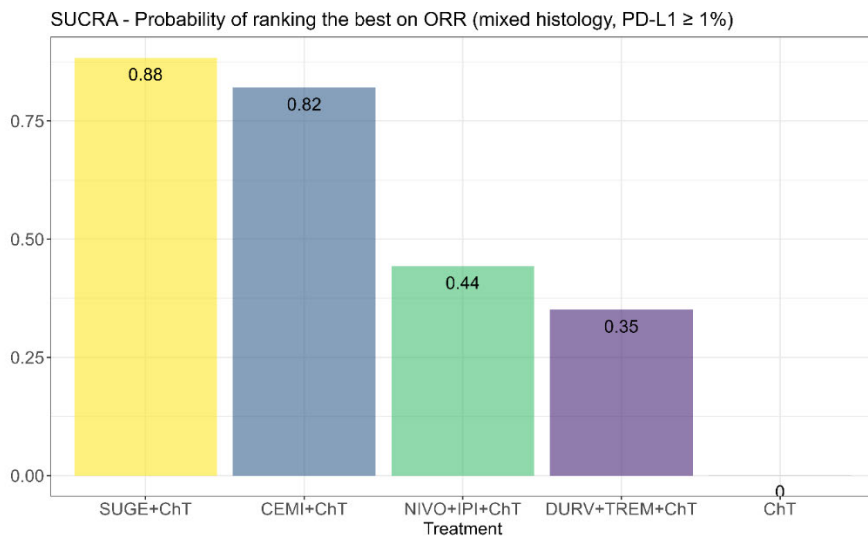
Wykres 20. Wyniki rankogramu SUCRA dla OS; SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model random) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$



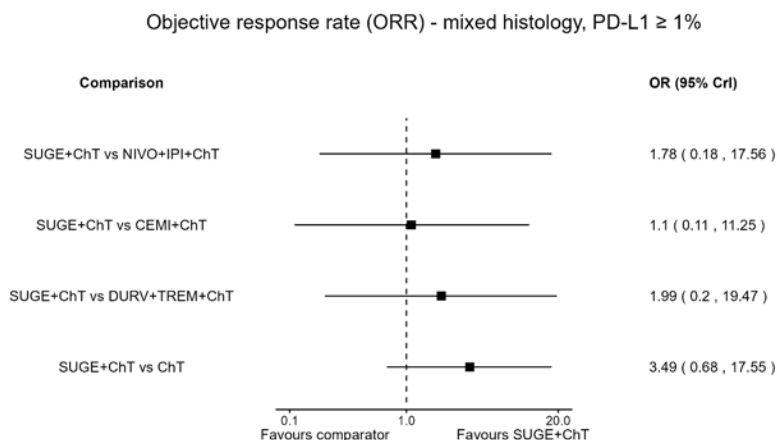
Wykres 21. ORR – metaanaliza sieciowa dla porównania SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$



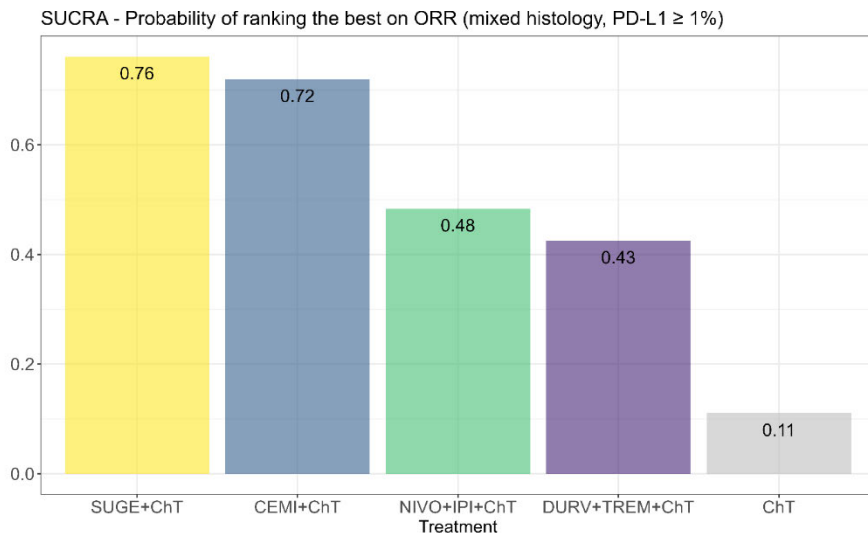
Wykres 22. Wyniki rankogramu SUCRA dla ORR; SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed) dla populacji pacjentów z ekspresją PD $\geq$ 1%



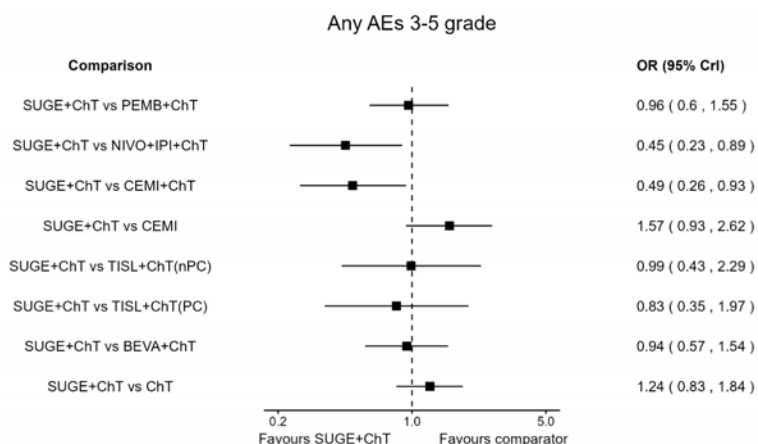
Wykres 23. ORR – metaanaliza sieciowa dla porównania SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model random) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq$ 1%



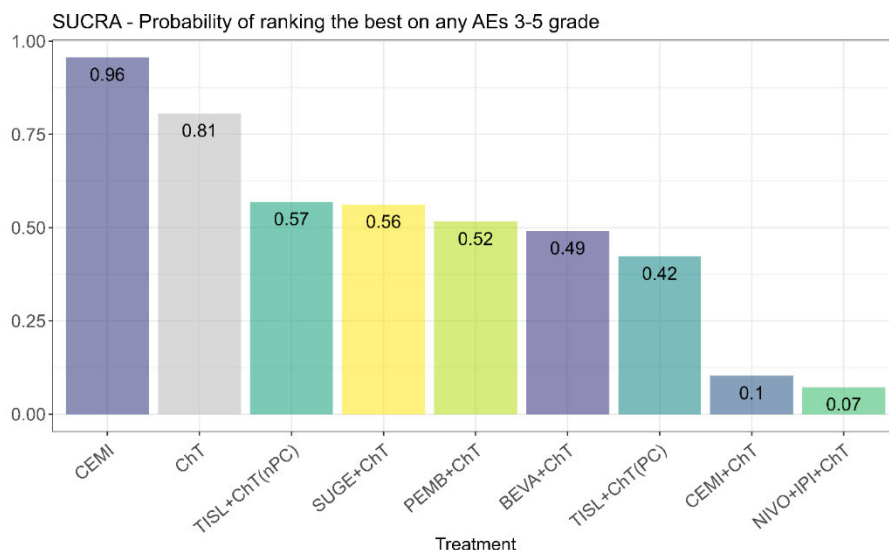
Wykres 24. Wyniki rankogramu SUCRA dla ORR; SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model random) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$



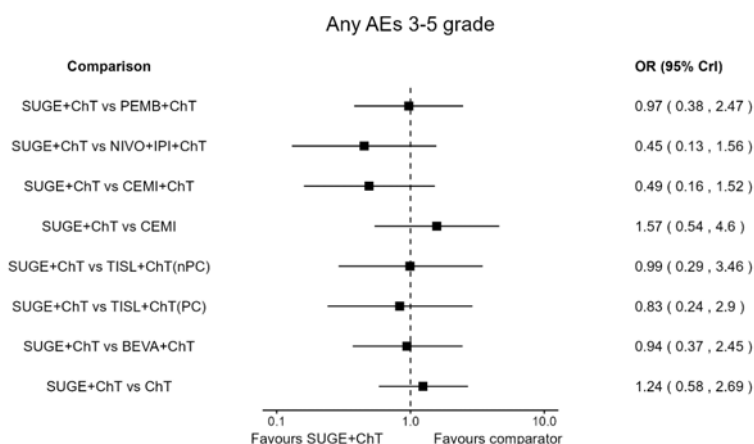
Wykres 25. AEs 3-5 stopnia –metaanaliza sieciowa dla porównania SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed)



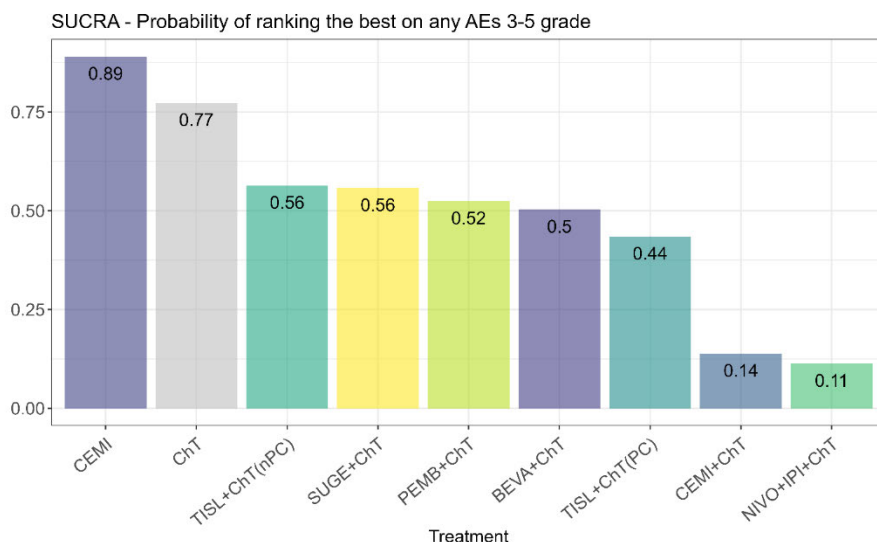
Wykres 26. Wyniki rankogramu SUCRA dla AEs 3-5 stopnia; SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed)



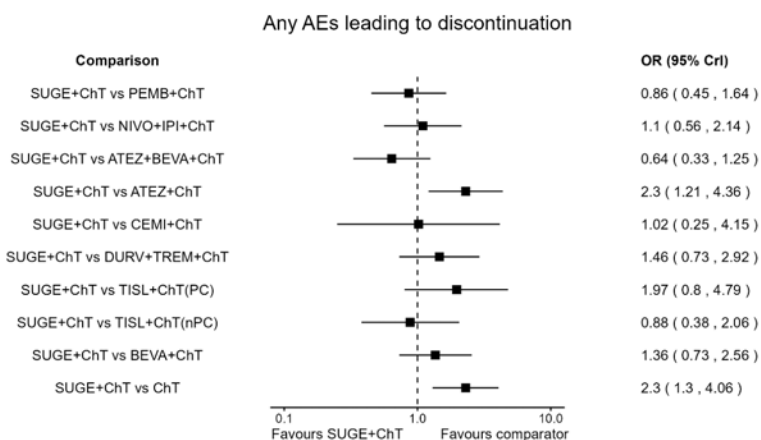
Wykres 27. AEs 3-5 stopnia –metaanaliza sieciowa dla porównania SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model random)



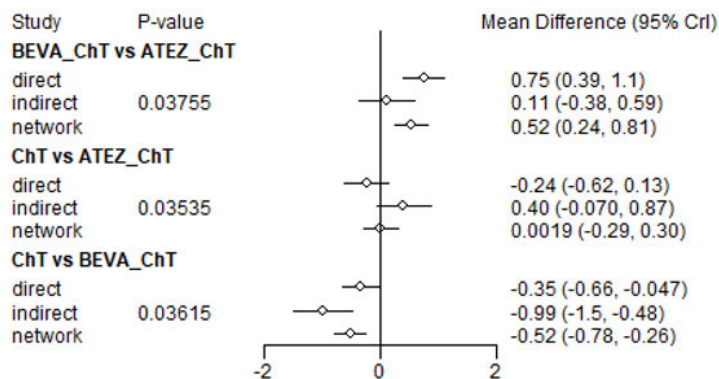
Wykres 28. Wyniki rankogramu SUCRA dla AEs 3-5 stopnia; SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model random)



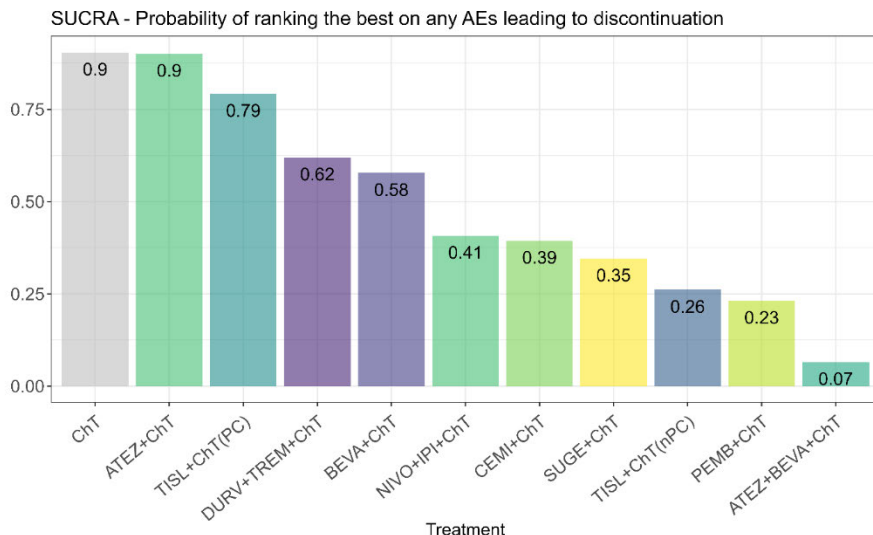
Wykres 29. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – metaanaliza sieciowa dla porównania SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed)



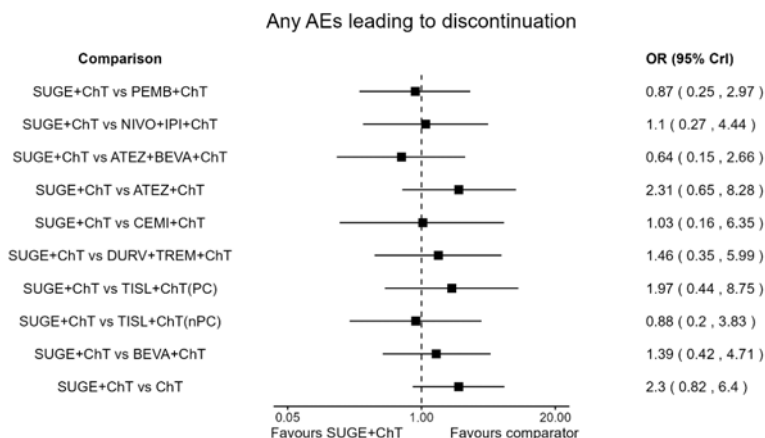
Wykres 30. Analiza node-splitting dla zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, model fixed



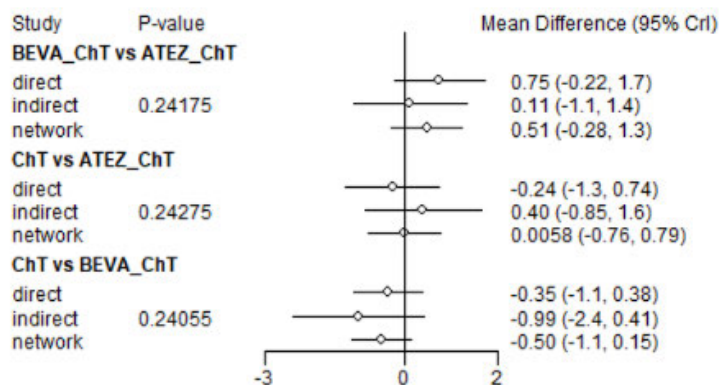
Wykres 31. Wyniki rankogramu SUCRA dla zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia; SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed)



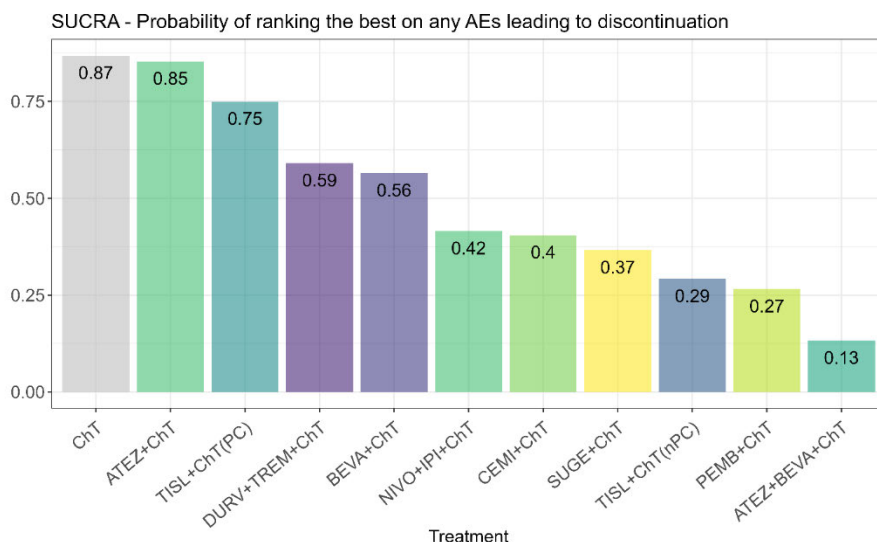
Wykres 32. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – metaanaliza sieciowa dla porównania SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model random)



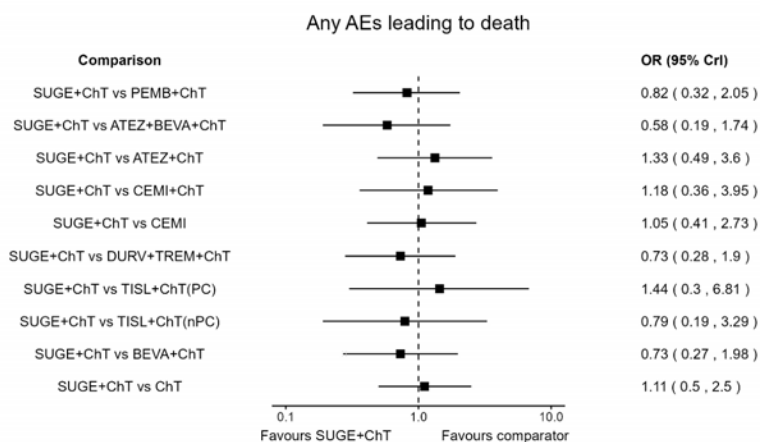
Wykres 33. Analiza node-splitting dla zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, model random



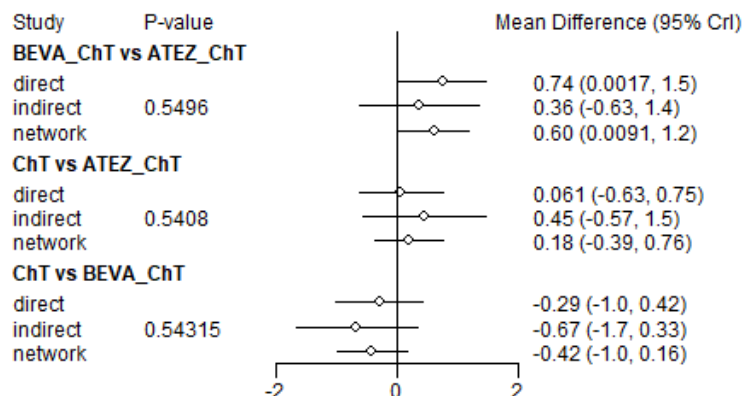
Wykres 34. Wyniki rankogramu SUCRA dla zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia; SUG + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model random)



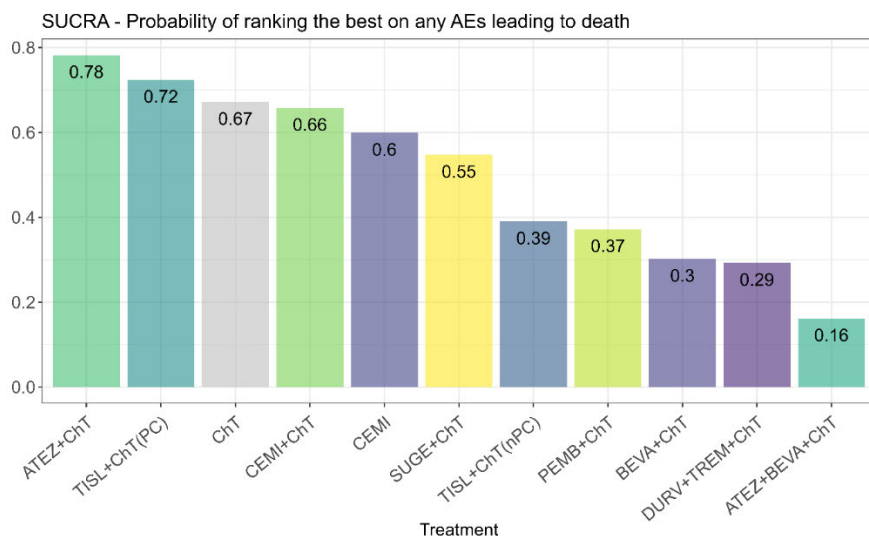
Wykres 35. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu – metaanaliza sieciowa dla porównania SUG + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed)



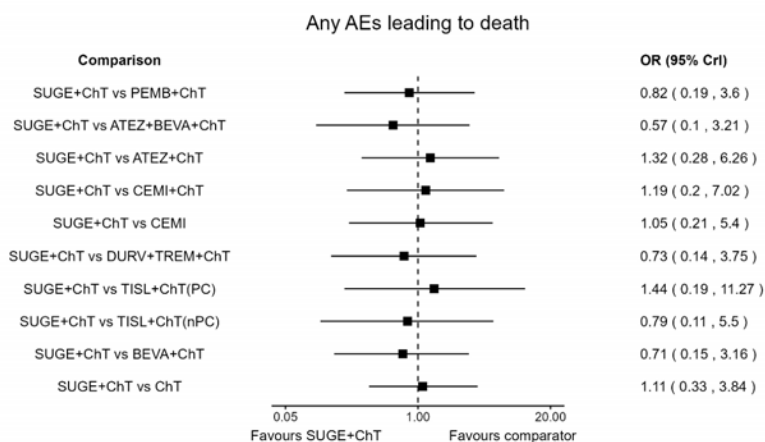
Wykres 36. Analiza node-splitting dla zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu, model fixed



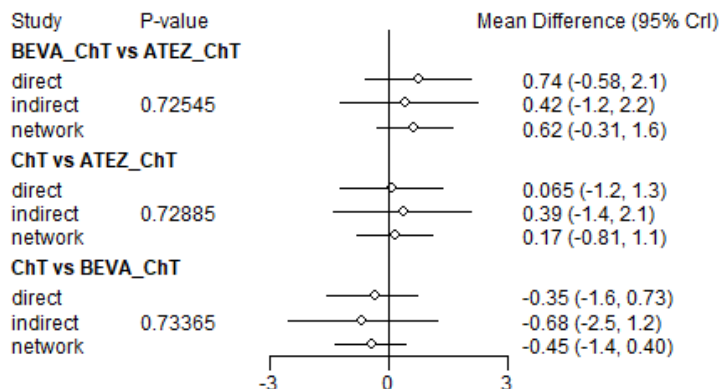
Wykres 37. Wyniki rankogramu SUCRA dla zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu; SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed)



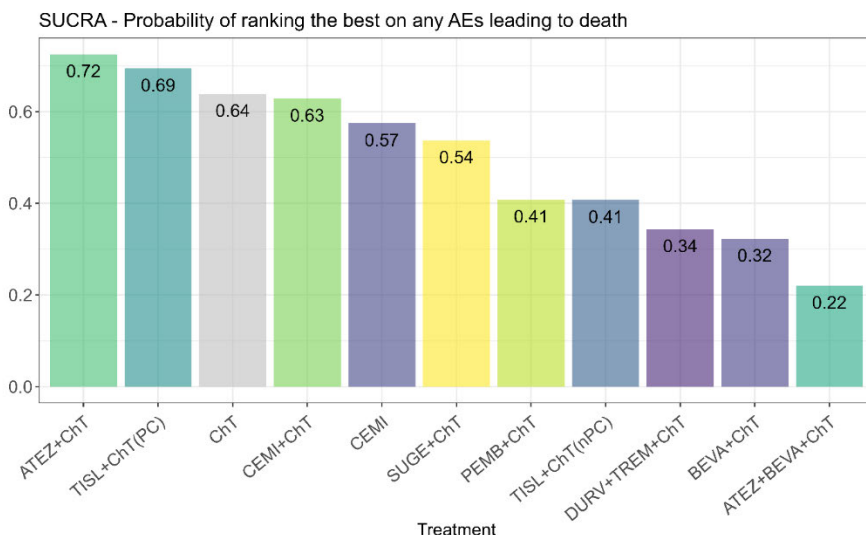
Wykres 38. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu—metaanaliza sieciowa dla porównania SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model random)



Wykres 39. Analiza node-splitting dla zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu, model random



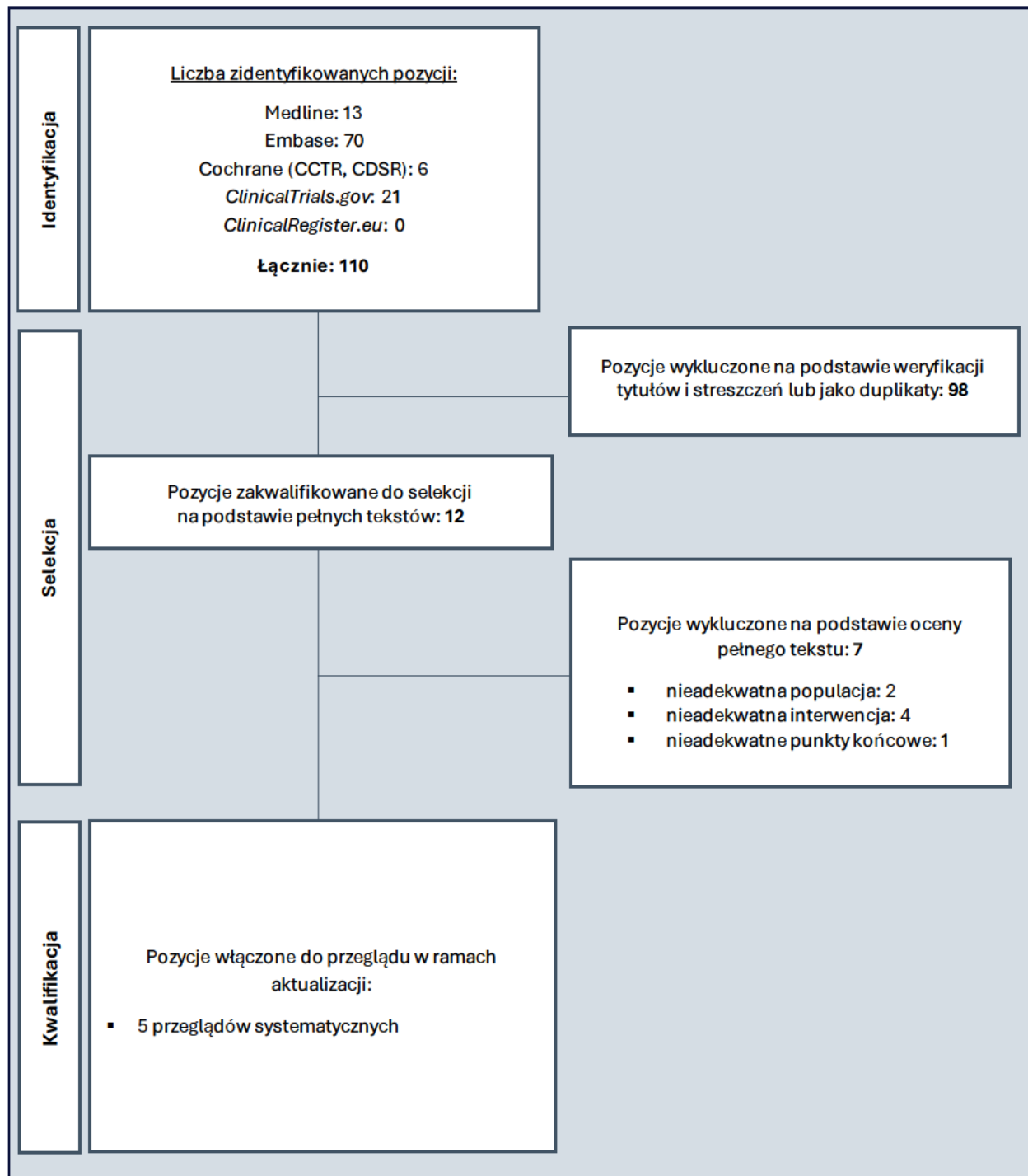
Wykres 40. Wyniki rankogramu SUCRA dla zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu; SUGL + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model random)



4.6. Diagram wyszukiwania wg PRISMA

Wyniki zaktualizowanego przeglądu badań przeprowadzonego zgodnie z zdefiniowaną strategią wyszukiwania przedstawiono na poniższych diagramach PRISMA.

Rysunek 1. Diagram PRISMA opisujący wyniki aktualizacji wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych – oceniana interwencja (SUGE + ChT)

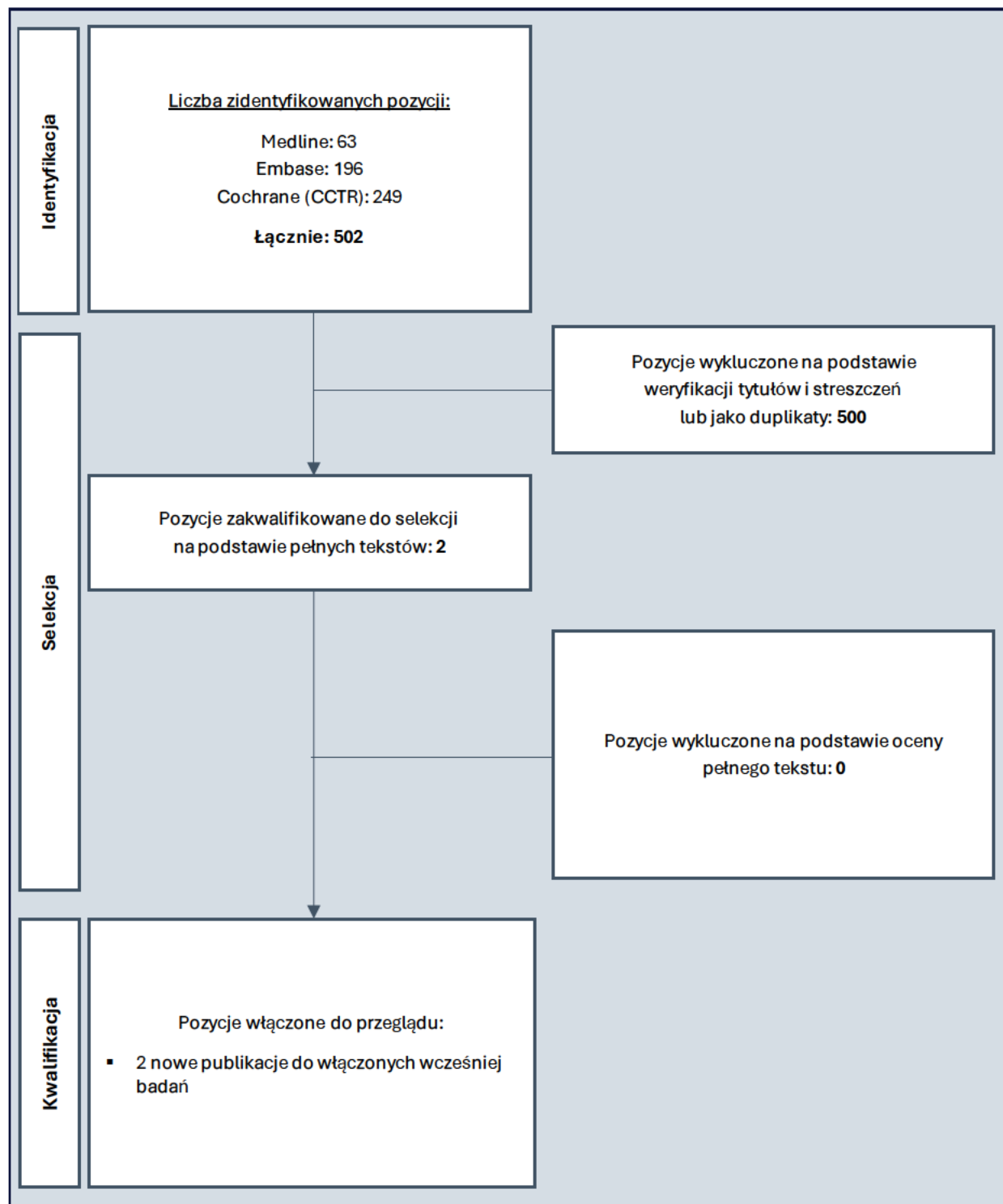


^Publikacje wyłączone:

1. Ebzee RAR, Abubeker IY, Aboughalia A, Danjuma MI. Comparative Risks of Pneumonitis Amongst Immune Checkpoint Inhibitors in Patients with Lung Cancer: A Network Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. Pharmaceuticals. 2026;19(2):27. (nieadekwatne punkty końcowe)

2. Oresti S, Salomone F, Nuccio A, Ogliari FR, Riva ST, Mollica L, et al. Impact of platinum-based chemotherapy and CTLA-4 inhibition on acquired resistance to first-line anti-PD-1/PD-L1 agents in non-small cell lung cancer: a systematic review and reconstructed individual patient data analysis. *eClinicalMedicine*. 2025;88(no pagination). (nieadekwatna interwencja)
3. Zhu W, Xu W, Liu D, Wan L, Lu X. Meta-analysis of clinical efficacy and safety of immunotherapy combined with chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Open Medicine (Poland)*. 2025;20(1) (no pagination). (nieadekwatna interwencja)
4. Lin G, Ge F, Yang C, Huang Y. Evaluation of progression-free survival as a surrogate endpoint for overall survival in small cell lung cancer: a systematic review. *Journal of Thoracic Disease*. 2025;17(9):7352–65. (nieadekwatna populacja)
5. Kopanos S, Filippatos C, Rousakis P, Kostopoulos IV, Baxevanis CN, Tentolouris A, et al. Prognostic Significance of Endocrine-Related Adverse Events in Patients with Melanoma, Non-Small Cell Lung Cancer and Urothelial Cancer After Treatment with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers*. 2025;17(22):17. (nieadekwatna populacja)
6. Pandey T, Bhatti SA. Efficacy and safety of two-year fixed versus continuous immune checkpoint inhibitor therapy in advanced or metastatic non-small cell lung cancer: a systematic review. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2025;74(10) (no pagination). (nieadekwatna interwencja)
7. Zhang Y, Wang H, Yang X, Lei C. Dual-target immunotherapies in NSCLC: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Frontiers in Immunology*. 2025;16(no pagination). (nieadekwatna interwencja)

Rysunek 2. Diagram PRISMA opisujący wyniki aktualizacji wyszukiwania badań pierwotnych dla wybranych komparatorów oraz komparatorów niebędących przedmiotem niniejszej analizy



4.7. Charakterystyka schematów chemioterapii w badaniach włączonych do analizy klinicznej

W niniejszym rozdziale przedstawiono charakterystykę schematów chemioterapii stosowanych w badaniach włączonych do analizy klinicznej. W przypadkach, w których publikacje umożliwiały jednoznaczną identyfikację stosowanych schematów chemioterapii, dane te zostały zestawione w formie tabelarycznej, wraz z liczebnościami i odsetkami pacjentów. Natomiast dla badań, w których dostępne informacje były ograniczone do poziomu ogólnych schematów lub ekspozycji na poszczególne substancje czynne, szczegóły omówiono wyłącznie w części opisowej.

Tabela 31. Charakterystyka schematów chemioterapii w badaniach klinicznych

Badanie	Płaskonabłonkowy NDRP, n (%)	Niepłaskonabłonkowy NDRP, n (%)	Płaskonabłonkowy i niepłaskonabłonkowy NDRP
GEMSTONE-302 [24]	Sugemalimab + chemioterapia (N = 320 ogółem) / chemioterapia (N = 159 ogółem) • karboplatyna + paklitaksel: 129 (100) / 63 (100)	Sugemalimab + chemioterapia (N = 320 ogółem) / chemioterapia (N = 159 ogółem) • karboplatyna + pemetreksed: 191 (100) / 96 (100)	-
KEYNOTE-024 [^] [25]	N=27 • karboplatyna + gemcytabina: 15 (55,6)* • cisplatyna + gemcytabina: 7 (25,9)* • karboplatyna + paklitaksel: 5 (18,5)*	N=123 • karboplatyna + gemcytabina: 5 (4,1)* • cisplatyna + gemcytabina: 4 (3,3)* • karboplatyna + paklitaksel: 12 (9,8)* • karboplatyna + pemetreksed (z leczeniem podtrzymującym): 28 (22,8)* • karboplatyna + pemetreksed (bez leczenia podtrzymującego): 38 (30,9)* • cisplatyna + pemetreksed (z leczeniem podtrzymującym): 18 (14,6)* • cisplatyna + pemetreksed (bez leczenia podtrzymującego): 18 (14,6)*	-
KEYNOTE-042 [^] [26]	N=375 • paklitaksel + karboplatyna + pemetreksed (z leczeniem podtrzymującym): 18 (5) • paklitaksel + karboplatyna: 45 (12,0) • pemetreksed + karboplatyna (z leczeniem podtrzymującym): 178 (47) • pemetreksed + karboplatyna (bez leczenia podtrzymującego): 134 (36)	N=240 • paklitaksel + karboplatyna + pemetreksed (z leczeniem podtrzymującym): 2 (<1) • paklitaksel + karboplatyna: 238 (99)	N=615 • paklitaksel + karboplatyna + pemetreksed (z leczeniem podtrzymującym): 20 (3) • paklitaksel + karboplatyna: 283 (46,0) • pemetreksed + karboplatyna (z leczeniem podtrzymującym): 178 (29) • pemetreksed + karboplatyna (bez leczenia podtrzymującego): 134 (22)
KEYNOTE-189 [27]	ND	Pembrolizumab + chemioterapia (N = 410)/chemioterapia (N = 206) • karboplatyna + pemetreksed: 297 (72,4)* / 148 (71,8)* • cisplatyna + pemetreksed: 113 (27,6)* / 58 (28,2)*	-

Badanie	Płaskonabłonkowy NDRP, n (%)	Niepłaskonabłonkowy NDRP, n (%)	Płaskonabłonkowy i niepłaskonabłonkowy NDRP
KEYNOTE-407 [28]	Pembrolizumab + chemioterapia (N = 278)/chemioterapia (N = 281) • karboplatyna + paklitaksel: 169 (60,8)* / 167 (59,4)* • karboplatyna + nab-paklitaksel: 109 (39,2)* / 114 (40,6)*	ND	-
IMPOWER-130 [31]	ND	N=232 karboplatyna + nab-paklitaksel: 232 (100) U 21,1% pacjentów (49/232) zastosowano pemetreksed	-
IMPOWER-150 [32]	ND	Atezolizumab + bewacyzumab + chemioterapia (N = 400) / atezolizumab + chemioterapia (N = 402) • karboplatyna + paklitaksel: 400 (100) / 402 (100)	-
EMPOWER Lung 1^ [33]	N=354 (wszyscy pacjenci) • karboplatyna + paklitaksel: 128 (36,2)* • cisplatyna + paklitaksel: 11 (3,1)* • karboplatyna + gemcytabina: 37 (10,5)* • cisplatyna + gemcytabina: 37 (10,5)*	N=354 (wszyscy pacjenci) • karboplatyna + pemetreksed: 102 (28,8)* • cisplatyna + pemetreksed: 39 (11,0)*	-
EMPOWER Lung 3^ [34]	Cemiplimab + chemioterapia (N = 312)/chemioterapia (N = 154) • karboplatyna + pemetreksed: 117 (37,5)*/46 (29,9)* • cisplatyna + pemetreksed: 24 (7,7)*/17 (11,0)*	Cemiplimab + chemioterapia (N = 312)/chemioterapia (N = 154) • karboplatyna + paklitaksel: 154 (49,4)* / 83 (53,9)* • cisplatyna + paklitaksel: 17 (5,4)* / 8 (5,2)*	-
POSEIDON [37]	-	-	Durwalumab + tremelimumab + chemioterapia (N = 330) /chemioterapia (N = 333) • pemetreksed + karboplatyna/cisplatyna: 198 (60,2) /204 (61,3) • gemcytabina + karboplatyna/cisplatyna: 107 (32,5) /112 (33,6)

Badanie	Płaskonabłonkowy NDRP, n (%)	Niepłaskonabłonkowy NDRP, n (%)	Płaskonabłonkowy i niepłaskonabłonkowy NDRP
			• karboplatyna + nab-paklitaksel: 24 (7,3) / 17 (5,1)
AVAIL [39]	Bevacizumab + chemioterapia (N = 696) / chemioterapia (N = 347) • cisplatyna + gemcytabina: 696 (100) / 347 (100)	ND	ND
BEYOND [40]	Bevacizumab + chemioterapia (N = 138) / chemioterapia (N = 138) • • karboplatyna + paklitaksel: 138 (100) / 138 (100)	ND	ND
ECOG 4599 [41]	Bevacizumab + chemioterapia (N = 434) / chemioterapia (N = 444) • karboplatyna + paklitaksel: 434 (100) / 444 (100)	ND	ND
ERACLE [42]	Bevacizumab + chemioterapia (N = 58) / chemioterapia (N = 60) • karboplatyna + paklitaksel: 58 (100)* / – • cisplatyna + pemetreksed: – / 60 (100)*	ND	ND
PRONOUNCE [43]	Bevacizumab + chemioterapia (N = 182) / chemioterapia (N = 179) • karboplatyna + paklitaksel: 182 (100) / – • karboplatyna + pemetreksed: – / 179 (100)	ND	ND

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; *Dotyczy ramienia chemioterapii; Dla ogólnej populacji pacjentów, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1; ND: nie dotyczy

W badaniu CheckMate 9LA [29] nie przedstawiono szczegółowego rozkładu stosowanych schematów chemioterapii, tj. konkretnych substancji czynnych. Z dostępnych danych wynika, że w grupie otrzymującej chemioterapię 45,6% pacjentów (159/349) stosowało pemetreksed w leczeniu podtrzymującym. Dodatkowo wskazano, że 67% pacjentów z niepłaskonabłonkowym rakiem płuca otrzymało pemetreksed, jednak brak szczegółowych danych liczbowych uniemożliwia dokładne określenie odsetka stosowania poszczególnych schematów chemioterapii.

W badaniu IMPOWER-110 [30] schemat chemioterapii był uzależniony od typu histologicznego nowotworu. U pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP stosowano schematy oparte na pemetreksedzie w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny, natomiast u pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP stosowano schematy oparte na gemcytabinie lub paklitakselu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny. Publikacja nie zawiera szczegółowych danych liczbowych dotyczących odsetka pacjentów otrzymujących poszczególne substancje czynne.

W badaniu RATIONALE-304 [35] stosowano pemetreksed w skojarzeniu zarówno z karboplatiną, jak i cisplatiną, jednak brak jest danych umożliwiających określenie odsetka pacjentów otrzymujących poszczególne pochodne platyny.

W badaniu RATIONALE-307 [36] stosowano chemioterapię opartą na pochodnych platyny w skojarzeniu z paklitakselem lub nab-paklitakselem, jednak publikacja nie zawiera szczegółowych danych umożliwiających określenie odsetka pacjentów otrzymujących poszczególne schematy chemioterapii.

W badaniu NIPPON [38] dostępne są dane dotyczące ekspozycji na poszczególne substancje czynne w ramach chemioterapii, jednak publikacja nie umożliwia jednoznacznego odtworzenia stosowanych schematów leczenia, w związku z czym nie jest możliwe określenie odsetka pacjentów otrzymujących poszczególne kombinacje leków.

4.8. Opis zidentyfikowanych przeglądów systematycznych

W poniższej tabeli przedstawiono przeglądy systematyczne zidentyfikowane w wyniku aktualizacji wyszukiwania wraz z ich opisem.

Tabela 32. Podsumowanie metodyki oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych

Autor	Metodyka	PICO	Wyniki i wnioski
Liu 2025 [9] Podtyp wg AOTMiT: IA Ocena AMSTAR-2: niska	Cel: Identyfikacja optymalnych strategii leczenia zaawansowanego płaskokomórkowego NDRP poprzez ocenę skuteczności i bezpieczeństwa schematów opartych na ICI. Synteza wyników: Ilościowa (metaanaliza oraz sieciowa metaanaliza). Bazy danych: PubMed, Embase, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov. Data ostatniego przeszukania: Styczeń 2025.	Populacja: Pacjenci ze stadium IIIB/IV płaskokomórkowego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) bez mutacji w genach sterownikowych lub badania obejmujące populację mieszaną z raportowaną podgrupą płaskokomórkowego niedrobnokomórkowego raka płuca. Oceniane interwencje: 21 schematów leczenia opartych na ICI, w tym m.in.: sugemalimab+ChT, pembrolizumab±ChT, niwolumab±ipilimumab±ChT, atezolizumab±ChT, cemiplimab±ChT, durwalumab±tremelimumab±ChT, kamrelizumab+ChT, sintilimab±ChT, serplulimab+ChT, tislelizumab±ChT; porównania bezpośrednie i pośrednie względem chemioterapii oraz między schematami ICI. Punkty końcowe: OS, PFS, ORR, zdarzenia niepożądane ≥3. stopnia (AEs). Rodzaj badań: RCT faz II i III.	Włączone badania: 25 RCT (13 903 pacjentów). Najważniejsze wyniki i wnioski: • PFS: SUGE + ChT wykazał jedno z najlepszych wyników (HR=0,34; 95% CI: 0,24–0,48) oraz najwyższe prawdopodobieństwo bycia najlepszym schematem wg SUCRA (95,45%) w porównaniu z chemioterapią. • OS: SUGE + ChT istotnie poprawiał przeżycie całkowite względem chemioterapii (HR ok. 0,65); jednak najwyższą korzyść OS wykazywał cemiplimab. • Schematy ICI+ChT poprawiały OS i PFS względem chemioterapii, jednak brak jednoznacznych dowodów na wyższość sugemalimabu względem innych inhibitorów punktów kontrolnych (porównania głównie pośrednie); • W analizach podgrupowych skuteczność różniła się w zależności od ekspresji PD-L1, linii leczenia, rasy i statusu palenia; • Częstość zdarzeń niepożądanych ≥3. stopnia dla SUGE + ChT była zbliżona do innych schematów chemoimmunoterapii (ok. 61%); • Sugemalimab w skojarzeniu z chemioterapią wykazuje jedno z najlepszych wyników w zakresie kontroli progresji oraz istotną poprawę przeżycia względem chemioterapii. W porównaniach pośrednich jego efekty są numerycznie korzystne względem części schematów immunoterapii, jednak brak jednoznacznych dowodów na wyższość nad innymi inhibitorami punktów kontrolnych.
Zhou 2025 [11] Podtyp wg AOTMiT: IA	Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii systemowych pierwszej linii u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z	Populacja: Pacjenci z histologicznie potwierdzonym zaawansowanym (stadium IIIB–IV lub nawrotowym) niedrobnokomórkowym rakiem płuca, wcześniej nieleczeni systemowo, bez	Włączone badania: 25 badań RCT fazy III (n = 5815) u pacjentów z zaawansowanym NDRP i PD-L1 <1%. Dane dla sugemalimab + chemioterapia pochodziły wyłącznie z badania GEMSTONE-302 (n = 124 vs 64). Najważniejsze wyniki i wnioski: Sugemalimab + chemioterapia:

Autor	Metodyka	PICO	Wyniki i wnioski
Ocena w skali AMSTAR-2: niska	ekspresją PD-L1 <1%, bez mutacji EGFR/ALK, z uwzględnieniem podtypów histologicznych Synteza wyników: ilościowa (sieciowa metaanaliza, NMA) Bazy informacji medycznych: PubMed, Ovid Medline, Cochrane Library, Embase (uzupełnione przeszukiwaniem ręcznym). Data ostatniego przeszukania: 15 sierpnia 2025.	mutacji EGFR i ALK, z ekspresją PD-L1 <1% (IHC), ECOG 0–1. Populacja odpowiada kryteriom PICO niniejszej analizy dla podgrupy PD-L1 <1%. Oceniane interwencje: 21 schematów leczenia pierwszej linii obejmujących różne kombinacje immunoterapii, chemioterapii oraz terapii skojarzonych; w analizie uwzględniono m.in. schemat sugemalimab + chemioterapia (Sugema-chemo). Chemioterapia oparta była na pochodnych platyny, z zastosowaniem różnych schematów zależnych od histologii. Punkty końcowe: • przeżycie całkowite (OS) • przeżycie wolne od progresji (PFS) • odsetek odpowiedzi obiektywnej (ORR) • zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia (TRAEs) Rodzaj badań: Randomizowane badania kliniczne fazy III.	• OS: HR = 0,75 (95% CI: 0,53–1,08) vs chemioterapia; SUCRA = 0,58 — odpowiada 10. pozycji wśród 21 ocenianych schematów. • PFS: HR = 0,57 (95% CI: 0,41–0,78) vs chemioterapia; SUCRA = 0,67 — odpowiada 7. pozycji wśród ocenianych schematów. • Porównanie z pembrolizumab + chemioterapia: HR dla OS = 1,15 (95% CI: 0,76–1,74); nie wykazano istotnych różnic w skuteczności (porównanie pośrednie w ramach sieciowej metaanalizy) Analiza wrażliwości (długoterminowa obserwacja): • obserwacja powyżej 36 miesięcy: HR dla OS = 1,09 (95% CI: 0,72–1,66) • obserwacja powyżej 24 miesięcy: HR dla OS = 1,09 (95% CI: 0,72–1,67) → wyniki spójne, brak istotnych różnic względem schematu referencyjnego. Wnioski ogólne z analizy: • Schematy immunoterapii w skojarzeniu z chemioterapią poprawiają wyniki leczenia względem samej chemioterapii, jednak wielkość efektu różni się pomiędzy schematami. • Schematy zawierające inhibitory PD-1 wykazują tendencję do lepszych wyników przeżycia całkowitego niż schematy z inhibitorami PD-L1. • Sugemalimab + chemioterapia charakteryzuje się umiarkowaną skutecznością w analizie porównawczej; efekt leczenia jest bardziej wyraźny w zakresie przeżycia wolnego od progresji niż przeżycia całkowitego. Bezpieczeństwo: • Brak danych dotyczących zdarzeń niepożądanych 3. stopnia lub wyższych dla podgrupy PD-L1 <1%; ocena bezpieczeństwa opiera się na populacji ogólnej. • W populacji ogólnej schematy leczenia skojarzonego, szczególnie zawierające chemioterapię i/lub terapię antyangiogenną, wiązały się z wyższą częstością zdarzeń niepożądanych wysokiego stopnia.

Autor	Metodyka	PICO	Wyniki i wnioski
Resuli 2025 [10] Podtyp wg AOTMiT: IA Ocena w skali AMSTAR-2: krytycznie niska	Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematów immunoterapii pierwszej linii (ICI w monoterapii, ICI + ChT, podwójna ICI) u pacjentów z zaawansowanym NDRP bez selekcji wg ekspresji PD-L1, ze stratyfikacją wg PD-L1. Synteza wyników: Ilościowa. Bazy informacji medycznych: PubMed-MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, SCOPUS. Data ostatniego przeszukania: wrzesień 2024.	Populacja: Dorośli pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (stadium IIIB–IV), bez selekcji względem ekspresji PD-L1; wyniki analizowano w podgrupach według poziomu ekspresji PD-L1 ($\geq 50\%$, $< 50\%$, w tym $< 1\%$). Oceniane interwencje: 22 schematy leczenia pierwszej linii oparte na inhibitorach punktów kontrolnych (ICI), obejmujące monoterapię ICI, ICI w skojarzeniu z chemioterapią oraz schematy podwójnej immunoterapii; w analizie uwzględniono m.in. sugemalimab w skojarzeniu z chemioterapią (GEMSTONE-302). Chemioterapia oparta była na pochodnych platyny. Punkty końcowe: • przeżycie całkowite (OS), • przeżycie wolne od progresji (PFS), • zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia (TRAEs). Rodzaj badań: Randomizowane badania kliniczne fazy II i III.	Włączone badania: 22 RCT. W analizie uwzględniono m.in. badanie GEMSTONE-302 (Zhou 2022; aktualizacja 4-letnia 2025). Najważniejsze wyniki i wnioski: Schematy ICI + ChT: • W wielu badaniach wykazywały istotną poprawę OS i PFS względem chemioterapii, przy zróżnicowanej wielkości efektu w zależności od PD-L1 i populacji. Sugemalimab + ChT (GEMSTONE-302): • PD-L1 $< 1\%$: – OS: HR = 0,65 (95% CI: 0,50–0,84) – PFS: HR = 0,49 (95% CI: 0,40–0,61) • Wyniki wskazują na istotną poprawę OS i PFS względem chemioterapii w tej podgrupie. Bezpieczeństwo: • TRAEs ≥ 3 stopnia: 61,3% • Zakres dla ICI+ChT: 50–73% Porównania pośrednie: • Inhibitory PD-1 wykazywały tendencję do lepszych wyników OS niż inhibitory PD-L1; • W pojedynczych badaniach HR dla sugemalimab + ChT mieścił się w zakresie wartości raportowanych dla innych schematów ICI + ChT (np. pembrolizumab, nivolumab+ipilimumab+ChT, durvalumab+tremelimumab+ChT, atezolizumab+ChT); • Ze względu na brak bezpośrednich porównań oraz różnice między badaniami, nie jest możliwe wnioskowanie o wyższej lub niższej skuteczności pomiędzy poszczególnymi schematami.
Peruzzo 2025 [12] Podtyp wg AOTMiT: IA Ocena w skali AMSTAR-2: krytycznie niska	Cel: Ocena skuteczności (ORR, PFS, OS) chemioterapii w skojarzeniu z inhibitorami PD-1 lub PD-L1 w porównaniu z chemioterapią $\pm$ placebo u pacjentów z zaawansowanym (stadium III niekwalifikującym się do leczenia radykalnego lub stadium IV)	Populacja: Pacjenci z zaawansowanym płaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (stadium III nieresekcyjnym lub IV), z ekspresją PD-L1 $< 1\%$, nieleczeni systemowo; populacja w większości badań nie obejmowała pacjentów z	Włączone badania: 11 badań RCT fazy III (n = 1548 pacjentów z sqNSCLC i PD-L1 $< 1\%$): 810 (52%) w grupie chemioterapia + immunoterapia, 738 (48%) w grupie chemioterapia $\pm$ placebo. Badania opublikowane w ostatnich latach. Wśród włączonych badań uwzględniono GEMSTONE-302 (sugemalimab, inhibitor PD-L1). Najważniejsze wyniki i wnioski:

Autor	Metodyka	PICO	Wyniki i wnioski
	łaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z ekspresją PD-L1 <1%. Synteza wyników: Ilościowa Bazy informacji medycznych: PubMed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials. Data ostatniego przeszukania: kwiecień 2024.	mutacjami EGFR/ALK. Populacja częściowo odpowiada PICO niniejszej analizy, ponieważ obejmuje wyłącznie histologię łaskonabłonkową, podczas gdy badanie GEMSTONE-302 (sugemalimab) obejmowało zarówno histologię płasko-, jak i niepłaskonabłonkową. Oceniane interwencje: Chemioterapia w skojarzeniu z inhibitorem PD-1 lub PD-L1 (11 badań RCT fazy III) w porównaniu z chemioterapią ± placebo. Wśród włączonych badań znajdowało się badanie GEMSTONE-302 (sugemalimab – inhibitor PD-L1), będące jednym z trzech badań oceniających inhibitory PD-L1. Punkty końcowe: • przeżycie wolne od progresji (PFS) – punkt główny • przeżycie całkowite (OS) – punkt główny • odsetek odpowiedzi obiektywnej (ORR) – punkt drugorzędowy Rodzaj badań: Randomizowane badania kliniczne fazy III.	Wyniki dotyczą porównania chemioterapii w skojarzeniu z inhibitorami PD-1 lub PD-L1 względem samej chemioterapii (± placebo) u pacjentów z zaawansowanym łaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 <1%. • ORR: RR = 1,36 (95% CI: 1,16–1,60; p = 0,0001; I² = 24%) — istotna poprawa odsetka odpowiedzi. • PFS: HR = 0,58 (95% CI: 0,48–0,69; p < 0,00001; I² = 49%) — istotna poprawa przeżycia wolnego od progresji. • OS: HR = 0,81 (95% CI: 0,69–0,96; p = 0,02; I² = 24%) — istotna poprawa przeżycia całkowitego. Dane dla schematu sugemalimab w skojarzeniu z chemioterapią w badaniu GEMSTONE-302 (podgrupa pacjentów z łaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i ekspresją PD-L1 <1%): • PFS: HR = 0,33 (95% CI: 0,18–0,60) — jedno z najniższych oszacowań HR spośród włączonych badań. • Brak raportowanych zagregowanych wyników OS dla sugemalimab w tej podgrupie w ramach metaanalizy, • Dodanie inhibitora PD-1/PD-L1 do chemioterapii wiąże się z istotną poprawą ORR, PFS oraz OS względem samej chemioterapii w populacji z łaskonabłonkowym NDRP z PD-L1 <1%, • Sugemalimab + chemioterapia wykazuje wyraźny efekt w zakresie PFS, jednak wnioski opierają się na analizie podgrupy jednego badania i wymagają ostrożnej interpretacji,
Fedyanin 2026 [13] Podtyp wg AOTMiT: IA Ocena w skali AMSTAR-2: niska	Cel: Porównanie przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od progresji (PFS) pomiędzy schematami zawierającymi inhibitory PD-1/PD-L1 oraz ocena wpływu ekspresji PD-L1 na efekt immunoterapii w leczeniu	Populacja: Dorośli z zaawansowanym (nieoperacyjnym/przerzutowym) niepłaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) bez mutacji EGFR i aberracji ALK, bez wcześniejszej systemowej terapii z	Włączone badania: 15 badań RCT fazy III włączono do sieci dla przeżycia całkowitego (OS; n = 8006 pacjentów) oraz 14 badań do sieci dla przeżycia wolnego od progresji (PFS; n = 6631 pacjentów); łącznie uwzględniono 17 i 15 unikalnych opcji terapeutycznych, odpowiednio dla OS i PFS.

Autor	Metodyka	PICO	Wyniki i wnioski
	pierwszej linii u pacjentów z zaawansowanym niepłaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) bez mutacji EGFR i rearanżacji ALK. Synteza wyników: Ilościowa (metaanaliza sieciowa). Bazy informacji medycznej: MEDLINE (PubMed), Embase. Data ostatniego przeszukania: 23 grudnia 2025 r.	powodu choroby zaawansowanej. Oceniane interwencje: Inhibitory PD-1/PD-L1 (atezolizumab, cemiplimab, durwalumab, niwolumab, pembrolizumab, prolgolimab, tislalizumab, sugemalimab, camrelizumab) stosowane w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami anty-CTLA4 (ipilimumab, tremelimumab), bewacyzumabem i/lub chemioterapią opartą na pochodnych platyny. Włączono 15 badań fazy III RCT w sieci OS (14 w sieci PFS). Wszystkie uwzględnione schematy (w tym chemioterapia ± bewacyzumab jako wspólny komparator w sieciowej metaanalizie). Bezpośrednim komparatorem dla schematu sugemalimab w skojarzeniu z chemioterapią jest chemioterapia oparta na pochodnych platyny (badanie GEMSTONE-302). Punkty końcowe: • OS • PFS Rodzaj badań: Randomizowane badania kliniczne fazy III.	Najważniejsze wyniki i wnioski: Wyniki dla schematu sugemalimab w skojarzeniu z chemioterapią w populacji ogólnej (przy założeniu 40% pacjentów z PD-L1 <1%): • OS: 3-letni skumulowany współczynnik hazardu względem chemioterapii wyniósł 0,72 (95% CrI: 0,53–0,99); 3-letnie przeżycie całkowite 34% (95% CrI: 21–47%); SUCRA = 0,623 (6. miejsce w rankingu). • PFS: 3-letni skumulowany współczynnik hazardu względem chemioterapii wyniósł 0,57 (95% CrI: 0,44–0,74); 3-letnie przeżycie wolne od progresji 17% (95% CrI: 8–29%); SUCRA = 0,576 (7. miejsce w rankingu) Wyniki w podgrupach według ekspresji PD-L1: • PD-L1 <1%: OS HR = 0,75 (95% CrI: 0,54–1,05) – brak jednoznacznych dowodów na istotną statystycznie poprawę; PFS HR = 0,72 (95% CrI: 0,53–0,97). • PD-L1 ≥1%: OS HR = 0,70 (95% CrI: 0,51–0,97); PFS HR = 0,51 (95% CrI: 0,38–0,67). Wpływ ekspresji PD-L1: • Ekspresja PD-L1 nie wykazywała istotnego wpływu na efekt leczenia w zakresie OS (HR dla interakcji 1,09; 95% CrI: 0,95–1,25). • Ekspresja PD-L1 stanowiła istotny modyfikator efektu w zakresie PFS (HR dla interakcji 1,41; 95% CrI: 1,16–1,71). • Brak ekspresji PD-L1 nie wyklucza potencjalnej korzyści z immunoterapii w zakresie przeżycia całkowitego.

W poniższej tabeli przedstawiono ocenę przeglądów systematycznych przeprowadzoną z wykorzystaniem narzędzia AMSTAR 2.

Tabela 33. Ocena jakości przeglądów systematycznych w analizie wg skali AMSTAR 2 (krytyczne domeny zostały pogrubione)

Domeny	Liu 2025	Resuli 2025	Zhou 2025	Peruzzo 2025	Fedyanin 2026
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierają komponenty PICO?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że jego metodologię ustalono „a priori” przed przeprowadzeniem przeglądu oraz czy wyjaśniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	NIE	TAK	NIE	TAK
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili wybór rodzaju/metodyki badań, które włączano do przeglądu?	TAK	CZĘŚCIOWO TAK	TAK	TAK	TAK
4. Czy strategia wyszukiwana literatury zastosowana przez autorów przeglądu była wyczerpująca?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
5. Czy selekcja badań do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych i przedstawili powód ich wykluczenia?	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu (RoB) każdego z badań włączonego do przeglądu systematycznego?	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK
10. Czy autorzy przeglądu raportowali źródła finansowania poszczególnych badań włączonych?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
11. Czy zastosowane przez autorów przeglądu metody statystyczne syntezy danych z badań włączonych były zasadne/poprawne?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
12. Czy w przypadku przeprowadzenia metaanalizy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach włączonych na wynik metaanalizy lub inną syntezę wyników?	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK
13. Czy na etapie interpretacji/dyskusji wyników przeglądu jego autorzy rozpatrzyli RoB z poszczególnych włączonych badań?	TAK	CZĘŚCIOWO TAK	TAK	TAK	TAK
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili satysfakcjonujące wyjaśnienie i dyskusję odnośnie do zaobserwowanej heterogeniczności w wynikach przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK

Domeny	Liu 2025	Resuli 2025	Zhou 2025	Peruzzo 2025	Fedyanin 2026
15. Czy w przypadku przeprowadzenia syntezy ilościowej autorzy przeglądu ocenili prawdopodobieństwo wystąpienia błędu publikacji (mały błąd badania) i przedyskutowali jego wpływ na wyniki przeglądu?	TAK	NIE	TAK	TAK	NIE
16. Czy autorzy przeglądu przedstawili potencjalne źródła konfliktu interesów, uwzględniając otrzymane finansowanie w celu przeprowadzenia przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Podsumowanie oceny – jakość przeglądu systematycznego	Niska	Krytycznie niska	Niska	Krytycznie niska	Niska

