



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
www.aotmit.gov.pl

Tremelimumab AstraZeneca (tremelimumab) we wskazaniu:

w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuc (NDRP) z przerzutami, przy jednoczesnym braku mutacji w genie warunkującym wrażliwość na leczenie z wykorzystaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR lub mutacji w genie ALK, w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny.

Opracowanie analityczne

Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego na rok 2024

Nr: WS.425.4.2023

Data ukończenia: 23.02.2024 r.

SPIS TREŚCI

| | |
|--|-----------|
| SPIS TREŚCI | 1 |
| WYKAZ SKRÓTÓW | 4 |
| 1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE | 6 |
| 1.1 Przedmiot analizy | 6 |
| 1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej | 6 |
| 1.3 Wielkość populacji docelowej..... | 7 |
| 1.4 Ocena jakości dowodów naukowych | 7 |
| 1.5 Ocena siły interwencji..... | 7 |
| 1.6 Ocena ekonomiczna..... | 9 |
| 1.7 Ocena niepewności wnioskowania | 10 |
| 1.8 Podsumowanie kluczowych informacji..... | 10 |
| 2 PRZEDMIOT ANALIZY | 12 |
| 2.1 Informacje podstawowe | 12 |
| 2.2 Szczegółowe warunki stosowania..... | 13 |
| 2.2.1. Przeciwwskazania..... | 13 |
| 2.2.2. Diagnostyka | 13 |
| 2.3 Podsumowanie przedmiotu analizy..... | 14 |
| 3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ | 15 |
| 3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego | 15 |
| 3.1.1. Problem zdrowotny - Informacje ogólne | 15 |
| Przegląd wytycznych praktyki klinicznej..... | 16 |
| 3.2 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT | 19 |
| 3.3 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce | 23 |
| 3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych . | 23 |
| 3.4 Horizon scanning..... | 24 |
| 3.5 Opinie ekspertów klinicznych/organizacji pacjenckich..... | 25 |
| 3.6 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna | 25 |
| 3.7 Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej..... | 26 |
| 4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ | 28 |
| 4.1 Szacowanie wielkości populacji | 28 |
| 4.1.1. Opis metodyki | 28 |
| 4.1.2. Wyniki oszacowań..... | 29 |
| 4.2 Podsumowanie szacowania populacji..... | 29 |
| 5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH | 30 |
| 5.1 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii | 30 |
| 5.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych | 31 |
| 5.3 Opis badań | 31 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 5.4 | Kryteria populacji docelowej..... | 37 |
| 5.5 | Ocena jakości badań..... | 40 |
| 5.5.1. | Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE..... | 40 |
| 5.5.2. | Opis komparatora..... | 41 |
| 5.5.3. | Opis punktów końcowych..... | 42 |
| 5.5.4. | Ocena innych elementów jakości badania..... | 43 |
| 5.5.5. | Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania..... | 43 |
| 5.5.6. | Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania..... | 43 |
| 5.6 | Podsumowanie jakości materiału dowodowego..... | 43 |
| 6 | OCENA SIŁY INTERWENCJI..... | 45 |
| 6.1 | Ocena skuteczności klinicznej..... | 45 |
| 6.2 | Ocena bezpieczeństwa stosowania..... | 50 |
| 6.3 | Podsumowanie siły interwencji..... | 56 |
| 7 | OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI..... | 61 |
| 7.1 | Oszacowanie kosztów terapii i komparatora..... | 61 |
| 7.1.1. | Założenia..... | 61 |
| 7.1.2. | Dane wejściowe..... | 61 |
| 7.1.3. | Wyniki..... | 62 |
| 7.2. | Model farmakoekonomiczny..... | 62 |
| 7.2.1. | Metodyka..... | 62 |
| 7.2.2. | Założenia..... | 63 |
| 7.2.3. | Dane wejściowe..... | 63 |
| 7.2.4. | Wyniki..... | 64 |
| 7.3 | Przegląd opublikowanych analiz HTA..... | 67 |
| 7.4 | Przegląd rekomendacji refundacyjnych..... | 70 |
| 7.5 | Podsumowanie oceny ekonomicznej..... | 72 |
| 8 | OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA..... | 73 |
| 8.1 | Niepewność metodyki materiału dowodowego..... | 73 |
| 8.2 | Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (<i>transferability</i>)..... | 73 |
| 8.3 | Niepewność dodatkowych danych..... | 73 |
| 8.4 | Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego..... | 73 |
| 8.5 | Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego..... | 73 |
| 8.6 | Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania..... | 73 |
| 9 | ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH..... | 74 |
| 9.1 | Populacja docelowa..... | 74 |
| 9.2 | Wskaźniki oceny efektywności..... | 74 |
| 9.3 | Oczekiwane korzyści zdrowotne..... | 74 |
| 10 | PIŚMIENNICTWO..... | 75 |
| 11 | ZAŁĄCZNIKI..... | 78 |

| | |
|---|----|
| 11.1 EPAR Tremelimumab AstraZeneca – wybrane fragmenty | 78 |
| 11.2 Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej | 79 |
| 11.3 Opinie ekspertów klinicznych /organizacji pacjenckich | 83 |
| 11.3.1. Opinia prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego – Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej | 83 |
| 11.4 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii | 86 |
| 11.5 Strategie wyszukiwania publikacji | 90 |
| 11.6 Diagram selekcji publikacji | 91 |
| 11.7 Strategia wyszukiwania analiz HTA | 91 |
| 11.8 Diagram selekcji analiz HTA | 92 |

WYKAZ SKRÓTÓW

| | |
|---------------|---|
| AESIs | zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (ang. <i>adverse events of special interest</i>) |
| AIAT | aminotransferaza alaninowa |
| AIC | kryterium informacyjne Akaikego (ang. <i>Akaike Information Criterion</i>) |
| ALK | kinaza anaplastycznego chłoniaka (ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i>) |
| ANC | bezwzględna liczba neutrofilii (ang. <i>absolute neutrophil count</i>) |
| AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| ASCO | Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i>) |
| AspAT | aminotransferaza asparaginianowa |
| BICR | zaślepiiony niezależny przegląd (ang. <i>Blinded Independent Central Review</i>) |
| BOR | najlepsza obiektywna odpowiedź (ang. <i>best objective response</i>) |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| CHTH | chemioterapia |
| CI | przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>) |
| CR | odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response rate</i>) |
| CTLA 4 | białko kodowane przez gen CTLA4 (ang. <i>cytotoxic T cell antigen 4</i>) |
| D+SoC | durwalumab + chemioterapia (ang. <i>durvalumab + SoC chemotherapy</i>) |
| DALY | lata życia skorygowane niesprawnością (ang. <i>Disability Adjusted Life-Years</i>) |
| DoR | czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>) |
| EBUS | badanie bronchofiberoskopowe z ultrasonografią wewnątrzoskrzelową (ang. <i>endobronchial ultrasound</i>) |
| ECOG | ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> |
| EGFR | receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (ang. <i>epidermal growth factor receptor</i>) |
| EMA | Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>) |
| EPAR | ang. <i>European Public Assessment Report</i> |
| ESMO | Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>) |
| FAERS | ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i> |
| FDA | Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>) |
| FISH | fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i> (ang. <i>fluorescent in situ hybridization</i>) |
| G-BA | niem. <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i> |
| GBD | globalne obciążenie chorobami (ang. <i>Global Burden of Disease</i>) |
| HBsAg | antygen powierzchniowy HBV |
| HBV | wirus zapalenia wątroby typu B (ang. <i>hepatitis B virus</i>) |
| HCV | wirus zapalenia wątroby typu C (ang. <i>hepatitis C virus</i>) |
| HIV | ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>) |
| HR | współczynnik ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i>) |
| HRQoL | jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>health-related quality of life</i>) |
| ICER | inkrementalny współczynnik efektywności kosztów |
| IHC | test immunohistochemiczny (ang. <i>Immunohistochemistry</i>) |
| IHME | ang. <i>Institute for Health Metrics and Evaluation</i> |
| imAEs | zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (ang. <i>immune-mediated adverse events</i>) |
| IPD | ang. <i>individual patient data</i> |
| ITT | ang. <i>intention-to-treat</i> |
| KRN | Krajowy Rejestr Nowotworów |

| | |
|----------------|--|
| LoA | prawdopodobieństwo zatwierdzenia (ang. <i>likelihood of approval</i>) |
| LYG | zyskane lata życia (ang. <i>Life Years gained</i>) |
| MedDRA | słownik medyczny dla celów rejestracyjnych (ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>) |
| NBP | Narodowy Bank Polski |
| NCCN | ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> |
| NDRP | niedrobnokomórkowy rak płuca |
| NGS | sekwencjonowanie nowej generacji (ang. <i>next generation sequencing</i>) |
| OR | iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>) |
| ORR | odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>) |
| OS | całkowite przeżycie (ang. <i>overall survival</i>) |
| PCR | reakcja łańcuchowej polimerazy (ang. <i>polymerase chain reaction</i>) |
| PD-L1 | ligand dla receptora programowanej śmierci 1 (ang. <i>programmed death-ligand 1</i>) |
| PFS | przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>) |
| PKB | produkt krajowy brutto |
| PR | odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i>) |
| PSURs | okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>periodic safety update reports</i>) |
| PTOK | Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej |
| QoL | jakość życia (ang. <i>quality of life</i>) |
| RMP | Plan Zarządzania Ryzykiem (ang. <i>Risk Management Plan</i>) |
| RMST | ang. <i>restricted mean survival time</i> |
| SAE | ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>) |
| SAS | populacja analizy bezpieczeństwa (ang. <i>safety analysis set</i>) |
| SoC | chemioterapia standardowa (ang. <i>SoC chemotherapy</i>) |
| T+D+SoC | duralumab + tremelimumab w skojarzeniu + chemioterapia (ang. <i>durvalumab + tremelimumab combination therapy + SoC chemotherapy</i>) |
| TEAEs | zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse events</i>) |
| TRAEs | zdarzenia niepożądane związane z przyjmowanym lekiem (ang. <i>treatment-related adverse events</i>) |
| TTD | czas do pogorszenia (ang. <i>Time to Deterioration</i>) |
| URPL | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych |
| WHO | Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>) |
| IQWiG | Instytut Jakości i Efektywności w Opiece Zdrowotnej (niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>) |

1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

1.1 Przedmiot analizy

Produkt leczniczy Tremelimumab AstraZeneca (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml), którego substancją czynną jest tremelimumab został zarejestrowany we wskazaniu: w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuc (NDRP) z przerzutami, przy jednoczesnym braku mutacji w genie warunkującym wrażliwość na leczenie z wykorzystaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR lub mutacji w genie ALK, w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny.

Tremelimumab jest przeciwciałem monoklonalnym, które blokuje interakcję CTLA-4 z CD80 i CD86, tym samym zwiększając aktywację i proliferację limfocytów T, co skutkuje nasileniem procesu ich różnicowania oraz odpowiedzi przeciwnowotworowej.

Tremelimumab AstraZeneca nie posiada statusu leku sierocego. Badania wymagane do diagnostyki i monitorowania leczenia są aktualnie refundowane w Polsce, a ich koszt nie wpływa w istotny sposób na całkowity koszt terapii.

1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Rak płuca jest najczęstszą przyczyną zgonu wśród mężczyzn i drugą najczęściej występującą przyczyną zgonu wśród kobiet na świecie. W 2018 r. stwierdzono 2,1 miliona nowych przypadków oraz 1,8 miliona zgonów związanych z rakiem płuca. W 2020 r. z powodu raka płuca zmarło ponad 257 000 osób w krajach Unii Europejskiej. Rak płuca ogólnie ujawnia się zwykle między 50. a 70. rokiem życia – nowotwór ten częściej dotyka mężczyzn niż kobiet (1,63:1, tj. 62% chorych to mężczyźni, 38% kobiety). Pomimo postępów poczynionych w badaniach przesiewowych, wczesnym wykrywaniu i określaniu stopnia zaawansowania, większość pacjentów z rakiem płuca jest diagnozowana, gdy choroba jest już zaawansowana (przerzutowa) i nie można jej leczyć z wykorzystaniem resekcji chirurgicznej. Ponadto u znacznego odsetka pacjentów chorujących na NDRP, u których zastosowano leczenie chirurgiczne, wykrywane są nawroty, które prowadzą do zgonu w wyniku choroby przerzutowej.

Opcje terapeutyczne wskazywane przez wytyczne praktyki klinicznej, tj. PTOK, ESMO, ASCO i NCCN to: monoterapia z wykorzystaniem pembrolizumabu, atezolizumabu lub cemiplimabu, a także terapie skojarzone oparte na chemioterapii (pochodne platyny, paklitaksel, pemetreksed) oraz immunoterapii (pembrolizumab, atezolizumab, cemiplimab, bewacyzumab, niwolumab, ipilimumab).

Przedmiotem wcześniejszych ocen AOTMiT we wskazaniach obejmujących przedmiotową populację było 5 substancji czynnych: pembrolizumab, atezolizumab, niwolumab, ipilimumab oraz cemiplimab. Rada Przejrzystości oraz Prezes AOTMiT w swych stanowiskach oraz rekomendacjach uznawały za zasadne finansowanie tych technologii w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (z wyj. niwolumabu i ipilimumabu, których wnioski zakończyły się wydaniem negatywnej Rekomendacji Prezesa, przy jednocześnie zachowanym pozytywnym Stanowisku Rady Przejrzystości).

Ipilimumab, który tak jak oceniany w niniejszym opracowaniu tremelimumab, również jest przeciwciałem monoklonalnym blokującym antygen CTLA-4. Uzasadnienie negatywnej Rekomendacji Prezesa AOTMiT brzmi: „Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii na dotychczas proponowanych warunkach”.

W Polsce finansowane są następujące opcje terapeutyczne w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuc (NDRP) z przerzutami, przy jednoczesnym braku mutacji w genie warunkującym wrażliwość na leczenie z wykorzystaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR lub mutacji w genie ALK – w ramach programu lekowego (B.6. Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)):

- pembrolizumab/ atezolizumab/ cemiplimab;
- pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny;
- pembrolizumab w skojarzeniu z paklitaksellem i karboplatiną;
- niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny.

Ponadto w ramach chemioterapii, we wskazaniu: niedrobnokomórkowy rak płuca, obejmującym przedmiotową populację pacjentów, refundowane są następujące substancje czynne: gemcytabina, karboplatyna, cisplatyna, paklitaksel oraz pemetreksed.

W opinii prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego obecna szacunkowa liczba osób dorosłych chorujących na przerzutowego NDRP z brakiem mutacji EGFR lub ALK w Polsce wynosi ok. 5000, zaś liczba nowych zachorowań oszacowana została na ok. 7500. Oceniana technologia, tj. tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią, byłaby zastosowana jedynie wśród <5% chorych, po objęciu jej refundacją. Alternatywne opcje terapeutyczne stosowane aktualnie w Polsce w ocenianym wskazaniu, które zostały wskazane przez eksperta to: chemioterapia + immunoterapia – chorzy z ekspresją PD-L1 <50% (stosowana u 30% chorych), immunoterapia – chorzy z ekspresją PD-L1 ≥50% (stosowana u 20% chorych), chemioterapia (stosowana u 20% chorych) oraz leczenie objawowe (stosowana u 30% chorych). W opinii eksperta oceniana technologia nieznacznie (<5%) wpłynie na zmniejszenie wykorzystanie dostępnych metod leczenia, a oszacowany średni czas leczenia ocenianą technologią to 10 miesięcy. Wśród problemów mogących wystąpić w związku z zastosowaniem ocenianej technologii ekspert wskazuje: niepożądane działania immunoterapii, niedostateczne umiejętności personelu medycznego w postępowaniu u chorych z powikłaniami immunozależnymi oraz niedostateczna dostępność lub wykorzystywanie oceny ekspresji PD-L1. Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski jako rozwiązanie ww. problemów proponuje edukację i poprawienie dostępności diagnostyki molekularnej.

Oszacowane przez AOTMiT przewidywane lata życia dla populacji generalnej wyniosły 8,99. Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii, tj. tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem oraz chemioterapią wyniosłyby 7,13, a oszacowane utracone lata życia w przypadku zastosowania komparatora, tj. chemioterapią wyniosłyby 7,55. Przewidywane lata życia przy zastosowaniu ocenianej interwencji wyniosłyby 1,86, a przy zastosowaniu komparatora 1,44. Zyskane lata życia związane z zastosowaniem interwencji w porównaniu do komparatora byłyby równe 0,42, co stanowi ok. 5% zyskanych lat życia.

1.3 Wielkość populacji docelowej

Roczna liczba nowych przypadków zaawansowanego NDRP z brakiem mutacji w genie EGFR lub ALK oszacowana została na 7 510 (6 020–9 010) osób rocznie. Oszacowana przez eksperta maksymalna liczba pacjentów objętych leczeniem z zastosowaniem ocenianej interwencji wynosi ok. 375 osób.

Lek stosowany jest w maksymalnie pięciu dawkach, a długość całej terapii z wykorzystaniem tremelimumabu wynosi 16 tygodni (4 miesiące), nie należy się więc spodziewać kumulacji pacjentów. Biorąc pod uwagę przyjęte założenia, liczebność populacji będzie miała taką samą wartość w pierwszym, w drugim roku i w kolejnych latach. Założono również, że wszyscy pacjenci teoretycznie kwalifikujący się do leczenia otrzymają ocenianą technologię – wyniki są przeszacowane i stanowią wariant maksymalny

1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Jakość głównego badania rejestracyjnego POSEIDON oceniono za pomocą narzędzia Cochrane RoB2 dla badań randomizowanych. Badanie oceniono w oparciu o 5 domen. Zgodnie z metodyką oceny narzędzia RoB 2.0 ogólne ryzyko błędu systematycznego oceniono jako niskie.

Głównym ograniczeniem wpływającym na jakość materiału dowodowego stanowił dobór w badaniu rejestracyjnym komparatora innego niż zalecany przez wytyczne praktyki klinicznej. W badaniu POSEIDON zastosowano komparator w postaci chemioterapii SoC (ang. *standard of care*) przypisanej przez badacza. Natomiast opcje terapeutyczne wskazywane przez wytyczne praktyki klinicznej, tj. PTOK, ESMO, ASCO i NCCN to: monoterapia z wykorzystaniem pembrolizumabu, atezolizumabu lub cemiplimabu, a także terapie skojarzone oparte na chemioterapii (pochodne platyny, paklitaksel, pemetreksed) oraz immunoterapii (pembrolizumab, atezolizumab, cemiplimab, bewacyzumab, niwolumab, ipilimumab).

Ponadto pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczył interwencji, która nie uwzględniała tremelimumabu. Przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji wśród pacjentów przyjmujących tremelimumab były drugorzędowymi punktami końcowymi.

Powyższe ograniczenia mogą znacząco wpływać na uzyskane w głównym badaniu rejestracyjnym, a co za tym idzie na jego ogólny poziom wiarygodności.

1.5 Ocena siły interwencji

Główne badanie rejestracyjne NCT03164616 (POSEIDON)

HR w ramieniu T+D+SoC w porównaniu do SoC wyniósł 0,77 (95% CI: 0,650; 0,916). HR <1 wskazuje na przewagę terapii skojarzonej T+D+SoC, jako związanej z dłuższym OS niż w przypadku samej chemioterapii (SoC). Przedstawiono również wynik porównania ramion T+D+SoC vs. D+SoC. HR był równy 0,92, jednakże

różnice między obydwoma interwencjami nie wykazały istotności statystycznej ($p=0,373$). W związku z tym w badaniu rejestracyjnym nie udowodniono, iż dodanie tremelimumabu do leczenia durwalumabem i chemioterapią wpływa na wydłużenie OS. Mediana OS w ramieniu T+D+SoC była równa 14 miesięcy, w ramieniu D+SoC 13,1 miesiąca, a ramieniu chemioterapii (SoC) 11,7 miesiąca.

Wśród pacjentów leczonych tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem ogólny stan zdrowia/ HRQoL został oceniony na 8,3 (95%CI: 6,4; 10,2), pacjentów leczonych durwalumabem i chemioterapią 7,8 (95%CI: 6,5; 9,5), a samą chemioterapią 5,6 (95%CI: 4,4; 7,5). Zaprezentowane wyniki wskazują, że HRQoL został najlepiej oceniony w ramieniu T+D+SoC. Mediana TTD w populacji przyjmującej leczenie skojarzone T+D+SoC wyniosła 8,3 miesiąca (95%CI: 6,4; 10,2), a w populacji pacjentów leczonych D+SoC 7,8 miesiąca (95%CI: 6,5; 9,5). W ramieniu komparatora, tj. chemioterapii mediana TTD była najkrótsza i wyniosła 5,6 miesiąca (95%CI: 4,4; 7,5).

HR w grupie pacjentów leczonych T+D+SoC vs. SoC wyniósł 0,72 (95% CI: 0,600; 0,860), a w grupie leczonych D+SoC vs. SoC 0,74 (95% CI: 0,620; 0,885). Wyniki wskazują, iż zastosowanie leczenia skojarzonego tremelimumabem i durwalumabem wraz z chemioterapią oraz durwalumabu wraz z chemioterapią wpływają na dłuższy PFS w porównaniu z leczeniem wyłącznie chemioterapią (SoC). Należy zwrócić jednak uwagę, że różnice pomiędzy ramionami interwencji były niewielkie (0,72 i 0,74), a lepszy wynik został osiągnięty w ramieniu D+SoC. Wynik porównania ramion T+D+SoC vs. D+SoC – HR w zakresie PFS był równy 0,97, jednakże różnice między interwencjami nie wykazały istotności statystycznej ($p=0,792$). W związku z tym w badaniu rejestracyjnym nie udowodniono, iż dodanie tremelimumabu do leczenia przy wykorzystaniu durwalumabu i chemioterapii wpływa na zwiększenie PFS. Mediana PFS w ramieniu T+D+SoC była równa 6,2 miesiąca, w ramieniu D+SoC 5,5 miesiąca, a ramieniu chemioterapii (SoC) 4,8 miesiąca.

Wskaźnik odpowiedzi obiektywnych (ORR) w ramieniu ocenianej interwencji wyniósł 38,8%, a w ramieniu komparatora 24,4%. OR wyniósł 2,00 (95%CI: 1,428; 2,807), co przemawia na korzyść T+D+SoC w porównaniu do samej chemioterapii SoC. CR została potwierdzona u 2 pacjentów stosujących T+D+SoC. W ramieniu chemioterapii nie odnotowano odpowiedzi całkowitej. Mediana DoR wyniosła 9,5 miesiąca wśród pacjentów przyjmujących tremelimumab oraz 5,2 miesiąca wśród pacjentów leczonych wyłącznie chemioterapią.

Odsetek TEAEs (97,3%), AEs prowadzących do zgonu (12,4%), SAE (44,2%), zdarzeń niepożądanych prowadzących do dyskontynuacji (22,1%), a także opóźnienia lub przerwania leczenia (57,3%), był najwyższy w ramieniu leczenia skojarzonego tremelimumabem oraz durwalumabem wraz z chemioterapią (T+D+SoC). Jedynie odsetek AEs 3. lub 4. stopnia najwyższy był wśród pacjentów przyjmujących D+SoC i wyniósł 54,8% (T+D+SoC – 53,3%).

Profil zgłaszanych w bazie FDA, VigAccess i EudraVigilance działań niepożądanych jest podobny do profilu zdarzeń niepożądanych przedstawionym w badaniu rejestracyjnym.

Badanie wspomagające NCT02453282 (MYSTIC)

Różnice w wynikach dotyczących przeżycia po leczeniu durwalumabem i durwalumabem z tremelimumabem w skojarzeniu w porównaniu z chemioterapią nie wykazały istotności statystycznej. Mediana OS w ramieniu D+T była równa 11,9 miesiąca, a ramieniu chemioterapii (SoC) 12,9 miesiąca. W ramieniu durwalumabu mediana OS była najdłuższa i wyniosła 16,3 miesiąca. Prawdopodobieństwo przeżycia w 18. oraz 24. miesiącu wynosiło: 42,4% i 35,4% wśród pacjentów stosujących leczenie skojarzone durwalumabem i tremelimumabem, 47,8% i 38,3% u leczonych wyłącznie durwalumabem i 33,6% i 22,7% wśród osób leczonych z wykorzystaniem chemioterapii SoC. Odsetki prawdopodobieństwa przeżycia w przedstawionych punktach czasowych były więc najwyższe w ramieniu durwalumabu.

Wyniki porównania wpływu na ogólny stan zdrowia/QoL, leczenia skojarzonego tremelimumabem i durwalumabem oraz durwalumabem w stosunku do chemioterapii wykazały istotność statystyczną. HR zarówno w ramieniu D, jak i w ramieniu D+T vs. chemioterapii był równy 0,70 (95%CI: 0,51; 0,97), co przemawia na korzyść terapii durwalumabem oraz tremelimumabem i durwalumabem. Czas do pogorszenia (TTD) był dłuższy w ramieniu durwalumabu w porównaniu z chemioterapią ($p<0,01$), w przypadku m.in. krwioplucia, utraty apetytu, zaparcia, biegunki, duszności, bezsenności i nudności/wymiotów oraz ogólnego stanu zdrowia/QoL. Ponadto TTD był dłuższy w ramieniu durwalumabu i tremelimumabu w porównaniu z chemioterapią ($p<0,01$) w przypadku objawów, tj. utrata apetytu, zaparcia, duszności, zmęczenie i nudności/wymioty oraz ogólnego stanu zdrowia/QoL.

Punkt końcowy dotyczący przeżycia wolnego od progresji, zarówno w ramieniu terapii skojarzonej w porównaniu do chemioterapii, jaki i monoterapii durwalumabem w porównaniu z chemioterapią nie osiągnęły istotności statystycznej. Mediana PFS w każdym z ramion w badaniu wyniosła odpowiednio: 3,9 miesiąca wśród pacjentów przyjmujących D+T, 4,7 miesiąca wśród pacjentów leczonych durwalumabem oraz 5,4 miesiąca u pacjentów leczonych chemioterapią.

Ocena bezpieczeństwa dotyczyła pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisanego leczenia w badaniu MYSTIC. Największy odsetek wystąpienia jakiegokolwiek TRAE odnotowano w ramieniu leczenia chemioterapią (83%), a najniższy w ramieniu monoterapii durwalumabem (54,2%). 223 (60,1%) pacjentów przyjmujących tremelimumab i durwalumab zgłosiło wystąpienie zdarzenia niepożądanego związanego z przyjmowanym leczeniem. TRAEs prowadzące do zgonu potwierdzono u 6 (1,6%) pacjentów w ramieniu T+D, 2 (0,5%) pacjentów w ramieniu D oraz 3 (0,9%) pacjentów w ramieniu SoC. Oznacza to, że najwyższy odsetek zgonów spowodowanych zdarzeniem niepożądanym związanym z przyjmowanym lekiem wystąpił wśród osób przyjmujących tremelimumab. Dyskontynuacja leczenia w wyniku TRAEs również występowała najczęściej w ramieniu T+D – 13,2% przypadków (5,4% w ramieniu D i 9,4% w ramieniu SoC).

UWAGI ANALITYKÓW

Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej, tj. PTOK, ESMO, ASCO i NCCN, w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP to: monoterapia z wykorzystaniem pembrolizumabu, atezolizumabu lub cemiplimabu, a także terapie skojarzone oparte na chemioterapii (pochodne platyny, paklitaksel, pemetreksed) oraz immunoterapii (pembrolizumab, atezolizumab, cemiplimab, bewacyzumab, niwolumab, ipilimumab). W badaniu zaś komparator stanowi leczenie oparte jedynie na chemioterapii, która nie jest tak silnie rekomendowana jak leczenie skojarzone z wykorzystaniem zarówno chemioterapii jak i immunoterapii, czy samodzielna immunoterapia.

W opinii analityków dobór komparatora w badaniu rejestracyjnym leku tremelimumab może istotnie wpływać na ocenę skuteczności terapii z wykorzystaniem ocenianej interwencji. Dodatkowym ograniczeniem w interpretacji wyników jest fakt, iż nie wszystkie punkty końcowe zawierają porównanie pomiędzy ramieniem tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem oraz durwalumabu z chemioterapią, a jedynie zestawienie skuteczności terapii skojarzonej z leczeniem wyłącznie chemioterapią. Brak przedstawienia porównania T+D+SoC vs. D+SoC we wszystkich punktach końcowych nie pozwala na jednoznaczne stwierdzenie, czy dodanie tremelimumabu do leczenia durwalumabem i chemioterapią, wpływa na większą skuteczność terapii.

1.6 Ocena ekonomiczna

Oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia (LYG) w horyzoncie dożywoć wyniósł:

- w wariant pesymistycznym: **0,08** LYG;
- w wariantcie oczekiwany: **0,43** LYG;
- w wariantcie optymistycznym: **0,75** LYG.

Ze względu na dobór komparatora innego niż zalecany w głównym badaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Tremelimumab AstraZeneca Analitycy Agencji zdecydowali o odstąpieniu od wykonania analizy efektywności kosztów w niniejszym opracowaniu. Oszacowano jednak inkrementalne koszty leczenia produktem leczniczym Tremelimumab AstraZeneca. Odstąpiono od oszacowania kosztów komparatora oraz składowej interwencji w postaci schematów chemioterapii, których substancje czynne podlegają refundacji we wskazaniu: C34 Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca

Oszacowany przez AOTMiT inkrementalny koszt terapii z wykorzystaniem ocenianej interwencji wyniósł ok. [redacted] w 16-tygodniowym horyzoncie czasowym oraz koszt terapii do progresji choroby, który był równy ok. [redacted].

W wyniku wyszukiwania odnaleziono również jedną analizę HTA zastosowania tremelimumabu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca. W odnalezionej analizie farmakoekonomicznej dotyczącej zastosowania terapii skojarzonej tremelimumabem i durwalumabem oraz chemioterapią w porównaniu do chemioterapii oszacowano inkrementalne QALY równe 0,35 oraz inkrementalne koszty wynoszące ok. 220 tys. USD (ok. 950 tys. PLN). Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów był równy ok. 610 000 USD/QALY (ok. 2,7 mln PLN). Zgodnie z analizą ze Stanów Zjednoczonych oszacowany ICER przekracza ustalony na 100 000–150 000 USD/QALY próg opłacalności ok. 4–6 razy.

Ocena przeprowadzana przez NICE (Wielka Brytania) została przerwana w wyniku braku dostarczenia informacji przez firmę farmaceutyczną. W Niderlandach proces wydania rekomendacji został rozpoczęty, jednakże dokumentacja związana z tremelimumabem nie została jeszcze przekazana do Zorginstituut Nederland. Tremelimumab otrzymał pozytywną rekomendację w Niemczech (GB-A), pomimo wskazania w uzasadnieniu, że w przypadku ocenianej substancji czynnej nie udowodniono dodatkowej korzyści (w porównaniu do pembrolizumabu w przypadku NDRP z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ oraz w stosunku do odpowiedniej terapii porównawczej w przypadku NDRP z ekspresją PD-L1 $< 50\%$).

1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Niepewność metodyki materiału dowodowego:

- Badanie przeprowadzono metodą otwartej próby co mogło potencjalnie zwiększyć ryzyko stronniczości w raportowaniu wyników, które są subiektywne w ocenie i interpretacji.
- Dobór komparatora innego (chemioterapia), niż postępowanie zalecane w wytycznych praktyki klinicznej (immunoterapia lub immunochemioterapia).
- Krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu (mediana czasu obserwacji wynosiła niespełna 13 miesięcy) nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.
- Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS) dla ramienia ocenianej interwencji były drugorzędowymi punktami końcowymi.
- Populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem m.in. stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistych.
- Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone: zgodnie z wymogiem EMA, oceniany produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany, co umożliwi szybkie zidentyfikowanie nowych danych o bezpieczeństwie.

Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*):

- Badanie było prowadzone w Polsce (ośrodki w Olsztynie, Tomaszowie Mazowieckim, Warszawie i Wodzisławiu Śląskim).
- Pacjenci rasy białej stanowili 55,9% wszystkich uczestników badania klinicznego.
- Odsetek zrekrutowanych kobiet i mężczyzn do badania wynosił 76% mężczyzn, 24% kobiet i był inny, niż w populacji polskiej (dla Polski odpowiednio: 52% i 48%).

Niepewność założeń i konstrukcji modelu farmakoekonomicznego:

- Do wyliczenia kosztów terapii nie uwzględniono kosztów dodatkowych, a jedynie koszt podanego leku.
- Inkrementalny koszt terapii ocenianą interwencją w 16-tygodniowym horyzoncie czasowym oszacowano na ok. [redacted]. Inkrementalny koszt terapii ocenianą interwencją do progresji choroby oszacowano na [redacted].
- W modelu uwzględniono prawdopodobieństwa przeżycia w wybranych punktach czasowych, określone w procesie rekonstrukcji danych IPD. Należy brać pod uwagę niepewności związane z odczytem danych w powyższym procesie.
- Ze względu na znaczne ograniczenia, tj. dobór nieodpowiedniego komparatora, odstąpiono od wykonania pełnej analizy farmakoekonomicznej.
- Nie uwzględniono działań niepożądanych oraz zmian jakości życia w trakcie terapii.

Zidentyfikowane niepewności dotyczące metodyki materiału dowodowego (badanie rejestracyjne prowadzone metodą otwartej próby, nieodpowiedni komparator w badaniu) zwiększają niepewności wnioskowania o korzyściach klinicznych ocenianej technologii, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoekonomicznego. Wymienione powyżej ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.

1.8 Podsumowanie kluczowych informacji

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

- Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane aktualnie w Polsce:
 - pembrolizumab/ atezolizumab/ cemiplimab;
 - pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny;
 - pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną;
 - niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny.
- Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii wyniosłyby 7,13, a oszacowane utracone lata życia w przypadku zastosowania komparatora wyniosłyby 7,55. Przewidywane lata życia przy zastosowaniu ocenianej interwencji wynosiłyby 1,86, a przy zastosowaniu komparatora 1,44. Zyskane lata życia związane z zastosowaniem interwencji w porównaniu do komparatora byłyby równe 0,42, co stanowi ok. 5% zyskanych lat życia.

-
2. Siła interwencji (**tremelimumab+durwalumab+chemioterapia**; durwalumab+chemioterapia/ chemioterapia)
- Skuteczność:
 - Przewaga terapii skojarzonej T+D+SoC, jako związanej z dłuższym OS niż w przypadku samej chemioterapii.
 - Różnice OS między T+D+SoC vs. D+SoC. nie wykazały istotności statystycznej –w badaniu rejestracyjnym nie udowodniono, iż dodanie tremelimumabu do leczenia durwalumabem i chemioterapią wpływa na zwiększenie OS.
 - HRQoL został najlepiej oceniony w ramieniu T+D+SoC.
 - Leczenie skojarzone T+D+SoC i D+SoC wpływają na dłuższy PFS w porównaniu z leczeniem wyłącznie chemioterapią (SoC). Różnice pomiędzy ramionami interwencji były niewielkie (0,72 i 0,74), a lepszy wynik został osiągnięty w ramieniu D+SoC.
 - W badaniu rejestracyjnym nie udowodniono, iż dodanie tremelimumabu do leczenia przy wykorzystaniu durwalumabu i chemioterapii wpływa na zwiększenie PFS.
 - Bezpieczeństwo:
 - Odsetek TEAEs, AEs prowadzących do zgonu, SAE, AEs prowadzących do dyskontynuacji, a także opóźnienia lub przerwania leczenia, był najwyższy w ramieniu leczenia T+D+SoC. Jedynie odsetek AEs 3. lub 4. stopnia najwyższy był wśród pacjentów przyjmujących D+SoC.
 - Profil zgłaszanych w bazie FDA, VigiAccess i EudraVigilance działań niepożądanych jest podobny do profilu zdarzeń niepożądanych przedstawionym w badaniu rejestracyjnym
3. Jakość dowodów naukowych
- Randomizowane badanie III fazy, ogólne ryzyko błędu systematycznego niskie zgodnie z narzędziem RoB 2.0.
 - Do głównych ograniczeń badania należą: dobór nieodpowiedniego komparatora, pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczył interwencji, która nie uwzględniała tremelimumabu.
4. Wielkość populacji docelowej
- Nowe przypadki rocznie: 7 510 (6 020–9 010).
 - Szacowana populacja w pierwszym roku: 7 510 (6 020–9 010).
 - Szacowana populacja w drugim roku (i w okresie stabilnym): 7 510 (6 020–9 010) osobo-lat.

2 PRZEDMIOT ANALIZY

2.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

| | |
|---|--|
| Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie | Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 1fiol. 2ml, brak numeru GTIN. Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 1 fiol. 20 ml, brak numeru GTIN. |
| Substancja czynna | tremelimumab |
| Oceniane wskazanie | W leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuc (NDRP) z przerzutami, przy jednoczesnym braku mutacji w genie warunkującym wrażliwość na leczenie z wykorzystaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR lub mutacji w genie ALK, w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny. Kod ICD-10: C34.1, C34.2, C34.3, C34.8, C34.9 Kod ICD-11: 2C25.0, 2C25.2, 2C25.3, 2C25.Y, 2C25.Z |
| Pozostałe zarejestrowane wskazania | brak |
| Dawkowanie | <u>Podczas chemioterapii pochodnymi platyny:</u> 75 mg w skojarzeniu z durwalumabem w dawce 1 500 mg i chemioterapią opartą na pochodnych platyny co 3 tygodnie (21 dni) przez 4 cykle (12 tygodni). <u>Po zakończeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny:</u> Durwalumab w dawce 1 500 mg co 4 tygodnie i leczenie podtrzymujące pemetreksedem w zależności od wyników badania histologicznego co 4 tygodnie. Piątą dawkę 75 mg produktu Tremelimumab AstraZeneca należy podać w 16. tygodniu wraz z 6. dawką durwalumabu. Maksymalnie 5 dawek. Pacjenci mogą otrzymać mniej niż pięć dawek produktu Tremelimumab AstraZeneca w skojarzeniu z durwalumabem w dawce 1500 mg i chemioterapią opartą na pochodnych platyny, jeśli dojdzie do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. |
| Droga podania | dożylnie |
| Mechanizm działania | Tremelimumab jest wybiórczym, w pełni ludzkim przeciwciałem klasy IgG2, które blokuje interakcję CTLA-4 z CD80 i CD86, tym samym zwiększając aktywację i proliferację limfocytów T, co skutkuje nasileniem procesu ich różnicowania oraz odpowiedzi przeciwnowotworowej. |
| Grupa ATC | Grupa farmakoterapeutyczna: Inne przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciał z lekami. Kod ATC: L01FX20 |
| Status leku sierocego | nie |
| Warunki dopuszczenia do obrotu | Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. |
| Data dopuszczenia do obrotu | 20.02.2023 r. Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 1fiol. 2ml EU/1/22/1712/001; Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 1 fiol. 20 ml EU/1/22/1712/002. |
| Podmiot odpowiedzialny | <u>Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej:</u> Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Birkendorfer Strasse 65 88397, Biberach An Der Riss Niemcy <u>Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii:</u> AstraZeneca AB Gärtunavägen SE-151 85 Södertälje Szwecja |

Źródło: Opracowane własne AOTMiT na podstawie: ChPL Tremelimumab AstraZeneca https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tremelimumab-astrazeneca-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 07.06.2023], EPAR Tremelimumab AstraZeneca https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tremelimumab-astrazeneca-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 07.06.2023].

Tremelimumab jest przeciwciałem monoklonalnym, które blokuje interakcję CTLA-4. W leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca istnieje również inna opcja terapeutyczna, którą stanowi substancja czynna ipilimumab. Ipilimumab również jest przeciwciałem monoklonalnym blokującym antygen CTLA-4. Produkt leczniczy Yervoy (ipilimumab) zgodnie z ChPL w skojarzeniu z niwolumabem i 2 cyklami chemioterapii opartej na pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u dorosłych, u których w tkance nowotworowej nie występują mutacje aktywujące w genie EGFR lub translokacje w genie ALK¹.

2.2 Szczegółowe warunki stosowania

2.2.1. Przeciwwskazania

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL, przeciwwskazaniami do stosowania leku Tremelimumab AstraZeneca są nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą: histydynę, histydyny chlorowodorek jednowodny, trehalozę dwuwodną, disodu edetynian dwuwodny, polisorbitat 80.

2.2.2. Diagnostyka

2.2.1.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Tremelimumab AstraZeneca, diagnostyka przy kwalifikacji do leczenia tremelimumabem powinna obejmować:

- monitorowanie pacjentów pod kątem nieprawidłowych wyników badań czynności tarczycy;
- monitorowanie pacjentów pod kątem nieprawidłowych wyników badań czynności nerek.

Komentarz analityków:

Na podstawie informacji zawartych w ChPL Tremelimumab AstraZeneca, EPAR Tremelimumab AstraZeneca oraz protokole badania rejestracyjnego w opinii analityków Agencji należałoby rozważyć dodatkowo (do konsultacji z ekspertami klinicznymi):

- *wykluczenie występowania mutacji EGFR przy użyciu sekwencjonowania nowej generacji (ang. next generation sequencing, NGS) lub reakcji łańcuchowej polimerazy (ang. polymerase chain reaction, PCR) oraz wykluczenie mutacji ALK z wykorzystaniem fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (ang. fluorescent in situ hybridization, FISH);*
- *badanie obrazowe konieczne do oceny zmian według kryteriów RECIST 1.1 w zależności od sytuacji klinicznej;*
- *morfologię krwi z rozmazem;*
- *oznaczenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT, AlAT) oraz bilirubiny całkowitej;*
- *wykluczenie ciąży.*

Metoda RT PCR, NGS oraz FISH są objęte refundacją w ramach wykazu badań genetycznych w chorobach nowotworowych (m.in. w ICD-10: C34 – z rozszerzeniami do pięciu znaków) zgodnie z załącznikiem nr 7 do Zarządzenia Nr 1/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 03.01.2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne².

2.2.1.2 Monitorowanie

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Tremelimumab AstraZeneca, pacjentów podczas leczenia tremelimumabem należy monitorować pod kątem:

- podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia płuc. Podejrzanie zapalenia płuc należy potwierdzić w badaniu radiologicznym wykluczając jednocześnie etiologię związaną z innymi zakażeniami i chorobami;
- nieprawidłowych wyników prób wątrobowych;

¹ ChPL Yervoy https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 03.08.2023].

² Załącznik Nr 7 do Zarządzenia Nr 1/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 stycznia 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1893/Zarządzenie-1_2022_DSOZ [dostęp: 07.07.2023].

-
- podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia jelita grubego i (lub) biegunki i perforacji jelita;
 - nieprawidłowych wyników badań czynności tarczycy;
 - klinicznych objawów podmiotowych i przedmiotowych niewydolności nadnerczy;
 - nieprawidłowych wyników badań czynności nerek;
 - klinicznych objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia przysadki mózgowej lub niedoczynności przysadki mózgowej;
 - podmiotowych i przedmiotowych objawów wysypki i zapalenia skóry;
 - podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym;
 - podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia trzustki o podłożu immunologicznym;
 - klinicznych objawów podmiotowych i przedmiotowych cukrzycy typu 1;
 - podmiotowych i przedmiotowych objawów innych zaburzeń o podłożu immunologicznym (miastenia, zapalenie mięśni, zapalenie wielomięśniowe, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie mózgu, zespół Guillaina-Barrégo, małopłytkowość immunologiczna i niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego).

2.3 Podsumowanie przedmiotu analizy

Produkt leczniczy Tremelimumab AstraZeneca (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml), którego substancją czynną jest tremelimumab został zarejestrowany we wskazaniu: w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuc (NDRP) z przerzutami, przy jednoczesnym braku mutacji w genie warunkującym wrażliwość na leczenie z wykorzystaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR lub mutacji w genie ALK, w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny.

Tremelimumab jest przeciwciałem monoklonalnym, które blokuje interakcję CTLA-4 z CD80 i CD86, tym samym zwiększając aktywację i proliferację limfocytów T, co skutkuje nasileniem procesu ich różnicowania oraz odpowiedzi przeciwnowotworowej.

Tremelimumab AstraZeneca nie posiada statusu leku sierociego. Badania wymagane do diagnostyki i monitorowania leczenia są aktualnie refundowane w Polsce, a ich koszt nie wpływa w istotny sposób na całkowity koszt terapii.

3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego

3.1.1. Problem zdrowotny - Informacje ogólne

Rak niedrobnokomórkowy płuca, NDRP:

ICD-10: C34.1 Nowotwór złośliwy płata górnego płuca lub oskrzela płatowego górnego, C34.2 Nowotwór złośliwy płata środkowego płuca lub oskrzela płatowego środkowego, C34.3 Nowotwór złośliwy płata dolnego płuca lub oskrzela płatowego dolnego, C34.8 Zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie oskrzela i płuca, C34.9. Nowotwór złośliwy oskrzela lub płuca, umiejscowienie nieokreślone.

ICD-11: 2C25.0 Gruczolakorak oskrzeli lub płuc (*Adenocarcinoma of bronchus or lung*); 2C25.2 Rak płaskonabłonkowy oskrzeli lub płuc (*Squamous cell carcinoma of bronchus or lung*); 2C25.3 Rak wielkokomórkowy oskrzeli lub płuc (*Large cell carcinoma of bronchus or lung*); 2C25.Y Inne określone nowotwory złośliwe oskrzeli lub płuc (*Other specified malignant neoplasms of bronchus or lung*), 2C25.Z Nowotwory złośliwe oskrzeli lub płuc, nieokreślone (*Malignant neoplasms of bronchus or lung, unspecified*) & XA57M6 & XH1DU4 Inne określone nowotwory złośliwe oskrzela lub płuca/ Płuco/ Niedrobnokomórkowy rak (*Other specified malignant neoplasms of bronchus or lung/ Lung/ Non-small cell carcinoma*).

Etiologia

Głównym czynnikiem ryzyka zachorowania na raka płuca jest narażenie na rakotwórcze substancje zawarte w dymie tytoniowym wywołane czynnym lub biernym paleniem papierosów, ale także (choć w mniejszym stopniu) ekspozycja na niektóre fizyczne i chemiczne czynniki środowiskowe, tj. radon, nikiel, chrom, arsen, azbest, związki węglowodorowe; czy predyspozycje genetyczne (przede wszystkim polimorfizmy genów uczestniczących w unieczynnieniu szkodliwych składników dymu tytoniowego i zaburzenia genów odpowiedzialnych za naprawę uszkodzeń DNA)³.

Rozpoznanie⁴

Rozpoznanie niedrobnokomórkowego raka płuca opiera się na badaniach obrazowych, tj. RTG, TK, MR klatki piersiowej, PET, a także badaniach cytologicznych płwociny (obecnie rzadziej wykorzystywane) oraz płynu z jamy opłucnej, bronchofiberoskopii, badaniach bronchofiberoskopowych z ultrasonografią wewnątrzoskrzelową (ang. *endobronchial ultrasound*, EBUS), czy biopsji przez ścianę klatki piersiowej.

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie^{5,6}

Rak płuca we wczesnej fazie rozwoju przebiega najczęściej bezobjawowo. Objawy ogólnoustrojowe ujawniają się późno, są to: postępujący ubytek masy ciała i osłabienie. W przypadku miejscowego wzrostu raka objawy obejmują: kaszel, duszność, ból w klatce piersiowej, krwioplucie, nawracające zapalenia płuc; w zależności od umiejscowienia guza – zespół żyły głównej górnej, ból opłucnowy, ból barku i zespół Hornera, zaburzenia rytmu serca, chryпка, dysfagia; w zaawansowanych stadiach choroby objawy przedmiotowe zmian w płucach. Objawy związane z przerzutami to m.in. powiększenie węzłów chłonnych nadobojczykowych, szyjnych lub pachowych, ból kości; w razie przerzutów w obwodowym układzie nerwowym – ból głowy, objawy ogniskowe

³Wytyczne PTOK 2021 http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_03_Nowotwory_klatki_piersiowej_20210831.pdf [dostęp: 07.06.2023].

⁴ Interna Szczeklika, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.14.1> [dostęp: 07.06.2023].

⁵ Interna Szczeklika, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.14.1> [dostęp: 07.06.2023].

⁶EPAR Tremelimumab AstraZeneca https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tremelimumab-astrazeneca-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 07.06.2023].

i inne objawy neurologiczne, zmiany zachowania i zaburzenia osobowości; w razie przerzutów w wątrobie – jej powiększenie, ból w nadbrzuszu, nudności, żółtaczka.

Pomimo postępów poczynionych w badaniach przesiewowych, wczesnym wykrywaniu i określaniu stopnia zaawansowania, większość pacjentów z rakiem płuca jest diagnozowana, gdy choroba jest już zaawansowana (przerzutowa) i nie można jej leczyć z wykorzystaniem resekcji chirurgicznej. Ponadto znaczny odsetek pacjentów chorujących na NDRP, u których zastosowano leczenie chirurgiczne, wykrywane są nawroty, które prowadzą do zgonu w wyniku choroby przerzutowej.

Epidemiologia

Rak płuca jest najczęstszą przyczyną zgonu wśród mężczyzn i drugą najczęściej występującą przyczyną zgonu wśród kobiet na świecie. W 2020 r. z powodu raka płuca zmarło ponad 257 000 osób w krajach Unii Europejskiej⁷.

Chorobowość (dot. raka tchawicy, oskrzeli i płuc; GBD 2019) wynosi w Polsce 30 292,81, a zapadalność waha się od 39,24/100 tys. na świecie; 77,69/100 tys. w USA; 107,52/100 tys. w centralnej Europie i 112,26/100 tys. w Polsce⁸. Rak płuca ogólnie ujawnia się zwykle między 50. a 70. rokiem życia – choć pierwsze diagnozy pojawiają się już u 30-latków⁹.

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) stanowi 85% wszystkich raków płuca. Odsetek pacjentów, u których diagnozuje się IV stopień zaawansowania NDRP w momencie rozpoznania wynosi od 47% do 55%.

Aktualne postępowanie medyczne

Wg EPAR:

W przypadku pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 (tj. ekspresją PD-L1 w $\geq 50\%$ komórek nowotworowych):

- monoterapia pembrolizumabem, atezolizumabem lub cemiplimabem.

Niezależnie od ekspresji PD-L1:

- pembrolizumab + karboplatyna + paklitaksel/nab-paklitaksel w przypadku raka płaskonabłonkowego;
- pembrolizumab + karboplatyna + pemetreksed lub atezolizumab + bewacyzumab + karboplatyna + paklitaksel w przypadku w przypadku raka niepłaskonabłonkowego.

Wg PTOK:

NDRP – IV stopień:

Leczenie ma charakter paliatywny – w zależności od sytuacji klinicznej można rozważyć CHTH (chemioterapię), immunoterapię, paliatywną radioterapię lub leczenie objawowe.

Pierwsza linia leczenia systemowego:

- CHTH (cisplatyna + etopozyd/winorelbina/gemcytabina/docetaksel/paklitaksel/pemetreksed; u chorych z przeciwwskazaniami karboplatyna zamiast cisplatyny);
- Immunoterapia (pembrolizumab).

Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

W celu przeprowadzenia przeglądu wytycznych praktyki klinicznej przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK (<https://ptok.pl/aktualne-zalecenia-i-standardy>);
- European Society for Medical Oncology, ESMO (<https://www.esmo.org/>);
- American Society of Clinical Oncology, ASCO (<https://ascopubs.org/jco/special/guidelines>);
- National Comprehensive Cancer Network, NCCN (<https://www.nccn.org/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 16.06.2023 r. oraz zaktualizowano w dniu 15.01.2024 r. Odnaleziono 4 dokumenty wytycznych. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli, znajdującej się załączniku (0 Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej) do niniejszego opracowania.

⁷ESMO 2018: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)31710-7/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)31710-7/pdf) [dostęp: 27.09.2022].

⁸GBD 2019, <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> [dostęp: 27.09.2022].

⁹WHO/IARC https://gco.iarc.fr/overtime/en/dataviz/age_specific?populations=61600&sexes=1_2&cancers=11&multiple_populations=1&mode=population&group_populations=0&multiple_cancers=0&years=2012&hide_tab_age_specific_numbers=0&age_start=0&key=age_specific_rate&age_end=16 [dostęp: 27.09.2022].

W analizowanych wytycznych wyodrębniono opcje terapeutyczne w zależności od ekspresji PD-L1 oraz typu histologicznego nowotworu, tj. niepłaskonabłonkowy lub płaskonabłonkowy.

Pierwsza linia leczenia u chorych na zaawansowanego NDRP z ekspresją PD-L1 \geq 50% komórek nowotworu:

Polskie wytyczne PTOK z 2021 r. jako opcję leczenia NDRP w IV stopniu zaawansowania z obecnością ekspresji PD-L1 w \geq 50% komórek i bez obecności mutacji genu EGFR i rearanżacji genów ALK oraz ROS1 w pierwszej linii leczenia zalecają pembrolizumab (Siła zalecenia: I,A). ESMO, ASCO oraz NCCN również wskazują na monoterapię pembrolizumabem (Siła zalecenia: silne). Ponadto zagraniczne towarzystwa w swych rekomendacjach jako równie silnie zalecane leki w monoterapii wymieniają atezolizumab i cemiplimab. W wytycznych ESMO z 2023 roku jako opcję terapeutyczną leczenia skojarzonego przedstawiono niwolumab+ipilimumab+dwa cykle chemioterapii (Siła zalecenia: ogólnie zalecane). Zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO) zawierają następujące schematy lekowe terapii skojarzonej w NDRP PD-L1 \geq 50%:

- rak niepłaskonabłonkowy:
 - pembrolizumab + karboplatyna + pemetreksed (Rekomendacja silna);
 - atezolizumab + karboplatyna + nab-paklitaksel + bewacyzumab (Rekomendacja umiarkowana);
 - atezolizumab + karboplatyna + nab-paklitaksel; niwolumab + ipilimumab; niwolumab + ipilimumab + dwa cykle chemioterapii (Rekomendacja słaba);
- rak płaskonabłonkowy:
 - pembrolizumab + karboplatyna + (nab)paklitaksel (Rekomendacja: umiarkowana);
 - niwolumab + ipilimumab; niwolumab + ipilimumab dwa cykle chemioterapii (Rekomendacja: słaba).

Schematy postępowania w leczeniu pierwszej linii, które zostały przedstawione w wytycznych NCCN z 2023 r. jako interwencje zalecane na podstawie dowodów naukowych o wysokiej jakości (Kategoria dowodów: 1) wskazują:

- rak niepłaskonabłonkowy:
 - pembrolizumab + cisplatyna lub karboplatyna + pemetreksed;
 - atezolizumab + karboplatyna + paklitaksel + bewacyzumab;
 - atezolizumab + karboplatyna + (nab)paklitaksel;
 - niwolumab + ipilimumab + pemetreksed + cisplatyna lub karboplatyna;
 - niwolumab + ipilimumab;
 - cemiplimab + pemetreksed + karboplatyna lub cisplatyna;
- rak płaskonabłonkowy:
 - pembrolizumab + karboplatyna + (nab)paklitaksel;
 - cemiplimab + paklitaksel + karboplatyna lub cisplatyna;
 - niwolumab + ipilimumab + paklitaksel + karboplatyna;
 - niwolumab + ipilimumab.

Pierwsza linia leczenia u chorych na zaawansowanego NDRP z ekspresją PD-L1 $<$ 50% komórek nowotworu:

Zalecenia postępowania w nowotworach klatki piersiowej PTOK jako opcje terapeutyczne wymieniają pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią lub chemioterapię (schematy dwulekowe z cisplatyną lub karboplatyną. Monoterapia może być rozważana jedynie w wybranych sytuacjach klinicznych) (Siła zalecenia: I, A). Wytyczne ESMO z 2023 r. zaznaczają jedynie, że monoterapia inhibitorami punktów kontrolnych nie jest zalecana u pacjentów z nowotworami z ekspresją PD-L1 $<$ 50% lub u osób nigdy niepalących (Siła zalecenia: ogólnie niezalecane; I, D).

ASCO w swoich wytycznych wskazuje następujące leki w pierwszej linii leczenia pacjentów nowotworem z ekspresją PD-L1 $<$ 50%:

- rak niepłaskonabłonkowy:
 - pembrolizumab + karboplatyna + pemetreksed (Rekomendacja: silna);
 - atezolizumab + karboplatyna + paklitaksel + bewacyzumab; atezolizumab + karboplatyna + nab-paklitaksel (Rekomendacja: umiarkowana);

-
- niwolumab + ipilimumab; niwolumab + ipilimumab dwa cykle chemioterapii; cemiplimab + chemioterapia; durwalumab + tremelimumab + chemioterapia oparta na platynie (Rekomendacja: słaba);
 - rak płaskonabłonkowy:
 - pembrolizumab + karboplatyna + (nab)paklitaksel (Rekomendacja: silna);
 - niwolumab + ipilimumab; niwolumab + ipilimumab + dwa cykle chemioterapii; pembrolizumab (Rekomendacja: słaba).

Schematy leczenia, które zostały przedstawione w wytycznych NCCN z 2023 r. jako interwencje zalecane na podstawie dowodów naukowych o wysokiej jakości (Kategoria dowodów: 1) wskazują:

- rak niepłaskonabłonkowy:
 - pembrolizumab + karboplatyna lub cisplatyna + pemetreksed;
 - atezolizumab + karboplatyna + paklitaksel + bewacyzumab;
 - niwolumab + ipilimumab;
 - niwolumab + ipilimumab + pemetreksed + karboplatyna lub cisplatyna;
 - cemiplimab + paklitaksel + karboplatyna lub cisplatyna;
 - cemiplimab + pemetreksed + karboplatyna lub cisplatyna;
 - durwalumab + tremelimumab + karboplatyna + nab-paklitaksel;
 - durwalumab + tremelimumab + karboplatyna lub cisplatyna + pemetreksed
- rak płaskonabłonkowy:
 - pembrolizumab + karboplatyna + (nab)paklitaksel;
 - niwolumab + ipilimumab;
 - niwolumab + ipilimumab + paklitaksel + karboplatyna;
 - cemiplimab + paklitaksel + karboplatyna lub cisplatyna.

Oceniana interwencja, tj. tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem oraz chemioterapią, jest wskazana jako zalecana opcja terapeutyczna we wszystkich wytycznych klinicznych (ESMO, ASCO, NCCN) z wyjątkiem wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej. Zalecenia PTOK zostały bowiem opublikowane przed rejestracją tremelimumabu. Wytyczne ESMO wskazują, że tremelimumab jest zatwierdzony przez FDA, a nie został zatwierdzony przez EMA. Wynika to z faktu, iż wytyczne ESMO zostały zaktualizowane i opublikowane w 17.01.2023 r, a tremelimumab został dopuszczony do obrotu 20.02.2023 r.

Terapia skojarzona tremelimumabem i durwalumabem wraz z chemioterapią wymieniona została przez ESMO jako zalecana dla pacjentów do pierwszej linii leczenia w przypadku zaawansowanego NDRP, bez względu na status ekspresji PD-L1 (Rekomendacja silna). Podobnie w przypadku NCCN oceniana interwencja zalecana jest zarówno w przypadku NDRP z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, jak i $< 50\%$ komórek nowotworu. Jednakże siła zalecenia w przypadku ekspresji mniejszej niż 50% jest wyższa (kategoria zaleceń: 1 oraz 2A) niż w przypadku większej niż 50% ekspresji PD-L1 (kategoria zaleceń: 2B). Wytyczne ASCO z 2023 r. zaś wspominają o tremelimumabie i durwalumabie w skojarzeniu oraz chemioterapii opartej na pochodnych platyny jedynie w populacji pacjentów chorujących na zaawansowanego NDRP z ekspresją PD-L1 1-49% komórek nowotworu, bez obecności mutacji EGFR, ALK lub ROS-1 (Siła rekomendacji: słaba).

Wnioski:

Opcje terapeutyczne wskazywane przez wytyczne praktyki klinicznej, tj. PTOK, ESMO, ASCO i NCCN to: monoterapia z wykorzystaniem pembrolizumabu, atezolizumabu lub cemiplimabu, a także terapie skojarzone oparte na chemioterapii (pochodne platyny, paklitaksel, pemetreksed) oraz immunoterapii (pembrolizumab, atezolizumab, cemiplimab, bewacyzumab, niwolumab, ipilimumab).

3.2 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Produkt leczniczy Tremelimumab AstraZeneca, ani substancja czynna tremelimumab nie były wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT. Jednakże tremelimumab podlega ocenie w ramach wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności (TLI) na rok 2024 – jest to produkt leczniczy Imjudo we wskazaniu: w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (ang. *hepatocellular cancer*, HCC), w skojarzeniu z durwalumabem.

W wyniku przeszukiwania wcześniejszych ocen AOTMiT dotyczących niedrobnokomórkowego raka płuca zidentyfikowano następujące rekomendacje Prezesa AOTMiT i stanowiska Rady Przejrzystości (Tabela 2).

Tabela 2. Rekomendacje Agencji dotyczące wskazania: niedrobnokomórkowy rak płuca (ICD-10: C34) obejmującego populację w ocenianym wskazaniu

| Nr zlecenia | Dokument i data wydania | Wskazanie | Źródło | Stanowiska RP oraz Rekomendacje AOTMiT |
|---------------|---|--|---|--|
| pembrolizumab | | | | |
| 062/2017 | Stanowisko Rady Przejrzystości nr 62/2017 z dnia 19 czerwca 2017 roku | „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)” | https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/062/SRP/U_24_209_1706_19_stanowisko_62_Keytruda_25_mg_art_35.pdf | „Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka, 4 ml, kod EAN: 5901549325126, w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej.” |
| 062/2017 | Rekomendacja nr 37/2017 z dnia 23 czerwca 2017r. | „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)” | https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/062/REK/RP_Keytruda_3_2017_KW.pdf | „Prezes Agencji rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiolka, Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka, 4 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)” pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej.” |
| 275/2019 | Stanowisko Rady Przejrzystości nr 7/2020 z dnia 27 stycznia 2020 roku | „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)” | https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/275/SRP/U_4_27_200127_s_7_KEYTRUD_A_pembrolizumab_w_ref_zacz.pdf | „Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, kod EAN: 5901549325126, w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie dla pacjentów z ekspresją PD-L1 1-49% i < 1%. Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, kod EAN: 5901549325126, w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)” w subpopulacji z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$.” |
| 275/2019 | Rekomendacja nr 7/2020 z dnia 30 stycznia 2020 r. | „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)” | https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/275/REK/RP_7_2020_Keytruda.pdf | „Prezes Agencji rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)” w subpopulacjach pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1” |

| Nr zlecenia | Dokument i data wydania | Wskazanie | Źródło | Stanowiska RP oraz Rekomendacje AOTMiT |
|-------------|---|--|---|--|
| 131/2019 | Stanowisko Rady Przejrzystości nr 76/2019 z dnia 26 sierpnia 2019 roku | „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” | https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/131/SRP/U_34_346_1908_26_s_76_KEYT_RUDA_pembroli_zumab_w_ref_z_acz.pdf | „Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, EAN: 5901549325126, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”, w subpopulacjach pacjentów leczonych we wnioskowanym programie lekowym z ekspresją PD-L1 w zakresach: $\geq 50\%$, 1-49% oraz $< 1\%$, w ramach aktualnie istniejącej grupy limitowej „1143.0 – pembrolizumab” i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem uwzględnienia uwag Rady.” |
| 131/2019 | Rekomendacja nr 73/2019 z dnia 27 sierpnia 2019 r. | „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” | https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/131/REK/RP_73_2019_Keytruda.pdf | „Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” w subpopulacjach pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 $< 1\%$ i PD-L1 1-49% pod warunkiem obniżenia ceny leku lub pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka. Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” w subpopulacji pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$.” |
| 131/2020 | Opinia Rady Przejrzystości nr 157/2020 z dnia 29 czerwca 2020 roku | gruczolowy rak płuca (ICD-10: C34) u osób dorosłych, u których nie występuje mutacja genu EGFR ani rearanżacja w genie ALK w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w I linii leczenia | https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/131/ORP/u_26_196_2006_29_o_157_keytruda_pembroli_zumab.pdf | „Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, we wskazaniu: gruczolowy rak płuca (ICD-10: C34) u osób dorosłych, u których nie występuje mutacja genu EGFR ani rearanżacja w genie ALK w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w I linii leczenia.” |
| 131/2020 | Opinia nr 77/2020 z dnia 3 lipca 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji | gruczolowy rak płuca (ICD-10: C34) u osób dorosłych, u których nie występuje mutacja genu EGFR ani rearanżacja w genie ALK w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w I linii leczenia | https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/131/REK/RDTL_77_2020_Keytruda_zaczerniona.pdf | „Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357.) opiniuje negatywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: gruczolowy rak płuca (ICD-10: C34) u osób dorosłych, u których nie występuje mutacja genu EGFR ani rearanżacja w genie ALK w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w I linii leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.” |
| nivolumab | | | | |
| 39/2021 | Stanowisko Rady Przejrzystości nr 51/2021 z dnia 10 maja 2021 roku | „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” | https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/039/SRP/U_20_118_1005_2021_s_51_Opdivo_nivolumabu_m_w_ref_zacz_REOPTR.pdf | „Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: <ul style="list-style-type: none"> Opdivo (nivolumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN: 05909991220501, Opdivo (nivolumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN: 05909991220518, w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, pod warunkiem obniżenia kosztów (poprawy efektywności |

| Nr zlecenia | Dokument i data wydania | Wskazanie | Źródło | Stanowiska RP oraz Rekomendacje AOTMiT |
|-------------|---|--|---|---|
| | | | | kosztowej) zaproponowanej terapii. Rada uznaje, że zaproponowane w schemacie leki dostępne powinny być w ramach istniejące grupy limitowej i wydawane bezpłatnie.” |
| 39/2021 | Rekomendacja nr 52/2021 z dnia 11 maja 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji | „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” | https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/039/REK/BP_RP_52_2021_Opdivo_REO_PTR.pdf | „Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktów leczniczych: <ul style="list-style-type: none"> Opdivo, Nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, kod EAN: 05909991220518 proponowana cena zbytu netto wynosi zł; Opdivo, Nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, kod EAN: 05909991220501, proponowana cena zbytu netto wynosi zł; we wskazaniu: w skojarzeniu z Yervoy (ipilimumab) oraz chemioterapią w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”, na dotychczas proponowanych warunkach.” |
| ipilimumab | | | | |
| 38/2021 | Stanowisko Rady Przejrzystości nr 52/2021 z dnia 10 maja 2021 roku | „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” | https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/038/SRP/U_20_119_1005_2021_s_52_Yervoy_ipilimumabum_w_ref_zacz_REO_PTR.pdf | „Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: <ul style="list-style-type: none"> Yervoy (ipilimumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1, fiol. 40 ml, kod EAN: 05909990872459, Yervoy (ipilimumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN: 05909990872442, w skojarzeniu z nivolumabem i chemioterapią, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, pod warunkiem obniżenia kosztów (poprawy efektywności kosztowej) zaproponowanej terapii. Rada uznaje, że zaproponowane w schemacie leki dostępne powinny być w ramach istniejące grupy limitowej i wydawane bezpłatnie.” |
| 38/2021 | Rekomendacja nr 51/2021 z dnia 11 maja 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji | „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” | https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/038/REK/BP_RP_51_2021_Yervoy_REO_PTR.pdf | „Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktów leczniczych: <ul style="list-style-type: none"> Yervoy, Ipilimumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. 40 ml, kod EAN: 05909990872459, proponowana cena zbytu netto wynosi zł Yervoy, Ipilimumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, kod EAN: 05909990872442, proponowana cena zbytu netto wynosi zł we wskazaniu: w skojarzeniu z nivolumabem oraz chemioterapią w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”, na dotychczas proponowanych warunkach.” |
| cemiplimab | | | | |
| 77/2022 | Stanowisko Rady Przejrzystości nr 103/2022 z dnia 21 listopada 2022 roku | „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” | https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/077/SRP/U_46_291_2111_2022_s_103_Libtayo_cemiplimumabum_w_ref_REO_PTR.pdf | „Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Libtayo (cemiplimab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 350 mg, 1 fiol., GTIN: 05909991408329, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”, w ramach istniejącej grupy limitowej (1231.0, Cemiplimab) i wydawanie go bezpłatnie. Zdaniem Rady konieczne jest pogłębienie instrumentu dzielenia ryzyka proponowanego przez wnioskodawcę do poziomu, który zapewni, by koszty leczenia z zastosowaniem produktu leczniczego Libtayo (cemiplimab) nie przekroczyły kosztów leczenia z zastosowaniem najtańszego leku z grupy PDL-1, z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka stosowanego dla tego komparatora.” |

| Nr zlecenia | Dokument i data wydania | Wskazanie | Źródło | Stanowiska RP oraz Rekomendacje AOTMiT |
|--------------|---|--|---|--|
| 77/2022 | Rekomendacja nr 106/2022 z dnia 21 listopada 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji | „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” | https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/077/REK/RP_nr_106_2022_Libtayo_BIP_REOPTR.pdf | „Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Libtayo (cemiplimab) w programie lekowym „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”(...)” |
| atezolizumab | | | | |
| 28/2022 | Stanowisko Rady Przejrzystości nr 50/2022 z dnia 23 maja 2022 roku | „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” | https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/028/SRP/U_20_142_2305_2022_s_50_Tecenriq_atezolizumabum_w_ref_zacz_REOPTR.pdf | „Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: <ul style="list-style-type: none"> • Tecenriq (atezolizumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 840 mg, 1, fiol. 14 ml, kod EAN: 07613326025546; • Tecenriq (atezolizumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1, fiol. 20 ml, kod EAN: 05902768001167; w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, w ramach istniejącej grupy limitowej (1183.0 Atezolizumab) i wydawanie go bezpłatnie.” |
| 28/2022 | Rekomendacja nr 49/2022 z dnia 27 maja 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji | „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” | https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/028/REK/BP_RP_nr_49_2022_Tecenriq_publicacja_BIP_REOPTR.pdf | Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych: <ul style="list-style-type: none"> • Tecenriq, atezolizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 840 mg, 1, fiol. 14 ml, GTIN: 07613326025546; • Tecenriq, atezolizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1, fiol. 20 ml, GTIN: 05902768001167 w programie lekowym „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”. |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Podsumowanie:

Przedmiotem wcześniejszych ocen AOTMiT było 5 substancji czynnych: pembrolizumab, atezolizumab, niwolumab, ipilimumab oraz cemiplimab. W przypadku wszystkich wymienionych substancji wnioskowane wskazania obejmowały populację zgodną ze wskazaniem ocenianym w niniejszym opracowaniu analitycznym, tj. dorosłych pacjentów, wcześniej nieleczonych, chorujących na niedrobnokomórkowego raka płuc (NDRP) z przerzutami, przy jednoczesnym braku mutacji w genie warunkującym wrażliwość na leczenie z wykorzystaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR lub mutacji w genie ALK.

Negatywne rekomendacje zarówno Prezesa AOTMiT, jak i stanowisko Rady Przejrzystości zostały wydane jedynie w przypadku wniosku o objęcie finansowaniem ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

W pozostałych ocenach AOTMiT Stanowiska Rady Przejrzystości i Rekomendacje Prezesa były pozytywne (z wyjątkiem niwolumabu i ipilimumabu, których wnioski zakończyły się wydaniem negatywnej Rekomendacji Prezesa, przy jednocześnie pozytywnym Stanowisku Rady Przejrzystości).

Ipilimumab, który tak jak oceniany w niniejszym opracowaniu tremelimumab, również jest przeciwciałem monoklonalnym blokującym antygen CTLA-4. Uzasadnienie negatywnej Rekomendacji Prezesa AOTMiT brzmi: „Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii na dotychczas proponowanych warunkach”¹⁰.

¹⁰ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 51/2021 z dnia 11 maja 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Yervoy (ipilimumab) w skojarzeniu z Opdivo (niwolumab) oraz chemioterapią w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”*, Warszawa 2021 r.

Wszystkie substancje czynne, tj. pembrolizumab, atezolizumab, niwolumab, ipilimumab oraz cemiplimab, poddane ocenom AOTMiT są aktualnie finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego: B.6. Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10:C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10:C45).

3.3 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu określono na podstawie EPAR, odnalezionych wytycznych klinicznych i badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego.

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne. Ponadto sprawdzono dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej lub nieobjętych refundacją.

3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR:
 - monoterapia pembrolizumabem, atezolizumabem lub cemiplimabem
 - pembrolizumab + karboplatyna + paklitaksel/nab-paklitaksel w przypadku raka płaskonabłonkowego;
 - pembrolizumab + karboplatyna + pemetreksed lub atezolizumab + bewacyzumab + karboplatyna + paklitaksel w przypadku w przypadku raka niepłaskonabłonkowego.
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych:
 - pembrolizumab;
 - atezolizumab;
 - cemiplimab;
 - pembrolizumab + chemioterapia (schematy dwulekowe z cisplatyną lub karboplatyną);
 - pembrolizumab + pemetreksed + chemioterapia opartą na platynie;
 - atezolizumab + bewacyzumab + paklitaksel + karboplatyna;
 - atezolizumab + karboplatyna + nab-paklitaksel;
 - niwolumab + ipilimumab;
 - niwolumab + ipilimumab + chemioterapia;
 - pembrolizumab +karboplatyna+(nab)paklitaksel;
 - cemiplimab+ paklitaksel + karboplatyna lub cisplatyna;
 - cemiplimab + pemetreksed + karboplatyna lub cisplatyna;
 - durwalumab + tremelimumab + chemioterapia;
- wg badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego:
 - tremelimumab + durwalumab;
 - durwalumab;
 - tremelimumab + durwalumab + chemioterapia (nab-paklitaksel + karboplatyna; gemcytabina + cisplatyna; gemcytabina + karboplatyna; pemetreksed + karboplatyna; pemetreksed + cisplatyna);
 - durwalumab + chemioterapia (nab-paklitaksel + karboplatyna; gemcytabina + cisplatyna; gemcytabina + karboplatyna; pemetreksed + karboplatyna; pemetreksed + cisplatyna);
 - chemioterapia ((nab)paklitaksel + karboplatyna; gemcytabina + cisplatyna; gemcytabina + karboplatyna; pemetreksed + karboplatyna; pemetreksed + cisplatyna).

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r.¹¹ we wskazaniu: w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuc (NDRP) z przerzutami, przy jednoczesnym braku mutacji w genie warunkującym wrażliwość na leczenie z wykorzystaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR lub mutacji w genie ALK, refundowane są następujące substancje czynne:

¹¹ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-11-grudnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych> [dostęp: 15.01.2024].

- w refundacji aptecznej: brak;
- w ramach programu lekowego (B.6. Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10:C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10:C45)):
 - pembrolizumab;
 - atezolizumab;
 - cemiplimab;
 - pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny;
 - pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną;
 - niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny.
- w ramach chemioterapii: brak.

We wskazaniu: niedrobnokomórkowy rak płuca (ICD-10:C34), obejmującym przedmiotową populację pacjentów, refundowane są następujące substancje czynne:

- w ramach chemioterapii:
 - gemcytabina;
 - karboplatyna;
 - cisplatyna;
 - paklitaksel;
 - pemetreksed.

3.4 Horizon scanning

Wyszukiwanie w bazie Biomedtracker przeprowadzono w dniu 19.06.2023 r. Jako słowo kluczowe wykorzystano „*Non-small cell lung cancer*”. Zastosowano ograniczenie wyszukiwania do obszaru terapeutycznego, jakim jest: ludzkie przeciwciało monoklonalne blokujące antygen CTLA-4 oraz pierwszej linii leczenia. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 substancje czynne. Informacje dotyczące leków we wskazaniu: niedrobnokomórkowy rak płuca zawarte w bazie Biomedtracker zostały zawarte w tabeli poniżej.

Tabela 3. Wyniki wyszukiwania w bazie Biomedtracker we wskazaniu: niedrobnokomórkowy rak płuca

| Nazwa leku | Substancja czynna | Podmiot odpowiedzialny | Obszar terapeutyczny | Typ cząsteczki | Faza/ etap | Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA) | Current QLS POA | Planowana data zatwierdzenia | Droga podania |
|------------|-------------------|------------------------------|--|---------------------------|-----------------|--|-----------------|------------------------------|---------------|
| Yervoy | ipilimumab | Bristol Myers Squibb Company | Układ odpornościowy, Ludzkie przeciwciało monoklonalne blokujące antygen CTLA-4 | Przeciwciało monoklonalne | Zatwierdzony | 100% | 100% | 05.2020 | dożylnie |
| Imjudo | tremelimumab | AstraZeneca PLC | Układ odpornościowy, Ludzkie przeciwciało monoklonalne blokujące antygen CTLA-4 | Przeciwciało monoklonalne | Zatwierdzony | 100% | 100% | 11.2022 | dożylnie |
| KN046 | erfonrilimab | Alphamab Oncology | Ludzkie przeciwciało monoklonalne blokujące antygen CTLA-4z, Receptor programowanej śmierci 1 (PD-1) | Przeciwciało monoklonalne | Rozwój poza USA | 0% | – | – | dożylnie |

| Nazwa leku | Substancja czynna | Podmiot odpowiedzialny | Obszar terapeutyczny | Typ cząsteczki | Faza/ etap | Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA) | Current QLS POA | Planowana data zatwierdzenia | Droga podania |
|------------|-------------------|-------------------------------|---|---------------------------|-----------------|--|-----------------|------------------------------|---------------|
| QL1706 | QL1706 | Qilu Pharmaceutical Co., Ltd. | Ludzkie przeciwciała monoklonalne blokujące antygen CTLA-4, Receptor programowanej śmierci 1 (PD-1) | Przeciwciała monoklonalne | Rozwój poza USA | 0% | – | – | dożylnie |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: <https://www.biomedtracker.com/>, dostęp: [19.06.2023].

Podsumowanie:

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 substancje czynne: dwie zatwierdzone (ipilimumab, tremelimumab) oraz dwie, których prawdopodobieństwo zatwierdzenia jest na poziomie 0% (erfonnilimab, QL1706). Lek Yervoy został zatwierdzony w 2020 r. Lek Imjudo (tremelimumab) stanowi ocenianą interwencję w niniejszym opracowaniu, jednakże o innej nazwie handlowej. Podmiotem odpowiedzialnym leku Imjudo również jest AstraZeneca.

3.5 Opinie ekspertów klinicznych/organizacji pacjenckich

W wyniku realizacji prac wystąpiono z prośbą o opinię do Konsultanta Krajowego oraz Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej i 1 stowarzyszenia pacjentów. Otrzymano odpowiedź od Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego, którą szczegółowo przedstawiono w załączniku 0. Poniżej przedstawiono podsumowanie otrzymanych informacji oraz wyszczególnienie najważniejszych wniosków.

Podsumowanie opinii eksperta:

W opinii prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego obecna szacunkowa liczba osób dorosłych chorujących na przerzutowego NDRP z brakiem mutacji EGFR lub ALK w Polsce wynosi ok. 5000, zaś liczba nowych zachorowań oszacowana została na ok. 7500. Oceniana technologia, tj. tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią, byłaby zastosowana jedynie wśród <5% chorych, po objęciu jej refundacją.

Alternatywne opcje terapeutyczne stosowane aktualnie w Polsce w ocenianym wskazaniu, które zostały wskazane przez eksperta to: chemioterapia + immunoterapia – chorzy z ekspresją PD-L1 <50% (stosowana u 30% chorych), immunoterapia – chorzy z ekspresją PD-L1 ≥50% (stosowana u 20% chorych), chemioterapia (stosowana u 20% chorych) oraz leczenie objawowe (stosowana u 30% chorych).

W opinii eksperta oceniana technologia nieznacznie (<5%) wpłynie na zmniejszenie wykorzystanie dostępnych metod leczenia, a oszacowany średni czas leczenia ocenianą technologią to 10 miesięcy.

Wśród problemów mogących wystąpić w związku z zastosowaniem ocenianej technologii ekspert wskazuje: niepożądane działania immunoterapii, niedostateczne umiejętności personelu medycznego w postępowaniu u chorych z powikłaniami immunozależnymi oraz niedostateczna dostępność lub wykorzystywanie oceny ekspresji PD-L1. Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski jako rozwiązanie ww. problemów proponuje edukację i poprawienie dostępności diagnostyki molekularnej.

3.6 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

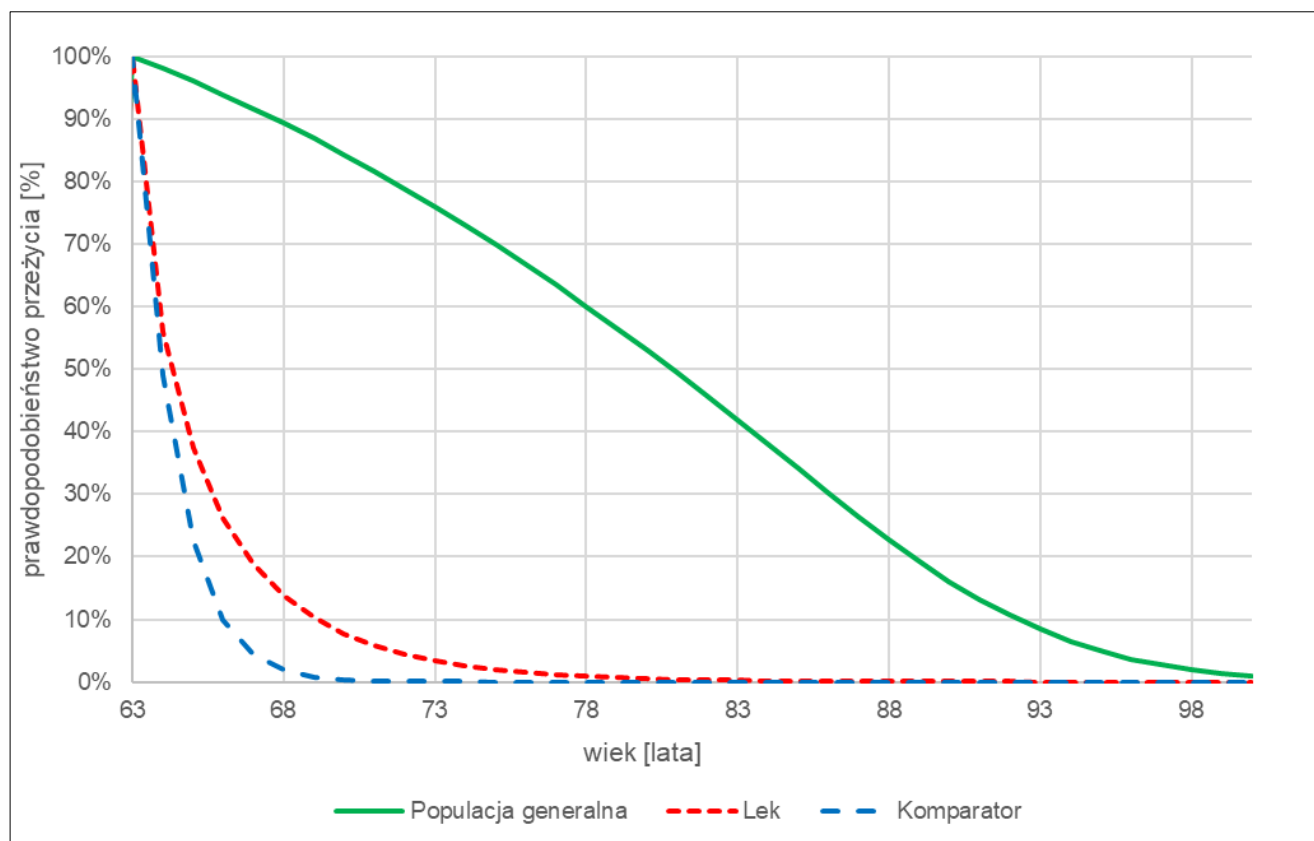
Tabela 4. przedstawia wyniki oszacowania niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej wyrażonej jako utracone lata życia związane z chorobą. W ramach analizy obliczono, jaką część przewidywanej dla populacji generalnej długości życia zyskuje pacjent w związku z zastosowaniem ocenianej interwencji.

Przewidywane lata życia dla populacji generalnej wyniosły 8,99. Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii, tj. tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem oraz chemioterapią wyniosłyby 7,13, a oszacowane utracone lata życia w przypadku zastosowania komparatora, tj. chemioterapią wyniosłyby 7,55. Przewidywane lata życia przy zastosowaniu ocenianej interwencji wyniosłyby 1,86, a przy zastosowaniu komparatora 1,44. Zyskane lata życia związane z zastosowaniem interwencji w porównaniu do komparatora byłyby równe 0,42, co stanowi ok. 5% zyskanych lat życia.

Tabela 4. Wyniki analizy niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej (UN)

| Parametr | Populacja generalna | Oceniana technologia | Komparator |
|--|---------------------|----------------------|------------|
| Przewidywane lata życia (LY) | 8,99 | 1,86 | 1,44 |
| Utracone lata życia związane z chorobą | - | 7,13 | 7,55 |
| Zyskane lata życia związane z zastosowaniem nowej interwencji | - | 0,42 | - |
| Procent zyskanych lat życia (w stosunku do przeżycia populacji generalnej) | - | 5% | - |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.



Rysunek 1. Wykres prawdopodobieństwa przeżycia dla populacji generalnej, ocenianej interwencji oraz komparatora

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

3.7 Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Rak płuca jest najczęstszą przyczyną zgonu wśród mężczyzn i drugą najczęściej występującą przyczyną zgonu wśród kobiet na świecie. W 2018 r. stwierdzono 2,1 miliona nowych przypadków oraz 1,8 miliona zgonów związanych z rakiem płuca. W 2020 r. z powodu raka płuca zmarło ponad 257 000 osób w krajach Unii Europejskiej. Rak płuca ogólnie ujawnia się zwykle między 50. a 70. rokiem życia – nowotwór ten częściej dotyka mężczyzn niż kobiet (1,63:1, tj. 62% chorych to mężczyźni, 38% kobiety). Pomimo postępów poczynionych w badaniach przesiewowych, wczesnym wykrywaniu i określaniu stopnia zaawansowania, większość pacjentów z rakiem płuca jest diagnozowana, gdy choroba jest już zaawansowana w stadium przerzutowym i nie można jej leczyć z wykorzystaniem resekcji chirurgicznej. Ponadto u znacznego odsetka pacjentów chorujących na NDRP, u których zastosowano leczenie chirurgiczne, wykrywane są nawroty, które prowadzą do zgonu w wyniku choroby przerzutowej.

Opcje terapeutyczne wskazywane przez wytyczne praktyki klinicznej, tj. PTOK, ESMO, ASCO i NCCN to: monoterapia z wykorzystaniem pembrolizumabu, atezolizumabu lub cemiplimabu, a także terapie skojarzone oparte na chemioterapii (pochodne platyny, paklitaksel, pemetreksed) oraz immunoterapii (pembrolizumab, atezolizumab, cemiplimab, bewacyzumab, niwolumab, ipilimumab).

Przedmiotem wcześniejszych ocen AOTMiT we wskazaniach obejmujących przedmiotową populację było 5 substancji czynnych: pembrolizumab, atezolizumab, niwolumab, ipilimumab oraz cemiplimab. Rada Przejrzystości oraz Prezes AOTMiT w swych stanowiskach oraz rekomendacjach uznawały za zasadne finansowanie tych technologii w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (z wyjątkiem niwolumabu i ipilimumabu, których wnioski zakończyły się wydaniem negatywnej Rekomendacji Prezesa, przy jednocześnie pozytywnym Stanowisku Rady Przejrzystości).

Ipilimumab, który tak jak oceniany w niniejszym opracowaniu tremelimumab, również jest przeciwciałem monoklonalnym blokującym antygen CTLA-4. Uzasadnienie negatywnej Rekomendacji Prezesa AOTMiT brzmi: „Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii na dotychczas proponowanych warunkach”.

W Polsce finansowane są następujące opcje terapeutyczne w leczeniu w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuc (NDRP) z przerzutami, przy jednoczesnym braku mutacji w genie warunkującym wrażliwość na leczenie z wykorzystaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR lub mutacji w genie ALK – w ramach programu lekowego (B.6. Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10:C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10:C45)):

- pembrolizumab/ atezolizumab/ cemiplimab;
- pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny;
- pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną;
- niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny.

Ponadto w ramach chemioterapii, we wskazaniu: niedrobnokomórkowy rak płuca, obejmującym przedmiotową populację pacjentów, refundowane są następujące substancje czynne: gemcytabina, karboplatyna, cisplatyna, paklitaksel oraz pemetreksed.

W opinii prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego obecna szacunkowa liczba osób dorosłych chorujących na przerzutowego NDRP z brakiem mutacji EGFR lub ALK w Polsce wynosi ok. 5000, zaś liczba nowych zachorowań oszacowana została na ok. 7500. Oceniana technologia, tj. tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią, byłaby zastosowana jedynie wśród <5% chorych, po objęciu jej refundacją. Alternatywne opcje terapeutyczne stosowane aktualnie w Polsce w ocenianym wskazaniu, które zostały wskazane przez eksperta to: chemioterapia + immunoterapia – chorzy z ekspresją PD-L1 <50% (stosowana u 30% chorych), immunoterapia – chorzy z ekspresją PD-L1 ≥50% (stosowana u 20% chorych), chemioterapia (stosowana u 20% chorych) oraz leczenie objawowe (stosowana u 30% chorych). W opinii eksperta oceniana technologia nieznacznie (<5%) wpłynie na zmniejszenie wykorzystanie dostępnych metod leczenia, a oszacowany średni czas leczenia ocenianą technologią to 10 miesięcy. Wśród problemów mogących wystąpić w związku z zastosowaniem ocenianej technologii ekspert wskazuje: niepożądane działania immunoterapii, niedostateczne umiejętności personelu medycznego w postępowaniu u chorych z powikłaniami immunozależnymi oraz niedostateczna dostępność lub wykorzystywanie oceny ekspresji PD-L1. Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski jako rozwiązanie ww. problemów proponuje edukację i poprawienie dostępności diagnostyki molekularnej.

Oszacowane przez AOTMiT przewidywane lata życia dla populacji generalnej wyniosły 8,99. Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii, tj. tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem oraz chemioterapią wyniosłyby 7,13, a oszacowane utracone lata życia w przypadku zastosowania komparatora, tj. chemioterapią wyniosłyby 7,55. Przewidywane lata życia przy zastosowaniu ocenianej interwencji wyniosłyby 1,86, a przy zastosowaniu komparatora 1,44. Zyskane lata życia związane z zastosowaniem interwencji w porównaniu do komparatora byłyby równe 0,42, co stanowi ok. 5% zyskanych lat życia.

4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

4.1 Szacowanie wielkości populacji

4.1.1. Opis metodyki

Wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie zachorowalności na nowotwory złośliwe oskrzeli i płuc (ICD-10: C.34) z 2020 r. i prognozowanej zapadalności na lata 2025, 2030, 2035 oraz 2040 z bazy Globocan oraz danych dotyczących zachorowań w latach 2014–2020 zaczerpniętych z KRN (Krajowego Rejestru Nowotworów). Dane dotyczyły kobiet oraz mężczyzn w wieku 20–85+ lat.

Tabela 5. Zachorowania na nowotwory złośliwe oskrzeli i płuc (ICD-10: C34) – dane KRN

| Płeć | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 |
|----------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Kobiety | 7 719 | 8 013 | 7 943 | 8 101 | 8 629 | 7 346 |
| Mężczyźni | 14 842 | 14 996 | 14 130 | 13 862 | 14 063 | 11 606 |
| Łącznie | 22561 | 23009 | 22073 | 21927 | 22692 | 18952 |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie KRN: <http://onkologia.org.pl/> [dostęp: 26.06.2023]

Tabela 6. Prognozowana zapadalność na nowotwory złośliwe oskrzeli i płuc (ICD-10: C34) – dane Globocan

| Płeć | 2020 | 2025 | 2030 | 2035 | 2040 |
|----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Kobiety | 11 231 | 11 870 | 12 328 | 12 645 | 12 920 |
| Mężczyźni | 18 277 | 19 918 | 21 365 | 22 696 | 23 990 |
| Łącznie | 29 508 | 31 789 | 33 693 | 35 341 | 36 911 |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie Globocan: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en> [dostęp: 26.06.2023]

Niedrobnokomórkowy rak płuca stanowi ok. 85% wszystkich raków płuca. Odsetek pacjentów, u których diagnozuje się IV stopień zaawansowania NDRP w momencie rozpoznania wynosi od 47% do 55%. Zgodnie z informacjami zawartymi w Analizie weryfikacyjnej AOTMiT, której przedmiotem oceny był produkt leczniczy Rybrevant, obecność mutacji EGFR stwierdza się w 10% przypadków niedrobnokomórkowego raka płuca¹². W publikacji autorstwa Grodzkiej i in. z 2023 r. odnaleziono informację, iż mutacje w genie ALK stanowią 2-8% przypadków (średnio 5%)¹³.

Wyznaczono funkcje liniowe i wielomianowe 2., 3. i 4. stopnia, a następnie zdecydowano dobrać do ekstrapolacji danych z KRN i interpolacji z bazy Globocan te, które charakteryzowały się najlepszym dopasowaniem do danych. W ramach ekstrapolacji danych KRN wybrano funkcję liniową, ze względu na zgodność z trendami występującymi w danej populacji. W ramach interpolacji danych z Globocan najlepszym dopasowaniem wykazała się funkcja wielomianowa stopnia 4, dla której współczynnik R^2 osiągnął wartość najbliższą wartości 1. Wyznaczone funkcje posłużyły do przeprowadzenia odpowiednio interpolacji i ekstrapolacji liczby nowych zachorowań na nowotwory złośliwe oskrzeli i płuc na lata 2022–2025 na podstawie dostępnych danych prognozowanych (Globocan) i historycznych (KRN). Pozyskane wyniki pozwoliły na dokonanie oszacowania dotyczącego liczby nowych zachorowań na zaawansowanego NDRP z wykluczeniem przypadków, w których stwierdza się obecność mutacji w genie EGFR lub ALK. Wyniki oszacowań przedstawiono w tabelach poniżej (Tabela 7 i Tabela 8).

Tabela 7. Liczba nowych zachorowań na nowotwory złośliwe oskrzeli i płuc (ICD-10: C34) na lata 2022–2025

| Baza \ Rok | 2022 | 2023 | 2024 | 2025 |
|------------|--------|--------|--------|--------|
| KRN | 21 429 | 21 364 | 21 299 | 21 234 |
| Globocan | 30 477 | 30 933 | 31 371 | 31 792 |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

¹² Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wniosek o objęcie refundacją leku Rybrevant (amiwantamab) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z aktywującymi mutacjami insercyjnymi w eksonie 20 w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), po niepowodzeniu terapii opartej na pochodnych platyny*, Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4231.37.2022, 16.11.2022 r., str. 12.

¹³ A.Grodzka i in., *Molecular alterations of driver genes in non-small cell lung cancer: from diagnostics to targeted therapy*, EXCLI J. 2023 May 11;22:415-432.

Tabela 8. Liczba nowych zachorowań na zaawansowanego NDRP i brakiem mutacji EGFR lub ALK

| Baza \ Rok | 2022 | 2023 | 2024 | 2025 |
|------------|-------|-------|-------|-------|
| KRN | 6 075 | 6 057 | 6 038 | 6 020 |
| Globocan | 8 640 | 8 770 | 8 894 | 9 013 |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Wykonane obliczenia posłużyły do określenia liczby nowych przypadków rocznie w latach 2024 i 2025. Za dolną granicę przedziału przyjęto najniższą liczebność populacji oszacowaną na podstawie bazy KRN (6 020 osób, po zaokrągleniu: 6 020), a górną najwyższą liczebność oszacowaną na podstawie bazy Globocan (9 013 osób, po zaokrągleniu 9 010). Oszacowania obarczone są niepewnością związaną m.in. z odsetkiem pacjentów teoretycznie kwalifikujących się do leczenia, którzy w rzeczywistości otrzymają ocenianą technologię. Powyższe oszacowania można traktować jako maksymalny wariant populacji docelowej. W wariacie maksymalnym przyjęto średnią z wartości zaokrąglonych (7 515 pacjentów, po zaokrągleniu 7 510). Ostatecznie liczbę nowych przypadków rocznie w latach 2024 i 2025 w wariacie maksymalnym szacuje się na 7 510 pacjentów (6 020–9 010). W opinii eksperta obecna szacunkowa liczba nowych zachorowań na przerzutowego NDRP z brakiem mutacji EGFR lub ALK oszacowana została na ok. 7500. Oceniana technologia, tj. tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią, byłaby zastosowana jedynie wśród <5% chorych, po objęciu jej refundacją.

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Tremelimumab AstraZeneca pacjenci mogą otrzymać maksymalnie pięć dawek leku. Ostatnia dawka tremelimumabu powinna zostać podana w 16. tygodniu leczenia. W badaniu POSEIDON mediana PFS wynosiła 6,2 miesiąca (wartość oczekiwana estymowana z wykorzystaniem danych dotyczących wartości PFS w kilku punktach czasowych i przy założeniu rozkładu Weibulla: ok. 9 miesięcy). W związku z tym, że cała terapia ocenianą technologią oraz wartość oczekiwana PFS jest mniejsza niż 12 miesięcy, nie należy się spodziewać kumulacji pacjentów.

4.1.2. Wyniki oszacowań

Nowe przypadki rocznie: 7 510 (6 020–9 010; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

Liczba osób leczonych rocznie: 7 510 (6 020–9 010; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku: 7 510 (6 020–9 010; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

Szacowana populacja w pierwszym roku: 7 510 (6 020–9 010; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

Szacowana populacja w drugim roku: 7 510 (6 020–9 010; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

Nowe przypadki rocznie (w opinii eksperta): 7 500.

Maks. liczba pacjentów objętych leczeniem z zastosowaniem ocenianej interwencji (w opinii eksperta): 375.

4.2 Podsumowanie szacowania populacji

Roczna liczba nowych przypadków zaawansowanego NDRP z brakiem mutacji w genie EGFR lub ALK oszacowana została na 7 510 (6 020–9 010) osób rocznie.

Lek stosowany jest w maksymalnie pięciu dawkach, a długość całej terapii z wykorzystaniem tremelimumabu wynosi 16 tygodni (4 miesiące). Dodatkowo wartość oczekiwana PFS jest równa ok. 9 miesięcy, nie należy się więc spodziewać kumulacji pacjentów. Biorąc pod uwagę przyjęte założenia, liczebność populacji będzie miała taką samą wartość w pierwszym, w drugim roku i w kolejnych latach. Założono również, że wszyscy pacjenci teoretycznie kwalifikujący się do leczenia otrzymają ocenianą technologię – wyniki są przeszacowane i stanowią wariant maksymalny.

5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

5.1 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

Informacje dotyczące badań klinicznych z zastosowaniem substancji czynnej tremelimumab przedstawiono w tabeli, znajdującej się w załączniku 11.4.

Podsumowanie:

Badanie NCT03164616 stanowi badanie rejestracyjne (POSEIDON) dla leku Tremelimumab AstraZeneca i jest szerzej opisane w niniejszym raporcie. Cztery z przedstawionych w zestawieniu tabelarycznym badań, tj. NCT03373760, NCT00312975, NCT02000947 i NCT02352948 ma status zakończonych, jedno badanie wciąż rekrutuje nowych uczestników (NCT05000710), a pozostałe badania są w trakcie, jednakże nie kwalifikują już nowych pacjentów. Badania NCT05000710, NCT03212469 i NCT02639026 oceniają skuteczność i/lub bezpieczeństwo leczenia z wykorzystaniem tremelimumabu i durwalumabu w połączeniu z radioterapią. Pięć przedstawionych badań klinicznych (NCT03057106, NCT02453282, NCT02542293, NCT02352948, NCT02179671) ocenia skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania tremelimumabu z durwalumabem oraz chemioterapią. Badanie NCT03965468 zaś wykorzystuje wiele opcji terapeutycznych, tj. chemioterapia, immunoterapia (w tym tremelimumab), radioterapia czy leczenie chirurgiczne. Spośród wszystkich przedstawionych jedynie badania POSEIDON i ARCTIC były prowadzone w ośrodkach w Polsce.

5.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących Tremelimumabu AstraZeneca we wskazaniu: w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuc z przerzutami, przy jednoczesnym braku mutacji w genie warunkującym wrażliwość na leczenie z wykorzystaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR lub mutacji w genie ALK, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 06.07. oraz 07.07.2023 roku. Aktualizacja przeszukania źródeł informacji została dokonana w dniu 16.01. oraz 17.01.2024 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.5. Strategie wyszukiwania publikacji. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 9. Kryteria włączenia publikacji do analizy

| | Kryterium włączenia badań | Kryterium wyłączenia badań |
|-----------------------|---|---|
| Populacja | Wcześniej nieleczone osoby dorosłe z niedrobnokomórkowym rakiem płuc (NDRP) z przerzutami, przy jednoczesnym braku mutacji w genie warunkującym wrażliwość na leczenie z wykorzystaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR lub mutacji w genie ALK | populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia |
| Interwencja | Tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią | niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia |
| Komparator | brak ograniczeń | |
| Punkty końcowe | brak ograniczeń | |
| Typ badań | poszukiwano doniesień pierwotnych o najwyższym poziomie wiarygodności | |
| Inne | publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi | publikacje w innych językach, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i> |

5.3 Opis badań

W wyniku przeglądu systematycznego do analizy włączono 4 publikacje dotyczące pierwotnych badań z randomizacją, w tym 2 opisujące główne badanie rejestracyjne (POSEIDON) i 2 opisujące badanie wspomagające zawarte w EPAR Tremelimumab AstraZeneca – badanie MYSTIC. Charakterystykę badań włączonych do analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

| Badanie | Metodyka | Populacja | Interwencja / Komparator | Punkty końcowe |
|---|--|--|--|---|
| <p>Randomizowane trzyramienne PESEIDON Garon 2023 Johnson 2022</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> AstraZeneca</p> | <p>– wieloośrodkowe;</p> <p>– faza III</p> <p>– metodą otwartej próby;</p> <p>– randomizowane;</p> <p>– hipoteza statystyczna: <i>superiority</i>;</p> <p>– okres obserwacji: data rozpoczęcia badania: 01.07.2017 r. data zakończenia badania: 28.05.2025 r. mediana czasu obserwacji we wszystkich ramionach: 12,52 miesiąca (zakres: 0,0-44,5). mediana czasu obserwacji w ramieniu T+D+SoC: 13,62 miesiąca (zakres: 0,3-43,9).</p> | <p>Dorośli pacjenci z udokumentowanym histologicznie lub cytologicznie przerzutowym NDRP, z guzami bez aktywujących mutacji EGFR i fuzji ALK.</p> <p><u>Liczba pacjentów – 1013:</u></p> <p>– ramię T+D+SoC: 338;</p> <p>– ramię D+SoC: 338;</p> <p>– ramię SoC: 337.</p> <p>Wiek:</p> <p>– mediana: 64 lata (zakres:22-87);</p> <p>– średnia: 63,1 lata (SD: 9,47).</p> <p>Płeć:</p> <p>– mężczyźni: 76%;</p> <p>– kobiety: 24%.</p> <p>Rasa:</p> <p>– biała: 55,9%;</p> <p>– żółta (Azjaci): 34,6%;</p> <p>– czarna: 2%.</p> <p>Palenie tytoniu:</p> <p>– nigdy: 21,9%;</p> <p>– palący: 21,1%;</p> <p>– byli palący: 56,9%.</p> | <p><u>Interwencja:</u></p> <p>Ramię T+D+SoC:</p> <p>W trakcie chemioterapii:</p> <p>Tremelimumab dożylnie w dawce 75 mg w skojarzeniu z durwalumabem podawanym dożylnie w dawce 1500 mg + chemioterapia trzy razy w tygodniu, przez 4 cykle (1 cykl=3 tygodnie, tj. 21 dni).</p> <p>Po chemioterapii (faza podtrzymująca):</p> <p>Tydzień 12 – cykl 1 (1 cykl=4 tygodnie, tj. 28 dni): durwalumab podawany dożylnie w dawce 1500 mg cztery razy w tygodniu + pemetreksed 500 mg/m² dożylnie (tylko w przypadku raka niepląskonabłonkowego).</p> <p>Tydzień 16 – cykl 2: tremelimumab dożylnie w dawce 75 mg w skojarzeniu z durwalumabem podawanym dożylnie w dawce 1500 mg, podawanym cztery razy w tygodniu + pemetreksed 500 mg/m² dożylnie (tylko w przypadku raka niepląskonabłonkowego).</p> <p>Tydzień 20, do progresji choroby: durwalumab podawany dożylnie w dawce 1500 mg cztery razy w tygodniu + pemetreksed 500 mg/m² dożylnie (tylko w przypadku raka niepląskonabłonkowego).</p> <p>Ramię D+SoC:</p> <p>W trakcie chemioterapii:</p> <p>Durwalumab w dawce 1500 mg podawany dożylnie trzy razy w tygodniu przez cztery cykle (1 cykl=3 tygodnie, tj. 21 dni) + chemioterapia.</p> <p>Po chemioterapii (faza podtrzymująca):</p> <p>Durwalumab w dawce 1500 mg podawany dożylnie cztery razy w tygodniu + pemetreksed 500 mg/m² dożylnie (tylko w przypadku raka niepląskonabłonkowego).</p> <p><u>Komparator (SoC):</u></p> <p>Chemioterapia trzy razy w tygodniu przez 4 cykle (1 cykl=3 tygodnie, tj. 21 dni).</p> | <p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS) – wyrażone jako czas od randomizacji do śmierci z jakiegokolwiek przyczyny wśród pacjentów leczonych durwalumabem + chemioterapią SoC w porównaniu z samą chemioterapią SoC. • Przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS) – czas od daty randomizacji do daty obiektywnej progresji choroby lub zgonu (z jakiegokolwiek przyczyny w przypadku braku progresji) niezależnie od tego, czy pacjent wycofa się z randomizowanej terapii lub otrzyma inną terapię przeciwnowotworową przed progresją wśród pacjentów leczonych durwalumabem + chemioterapią SoC w porównaniu z samą chemioterapią SoC, przy wykorzystaniu oceny BICR (ang. <i>Blinded Independent Central Review</i>) zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. <p><u>Drugorzędowe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite (OS) czas od randomizacji do śmierci z jakiegokolwiek przyczyny u pacjentów leczonych terapią skojarzoną durwalumabem i tremelimumabem + chemioterapią SoC w porównaniu z samą chemioterapią SoC (kluczowy drugorzędowy punkt końcowy) • Przeżycie wolne od progresji (PFS) – czas od daty randomizacji do daty obiektywnej progresji choroby lub zgonu (z jakiegokolwiek przyczyny w przypadku braku progresji) niezależnie od tego, czy pacjent wycofa się z randomizowanej terapii lub otrzyma inną terapię przeciwnowotworową przed progresją u pacjentów leczonych terapią skojarzoną durwalumabem i tremelimumabem + chemioterapią SoC w porównaniu z samą chemioterapią SoC, przy wykorzystaniu oceny BICR zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. (kluczowy drugorzędowy punkt końcowy). • PFS u pacjentów leczonych terapią skojarzoną durwalumabem i tremelimumabem + chemioterapią SoC w porównaniu z samą chemioterapią SoC z ekspresją PD-L1 <50% komórek nowotworu, pacjentów z ekspresją PD-L1 <25% komórek nowotworu i pacjentów z ekspresją PD-L1 <1% komórek nowotworu przy użyciu oceny BICR zgodnie z RECIST 1.1, • OS u pacjentów leczonych terapią skojarzoną durwalumabem i tremelimumabem + chemioterapią SoC w porównaniu z samą chemioterapią SoC z ekspresją PD-L1 <50% komórek nowotworu, pacjentów z ekspresją PD-L1 <25% komórek nowotworu i pacjentów z ekspresją PD-L1 <1% komórek nowotworu, • Wskaźnik odpowiedzi obiektywnych (ang. <i>objective response rate</i>, ORR) zdefiniowany jako odsetek wszystkich pacjentów, pacjentów z ekspresją PD-L1 <50% komórek nowotworu, pacjentów z ekspresją PD-L1 <25% komórek nowotworu i pacjentów z ekspresją PD-L1 <1% komórek nowotworu leczonych terapią skojarzoną durwalumabem i tremelimumabem + chemioterapią SoC w porównaniu z samą |

| Badanie | Metodyka | Populacja | Interwencja / Komparator | Punkty końcowe |
|---------|----------|-----------|--|--|
| | | | <p>Pacjent może otrzymać dwa dodatkowe cykle chemioterapii, gdy jest to klinicznie wskazane, zgodnie z uznaniem badacza.</p> <p>Opcje chemioterapii we wszystkich trzech ramionach:</p> <p>Rak płasko i niepłaskonabłonkowy: Nab-paklitaksel 100 mg/m² w dniach 1, 8 i 15 każdego 21-dniowego cyklu + karboplatyna we wlewie dożylnym w dniu 1 każdego 21-dniowego cyklu przez 4-6 cykli (tj. każdego 21-dniowego cyklu przez 4-6 cykli (tj. 4 cykle w ramionach chemioterapii T+D+SoC i D+SoC oraz 4-6 cykli w ramionach chemioterapii T+D+SoC) oraz 4 do 6 cykli w ramieniu chemioterapii SoC).</p> <p>Rak płaskonabłonkowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gemcytabina 1000 lub 1250 mg/m² we wlewie dożylnym w dniach 1 i 8 każdego 21-dniowego cyklu + cisplatyna 75 mg/m² we wlewie dożylnym w dniu 1 każdego 21-dniowego cyklu przez 4-6 cykli (tj. 4 cykle dla ramion chemioterapii T+D+SoC i D+SoC oraz 4-6 cykli dla ramion chemioterapii T+D+SoC) oraz 4-6 cykli w ramieniu chemioterapii SoC). - Gemcytabina 1000 lub 1250 mg/m² we wlewie dożylnym w dniach 1 i 8 każdego 21-dniowego cyklu + karboplatyna we wlewie dożylnym w dniu 1 każdego 21-dniowego cyklu przez 4-6 cykli (tj. 4 cykle w ramionach chemioterapii T+D+SoC i D+SoC oraz 4 do 6 cykli w ramionach chemioterapii T+D+SoC) oraz 4-6 cykli w ramieniu chemioterapii SoC). <p>Rak niepłaskonabłonkowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pemetreksed 500 mg/m² i karboplatyna we wlewie dożylnym w dniu 1 każdego 21-dniowego cyklu przez 4-6 cykli (tj. 4 cykle dla ramion chemioterapii T+D+chemioterapia SoC i D+chemioterapia SoC oraz 4-6 cykli w ramieniu chemioterapii SoC); | <p>chemioterapią SoC, którzy uzyskali potwierdzoną całkowitą odpowiedź na leczenie lub częściową odpowiedź na leczenie, przy użyciu oceny BICR zgodnie z RECIST 1.1,</p> <ul style="list-style-type: none"> • Czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i>, DoR) – czas od daty pierwszej udokumentowanej odpowiedzi do pierwszej daty udokumentowanej progresji lub zgonu w przypadku braku progresji choroby u wszystkich pacjentów, u pacjentów z ekspresją PD-L1 <50% komórek nowotworu, pacjentów z ekspresją PD-L1 <25% komórek nowotworu i pacjentów z ekspresją PD-L1 <1% komórek nowotworu leczonych terapią skojarzoną durwalumabem i tremelimumabem + chemioterapią SoC w porównaniu z samą chemioterapią SoC, przy użyciu oceny BICR zgodnie z RECIST 1.1. • Najlepsza obiektywna odpowiedź (ang. <i>Best Objective Response</i>, BOR) najlepsza odpowiedź uzyskana przez pacjenta po randomizacji, ale przed rozpoczęciem jakiegokolwiek późniejszej terapii przeciwnowotworową i do progresji zgodnie z RECIST 1.1 włącznie lub ostatniej możliwej do oceny w przypadku braku progresji RECIST 1.1, określonej przez BICR choroby u wszystkich pacjentów, u pacjentów z ekspresją PD-L1 <50% komórek nowotworu, pacjentów z ekspresją PD-L1 <25% komórek nowotworu i pacjentów z ekspresją PD-L1 <1% komórek nowotworu leczonych terapią skojarzoną durwalumabem i tremelimumabem + chemioterapią SoC w porównaniu z samą chemioterapią SoC. • APF12 – Oszacowanie Kaplana-Meiera dla PFS po 12 miesiącach choroby u wszystkich pacjentów, u pacjentów z ekspresją PD-L1 <50% komórek nowotworu, pacjentów z ekspresją PD-L1 <25% komórek nowotworu i pacjentów z ekspresją PD-L1 <1% komórek nowotworu leczonych terapią skojarzoną durwalumabem i tremelimumabem + chemioterapią SoC w porównaniu z samą chemioterapią SoC, przy użyciu oceny BICR zgodnie z RECIST 1.1. • PFS2 – Czas od daty randomizacji do najwcześniejszego zdarzenia progresji następującego po tym użytym dla punktu końcowego PFS lub zgonu u wszystkich pacjentów, u pacjentów z ekspresją PD-L1 <50% komórek nowotworu, pacjentów z ekspresją PD-L1 <25% komórek nowotworu i pacjentów z ekspresją PD-L1 <1% komórek nowotworu leczonych terapią skojarzoną durwalumabem i tremelimumabem + chemioterapią SoC w porównaniu z samą chemioterapią SoC, zgodnie z lokalną praktyką kliniczną. • Dalsza ocena skuteczności terapii durwalumabem + chemioterapią SoC w porównaniu z samą chemioterapią SoC pod względem PFS, OS, ORR, DoR, BOR, APF12, PFS2. • PFS u pacjentów leczonych terapią durwalumabem + chemioterapią SoC w porównaniu z samą chemioterapią SoC z ekspresją PD-L1 <50% komórek nowotworu, pacjentów z ekspresją PD-L1 <25% komórek nowotworu i pacjentów z ekspresją PD-L1 <1% komórek nowotworu przy użyciu oceny BICR zgodnie z RECIST 1.1, |

| Badanie | Metodyka | Populacja | Interwencja / Komparator | Punkty końcowe |
|---------|----------|-----------|---|---|
| | | | <p>następnie kontynuowano leczenie podtrzymujące pemetreksedem w dawce 500 mg/m² (tj. 4 tygodnie w przypadku chemioterapii T+D+chemioterapia SoC i D+chemioterapia SoC).</p> <p>– Pemetreksed 500 mg/m² i cisplatyna 75 mg/m² we wlewie dożylnym w dniu 1 każdego 21-dniowego cyklu, przez 4-6 cykli (tj. 4 cykle dla ramion chemioterapii T+D+SoC i D+SoC oraz 4-6 cykli w ramieniu chemioterapii SoC); następnie kontynuowano leczenie podtrzymujące pemetreksedem w dawce 500 mg/m² (tj. co 4 tygodnie w przypadku chemioterapii T+D+SoC i D+SoC).</p> | <ul style="list-style-type: none"> • OS u pacjentów leczonych durwalumabem + chemioterapią SoC w porównaniu z samą chemioterapią SoC z ekspresją PD-L1 <50% komórek nowotworu, pacjentów z ekspresją PD-L1 <25% komórek nowotworu i pacjentów z ekspresją PD-L1 <1% komórek nowotworu, • ORR u wszystkich pacjentów, pacjentów z ekspresją PD-L1 <50% komórek nowotworu, pacjentów z ekspresją PD-L1 <25% komórek nowotworu i pacjentów z ekspresją PD-L1 <1% komórek nowotworu leczonych durwalumabem + chemioterapią SoC w porównaniu z samą chemioterapią SoC, którzy uzyskali potwierdzoną całkowitą odpowiedź na leczenie lub częściową odpowiedź na leczenie, przy użyciu oceny BICR zgodnie z RECIST 1.1, • DoR u wszystkich pacjentów, u pacjentów z ekspresją PD-L1 <50% komórek nowotworu, pacjentów z ekspresją PD-L1 <25% komórek nowotworu i pacjentów z ekspresją PD-L1 <1% komórek nowotworu leczonych durwalumabem + chemioterapią SoC w porównaniu z samą chemioterapią SoC, przy użyciu oceny BICR zgodnie z RECIST 1.1. • BOR u wszystkich pacjentów, u pacjentów z ekspresją PD-L1 <50% komórek nowotworu, pacjentów z ekspresją PD-L1 <25% komórek nowotworu i pacjentów z ekspresją PD-L1 <1% komórek nowotworu leczonych durwalumabem + chemioterapią SoC w porównaniu z samą chemioterapią SoC. • APF12 u wszystkich pacjentów, u pacjentów z ekspresją PD-L1 <50% komórek nowotworu, pacjentów z ekspresją PD-L1 <25% komórek nowotworu i pacjentów z ekspresją PD-L1 <1% komórek nowotworu leczonych durwalumabem + chemioterapią SoC w porównaniu z samą chemioterapią SoC, przy użyciu oceny BICR zgodnie z RECIST 1.1. • PFS2 u wszystkich pacjentów, u pacjentów z ekspresją PD-L1 <50% komórek nowotworu, pacjentów z ekspresją PD-L1 <25% komórek nowotworu i pacjentów z ekspresją PD-L1 <1% komórek nowotworu leczonych durwalumabem + chemioterapią SoC w porównaniu z samą chemioterapią SoC, zgodnie z lokalną praktyką kliniczną. • PFS i ORR u pacjentów leczonych terapią skojarzoną durwalumabem i tremelimumabem + chemioterapią SoC w porównaniu z monoterapią durwalumabem + chemioterapią SoC, z ekspresją PD-L1 <50% komórek nowotworowych, pacjentów z ekspresją PD-L1 <25% komórek nowotworowych, pacjentów z ekspresją PD-L1 <1% i u wszystkich pacjentów z zastosowaniem oceny BICR, zgodnie z RECIST 1.1 • OS u pacjentów leczonych terapią skojarzoną durwalumabem i tremelimumabem + chemioterapią SoC w porównaniu z monoterapią durwalumabem + chemioterapią SoC, z ekspresją PD-L1 <50% komórek nowotworowych, pacjentów z ekspresją PD-L1 <25% komórek nowotworowych, pacjentów z ekspresją PD-L1 <1% i u wszystkich pacjentów • PFS, OS, ORR, BoR, DoR, APF12 i PFS2 wśród pacjentów z wysokim ryzykiem obciążenia mutacjami nowotworowymi (ang. <i>tumor mutation burden</i> TMB) leczonych terapią skojarzoną durwalumabem i |

| Badanie | Metodyka | Populacja | Interwencja / Komparator | Punkty końcowe |
|---|---|---|--|--|
| | | | | <p>tremelimumabem + chemioterapią SoC w porównaniu z samą chemioterapią SoC</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS, OS, ORR, BoR, DoR, APF12 i PFS2 wśród pacjentów z wysokim ryzykiem obciążenia mutacjami nowotworowymi (ang. <i>tumor mutation burden</i> TMB) leczonych terapią skojarzoną durwalumabem i tremelimumabem + chemioterapią SoC w porównaniu z monoterapią durwalumabem + chemioterapią SoC. • Ocena objawów związanych z chorobą i jakością życia związaną ze zdrowiem (ang. <i>health related quality of life</i>, HRQoL) u pacjentów leczonych terapią skojarzoną durwalumabem i tremelimumabem + chemioterapią SoC, i monoterapią durwalumabem + chemioterapią SoC w porównaniu z samą chemioterapią SoC przy użyciu EORTC QLQC30 v3, QLQ-LC13 i oceny stanu sprawności. <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ocena profilu bezpieczeństwa i tolerancji terapii skojarzonej durwalumabem i tremelimumab + chemioterapią SoC i monoterapii durwalumabem + chemioterapią SoC w porównaniu z samą chemioterapią SoC wyrażone w: zdarzeniach niepożądanych, badaniach fizykalnych, wynikach badań laboratoryjnych i parametrach życiowych. |
| <p>Randomizowane trzyramienne MYSTIC <i>Garon 2021 Rizvi 2020</i> <u>Źródło finansowania:</u> AstraZeneca</p> | <p>– wieloośrodkowe; – metodą otwartej próby; – randomizowane; – okres obserwacji: data rozpoczęcia badania: 21.07.2015 r. data zakończenia badania: 29.12.2023 r.</p> | <p>Dorośli pacjenci z zaawansowanym lub przerzutowym NDRP bez aktywnych mutacji EGFR i fuzji ALK. <u>Liczba pacjentów:</u> 1118: – ramię T+D: 372; – ramię D: 374; – ramię SoC: 372. Wiek: – średnia: 63,7 lata (SD: 9,74). Płeć: – mężczyźni: 69,1%; – kobiety: 30,9%. Rasa: – biała: 67,5%; – żółta (Azjaci): 32,5%; – czarna: 0,9%.</p> | <p><u>Interwencja:</u> Ramię D: Durwalumab w dawce 20 mg/kg we wlewie dożylnym co 4 tygodnie do czasu progresji badanej choroby, chyba że spełniono określone kryteria przerwania leczenia. Ramię T+D: Durwalumab 20 mg/kg i tremelimumab 1 mg/kg we wlewie dożylnym w skojarzeniu do 4 dawek/cykli. Następnie leczenie durwalumabem w dawce 20 mg/kg co 4 tygodnie, począwszy od 16. tygodnia, aż do progresji badanej choroby, chyba że spełnione zostały określone kryteria przerwania leczenia. <u>Komparator (SoC):</u> Jedna z następujących kombinacji leczenia we wlewie dożylnym w dniu 1 każdego 21-dniowego cyklu przez 4 do 6 cykli lub do momentu progresji badanej choroby, chyba że spełniono określone kryteria przerwania leczenia: – paklitaksel 200 mg/m² i karboplatyna (AUC) 5/6 mg*min/mL;</p> | <p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • OS – zdefiniowany jako czas od daty randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, u pacjentów leczonych durwalumabem w porównaniu z chemioterapią SoC oraz durwalumabem i tremelimumabem w skojarzeniu w porównaniu z chemioterapią SoC, z ekspresją PD-L1 $\geq 25\%$ komórek nowotworu, od dnia 1 do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, ocenianego do daty odcięcia danych (maksymalnie około 3 lat). • PFS – zdefiniowany jako czas od daty randomizacji do daty obiektywnej progresji choroby lub zgonu (z jakiegokolwiek przyczyny w przypadku braku progresji) niezależnie od tego, czy uczestnik wycofał się z randomizowanej terapii lub otrzymał inną terapię przeciwnowotworową przed progresją, u pacjentów leczonych terapią durwalumabem i tremelimumabem w skojarzeniu w porównaniu z chemioterapią SoC, z ekspresją PD-L1 $\geq 25\%$ komórek nowotworu przy użyciu oceny BICR zgodnie z RECIST 1.1. <p><u>Drugorzędowe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • OS u pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 25\%$ komórek nowotworu leczonych durwalumabem + tremelimumabem w porównaniu z monoterapią durwalumabem, od dnia 1 do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, ocenianego do daty odcięcia danych (maksymalnie około 3 lat). • PFS u pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 25\%$ komórek nowotworu, leczonych monoterapią durwalumabem w porównaniu z chemioterapią SoC i durwalumabem + tremelimumabem w porównaniu z monoterapią |

| Badanie | Metodyka | Populacja | Interwencja / Komparator | Punkty końcowe |
|---------|----------|-----------|---|--|
| | | | <ul style="list-style-type: none"> – gemcytabina 1000/1250 mg/m² i cisplatyna 75/80 mg/m². Dodatkowa dawka gemcytabiny 1000/1250 mg/m² w 8. dniu każdego cyklu (tylko w przypadku guzów płaskonabłonkowych). – gemcytabina 1000/1250 mg/m² i karboplatyna AUC 5/6 mg*min/mL. Dodatkowa dawka gemcytabiny 1000/1250 mg/m² w 8. dniu każdego cyklu (tylko w przypadku guzów płaskonabłonkowych). – pemetreksed 500 mg/m² i cisplatyna 75 mg/m² (tylko w przypadku guzów niepłaskonabłonkowych; dozwolona dawka podtrzymująca pemetreksedu). – pemetreksed 500 mg/m² i karboplatyna AUC 5/6 mg*min/mL (tylko w przypadku guzów niepłaskonabłonkowych; dozwolona dawka podtrzymująca pemetreksedu). | <p>durwalaumabem, oceniane do daty odcięcia danych (maksymalnie około 3 lat).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana w stosunku do stanu wyjściowego w zakresie objawów związanych z chorobą ocenianych za pomocą kwestionariuszy jakości życia EORTC QLQ) na początku badania, a następnie co 4 tygodnie przez pierwsze 8 tygodni w stosunku do daty randomizacji, a następnie co 8 tygodni do drugiej progresji/śmierci, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej, oceniane do 12 miesięcy. • ORR – zdefiniowany jako odsetek uczestników z co najmniej 1 wizytą z odpowiedzią całkowitą (CR) lub częściową (PR); u pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 25\%$ komórek nowotworu. Oceniane do daty odcięcia danych (maksymalnie około 3 lat, według RECIST 1.1 przy użyciu ocen BICR). <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zdarzenia niepożądane, badania fizykalne, wyniki badań laboratoryjnych i ocena parametrów życiowych w ramionach terapii skojarzonej D+T i monoterapii D w porównaniu z SoC. |

T+D+SoC – durwalaumab + tremelimumab w skojarzeniu + chemioterapia (ang. *durvalumab + tremelimumab combination therapy + SoC chemotherapy*);

D+SoC – durwalaumab + chemioterapia (ang. *durvalumab + SoC chemotherapy*);

SoC –chemioterapia standardowa (ang. *SoC chemotherapy*).

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: EPAR Tremelimumab AstraZeneca https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tremelimumab-astrazeneca-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 07.06.2023 i 09.06.2023] oraz protokołu badania rejestracyjnego https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/16/NCT03164616/Prot_000.pdf [dostęp: 09.06.2023] i <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02453282?term=D419AC00001&draw=2&rank=1> [dostęp: 05.07.2023].

5.4 Kryteria populacji docelowej

Tabela 11. Kryteria populacji docelowej na podstawie badania rejestracyjnego i ChPL Tremelimumab AstraZeneca

| Badanie rejestracyjne | ChPL |
|---|--|
| Kryteria włączenia/ rozpoczęcia leczenia/ badania przy kwalifikacji | |
| Wiek ≥ 18 lat w momencie badania przesiewowego (w Japonii wiek ≥ 20 lat). | 4.1 Wskazania do stosowania: „Produkt leczniczy Tremelimumab AstraZeneca jest wskazany w leczeniu (...) dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuc (NDRP) (...)”. 4.2 Dawkowanie i sposób podawania: <u>Szczególne grupy pacjentów: Dzieci i młodzież</u> „Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Tremelimumab AstraZeneca u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.”. |
| Histologicznie lub cytologicznie udokumentowany NDRP w stadium IV niekwalifikującym się do leczenia chirurgicznego/radioterapii (zgodnie z wersją 8 podręcznika IASLC Staging Manual in Thoracic Oncology 2016). | 4.1 Wskazania do stosowania: „Produkt leczniczy Tremelimumab AstraZeneca z niedrobnokomórkowym rakiem płuc (NDRP) z przerzutami (...)”. |
| Brak guza aktywującego mutację EGFR (np. delecji eksonu 19 lub eksonu 21 L858R, eksonu 21 L861Q, eksonu 18 G719X lub mutacji eksonu 20 S768I) i fuzji ALK. Jeśli pacjent ma guza o histologii płaskonabłonkowej lub nowotwór z mutacją KRAS, wówczas badanie EGFR i ALK nie jest wymagane. | 4.1 Wskazania do stosowania: „Produkt leczniczy Tremelimumab AstraZeneca jest wskazany (...) u dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuc (NDRP) z przerzutami, przy jednoczesnym braku mutacji w genie warunkującym wrażliwość na leczenie z wykorzystaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR lub mutacji w genie ALK.” |
| Brak wcześniejszej chemioterapii lub innego leczenia systemowego dla przerzutowego NDRP. Pacjenci, którzy otrzymali wcześniej adiuwantową, neoadiuwantową lub ostateczną chemioradioterapię zawierającą platynę z powodu zaawansowanej choroby, pod warunkiem, że progresja wystąpiła >12 miesięcy od zakończenia ostatniej terapii. | 4.1 Wskazania do stosowania: „Produkt leczniczy Tremelimumab AstraZeneca jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuc (NDRP) z przerzutami (...)”. |
| Znany status PD-L1 guza potwierdzony przez laboratorium referencyjne przy użyciu testu immunohistochemicznego (ang. Immunohistochemistry, IHC) Ventana SP263. | Brak odniesienia w ChPL. |
| Ocena stanu sprawności 0 lub 1 WHO/ECOG. | Brak odniesienia w ChPL. |
| Oczekiwana długość życia ≥ 12 tygodni w momencie randomizacji (Dzień 1). | Brak odniesienia w ChPL. |
| Masa ciała >30 kg. | Brak odniesienia w ChPL. |
| Co najmniej 1 zmiana, która nie była wcześniej napromieniana i którą można dokładnie zmierzyć na początku badania jako wyjściową ≥ 10 mm w najdłuższej średnicy (z wyjątkiem węzłów chłonnych, które muszą mieć krótką oś ≥ 15 mm) za pomocą TK/MRI i która jest odpowiednia do dokładnego powtórzenia pomiarów zgodnie z wytycznymi RECIST 1.1. | Brak odniesienia w ChPL. |
| Brak wcześniejszej ekspozycji na terapię immunologiczną, w tym m.in. inne przeciwciała anty-CTLA-4, anty-PD-1, anty-PD-L1 i anty-PD-L2, z wyłączeniem terapeutycznych szczepionek przeciwnowotworowych. | 4.1 Wskazania do stosowania: „Produkt leczniczy Tremelimumab AstraZeneca jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuc (NDRP) z przerzutami (...)”. |
| Odpowiednia czynność narządów i szpiku, w tym następujące wyniki badań laboratoryjnych podczas wizyty kwalifikacyjnej: <ul style="list-style-type: none"> bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/L$; płytki krwi $\geq 100 \times 10^9/L$; hemoglobina (Hgb) >9 g/dl bez transfuzji na 4 tyg. przed badaniem przesiewowym i randomizacją; klirens kreatyniny ≥ 40 ml/min określony przez Cockcrofta-Gaulta (przy użyciu rzeczywistej masy ciała) lub 24-godzinnej zbiórki moczu (w przypadku pacjentów otrzymujących cisplatynę: klirens kreatyniny ≥ 50 ml/min zgodnie z metodą Cockcrofta-Gaulta (przy użyciu rzeczywistej masy ciała) lub 24-godzinnej zbiórki moczu); bilirubina całkowita $\leq 1,5$ x górna granica normy (GGN) (nie dotyczy pacjentów z potwierdzonym zespołem Gilberta, w porozumieniu z lekarzem); aminotransferaza alaninowa (AlAT) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT) $\leq 2,5$ x GGN (pacjenci z przerzutami do wątroby, AlAT i AspAT ≤ 5 x GGN). | 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: <u>Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym:</u> „(...)Należy monitorować pacjentów pod kątem nieprawidłowych wyników prób wątrobowych przed rozpoczęciem leczenia (...)”. <u>Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym:</u> „(...)Należy monitorować pacjentów pod kątem nieprawidłowych wyników badań czynności nerek przed rozpoczęciem leczenia (...)”. W ChPL nie uszczegółowiono bardziej kryteriów dotyczących wykonywanych badań diagnostycznych przed włączeniem do badania. |

| Badanie rejestracyjne | ChPL |
|--|--|
| <p>Potwierdzona menopauza lub ujemny wynik testu ciążyowego w moczu lub surowicy dla pacjentek przed menopauzą. Kobiety zostaną uznane za będące po menopauzie, jeśli nie miesiączkowały przez 12 miesięcy bez alternatywnej przyczyny medycznej. Obowiązują następujące wymagania dotyczące wieku:</p> <ul style="list-style-type: none"> Kobiety w wieku <50 lat uznaje się za będące po menopauzie, jeśli nie miesiączkowały przez ≥12 mies. po zaprzestaniu egzogenego leczenia hormonalnego i mają hormon luteinizujący i folikulotropowy w zakresie pomenopauzalnym lub zostały poddane sterylizacji chirurgicznej (obustronna ooforektomia lub histerektomia); Kobiety w wieku ≥50 lat uznaje się za będące po menopauzie, jeśli nie miesiączkowały przez ≥12 mies. po zaprzestaniu egzogenego leczenia hormonalnego, zostały poddane resekcji jajników wywołanej promieniowaniem z ostatnią miesiączką >1 rok temu, miały menopauzę wywołaną chemioterapią z ostatnią miesiączką >1 rok temu lub zostały poddane sterylizacji chirurgicznej (obustronna ooforektomia, obustronna salpingektomia lub histerektomia). | <p>4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację</p> <p><u>Kobiety w wieku rozrodczym, antykoncepcja:</u> „Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia tremelimumabem i przez co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki tremelimumabu.”</p> <p><u>Ciąża:</u> „(...)Nie zaleca się stosowania tremelimumabu w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia oraz przez co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki leku.”</p> <p><u>Karmienie piersią:</u> „(...)Ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych tremelimumabu u niemowląt karmionych piersią, kobietom karmiącym piersią nie zaleca się karmienia piersią w trakcie leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki.”</p> |
| Kryteria wykluczenia/ monitorowania leczenia | |
| <p>Mieszana histologia drobnokomórkowego i niedrobnokomórkowego raka płuca, rak sarkomatoidalny.</p> | <p>4.1 Wskazania do stosowania: „Produkt leczniczy Tremelimumab AstraZeneca jest wskazany w leczeniu (...) u dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuc (NDRP) (...)”.</p> |
| <p>Jakkolwiek jednoczesna chemioterapia, terapia badawczym produktem leczniczym, terapia biologiczna lub hormonalna w leczeniu nowotworowym. Dopuszczalne jest jednoczesne stosowanie terapii hormonalnej w stanach niezwiązanych z rakiem (np. hormonalna terapia zastępcza).</p> | <p>Brak odniesienia w ChPL.</p> |
| <p>Leczenie radiologiczne, z wyjątkiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> ostatecznej radioterapii, która była podawana co najmniej 12 miesięcy wcześniej, paliatywnego napromieniania mózgu, z powiązаныmi kryteriami stabilności lub braku objawów, paliatywne napromienianie bolesnych zmian kostnych (musi obejmować mniej niż 30% szpiku kostnego). | <p>Brak odniesienia w ChPL.</p> |
| <p>Poważny zabieg chirurgiczny (zgodnie z definicją Badacza) w ciągu 28 dni przed podaniem pierwszej dawki badawczego produktu leczniczego. Miejscowa operacja izolowanych zmian w celach paliatywnych jest dopuszczalna.</p> | <p>Brak odniesienia w ChPL.</p> |
| <p>Stan po allogenicznym przeszczepie narządu.</p> | <p>Brak odniesienia w ChPL.</p> |
| <p>Aktywne lub udokumentowane choroby autoimmunologiczne lub zapalne (w tym zapalenie jelit, np. zapalenie okrężnicy lub choroba Leśniowskiego-Crohna, zapalenie uchyłków (z wyjątkiem uchyłkowatości), toczeń rumieniowaty układowy, sarkoidoza lub zespół Wegenera (ziarniniakowość z zapaleniem naczyń, choroba Gravesa-Basedowa, reumatoidalne zapalenie stawów, zapalenie przełyku, zapalenie błony naczyniowej oka itp.).</p> <p>Wyjątki stanowią:</p> <ul style="list-style-type: none"> bielactwo lub łysienie plackowate; niedoczynność tarczycy (np. w następstwie zespołu Hashimoto) stabilnie leczone hormonalnie lub łuszczyca niewymagająca leczenia ogólnoustrojowego; przewlekłe choroby skóry niewymagające leczenia ogólnoustrojowego; brak aktywnej choroby w ciągu ostatnich 5 lat, po konsultacji z lekarzem prowadzącym badanie; celiakia kontrolowana wyłącznie dietą. | <p>4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p> <p><u>Zapalenie pęcherzyków płucnych o podłożu immunologicznym:</u> „ (...) Należy monitorować pacjentów pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia płuc. (...)”.</p> <p><u>Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym:</u> „ (...) Należy monitorować pacjentów pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia jelita grubego i (lub) biegunki i perforacji jelita (...)”.</p> <p><u>Niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy i zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym:</u> „ (...) Należy monitorować pacjentów pod kątem nieprawidłowych wyników badań czynności tarczycy przed leczeniem i okresowo w trakcie leczenia oraz zgodnie ze wskazaniami na podstawie oceny klinicznej. (...)”.</p> <p><u>Pacjenci wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych:</u> „Pacjenci byli wykluczani z udziału w badaniach klinicznych z następujących powodów: aktywna lub występująca w wywiadzie udokumentowana choroba autoimmunologiczna (...) W związku z brakiem danych należy zachować ostrożność podając tremelimumab (...) oraz starannie rozważyć indywidualnie dla każdego pacjenta potencjalne korzyści w stosunku do ryzyka.”</p> |
| <p>Niekontrolowane choroby współistniejące, w tym m. in. trwająca lub aktywna infekcja, objawowa zastoinowa niewydolność serca, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niestabilna dławica piersiowa, arytmia serca, choroba śródmiąższowa płuc, poważne przewlekłe schorzenia przewodu pokarmowego związane z biegunką lub choroby psychiczne/sytuacje społeczne, które</p> | <p>4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p> <p><u>Zapalenie pęcherzyków płucnych o podłożu immunologicznym:</u> „U pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią wystąpiło zapalenie pęcherzyków płucnych lub śródmiąższowa choroba płuc (...) Należy monitorować</p> |

| Badanie rejestracyjne | ChPL |
|--|--|
| ograniczałyby zgodność z wymogami badania, które znacznie zwiększają ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych lub zagrażają zdolności pacjenta do wyrażenia pisemnej świadomej zgody. | pacjentów pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia płuc. (...)”. <u>Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym:</u> „U pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią występowało zapalenie jelita grubego lub biegunka o podłożu immunologicznym (...) Należy monitorować pacjentów pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia jelita grubego i (lub) biegunki i perforacji jelita (...)”. <u>Pacjenci wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych:</u> „Pacjenci byli wykluczani z udziału w badaniach klinicznych z następujących powodów: (...) niekontrolowana choroba współistniejąca; (...) W związku z brakiem danych należy zachować ostrożność podając tremelimumab w tych populacjach pacjentów oraz starannie rozważyć indywidualnie dla każdego pacjenta potencjalne korzyści w stosunku do ryzyka.” |
| Przeciwwskazania medyczne do chemioterapii na bazie platyny. | Brak odniesienia w ChPL. |
| Historia innego pierwotnego nowotworu złośliwego z wyjątkiem: <ul style="list-style-type: none"> • nowotworu złośliwego leczonego z zamiarem wyleczenia i bez znanej aktywnej choroby ≥ 5 lat przed podaniem pierwszej dawki badanego produktu leczniczego i niskiego potencjalnego ryzyka nawrotu choroby; • odpowiednio leczonego nieczerniakowego rak skóry lub złośliwej plamy soczewicowatej bez oznak choroby; • odpowiednio leczonego raka <i>in situ</i> bez oznak choroby (np. rak szyjki macicy <i>in situ</i>). | Brak odniesienia w ChPL. |
| Karcynomatoza opon mózgowych w wywiadzie. | Brak odniesienia w ChPL. |
| Ucisk rdzenia kręgowego. | Brak odniesienia w ChPL. |
| Przerzuty do mózgu. Pacjenci z podejrzeniem przerzutów do mózgu podczas badań przesiewowych powinni mieć wykonane MRI lub TK mózgu ze wzmocnieniem kontrastowym przed przystąpieniem do badania. W przypadku wykrycia przerzutów do mózgu pacjenci muszą być leczeni przed randomizacją. Randomizacja jest dozwolona tylko wtedy, gdy pacjenci z przerzutami do mózgu: <ul style="list-style-type: none"> • mają potwierdzony stan stabilny 4 tygodnie po interwencji za pomocą obrazowania; • u których stwierdza się powrót do stanu wyjściowego pod względem neurologicznym; • zakończyli stosowanie steroidów co najmniej 5 dni przed randomizacją. | 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania <u>Pacjenci wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych:</u> „Pacjenci byli wykluczani z udziału w badaniach klinicznych z następujących powodów: aktywne i (lub) nieleczone przerzuty do mózgu; (...) W związku z brakiem danych należy zachować ostrożność podając tremelimumab w tych populacjach pacjentów oraz starannie rozważyć indywidualnie dla każdego pacjenta potencjalne korzyści w stosunku do ryzyka.” |
| Aktywny pierwotny niedobór odporności w wywiadzie. | Brak odniesienia w ChPL. |
| Aktywne zakażenie, w tym gruźlica, wirusowe zapalenie wątroby typu B (znany dodatni wynik antygenu powierzchniowego HBV (HBsAg)), wirusowe zapalenie wątroby typu C lub ludzki wirus niedoboru odporności (dodatnie przeciwciała HIV1/2). Pacjenci z przebyłym lub ustępującym zakażeniem HBV (zdefiniowanym jako obecność przeciwciał anti-HBc i brak HBsAg) kwalifikują się do leczenia. Pacjenci z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C (HCV) kwalifikują się tylko wtedy, gdy reakcja łańcuchowa polimerazy jest ujemna dla HCV RNA. | 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania <u>Pacjenci wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych:</u> „Pacjenci byli wykluczani z udziału w badaniach klinicznych z następujących powodów: (...) aktywna gruźlica lub wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C lub zakażenie wirusem HIV (...) podając tremelimumab w tych populacjach pacjentów oraz starannie rozważyć indywidualnie dla każdego pacjenta potencjalne korzyści w stosunku do ryzyka.” |
| Stosowanie leków immunosupresyjnych w ciągu 14 dni przed podaniem pierwszej dawki durwalumabu lub tremelimumabu. Wyjątki stanowią: <ul style="list-style-type: none"> • donosowe, wziewne, miejscowe steroidy lub miejscowe zastrzyki steroidowe (np. zastrzyk dostawowy) • ogólnoustrojowe kortykosteroidy w dawkach fizjologicznych nieprzekraczających 10 mg/dobę (prednizon lub jego odpowiednik); • steroidy jako prewencja reakcji nadwrażliwości (np. premedykacja przed TK, premedykacja przed chemioterapią cytotoksyczną). | 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania <u>Pacjenci wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych:</u> „Pacjenci byli wykluczani z udziału w badaniach klinicznych z następujących powodów: (...) podanie leków immunosupresyjnych o działaniu ogólnoustrojowym w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia tremelimumabem lub durwalumabem, z wyjątkiem fizjologicznych dawek kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym (<10 mg/dobę prednizonu lub odpowiednika); (...) W związku z brakiem danych należy zachować ostrożność podając tremelimumab w tych populacjach pacjentów oraz starannie rozważyć indywidualnie dla każdego pacjenta potencjalne korzyści w stosunku do ryzyka.” 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji: „Nie zaleca się stosowania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym lub leków immunosupresyjnych przed rozpoczęciem podawania tremelimumabu, z wyjątkiem |

| Badanie rejestracyjne | ChPL |
|---|---|
| | fizjologicznych dawek kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym (≤ 10 mg/dobę prednizonu lub odpowiednika), z powodu ich potencjalnego wpływu na działanie farmakodynamiczne i skuteczność tremelimumabu. Jednak można stosować kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym lub inne leki immunosupresyjne po rozpoczęciu podawania tremelimumabu, aby leczyć działania niepożądane o podłożu immunologicznym”. |
| Otrzymanie żywej, atenuowanej szczepionki w ciągu 30 dni przed pierwszą dawką badanego produktu leczniczego. Pacjenci włączeni do badania, nie powinni otrzymywać żywej szczepionki w trakcie badania i dodo 30 dni po podaniu ostatniej dawki leku. | 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania <u>Pacjenci wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych:</u> „Pacjenci byli wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych z następujących powodów: (...) pacjenci, którzy otrzymali żywe atenuowane szczepionki w ciągu 30 dni przed lub po rozpoczęciu leczenia tremelimumabem lub durwalumabu. W związku z brakiem danych należy zachować ostrożność podając tremelimumab w tych populacjach pacjentów oraz starannie rozważyć indywidualnie dla każdego pacjenta potencjalne korzyści w stosunku do ryzyka.”. |
| Pacjentki w ciąży/karmiące piersią lub pacjenci płci męskiej i żeńskiej w wieku rozrodczym, którzy nie chcą stosować skutecznej kontroli urodzeń w okresie od badania przesiewowego do 90 dni po podaniu ostatniej dawki monoterapii durwalumabem lub 180 dni po ostatniej dawce terapii skojarzonej durwalumabem i tremelimumabem. | 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację <u>Kobiety w wieku rozrodczym, antykoncepcja:</u> „Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia tremelimumabem i przez co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki tremelimumabu.”. <u>Ciąża:</u> „(...)Nie zaleca się stosowania tremelimumabu w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia oraz przez co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki leku.”. <u>Karmienie piersią:</u> „(...)Ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych tremelimumabu u niemowląt karmionych piersią, kobietom karmiącym piersią nie zaleca się karmienia piersią w trakcie leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki.”. |
| Alergia lub nadwrażliwość na którykolwiek z badanych leków lub którąkolwiek z substancji pomocniczych. | 4.3 Przeciwwskazania „Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (...)” |
| Wcześniejsza randomizacja lub leczenie w poprzednim badaniu klinicznym durwalumabem i/lub tremelimumabem, niezależnie od przypisania do ramienia leczenia. | Brak odniesienia w ChPL. |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: protokołu badania rejestracyjnego https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/16/NCT03164616/Prot_000.pdf [dostęp: 12.06.2023] oraz ChPL Tremelimumab AstraZeneca https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tremelimumab-astrazeneca-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 12.06.2023].

Podsumowanie:

Kryteria włączenia oraz wykluczenia w badaniu rejestracyjnym są szerzej opisane niż w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Te kryteria, które zostały uwzględnione w ChPL pokrywają się z kryteriami wymienionymi w badaniu rejestracyjnym. Charakterystyka Produktu Leczniczego nie odnosi się jednak do niektórych kryteriów włączenia i wykluczenia zastosowanych w badaniu POSEIDON. W kryteriach włączenia do badania przedstawione zostały warunki, tj.: znany status PD-L1 guza, oczekiwana długość życia ≥ 12 tygodni oraz masa ciała > 30 kg. Kryteria wykluczenia, które nie zostały uwzględnione w ChPL, to: przeciwwskazanie do chemioterapii na bazie platyny, stan po allogenicznym przeszczepie narządu, karcynomatoza opon mózgowych w wywiadzie, ucisk na rdzeń kręgowy czy pierwotny niedobór odporności.

5.5 Ocena jakości badań

5.5.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE

Wiarygodność głównego badania rejestracyjnego oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of bias Tool 2.0 w przypadku badań RCT.

Badanie MYSTIC stanowi jedynie informację wspierającą dla głównego badania rejestracyjnego produktu leczniczego Tremelimumab AstraZeneca, odstąpiono więc od przeprowadzania dla niego oceny jakości. Poniżej przedstawiono ocenę jakości badań uwzględnionych w przeglądzie (głównego badania rejestracyjnego POSEIDON).

Tabela 12. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2

| Oceniana domena | Ryzyko oceniono jako: |
|--|-----------------------|
| Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji | niskie |
| Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji) | niskie |
| Brakujące dane o wynikach | niskie |
| Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego | niskie |
| Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku | niskie |
| Ogólne ryzyko błędu | niskie |

Wnioski:

Badanie POSEIDON oceniono w oparciu o 5 domen, przy czym w każdej z nich przypisano niskie ryzyko błędu. Zgodnie z metodyką oceny narzędzia RoB 2.0 ogólne ryzyko błędu systematycznego oceniono na **niskie**.

5.5.2. Opis komparatora

Główne badanie rejestracyjne NCT03164616 (POSEIDON)

W badaniu rejestracyjnym POSEIDON zastosowano komparator w postaci chemioterapii SoC (ang. *standard of care*) przypisanej przez badacza. Wybrane dwulekowe schematy chemioterapii zostały wstępnie określone podczas randomizacji przed pierwszym podaniem leczenia w badaniu, a późniejsze zmiany nie były dozwolone. Dopuszczalnym było jedynie dokonanie zamiany między cisplatyną i karboplatyną.

W badaniu wykorzystano następujące warianty lekowe w zależności od typu histologicznego nowotworu:

- nab-paklitaksel + karboplatyna;
- gemcytabina + cisplatyna;
- gemcytabina + karboplatyna;
- pemetreksed + karboplatyna;
- pemetreksed + cisplatyna.

Komparator jest refundowany w Polsce we wskazaniu: C34 Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca, z wyjątkiem kompleksu paklitakselu z albuminami (nab-paklitaksel), który podlega refundacji w innym wskazaniu (w programie lekowym: B.85. Leczenie pacjentów z gruczolakorakiem trzustki).

Badanie NCT 02453282 (MYSTIC):

W badaniu MYSTIC zastosowano komparator w postaci chemioterapii SoC (ang. *standard of care*) przypisanej przez badacza. W badaniu wykorzystano następujące warianty lekowe w zależności od typu histologicznego nowotworu:

- paklitaksel + karboplatyna;
- gemcytabina + cisplatyna;
- gemcytabina + karboplatyna;
- pemetreksed + cisplatyna;
- pemetreksed + karboplatyna.

Komparator jest refundowany w Polsce we wskazaniu: C34 Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca.

Aktualnie rekomendowane opcje terapeutyczne w wytycznych praktyki klinicznej, tj. PTOK, ESMO, ASCO i NCCN to: monoterapia z wykorzystaniem pembrolizumabu, atezolizumabu lub cemiplimabu, a także terapie skojarzone oparte na chemioterapii (pochodne platyny, paklitaksel, pemetreksed) oraz immunoterapii (pembrolizumab, atezolizumab, cemiplimab, bewacyzumab, niwolumab, ipilimumab).

W ocenie analityków Agencji komparator, który został wybrany przez badaczy, zarówno w głównym badaniu rejestracyjnym POSEIDON, jak i w badaniu MYSTIC, tj. chemioterapia jest niezgodny z zalecanym postępowaniem, zidentyfikowanym w wyniku przeglądu wytycznych praktyki klinicznej.

5.5.3. Opis punktów końcowych

Główne badanie rejestracyjne NCT03164616 (POSEIDON)

Punkty końcowe dotyczące:

- Śmiertelności:
 - Przeżycie całkowite (OS) wśród pacjentów ramienia T+D+SoC w porównaniu z pacjentami w ramieniu SoC – kluczowy drugorzędowy punkt końcowy;
 - Przeżycie całkowite (OS) u pacjentów leczonych terapią skojarzoną T+D+SoC w porównaniu z SoC, z ekspresją PD-L1 <50% komórek nowotworu, PD-L1 <25% komórek nowotworu i PD-L1 <1% komórek nowotworu;
 - Przeżycie całkowite (OS) u pacjentów leczonych terapią skojarzoną T+D+SoC w porównaniu z D+SoC, z ekspresją PD-L1 <50% komórek nowotworu, PD-L1 <25% komórek nowotworu i PD-L1 <1% komórek nowotworu;
 - Przeżycie całkowite (OS) u pacjentów leczonych terapią skojarzoną T+D+SoC w porównaniu z SoC z wysokim obciążeniem mutacjami nowotworowymi;
 - Przeżycie całkowite (OS) u pacjentów leczonych terapią skojarzoną T+D+SoC w porównaniu z D+SoC, z wysokim obciążeniem mutacjami nowotworowymi;
 - Przeżycie całkowite (OS) wśród pacjentów ramienia D+SoC w porównaniu z pacjentami w ramieniu SoC – pierwszorzędowy punkt końcowy;
 - Przeżycie całkowite (OS) u pacjentów leczonych monoterapią D+SoC w porównaniu z SoC, z ekspresją PD-L1 <50% komórek nowotworu, PD-L1 <25% komórek nowotworu i PD-L1 <1% komórek nowotworu;
- Jakości życia:
 - Ocena objawów związanych z chorobą i jakością życia związaną ze zdrowiem (ang. *health related quality of life*, HRQoL) u pacjentów leczonych terapią skojarzoną T+D+SoC i D+SoC w porównaniu z SoC przy użyciu EORTC QLQC30 v3, QLQ-LC13 i oceny stanu sprawności.
- Wyleczenia: Brak punktów końcowych związanych z wyleczeniem; całkowita odpowiedź (CR) stanowiła składową wskaźnika odpowiedzi obiektywnych (ORR).
- Inne (zastępcze punkty końcowe) – wybrane:
 - Przeżycie wolne od progresji (PFS) wśród pacjentów ramienia T+D+SoC w porównaniu z pacjentami w ramieniu SoC przy wykorzystaniu oceny BICR zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. – kluczowy drugorzędowy punkt końcowy;
 - Przeżycie wolne od progresji (PFS) wśród pacjentów ramienia D+SoC w porównaniu z pacjentami w ramieniu SoC przy wykorzystaniu oceny BICR (ang. *Blinded Independent Central Review*) zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. – pierwszorzędowy punkt końcowy;
 - Wskaźnik odpowiedzi obiektywnych (ORR);
 - Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR);
 - Najlepsza obiektywna odpowiedź (BOR).
- Bezpieczeństwa:
 - Zdarzenia niepożądane, badania fizykalne, wyniki badań laboratoryjnych i ocena parametrów życiowych w ramionach terapii skojarzonej D+T+SoC i D+SoC w porównaniu z SoC.

Badanie NCT 02453282 (MYSTIC):

- Śmiertelności:
 - OS – zdefiniowany jako czas od daty randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, u pacjentów leczonych durwalumabem w porównaniu z chemioterapią SoC oraz durwalumabem i tremelimumabem w skojarzeniu w porównaniu z chemioterapią SoC, z ekspresją PD-L1 \geq 25% komórek nowotworu, od dnia 1 do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, ocenianego do daty odcięcia danych (maksymalnie około 3 lat).
 - OS u pacjentów z ekspresją PD-L1 \geq 25% komórek nowotworu leczonych durwalumabem + tremelimumabem w porównaniu z monoterapią durwalumabem, od dnia 1 do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, ocenianego do daty odcięcia danych (maksymalnie około 3 lat).

- Jakości życia:
 - Zmiana w stosunku do stanu wyjściowego w zakresie objawów związanych z chorobą ocenianych za pomocą kwestionariuszy jakości życia EORTC QLQ) na początku badania, a następnie co 4 tygodnie przez pierwsze 8 tygodni w stosunku do daty randomizacji, a następnie co 8 tygodni do drugiej progresji/śmierci, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej, oceniane do 12 miesięcy.
- Wyleczenia: Brak punktów końcowych związanych z wyleczeniem; całkowita odpowiedź (CR) stanowiła składową wskaźnika odpowiedzi obiektywnych (ORR).
- Inne (zastępcze punkty końcowe) – wybrane:
 - PFS – zdefiniowany jako czas od daty randomizacji do daty obiektywnej progresji choroby lub zgonu (z jakiegokolwiek przyczyny w przypadku braku progresji) niezależnie od tego, czy uczestnik wycofał się z randomizowanej terapii lub otrzymał inną terapię przeciwnowotworową przed progresją, u pacjentów leczonych terapią durwalumabem i tremelimumabem w skojarzeniu w porównaniu z chemioterapią SoC, z ekspresją PD-L1 $\geq 25\%$ komórek nowotworu przy użyciu oceny BICR zgodnie z RECIST 1.1.
 - PFS u pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 25\%$ komórek nowotworu, leczonych monoterapią durwalumabem w porównaniu z chemioterapią SoC i durwalumabem + tremelimumabem w porównaniu z monoterapią durwalumabem, oceniane do daty odcięcia danych (maksymalnie około 3 lat).
- Bezpieczeństwa:
 - Zdarzenia niepożądane, badania fizykalne, wyniki badań laboratoryjnych i ocena parametrów życiowych w ramionach terapii skojarzonej D+T i monoterapii D w porównaniu z SoC.

5.5.4. Ocena innych elementów jakości badania

Nie dotyczy.

5.5.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

- Badanie przeprowadzono metodą otwartej próby, co mogło potencjalnie zwiększyć ryzyko stronniczości w raportowaniu wyników, które są subiektywne w ocenie i interpretacji.
- Dobór komparatora innego (chemioterapia), niż postępowanie zalecane w wytycznych praktyki klinicznej (immunoterapia lub immunochemioterapia).
- Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczył interwencji, która nie uwzględniała tremelimumabu.
- Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS) były drugorzędowymi punktami końcowymi (wśród pacjentów przyjmujących tremelimumab).
- Populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistych.

5.5.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

- Krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.

5.6 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Badanie MYSTIC stanowi jedynie informację wspierającą dla głównego badania rejestracyjnego produktu leczniczego Tremelimumab AstraZeneca, odstąpiono więc od przeprowadzania dla niego oceny jakości. Jakość głównego badania rejestracyjnego oceniono za pomocą narzędzia Cochrane RoB2 dla badań randomizowanych. Badanie POSEIDON oceniono w oparciu o 5 domen. Zgodnie z metodyką oceny narzędzia RoB 2.0 ogólne ryzyko błędów systematycznego oceniono jako niskie.

Głównym ograniczeniem wpływającym na jakość materiału dowodowego stanowił dobór w badaniu rejestracyjnym komparatora innego niż zalecany przez wytyczne praktyki klinicznej. W badaniu POSEIDON zastosowano komparator w postaci chemioterapii SoC (ang. *standard of care*) przypisanej przez badacza. Natomiast opcje terapeutyczne wskazywane przez wytyczne praktyki klinicznej, tj. PTOK, ESMO, ASCO i NCCN to: monoterapia z wykorzystaniem pembrolizumabu, atezolizumabu lub cemiplimabu, a także terapie skojarzone

oparte na chemioterapii (pochodne platyny, paklitaksel, pemetreksed) oraz immunoterapii (pembrolizumab, atezolizumab, cemiplimab, bewacyzumab, niwolumab, ipilimumab).

Ponadto pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczył interwencji, która nie uwzględniała tremelimumabu. Przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji wśród pacjentów przyjmujących tremelimumab były drugorzędowymi punktami końcowymi.

Powyższe ograniczenia mogą znacząco wpływać na wyniki uzyskane w głównym badaniu rejestracyjnym, a co za tym idzie na jego ogólny poziom wiarygodności.

6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

6.1 Ocena skuteczności klinicznej

Główne badanie rejestracyjne POSEIDON (NCT03164616)

W rozdziale przedstawiono najważniejsze wyniki skuteczności dla najistotniejszych punktów końcowych, zdefiniowanych w badaniu POSEIDON (NCT03164616).

Analiza przeżycia

Wyniki związane z przeżyciem całkowitym – OS (D+SoC vs SoC) w badaniu POSEIDON nie osiągnęły istotności statystycznej ($p=0,07581$). Jednakże wynik dotyczący kluczowego drugorzędowego punktu końcowego, tj. przeżycia całkowitego (OS) wśród pacjentów ramienia T+D+SoC w porównaniu z pacjentami w ramieniu SoC, osiągnął istotność statystyczną ($p=0,00304$). HR w ramieniu T+D+SoC w porównaniu do SoC wyniósł 0,77 (95% CI: 0,650; 0,916). HR <1 wskazuje na przewagę terapii skojarzonej T+D+SoC, jako związanej z dłuższym OS niż w przypadku samodzielnej chemioterapii (SoC). Przedstawiono również wynik porównania ramion T+D+SoC vs. D+SoC. HR był równy 0,92, jednakże różnice między obydwiema interwencjami nie wykazały istotności statystycznej ($p=0,373$). W związku z tym w badaniu rejestracyjnym nie udowodniono, iż dodanie tremelimumabu do leczenia przy wykorzystaniu durwalumabu i chemioterapii wpływa na zwiększenie OS.

Mediana OS w ramieniu T+D+SoC była równa 14 miesięcy, w ramieniu D+SoC 13,1 miesiąca, a w ramieniu chemioterapii (SoC) 11,7 miesiąca.

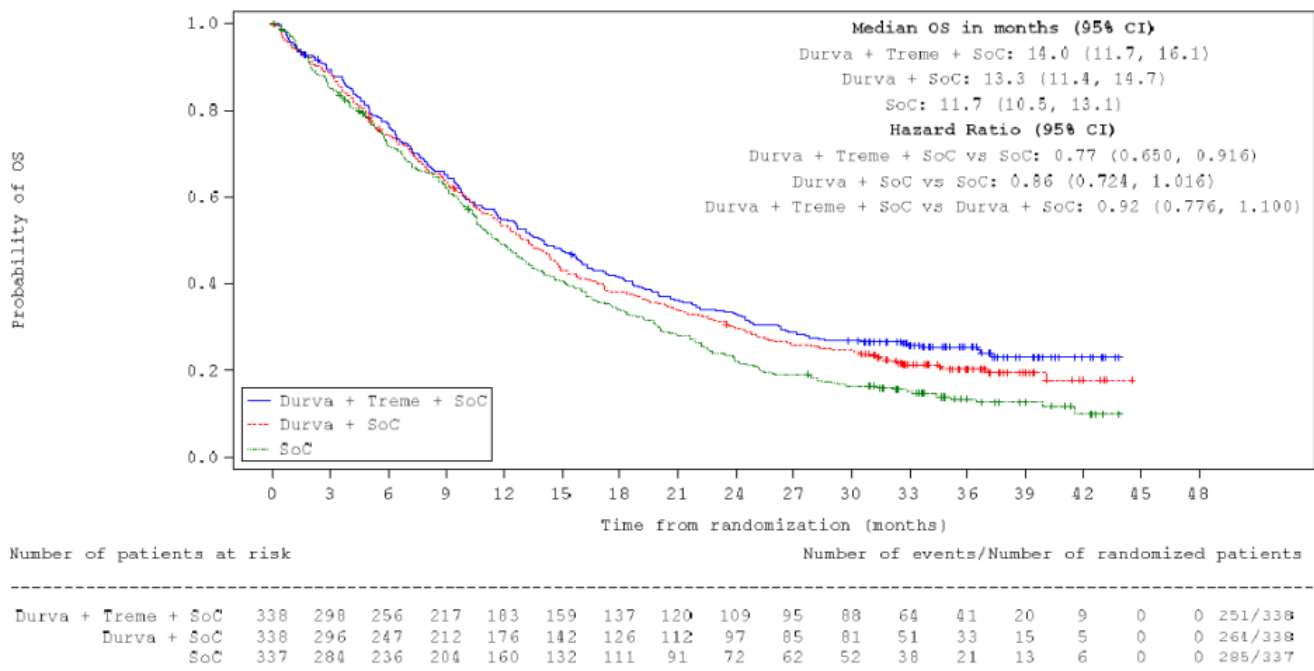
Prawdopodobieństwo przeżycia w grupie osób leczonych tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią wynosiło w 12., 18., 24. oraz 36. miesiącu odpowiednio: 54,8%, 41,3%, 32,9% oraz 25,3%. W ramieniu D+SoC prawdopodobieństwo przeżycia w kolejnych miesiącach (12., 18., 24. i 36.) było równe: 53,2%, 38,1%, 29,6% i 20,3%, a w ramieniu komparatora SoC: 49,1%, 34,1%, 22,1% oraz 13,3%.

Szczegółowe dane dotyczące przeżycia całkowitego we wszystkich grupach pacjentów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Wyniki OS w badaniu POSEIDON (data odcięcia: 12.03.2021)

| | T+D+SoC (N=338) | D+SoC (N=338) | SoC (N=337) |
|--|----------------------------|--------------------------|------------------------|
| HR (95%CI) (T+D+SoC vs. SoC; D+SoC vs. SoC) | 0,77 (0,650; 0,916) | 0,86 (0,724; 1,016) | – |
| Wartość p | 0,00304 | 0,07581 | – |
| Mediana OS (95% CI) [miesiące] | 14,0 (11,7; 16,1) | 13,1 (11,4; 14,7) | 11,7 (10,5; 13,1) |
| Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (OS) w 12. miesiącu (95% CI) [%] | 54,8 (49,3; 60,0) | 53,2 (47,7; 58,4) | 49,1 (43,6; 54,4) |
| Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (OS) w 18. miesiącu (95% CI) [%] | 41,3 (36,0; 46,5) | 38,1 (32,9; 49,3) | 34,1 (29,0; 39,2) |
| Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (OS) w 24. miesiącu (95% CI) [%] | 32,9 (27,9; 37,9) | 29,6 (24,8; 34,6) | 22,1 (17,8; 26,8) |
| Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (OS) w 36. miesiącu (95% CI) [%] | 25,3 (20,8; 30,2) | 20,3 (16,1; 25,0) | 13,3 (9,8; 17,4) |

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: EPAR Tremelimumab AstraZeneca https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tremelimumab-astrazeneca-epar-public-assessment-report_en.pdf s. 98 [dostęp: 13.06.2023].



Rysunek 2. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS, populacja ITT (data odcięcia: 12.03.2021)

Źródło: EPAR Tremelimumab AstraZeneca

Analiza jakości życia

Do oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL) wykorzystano kwestionariusz EORTC QLQ-C30 v3. W globalnej ocenie stanu zdrowia/HRQoL do analizy włączono tylko pacjentów z wyjściowymi wynikami ≥ 10 i ≤ 90 : w ramieniu T+D+SoC – 325 osób, D+SoC – 326 osób i SoC – 321 osób.

Wśród pacjentów leczonych tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem ogólny stan zdrowia/HRQoL został oceniony na 8,3 (95%CI: 6,4;10,2), pacjentów leczonych durwalumabem i chemioterapią 7,8 (95%CI: 6,5; 9,5), a samą chemioterapią 5,6 (95%CI: 4,4; 7,5). Zaprezentowane wyniki wskazują, że HRQoL został najlepiej oceniony w ramieniu T+D+SoC.

Czas do pogorszenia (ang. *Time to Deterioration*, TTD) zdefiniowano jako czas od randomizacji do daty pierwszego klinicznie znaczącego pogorszenia, które zostało potwierdzone podczas kolejnej wizyty lub zgonu (z dowolnej przyczyny) w przypadku braku klinicznie znaczącego pogorszenia. Mediana TTD w populacji przyjmującej leczenie skojarzone tremelimumabem i durwalumabem z chemioterapią wyniosła 8,3 miesiąca (95%CI: 6,4; 10,2), a w populacji pacjentów leczonych durwalumabem i chemioterapią 7,8 miesiąca (95%CI: 6,5; 9,5). W ramieniu komparatora, tj. chemioterapii mediana TTD była najkrótsza i wyniosła 5,6 miesiąca (95%CI: 4,4; 7,5).

Analiza zastępczych punktów końcowych

Przeżycie wolne od progresji oszacowane przez BICR

Mediana czasu trwania obserwacji PFS u wszystkich pacjentów wyniosła 5,39 miesiąca w ramieniu T+D+SoC, 4,86 miesiąca w ramieniu D+SoC i 4,63 miesiąca w ramieniu SoC.

Wartości HR związane z PFS zarówno w ramieniu tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią (T+D+SoC), jak i w ramieniu durwalumabu i chemioterapii (D+SoC) osiągnęły istotność statystyczną dla porównania z SoC. HR w grupie pacjentów leczonych T+D+SoC wyniósł 0,72 (95% CI: 0,600; 0,860), a w grupie leczonych D+SoC 0,74 (95% CI: 0,620; 0,885). Wyniki wskazują, iż zastosowanie leczenia skojarzonego tremelimumabem i durwalumabem wraz z chemioterapią oraz durwalumabu wraz z chemioterapią wpływają na dłuższy czas wolny od progresji w porównaniu z leczeniem wyłącznie chemioterapią (SoC). Należy zwrócić jednak uwagę, że różnice pomiędzy ramionami interwencji były niewielkie (0,72 i 0,74) oraz lepszy wynik został osiągnięty w ramieniu D+SoC. Dodatkowo przedstawiono wynik porównania ramion T+D+SoC vs. D+SoC w zakresie PFS. HR był równy 0,97, jednakże różnice między obydwoma interwencjami nie wykazały istotności

statystycznej ($p=0,792$). W związku z tym w badaniu rejestracyjnym nie udowodniono, iż dodanie tremelimumabu do leczenia przy wykorzystaniu durwalumabu i chemioterapii wpływa na wydłużenie PFS.

Mediana PFS w ramieniu T+D+SoC była równa 6,2 miesiąca, w ramieniu D+SoC 5,5 miesiąca, a ramieniu chemioterapii (SoC) 4,8 miesiąca.

Liczba pacjentów wolnych od progresji otrzymujących leczenie: T+D+SoC, D+SoC i SoC była równa odpowiednio: 83, 72 oraz 43 osoby (data odcięcia danych: 24.07.2019 r.).

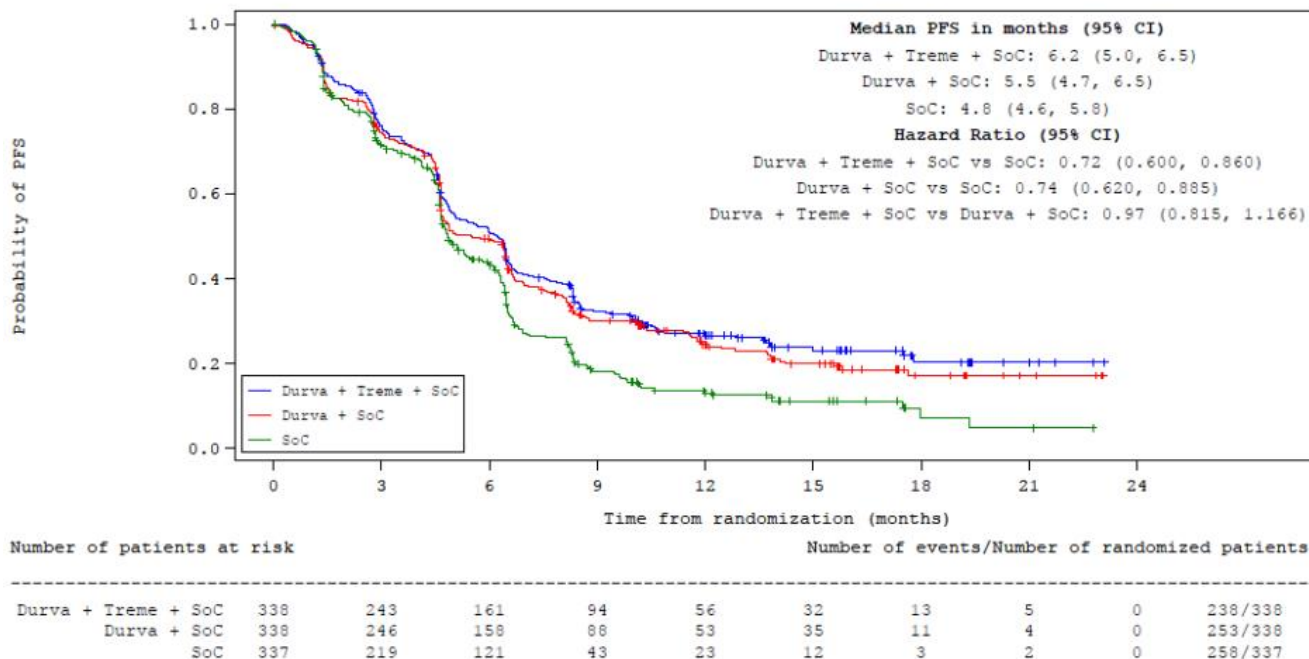
Odsetek ocenianych pacjentów w ramionach T+D+SoC, D+SoC i SoC wynosiła odpowiednio: 29,6%, 25,1% i 23,4%. Cenzurowaniu podlegali pacjenci, u których nie wystąpiła progresja lub wystąpił zgon w czasie od ostatniej możliwej oceny zgodnie RECIST 1.1.

Szczegółowe dane dotyczące osiągniętego w badaniu rejestracyjnym przeżycia wolnego od progresji (oszacowanego przez BICR) przedstawia Tabela 14.

Tabela 14. Wyniki PFS w badaniu POSEIDON – oszacowanie BICR (data odcięcia: 24.07.2019)

| | T+D+SoC (N=338) | D+SoC (N=338) | SoC (N=337) |
|--|----------------------------|--------------------------|------------------------|
| HR (95%CI) (T+D_SoC vs. SoC; D+SoC vs. SoC) | 0,72 (0,600; 0,860) | 0,74 0,620; 0,885) | – |
| Wartość p | 0,00031 | 0,00093 | – |
| Mediana PFS (95% CI) [miesiące] | 6,2 (5,0; 6,5) | 5,5 (4,7; 6,5) | 4,8 (4,6, 5,8) |
| Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji (PFS) w 12. miesiącu (95% CI) [%] | 26,6 (21,7; 31,7) | 24,4 (19,7; 29,5) | 13,1 (9,3; 17,6) |
| Pacjenci wolni od progresji n (%) | 83 (24,6) | 72 (21,3) | 43 (12,8) |
| Pacjenci oceniani n (%) | 100 (29,6) | 85 (25,1) | 79 (23,4) |

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: EPAR Tremelimumab AstraZeneca s. 99 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tremelimumab-astrazeneca-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 13.06.2023].



Rysunek 3. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS oszacowana przez BICR, populacja ITT, (data odcięcia: 12.03.2021)

Źródło: EPAR Tremelimumab AstraZeneca s.100.

Wskaźnik odpowiedzi obiektywnych i czas trwania odpowiedzi na leczenie

Tabela 15. Wyniki potwierdzonych odpowiedzi (ORR, DoR) w badaniu POSEIDON – oszacowanie BICR (data odcięcia: 24.07.2019)

| | T+D+SoC (N=332) | SoC (N=337) |
|---|------------------------------|-------------------|
| ORR n (%) | 130 (38,8) | 81 (24,4) |
| OR (95%CI) | 2,00 (1,428; 2,807) | |
| Wartość p | <0,001 | |
| CR n (%) | 2 (0,6) | 0 (0,0) |
| PR n (%) | 128 (38,2) | 81 (24,4) |
| Mediana DoR (25., 75. percentyl) [miesiące] | 9,5 (5,0; nie osiągnięto) | 5,1 (3,7; 7,5) |
| Odsetek osób pozostających w odpowiedzi na leczenie w 6 miesiącu [%] | 67,0 | 40,4 |
| Odsetek osób pozostających w odpowiedzi na leczenie w 12 miesiącu [%] | 49,7 | 21,4 |
| Odsetek osób pozostających w odpowiedzi na leczenie w 18 miesiącu [%] | 40,7 | nie osiągnięto |

OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*).

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: EPAR Tremelimumab AstraZeneca s.103 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tremelimumab-astrazeneca-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 13.06.2023]

W badaniu POSEIDON wskaźnik odpowiedzi obiektywnych (ORR) w ramieniu interwencji wyniósł 38,8%, w ramieniu komparatora 24,4%. Wynik OR osiągnął istotność statystyczną i wyniósł 2,00 (95%CI: 1,428; 2,807) co przemawia na korzyść T+ D+SoC w porównaniu do samej chemioterapii SoC. Całkowita odpowiedź na leczenie została potwierdzona u 2 pacjentów stosujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią. W ramieniu chemioterapii nie odnotowano odpowiedzi całkowitej. Odsetek odpowiedzi częściowych wyniósł odpowiednio 38,2% oraz 24,4% w ramieniu interwencji oraz komparatora. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) wyniosła 9,5 miesiąca wśród pacjentów przyjmujących tremelimumab oraz 5,2 miesiąca wśród pacjentów leczonych wyłącznie chemioterapią.

Badanie wspomagające NCT02453282 (MYSTIC)

W rozdziale przedstawiono najważniejsze wyniki skuteczności dla najistotniejszych punktów końcowych, zdefiniowanych w badaniu MYSTIC (NCT02453282).

Analiza przeżycia

Różnice w wynikach dotyczących przeżycia po leczeniu durwalumabem i durwalumabem z tremelimumabem w skojarzeniu, w porównaniu z chemioterapią nie wykazały istotności statystycznej. HR w ramieniu D+T w porównaniu do SoC wyniósł 0,85 (98,77% CI: 0,611; 1,173, p=0,202). HR w ramieniu D w porównaniu do SoC wyniósł 0,76 (97,54%CI: 0,564; 1,019; p=0,036).

Mediana OS w ramieniu D+T była równa 11,9 miesiąca, a ramieniu chemioterapii (SoC) 12,9 miesiąca. W ramieniu durwalumabu mediana OS była najdłuższa i wyniosła 16,3 miesiąca

Prawdopodobieństwo przeżycia w 18. oraz 24. miesiącu wynosiło: 42,4% i 35,4% wśród pacjentów stosujących leczenie skojarzone durwalumabem i tremelimumabem, 47,8% i 38,3% u leczonych wyłącznie durwalumabem i 33,6% i 22,7% wśród osób leczonych z wykorzystaniem chemioterapii SoC. Odsetki prawdopodobieństwa przeżycia w przedstawionych punktach czasowych były więc najwyższe w ramieniu durwalumabu.

Szczegółowe dane dotyczące przeżycia całkowitego we wszystkich grupach pacjentów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Wyniki OS w badaniu MYSTIC

| | D+T (N=163) | D (N=163) | SoC (N=162) |
|--|------------------------|------------------------|------------------------|
| HR (98,77%CI) D + T vs. SoC | 0,85 (0,611; 1,173) | – | – |
| Wartość p | 0,202 | – | – |
| HR (97,54%CI) D vs. SoC | – | 0,76 (0,564; 1,019) | – |
| Wartość p | – | 0,036 | – |
| Mediana OS (95% CI) [miesiące] | 11,9 (9,0; 17,7) | 16,3 (12,2; 20,8) | 12,9 (10,5; 15,0) |
| Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (OS) w 18. miesiącu (95% CI) [%] | 42,4 (34,7; 49,9) | 47,8 (39,9; 55,3) | 33,6 (26,4; 41,0) |
| Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (OS) w 24. miesiącu (95% CI) [%] | 35,4 (28,1; 42,8) | 38,3 (30,7; 45,7) | 22,7 (16,5; 29,5) |

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: EPAR Tremelimumab AstraZeneca https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tremelimumab-astrazeneca-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 05.07.2023].

Analiza jakości życia

Wyniki analizy jakości życia z badania MYSTIC zostały przedstawione w publikacji autorstwa Garon i in. z 2021 r.¹⁴ Do oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL) w badaniu MYSTIC wykorzystano kwestionariusz EORTC QLQ-C30 v3, a kluczowych objawów związanych z rakiem płuca kwestionariusz EORTC QLQ-LC13.

Wyniki porównania wpływu na ogólny stan zdrowia/QoL, leczenia skojarzonego tremelimumabem i durwalumabem oraz durwalumabem w stosunku do chemioterapii wykazały istotność statystyczną. HR zarówno w ramieniu D, jak i w ramieniu D+T vs. SoC był równy 0,70 (95%CI: 0,51; 0,97), co przemawia na korzyść terapii durwalumabem oraz tremelimumabem i durwalumabem.

Czas do pogorszenia (TTD) był dłuższy w ramieniu durwalumabu w porównaniu z chemioterapią (p<0,01) w przypadku m.in. krwiotłucia, utraty apetytu, zaparc, biegunki, duszności, bezsenności i nudności/wymiotów oraz ogólnego stanu zdrowia/QoL. Ponadto TTD był dłuższy w ramieniu durwalumabu i tremelimumabu

¹⁴ E.B. Garon et al., *Patient-Reported Outcomes with Durvalumab With or Without Tremelimumab Versus Standard Chemotherapy as First-Line Treatment of Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (MYSTIC)*, Clin Lung Cancer. 2021 Jul;22(4):301-312

w porównaniu z chemioterapią ($p < 0,01$) w przypadku objawów, tj. utrata apetytu, zaparcia, duszności, zmęczenie i nudności/wymioty oraz ogólnego stanu zdrowia/QoL.

Analiza zastępczych punktów końcowych

Przeżycie wolne od progresji oszacowane przez BICR

Wyniki dotyczące przeżycia wolnego od progresji, zarówno w ramieniu terapii skojarzonej w porównaniu do chemioterapii, jak i monoterapii durwalumabem w porównaniu z chemioterapią nie osiągnęły istotności statystycznej. HR w ramieniu D+T vs. chemioterapii SoC był równy 1,05 (99,5%CI: 0,722; 1,534), a w ramieniu durwalumabu vs. chemioterapii 0,87 (99,5%CI: 0,593; 1,285).

Mediana PFS w każdym z ramion w badaniu wyniosła odpowiednio: 3,9 miesiąca wśród pacjentów przyjmujących terapię skojarzoną durwalumabem i tremelimumabem, 4,7 miesiąca wśród pacjentów leczonych z zastosowaniem monoterapii durwalumabem oraz 5,4 miesiąca u pacjentów leczonych chemioterapią.

Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji w 12. miesiącu było najwyższe u pacjentów przyjmujących durwalumab i wyniosło 32,3% (w ramieniu T+D było równe 25,8%, a w ramieniu SoC 14,3%).

Tabela 17. Wyniki PFS w badaniu MYSTIC – oszacowanie BICR

| | D+T (N=163) | D (N=163) | SoC (N=162) |
|---|------------------------|------------------------|---------------------|
| HR (99,5%CI) D + T vs. SoC | 1,05 (0,722; 1,534) | – | – |
| Wartość p | 0,705 | – | – |
| HR (99,5%CI) D vs. SoC | – | 0,87 (0,593; 1,285) | – |
| Wartość p | – | 0,324 | – |
| Mediana PFS (95% CI) [miesiące] | 3,9 (2,8; 5,0) | 4,7 (3,1; 6,3) | 5,4 (4,6; 5,8) |
| Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji (PFS) w 12. miesiącu (95% CI) [%] | 25,8 (18,9; 33,1) | 32,3 (24,8; 39,9) | 14,3 (8,4; 21,7) |

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: EPAR Tremelimumab AstraZeneca https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tremelimumab-astrazeneca-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 05.07.2023].

6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

Profil bezpieczeństwa tremelimumabu opisany został na podstawie EPAR i ChPL produktu leczniczego Tremelimumab AstraZeneca, publikacji autorstwa N.A.Rizvi i in, z 2020 r.¹⁵, a także komunikatów bezpieczeństwa URPL, FDA (FAERS), VigiAccess, EudraVigilance.

Główne badanie rejestracyjne NCT03164616 (POSEIDON)

Populację w analizie bezpieczeństwa (ang. *safety analysis set*, SAS) zawartej w EPAR, stanowili wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leczenia, tj. 997 pacjentów: w ramieniu T+D+SoC (n=330); D+SoC (n=334) i chemioterapii SoC (n=333). Mediana czasu całkowitej ekspozycji wynosiła: 29,9 tygodnia (minimum: 1 tydz.; maksimum: 190 tyg.) wśród pacjentów stosujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią, 28,7 tygodnia (0,1 tyg.; 188 tyg.) wśród pacjentów przyjmujących durwalumab oraz chemioterapię oraz 18,0 tygodni (1 tydz.; 184 tyg.) wśród uczestników badania leczonych samą chemioterapią.

Dodatkowo do analizy włączono informacje o zdarzeniach niepożądanych pochodzące z 9 badań klinicznych, w których interwencją stanowił tremelimumab oraz durwalumab. Pacjenci, którzy zostali włączeni do oceny bezpieczeństwa (N=2280) chorowali na różne rodzaje nowotworów (NDRP, drobnokomórkowy rak płuca, guzy lite, rak wątrobowokomórkowy, rak płaskonabłonkowy głowy i szyi) w każdej linii leczenia.

¹⁵ N.A. Rizvi et al., *Durvalumab With or Without Tremelimumab vs Standard Chemotherapy in First-line Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer The MYSTIC Phase 3 Randomized Clinical Trial*, JAMA Oncol. 2020;6(5):661-674.

Tabela 18. Zdarzenia niepożądane w populacji SAS oraz różnych nowotworów

| Zdarzenie niepożądane n (%) | Populacja SAS – POSEIDON | | | Populacja różnych nowotworów (N=2280) |
|---|--------------------------|--------------------|----------------|--|
| | T + D + SoC (n=330) | D + SoC (n=334) | SoC (n=333) | |
| Jakiegokolwiek TEAE | 321 (97,3) | 321 (96,1) | 320 (96,1) | 2160 (94,7) |
| AE \geq 3./4. stopnia | 176 (53,3) | 183 (54,8) | 172 (51,7) | 1127 (49,4) |
| AE prowadzące do zgonu | 41 (12,4) | 34 (10,2) | 30 (9,0) | 153 (6,7) |
| Jakiegokolwiek SAE | 146 (44,2) | 134 (40,1) | 117 (35,1) | 1020 (44,7) |
| AE prowadzące do dyskontynuacji leczenia | 73 (22,1) | 68 (20,4) | 51 (15,3) | 367 (16,1) |
| AE prowadzące do opóźnienia/przerwania leczenia | 189 (57,3) | 186 (55,7) | 143 (42,9) | 622 (27,3) |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: EPAR Tremelimumab AstraZeneca https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tremelimumab-astrazeneca-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 19.06.2023].

Z powyższych danych wynika, iż odsetek zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ang. *treatment-emergent adverse events*, TEAE) (97,3%), prowadzących do zgonu (12,4%), ciężkich zdarzeń niepożądanych (ang. *serious adverse event*, SAE) (44,2%), zdarzeń niepożądanych prowadzących do dyskontynuacji (22,1%), a także opóźnienia lub przerwania leczenia (57,3%), był najwyższy w ramieniu leczenia skojarzonego tremelimumabem oraz durwalumabem wraz z chemioterapią (T+D+SoC). Jedynie odsetek zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia najwyższy był wśród pacjentów przyjmujących durwalumab oraz chemioterapię (ramię D+SoC) i wyniósł 54,8% (ramię T+D+SoC – 53,3%).

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z przyjmowaniem tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem oraz chemioterapią (\geq 20% przypadków) były: niedokrwistość (n=164; 49,7%), nudności (n=137; 41,5%), neutropenia (n=99; 30,0%), zmniejszony apetyt (n=93; 28,2%), zmęczenie (n=81; 24,5%) oraz biegunka (n=71; 21,5%).

Wśród pacjentów przypisanych do leczenia wyłącznie chemioterapią najczęściej odnotowywano (\geq 20% przypadków): niedokrwistość (n=163; 48,9%), nudności (n=122; 36,6%), zmniejszony apetyt (n=82; 24,6%), zaparcia (n=79; 23,7%), neutropenię (n=78; 23,4%), a także zmęczenie (n=74; 22,2%).

Najczęściej występujące (\geq 5% badanych) ciężkie zdarzenia niepożądane w grupie pacjentów stosujących tremelimumab to: zapalenie płuc (10,9%) oraz niedokrwistość (10,9%). Wśród pacjentów otrzymujących chemioterapię były to również zapalenie płuc (4,8%) i niedokrwistość (6,3%).

W analizie bezpieczeństwa przedstawionej w EPAR znajdują się również informacje dotyczące zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu (ang. *adverse events of special interest*, AESIs). AESIs to zdarzenia niepożądane o potencjalnym mechanizmie zapalnym lub immunologicznym, które mogą wymagać częstego monitorowania i/lub interwencji, tj. włączenia leczenia przy wykorzystaniu kortykosteroidów, leków immunosupresyjnych i/lub terapii hormonalnej. Stwierdzono, iż tremelimumab był związany z występowaniem zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym (ang. *immune-mediated adverse events*, imAEs), które stanowiły część AESIs. Większość z nich, w tym ciężkie reakcje, ustąpiły po rozpoczęciu odpowiedniej terapii lub odstawieniu tremelimumabu. Poniżej przedstawiono przegląd zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu odnotowanych w badaniu rejestracyjnym.

Tabela 19. Zdarzenie niepożądane o szczególnym znaczeniu (AESIs) w badaniu POSEIDON

| Kategoria AESIs | Pacjenci n (%) | | | | | |
|---|-----------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-----------------|-------------------|
| | T + D + SoC (N = 330) | | D + SoC (N = 334) | | SoC (N = 333) | |
| | Każdego stopnia | 3. lub 4. stopnia | Każdego stopnia | 3. lub 4. stopnia | Każdego stopnia | 3. lub 4. stopnia |
| Zapalenie skóry/ wysypka | 116 (35,2) | 7 (2,1) | 82 (24,6) | 5 (1,5) | 45 (13,5) | 2 (0,6) |
| Biegunka/ zapalenie jelita grubego | 81 (24,5) | 13 (3,9) | 63 (18,9) | 6 (1,8) | 51 (15,3) | 6 (1,8) |
| Zdarzenia wątrobowe | 77 (23,3) | 16 (4,8) | 66 (19,8) | 14 (4,2) | 56 (16,8) | 9 (2,7) |
| Inne rzadkie/ różnorodne | 47 (14,2) | 4 (1,2) | 34 (10,2) | 5 (1,5) | 23 (6,9) | 2 (0,6) |
| Zdarzenia związane z trzustką | 45 (13,6) | 23 (7,0) | 31 (9,3) | 13 (3,9) | 20 (6,0) | 12 (3,6) |
| Zdarzenia związane z niedoczynnością tarczycy | 44 (13,3) | 0 (0,0) | 27 (8,1) | 0 (0,0) | 7 (2,1) | 0 (0,0) |
| Zdarzenia związane z nadczynnością tarczycy | 22 (6,7) | 0 (0,0) | 26 (7,8) | 1 (0,3) | 3 (0,9) | 0 (0,0) |
| Zdarzenia dotyczące nerek | 24 (7,3) | 1 (0,3) | 17 (5,1) | 4 (1,2) | 17 (5,1) | 0 (0,0) |
| Zapalenie płuc | 16 (4,8) | 4 (1,2) | 13 (3,9) | 4 (1,2) | 2 (0,6) | 2 (0,6) |
| Reakcje związane z infuzją/ nadwrażliwością | 15 (4,5) | 2 (0,6) | 10 (3,0) | 2 (0,6) | 8 (2,4) | 0 (0,0) |
| Niewydolność nadnerczy | 8 (2,4) | 2 (0,6) | 4 (1,2) | 1 (0,3) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Tremelimumab AstraZeneca https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tremelimumab-astrazeneca-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 26.06.2023].

Wszystkie odnotowane w badaniu AESIs występowały najczęściej wśród pacjentów przypisanych do leczenia terapią skojarzoną tremelimumabem i durwalumabem oraz chemioterapią (ramię T+D+SoC). Jedynymi zdarzeniami niepożądanymi o szczególnym znaczeniu, które nie wystąpiło najczęściej wśród pacjentów przyjmujących T+D+SoC były te związane z nadczynnością tarczycy. W T+D+SoC dotyczyły one bowiem 22 pacjentów (6,7%), a w ramieniu D+SoC 26 pacjentów (7,8%). Najmniej AESIs zostało zgłoszonych przez uczestników badania przypisanych do leczenia chemioterapią.

Badanie wspomagające NCT02453282 (MYSTIC)

Ocena bezpieczeństwa dotyczyła pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisanego leczenia w badaniu MYSTIC. Wymienione są wszystkie zdarzenia niepożądane ocenione przez badacza jako prawdopodobnie związane z badanym leczeniem, które wystąpiły w okresie leczenia i do 90 dni po ostatniej dawce immunoterapii (30 dni po ostatniej dawce chemioterapii) lub do rozpoczęcia jakiegokolwiek kolejnej terapii (w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej). Poniżej przedstawiono zdarzenia niepożądane związane z przyjmowanym lekiem (ang. *Treatment-related Adverse Events*, TRAEs) (Tabela 20).

Tabela 20. Zdarzenia niepożądane związane z przyjmowanym lekiem w badaniu MYSTIC (data odcięcia: 04.10.2018)

| Zdarzenie niepożądane n (%) | T + D (n=371) | D (n=369) | SoC (n=352) |
|---|---------------|------------|-------------|
| Jakiegokolwiek TRAE | 223 (60,1) | 200 (54,2) | 292 (83,0) |
| TRAE 3., 4. lub 5. stopnia | 85 (22,9) | 55 (14,9) | 119 (33,8) |
| TRAE prowadzące do zgonu | 6 (1,6) | 2 (0,5) | 3 (0,9) |
| TRAE prowadzące do dyskontynuacji leczenia* | 49 (13,2) | 20 (5,4) | 33 (9,4) |

* Obejmuje pacjentów, którzy przegrali stosowanie jakiegokolwiek badanego leku, nawet jeśli (w ramionach skojarzonych) kontynuowano inne składniki badanego leczenia.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: N.A. Rizvi 2020.

Zgodnie z przedstawionymi powyżej wynikami największy odsetek wystąpienia jakiegokolwiek TRAE odnotowano w ramieniu leczenia chemioterapią (83%), a najniższy w ramieniu monoterapii durwalumabem (54,2%). 223 (60,1%) pacjentów przyjmujących tremelimumab i durwalumab zgłosiło wystąpienie zdarzenia niepożądanego związanego z przyjmowanym leczeniem. TRAEs prowadzące do zgonu potwierdzono u 6 (1,6%) pacjentów w ramieniu T+D, 2 (0,5%) pacjentów w ramieniu D oraz 3 (0,9%) pacjentów w ramieniu SoC. Oznacza to, że najwyższy odsetek zgonów spowodowanych zdarzeniem niepożądanym związanym z przyjmowanym lekiem wystąpił wśród osób przyjmujących tremelimumab. Dyskontynuacja leczenia w wyniku TRAEs również występowała najczęściej w ramieniu T+D – 13,2% przypadków (5,4% w ramieniu D i 9,4% w ramieniu SoC).

Najczęściej występujące TRAEs (>5% przypadków) w grupie pacjentów przyjmujących tremelimumab i durwalumab to: zmęczenie i świąd (po 12,7%), wysypka (10,5%), zmniejszony apetyt (8,6%) oraz nudności (7,5%). W ramieniu leczenia durwalumabem najczęściej odnotowywano (>5% pacjentów): świąd (8,7%), zmęczenie (7,3%), wysypkę (7,0%), astenię (5,4%) oraz zmniejszony apetyt (5,1%). Pacjenci przyjmujący chemioterapię najczęściej (>15% przypadków) doświadczali: nudności (35,8%), niedokrwistości (31,3%), neutropenii i zmęczenia (po 18,2%), wymiotów (16,8%) i zmniejszenia apetytu (16,5%).

Działania niepożądane wg ChPL Tremelimumab AstraZeneca

Bezpieczeństwo stosowania tremelimumabu podawanego w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią oceniono na podstawie danych uzyskanych od 330 pacjentów z przerzutami.

Najczęstszymi (> 20%) działaniami niepożądanymi były: niedokrwistość (49,7%), nudności (41,5%), neutropenia (41,2%), uczucie zmęczenia (36,1%), wysypka (25,8%), małopłytkowość (24,5%) i biegunka (21,5%).

Najczęstszymi (> 2%) działaniami niepożądanymi stopnia ≥ 3 . były: neutropenia (23,9%), niedokrwistość (20,6%), zapalenie płuc (9,4%), małopłytkowość (8,2%), leukopenia (5,5%), uczucie zmęczenia (5,2%), zwiększenie aktywności lipazy (3,9%), zwiększenie aktywności amylazy (3,6%), gorączka neutropeniczna (2,4%), zapalenie jelita grubego (2,1%) i zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej i (lub) aminotransferazy alaninowej (2,1%).

Stosowanie tremelimumabu zostało zakończone z powodu działań niepożądanych u 4,5% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia były: zapalenie płuc (1,2%) oraz zapalenie jelita grubego (0,9%).

Stosowanie tremelimumabu zostało przerwane z powodu działań niepożądanych u 40,6% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia były: neutropenia (13,6%), małopłytkowość (5,8%), leukopenia (4,5%), biegunka (3,0%), zapalenie płuc (2,7%), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej i (lub) zwiększenie aktywności 13 aminotransferazy asparaginianowej (2,4%), uczucie zmęczenia (2,4%), zwiększenie aktywności lipazy (2,4%), zapalenie jelita grubego (2,1%), zapalenie wątroby (2,1%) i wysypka (2,1%).

Działania niepożądane są sklasyfikowane według częstości jako występujące:

- bardzo często ($\geq 1/10$),
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
- rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$),
- bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$),
- częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane, które wystąpiły u pacjentów leczonych terapią skojarzoną tremelimumabem, durwalumabem oraz chemioterapią, zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego Tremelimumab AstraZeneca.

Tabela 21. Działania niepożądane u pacjentów leczonych tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny

| Termin | Tremelimumab+durwalumab i chemioterapia oparta na pochodnych platyny | | |
|--|--|-------------------|-----|
| | Dowolny stopień nasilenia (%) | Stopień 3.-4. (%) | |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | | | |
| Zakażenia górnych dróg oddechowych (zapalenie krtani, zapalenie nosogardzieli, zapalenie gardła, zapalenie błony śluzowej nosa, zapalenie zatok, zapalenie migdałków, zapalenie tchawicy i oskrzeli oraz zakażenie górnych dróg oddechowych) | Bardzo często | 15,5 | 0,6 |
| Zapalenie płuc (zapalenie płuc wywołane przez <i>pneumocystis jirovecii</i> , zapalenie płuc i bakteryjne zapalenie płuc) | Bardzo często | 14,8 | 7,3 |
| Grypa | Często | 3,3 | 0 |
| Kandydoza jamy ustnej | Często | 2,4 | 0,3 |
| Zakażenia zębopochodne oraz tkanki miękkiej jamy ustnej (ropień zęba i zakażenie zęba) | Niezbyt często | 0,6 | 0,3 |

| Termin | Tremelimumab+durwalumab i chemioterapia oparta na pochodnych platyny | | |
|--|--|-------------------|------|
| | Dowolny stopień nasilenia (%) | Stopień 3.-4. (%) | |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | | | |
| Niedokrwistość ^a | Bardzo często | 49,7 | 20,6 |
| Neutropenia ^a (neutropenia i zmniejszenie liczby neutrocytów obojętnochłonnych) | Bardzo często | 41,2 | 23,9 |
| Małopłytkowość ^a (zmniejszenie liczby płytek krwi i małopłytkowość) | Bardzo często | 24,5 | 8,2 |
| Leukopenia ^a (leukopenia i zmniejszenie liczby białych krwinek) | Bardzo często | 19,4 | 5,5 |
| Gorączka neutropeniczna ^a | Często | 3,0 | 2,1 |
| Pancytopenia ^a | Często | 1,8 | 0,6 |
| Małopłytkowość immunologiczna | Niezbyt często | 0,3 | 0 |
| Zaburzenia endokrynologiczne | | | |
| Niedoczynność tarczycy (zwiększenie stężenia hormonu tyreotropowego i niedoczynność tarczycy) | Bardzo często | 13,3 | 0 |
| Nadczynność tarczycy (zmniejszenie stężenia hormonu tyreotropowego i nadczynność tarczycy) | Często | 6,7 | 0 |
| Niedoczynność nadnerczy | Często | 2,1 | 0,6 |
| Niedoczynność przysadki mózgowej/ zapalenie przysadki mózgowej | Często | 1,5 | 0,3 |
| Zapalenie tarczycy (autoimmunologiczne zapalenie tarczycy i zapalenie tarczycy) | Często | 1,2 | 0 |
| Moczówka prosta | Niezbyt często | 0,3 | 0,3 |
| Cukrzyca typu I | Niezbyt często | 0,3 | 0,3 |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | | | |
| Zmniejszone łaknienie ^a | Bardzo często | 28,2 | 1,5 |
| Zaburzenia układu nerwowego | | | |
| Zapalenie mózgu (zapalenie mózgu i autoimmunologiczne zapalenie mózgu) | Niezbyt często | 0,6 | 0,6 |
| Miastenia ^b | Nieznana | – | – |
| Zespół Guillaina-Barrego ^b | Nieznana | – | – |
| Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych ^b | Nieznana | – | – |
| Zaburzenia serca | | | |
| Zapalenie mięśnia sercowego (autoimmunologiczne) | Niezbyt często | 0,3 | 0 |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | | | |
| Kaszel/Kaszel mokry | Bardzo często | 12,1 | 0 |
| Zapalenie pęcherzyków płucnych (zapalenie pęcherzyków płucnych o podłożu immunologicznym i zapalenie pęcherzyków płucnych) | Często | 4,2 | 1,2 |
| Dysfonia | Często | 2,4 | 0 |
| Śródmiąższowa choroba płuc | Niezbyt często | 0,6 | 0 |
| Zaburzenia żołądka i jelit | | | |
| Nudności ^a | Bardzo często | 41,5 | 1,8 |
| Biegunka | Bardzo często | 21,5 | 1,5 |
| Zaparcie ^a | Bardzo często | 19,1 | 0 |
| Wymioty ^a | Bardzo często | 18,2 | 1,2 |
| Zapalenie jamy ustnej ^a (zapalenie błony śluzowej i zapalenie jamy ustnej) | Często | 9,7 | 0 |
| Zwiększona aktywność amylazy ^b | Często | 8,5 | 3,6 |
| Ból w jamie brzusznej (ból w jamie brzusznej, ból w dolnej części brzucha, ból w nadbrzuszu i ból w boku) | Często | 7,3 | 0 |
| Zwiększona aktywność lipazy ^b | Często | 6,4 | 3,9 |
| Zapalenie jelita grubego (zapalenie jelita grubego, zapalenie jelita cienkiego i zapalenie jelita cienkiego i grubego) | Często | 5,5 | 2,1 |
| Zapalenie trzustki (autoimmunologiczne zapalenie trzustki i zapalenie trzustki) | Często | 2,1 | 0,3 |
| Perforacja jelita/jelita grubego | Nieznana | – | – |

| | | Tremelimumab+durwalumab i chemioterapia oparta na pochodnych platyny | |
|---|----------------|--|-------------------|
| Termin | | Dowolny stopień nasilenia (%) | Stopień 3.-4. (%) |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | | | |
| Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej i (lub) zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (zwiększenie AIAT, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i zwiększenie aktywności aminotransferaz) | Bardzo często | 17,6 | 2,1 |
| Zapalenie wątroby (autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zapalenie wątroby, ostre zapalenie wątroby, hepatotoksyczność i zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym) | Często | 3,9 | 0,9 |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | | | |
| Łysienie ^a | Bardzo często | 10,0 | 0 |
| Wysypka (wyprysk, rumień, wysypkę, wysypkę plamistą, wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę grudkową, wysypkę swędzącą i wysypkę krostkową) | Bardzo często | 26,1 | 1,5 |
| Świąd | Bardzo często | 10,9 | 0 |
| Zapalenie skóry | Niezbyt często | 0,6 | 0 |
| Nocne poty | Niezbyt często | 0,6 | 0 |
| Pemfigoid | Niezbyt często | 0,3 | 0 |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | | | |
| Ból mięśni | Często | 4,2 | 0 |
| Zapalenie mięśni | Niezbyt często | 0,3 | 0,3 |
| Zapalenie wielomięśniowe | Niezbyt często | 0,3 | 0,3 |
| Ból stawów | Bardzo często | 12,4 | 0,3 |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | | | |
| Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi | Często | 6,4 | 0,3 |
| Dyzuria | Często | 1,5 | 0 |
| Zapalenie nerek | Niezbyt często | 0,6 | 0 |
| Zapalenie pęcherza moczowego, niezakaźne | Niezbyt często | 0,3 | 0 |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | | | |
| Uczucie zmęczenia ^a | Bardzo często | 36,1 | 5,2 |
| Gorączka | Bardzo często | 16,1 | 0 |
| Obrzęk obwodowy (obrzęk obwodowy i opuchlizna obwodowa) | Często | 8,5 | 0 |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach | | | |
| Reakcja związana z wlewem (reakcje związane z wlewem i pokrzywka) | Często | 3,9 | 0,3 |

^a Działanie niepożądane odnosi się wyłącznie do działań niepożądanych chemioterapii w badaniu Poseidon.

^b Działanie niepożądane nie zostało zaobserwowane w badaniu POSEIDON, ale zostało zgłoszone u pacjentów leczonych durwalumabem lub tremelimumabem +durwalumab w ramach badań klinicznych, których dane znalazły się poza zbiorem danych z badania POSEIDON.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie ChPL Tremelimumab AstraZeneca https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tremelimumab-astrazeneca-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 19.06.2023].

Komunikaty bezpieczeństwa dotyczące leku Tremelimumab AstraZeneca

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), na dzień 18.01.2024 r., nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Tremelimumab AstraZeneca¹⁶.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Tremelimumab AstraZeneca oznaczony jest symbolem czarnego trójkąta, co oznacza konieczność okresowego raportowania danych o bezpieczeństwie jego stosowania.

W ChPL przedstawiono Plan Zarządzania Ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*, RMP), który obejmuje następujące czynności: podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać: na żądanie Europejskiej Agencji Leków; w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza

¹⁶ Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, <https://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa-0> [dostęp: 18.01.2024].

w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS, na dzień 18.01.2024 r.) odnaleziono informacje na temat bezpieczeństwa stosowania tremelimumabu¹⁷. Odnotowano 1578 przypadków wystąpienia zdarzeń niepożądanych (wg FAERS: „*This page displays the number of cases indentified for the product/reaction term of interest by Reaction. Reaction is suspected side effect, also known as adverse event or adverse drug reaction*”). Ciężkie zdarzenia niepożądane zgłoszono w 1565 przypadkach, wśród których 375 było śmiertelnych. Najczęstsze zdarzenia niepożądane (>100) dotyczyły: zaburzeń żołądkowo-jelitowych (390), infekcji i infestacji (342), zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podawania leków (270), zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (200) zaburzeń układu nerwowego (191), zaburzeń wątroby i dróg żółciowych (191), zaburzeń układu krwionośnego i limfatycznego (150), zaburzeń w badaniach diagnostycznych (ang. *investigations*) (121), zaburzeń metabolizmu i odżywiania (109), zaburzeń pracy serca i zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (po 103). Powyższe zgłoszone zdarzenia niepożądane, znajdujące się w bazie FAERS odnosiły się do stosowaniu tremelimumabu w połączeniu z innymi substancjami czynnymi, tj.: durwalumab, paklitaksel, karboplatyna czy gemcytabina. Ponadto w bazie FAERS odnaleziono informacje dotyczące zgłoszonych zdarzeń niepożądanych występujących podczas stosowania terapii skojarzonej tremelimumabem i durwalumabem. Odnotowano 11 przypadków, z których wszystkie to ciężkie zdarzenia niepożądane. W trzech z ośmiu zgłoszeń zdarzenia niepożądane doprowadziły do zgonu pacjenta.

W bazie VigiAccess prowadzonej przez WHO, na dzień 18.01.2024 r., odnaleziono 541 zgłoszeń o działaniach niepożądanych tremelimumabu¹⁸. Najczęściej odnotowywano:

- zaburzenia żołądkowo-jelitowe (145 zgłoszeń), tj.: zapalenie jelita grubego (49) biegunka (35), wymioty (20), nudności (16) oraz ból brzucha (13);
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podawania leków (101 zgłoszeń), wśród których m. in.: gorączka (33), zmęczenie (13), śmierć (13), progresja choroby (7), dreszcze (6);
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (84 zgłoszenia) m.in.: zapalenie płuc (32), duszność (27), zatorowość płucna (6), wysięk opłucnowy (6) czy niewydolność oddechowa (4);
- infekcje i infestacje (76 zgłoszeń) wśród których: zapalenie płuc (17), sepsa (11), zakażenie dróg żółciowych (5), czy zakażenie dróg moczowych (5).

Dodatkowo w VigiAccess odnaleziono 9 zgłoszeń o działaniach niepożądanych powstałych w wyniku przyjmowania tremelimumabu i durwalumabu w skojarzeniu. Zgłoszone działania niepożądane to: progresja nowotworu złośliwego (4), zaburzenia kardiologiczne (1), zapalenie jelita grubego (1), niepożądana reakcja na lek (1) i zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej (1) oraz neuropatia o podłożu immunologicznym (1).

W bazie EudraVigilance, na dzień 18.01.2024 r. odnotowano zgłoszenia dotyczące stosowania tremelimumabu u 849 pacjentów¹⁹. Jedynie jedenaście działań niepożądanych zostało zakwalifikowanych jako nieciężkie: 1 związane z zaburzeniami endokrynologicznymi, 1 z zaburzeniami krwi i układu limfatycznego, 3 z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi, 3 związane z zaburzeniami skóry i tkanki podskórnej oraz 3 związane z zaburzeniami ogólnymi i stanami w miejscu podawania leków. Odnotowane działania niepożądane dotyczyły najczęściej: zaburzeń żołądkowo-jelitowych (245); zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podawania leków (164); infekcji i infestacji (141), zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (111); zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (109) czy zaburzeń krwi i układu limfatycznego (72).

6.3 Podsumowanie siły interwencji

Główne badanie rejestracyjne NCT03164616 (POSEIDON)

HR w ramieniu T+D+SoC w porównaniu do SoC wyniósł 0,77 (95% CI: 0,650; 0,916). HR <1 wskazuje na przewagę terapii skojarzonej T+D+SoC, jako związanej z dłuższym OS niż w przypadku samej chemioterapii (SoC). Przedstawiono również wynik porównania ramion T+D+SoC vs. D+SoC. HR był równy 0,92, jednakże

¹⁷ FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/7a47a261-d58b-4203-a8aa-6d3021737452/state/analysis> [dostęp: 18.01.2024].

¹⁸ WHO VigiAccess <https://vigiaccess.org/> [dostęp: 18.01.2024].

¹⁹ Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków EudraVigilance https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages&PortalPath=%2Fshared%2FPHV%20DAP%2F_portal%2FDAP&Action=Navigate&P0=1&P1=eq&P2=%22Line%20Listing%20Objects%22.%22Substance%20High%20Level%20Code%22&P3=1+133744 [dostęp: 18.01.2024]

różnice między obydwoma interwencjami nie wykazały istotności statystycznej ($p=0,373$). W związku z tym w badaniu rejestracyjnym nie udowodniono, iż dodanie tremelimumabu do leczenia przy wykorzystaniu durwalumabu i chemioterapii wpływa na zwiększenie OS. Mediana OS w ramieniu T+D+SoC była równa 14 miesięcy, w ramieniu D+SoC 13,1 miesiąca, a ramieniu chemioterapii (SoC) 11,7 miesiąca.

Wśród pacjentów leczonych tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem ogólny stan zdrowia/ HRQoL został oceniony na 8,3 (95%CI: 6,4;10,2), pacjentów leczonych durwalumabem i chemioterapią 7,8 (95%CI: 6,5; 9,5), a samą chemioterapią 5,6 (95%CI: 4,4; 7,5). Zaprezentowane wyniki wskazują, że HRQoL został najlepiej oceniony w ramieniu T+D+SoC. Mediana TTD w populacji przyjmującej leczenie skojarzone T+D+SoC wyniosła 8,3 miesiąca (95%CI: 6,4; 10,2), a w populacji pacjentów leczonych D+SoC 7,8 miesiąca (95%CI: 6,5; 9,5). W ramieniu komparatora, tj. chemioterapii mediana TTD była najkrótsza i wyniosła 5,6 miesiąca (95%CI: 4,4; 7,5).

HR w grupie pacjentów leczonych T+D+SoC vs SoC wyniósł 0,72 (95% CI: 0,600; 0,860), a w grupie leczonych D+SoC vs SoC 0,74 (95% CI: 0,620; 0,885). Wyniki wskazują, iż zastosowanie leczenia skojarzonego tremelimumabem i durwalumabem wraz z chemioterapią oraz durwalumabu wraz z chemioterapią wpływają na dłuższy PFS w porównaniu z leczeniem wyłącznie chemioterapią (SoC). Należy zwrócić jednak uwagę, że różnice pomiędzy ramionami interwencji były niewielkie (0,72 i 0,74), a lepszy wynik został osiągnięty w ramieniu D+SoC. Wynik porównania ramion T+D+SoC vs. D+SoC HR w zakresie PFS był równy 0,97, jednakże różnice między interwencjami nie wykazały istotności statystycznej ($p=0,792$). W związku z tym w badaniu rejestracyjnym nie udowodniono, iż dodanie tremelimumabu do leczenia przy wykorzystaniu durwalumabu i chemioterapii wpływa na zwiększenie PFS. Mediana PFS w ramieniu T+D+SoC była równa 6,2 miesiąca, w ramieniu D+SoC 5,5 miesiąca, a ramieniu chemioterapii (SoC) 4,8 miesiąca.

Wskaźnik odpowiedzi obiektywnych (ORR) w ramieniu ocenianej interwencji wyniósł 38,8%, w ramieniu komparatora 24,4%. OR wyniósł 2,00 (95%CI: 1,428; 2,807), co przemawia na korzyść T+D+SoC w porównaniu do samej chemioterapii SoC. CR została potwierdzona u 2 pacjentów stosujących T+D+SoC. W ramieniu chemioterapii nie odnotowano odpowiedzi całkowitej. Mediana DoR wyniosła 9,5 miesiąca wśród pacjentów przyjmujących tremelimumab oraz 5,2 miesiąca wśród pacjentów leczonych wyłącznie chemioterapią.

Odsetek TEAEs (97,3%), AEs prowadzących do zgonu (12,4%), SAE (44,2%), zdarzeń niepożądanych prowadzących do dyskontynuacji (22,1%), a także opóźnienia lub przerwania leczenia (57,3%), był najwyższy w ramieniu leczenia skojarzonego tremelimumabem oraz durwalumabem wraz z chemioterapią (T+D+SoC). Jedynie odsetek AEs 3. lub 4. stopnia najwyższy był wśród pacjentów przyjmujących D+SoC i wyniósł 54,8% (T+D+SoC – 53,3%).

Profil zgłaszanych w bazie FDA, VigiAccess i EudraVigilance działań niepożądanych jest podobny do profilu zdarzeń niepożądanych przedstawionym w badaniu rejestracyjnym.

Badanie wspomagające NCT02453282 (MYSTIC)

Różnice w wynikach dotyczących przeżycia po leczeniu durwalumabem i durwalumabem z tremelimumabem w skojarzeniu w porównaniu z chemioterapią nie wykazały istotności statystycznej. Mediana OS w ramieniu D+T była równa 11,9 miesiąca, a ramieniu chemioterapii (SoC) 12,9 miesiąca. W ramieniu durwalumabu mediana OS była najdłuższa i wyniosła 16,3 miesiąca. Prawdopodobieństwo przeżycia w 18. oraz 24. miesiącu wynosiło: 42,4% i 35,4% wśród pacjentów stosujących leczenie skojarzone durwalumabem i tremelimumabem, 47,8% i 38,3% u leczonych wyłącznie durwalumabem i 33,6% i 22,7% wśród osób leczonych z wykorzystaniem chemioterapii SoC. Odsetki prawdopodobieństwa przeżycia w przedstawionych punktach czasowych były więc najwyższe w ramieniu durwalumabu.

Wyniki porównania wpływu na ogólny stan zdrowia/QoL, leczenia skojarzonego tremelimumabem i durwalumabem oraz durwalumabem w stosunku do chemioterapii wykazały istotność statystyczną. HR zarówno w ramieniu D, jak i w ramieniu D+T vs. chemioterapii był równy 0,70 (95%CI: 0,51; 0,97), co przemawia na korzyść terapii durwalumabem oraz tremelimumabem i durwalumabem. Czas do pogorszenia (TTD) był dłuższy w ramieniu durwalumabu w porównaniu z chemioterapią ($p<0,01$) w przypadku m.in. krwioplucia, utraty apetytu, zaparcia, biegunki, duszności, bezsenności i nudności/wymiotów oraz ogólnego stanu zdrowia/QoL. Ponadto TTD był dłuższy w ramieniu durwalumabu i tremelimumabu w porównaniu z chemioterapią ($p<0,01$) w przypadku objawów, tj. utrata apetytu, zaparcia, duszności, zmęczenie i nudności/wymioty oraz ogólnego stanu zdrowia/QoL.

Punkt końcowy dotyczący przeżycia wolnego od progresji, zarówno w ramieniu terapii skojarzonej w porównaniu do chemioterapii, jaki i monoterapii durwalumabem w porównaniu z chemioterapią nie osiągnęły istotności statystycznej. Mediana PFS w każdym z ramion w badaniu wyniosła odpowiednio: 3,9 miesiąca wśród pacjentów przyjmujących D+T, 4,7 miesiąca wśród pacjentów leczonych durwalumabem oraz 5,4 miesiąca u pacjentów leczonych chemioterapią.

Ocena bezpieczeństwa dotyczyła pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisanego leczenia w badaniu MYSTIC. Największy odsetek wystąpienia jakiegokolwiek TRAE odnotowano w ramieniu leczenia chemioterapią (83%), a najniższy w ramieniu monoterapii durwalumabem (54,2%). 223 (60,1%) pacjentów przyjmujących tremelimumab i durwalumab zgłosiło wystąpienie zdarzenia niepożądanego związanego z przyjmowanym leczeniem. TRAEs prowadzące do zgonu potwierdzono u 6 (1,6%) pacjentów w ramieniu T+D, 2 (0,5%) pacjentów w ramieniu D oraz 3 (0,9%) pacjentów w ramieniu SoC. Oznacza to, że najwyższy odsetek zgonów spowodowanych zdarzeniem niepożądanym związanym z przyjmowanym lekiem wystąpił wśród osób przyjmujących tremelimumab. Dyskontynuacja leczenia w wyniku TRAEs również występowała najczęściej w ramieniu T+D – 13,2% przypadków (5,4% w ramieniu D i 9,4% w ramieniu SoC).

UWAGI ANALITYKÓW

Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej, tj. PTOK, ESMO, ASCO i NCCN, w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP to: monoterapia z wykorzystaniem pembrolizumabu, atezolizumabu lub cemiplimabu, a także terapie skojarzone oparte na chemioterapii (pochodne platyny, paklitaksel, pemetreksed) oraz immunoterapii (pembrolizumab, atezolizumab, cemiplimab, bewacyzumab, niwolumab, ipilimumab). W badaniu zaś komparator stanowi leczenie oparte jedynie na chemioterapii, która nie jest tak silnie rekomendowana jak leczenie skojarzone z wykorzystaniem zarówno chemioterapii jak i immunoterapii, czy samodzielna immunoterapia.

W opinii analityków, w badaniu rejestracyjnym dobrano komparator inny niż zalecany przez wytyczne, co stanowi istotne ograniczenie w ocenie skuteczności terapii. Dodatkowym ograniczeniem w interpretacji wyników jest fakt, iż nie wszystkie punkty końcowe zawierają porównanie pomiędzy ramieniem tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem oraz durwalumabu z chemioterapią, a jedynie zestawienie skuteczności terapii skojarzonej z leczeniem wyłącznie chemioterapią. Brak przedstawienia porównania T+D+SoC vs. D+SoC we wszystkich punktach końcowych nie pozwala na jednoznaczne stwierdzenie, czy dodanie tremelimumabu do leczenia przy wykorzystaniu durwalumabu i chemioterapii, wpływa na większą skuteczność terapii.

Ze względu na dobór komparatora (chemioterapii) w głównym badaniu rejestracyjnym POSEIDON, Analitycy Agencji zdecydowali o przedstawieniu tabelarycznego zestawienia wybranych wyników skuteczności leczenia ocenianą interwencją oraz opcjami terapeutycznymi, zalecanymi przez wytyczne praktyki klinicznej.

Silnie zalecaną w wytycznych PTOK, ESMO, ASCO oraz NCCN opcją leczenia pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ jest monoterapia pembrolizumabem. PTOK w leczeniu chorych na zaawansowanego NDRP z ekspresją PD-L1 $< 50\%$ komórek nowotworu jako opcje terapeutyczne wymieniają pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią lub chemioterapię. Amerykańskie wytyczne ASCO i NCCN silnie rekomendują wykorzystanie następujących schematów z wykorzystaniem pembrolizumabu:

- pembrolizumab + karboplatyna + pemetreksed (rak niepłaskonabłonkowy);
- pembrolizumab + karboplatyna + (nab)paklitaksel (rak płaskonabłonkowy).

Wybrane wyniki związane ze skutecznością wymienionych powyżej opcji terapeutycznych pozyskano z Charakterystyki Produktu Leczniczego Keytruda o substancji czynnej pembrolizumab.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w leczeniu NDRP u pacjentów wcześniej nieleczonych, u których ekspresja PD-L1 wynosiła $\geq 50\%$ oceniano w badaniu KEYNOTE-024 – wieloośrodkowym, otwartym badaniu z grupą kontrolną. Pacjentów przydzielano w sposób losowy (1:1) do grupy leczonej pembrolizumabem w dawce 200 mg (n=154) podawanym co 3 tygodnie lub schematem chemioterapii wybieranym przez badacza zawierającym związku platyny. Poniżej przedstawiono wybrane wyniki skuteczności w badaniu POSEIDON oraz KEYNOTE-024.

Tabela 22. Wybrane wyniki związane ze skutecznością leczenia pembrolizumabem i T+D+SoC pacjentów z NDRP

| | Pembrolizumab | T+D+SoC |
|---------------------------------|----------------------|-------------------|
| Mediana OS [miesiące] (95% CI) | 30,0 (18,3; BD) | 14,0 (11,7; 16,1) |
| Mediana PFS [miesiące] (95% CI) | 10,3 (6,7; BD) | 6,2 (5,0; 6,5) |
| ORR [%] | 45 | 38,8 |
| CR [%] | 4 | 0,6 |
| PR [%] | 41 | 38,2 |

BD – brak danych w ChPL Keytruda

Źródło: Opracowanie własne na podstawie ChPL Keytruda https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf s. 44-45 [dostęp: 02.08.2023] oraz EPAR Tremelimumab AstraZeneca https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tremelimumab-astrazeneca-epar-public-assessment-report_en.pdf s. 98, 99, 103 [dostęp: 02.08.2023].

Mediana OS w wyniku leczenia pembrolizumabem wyniosła 30 miesięcy, a w wyniku leczenia T+D+SoC 14 miesięcy. U 44% pacjentów stosujących monoterapię potwierdzono częściową odpowiedź (PR), a u 4% odpowiedź całkowitą (CR) na leczenie. W przypadku ocenianej interwencji PR wyniósł 38,2%, a CR 0,6%.

Skuteczność pembrolizumabu w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu wcześniej nieleczzonego, niepłaskonabłonkowego NDRP z przerzutami, oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu z grupą kontrolną przyjmującą aktywne leczenie, KEYNOTE-189. Tabela 23. Wybranie wyniki związane ze skutecznością leczenia pacjentów z NDRP w badaniach KEYNOTE-189 i POSEIDON obrazuje wybrane wyniki skuteczności schematu leczenia zawartego w wytycznych praktyki klinicznej (pembrolizumab+pemetreksed+karboplatyna/cisplatyna) oraz w głównym badaniu rejestracyjnym ocenianej technologii (T+D+SoC).

Tabela 23. Wybranie wyniki związane ze skutecznością leczenia pacjentów z NDRP w badaniach KEYNOTE-189 i POSEIDON

| | Pembrolizumab+pemetreksed+chemioterapia | T+D+SoC |
|---------------------------------|--|-------------------|
| Mediana OS [miesiące] (95% CI) | 22,0 (19,5; 24,5) | 14,0 (11,7; 16,1) |
| Mediana PFS [miesiące] (95% CI) | 9,0 (8,1; 10,4) | 6,2 (5,0; 6,5) |
| ORR [%] | 48 | 38,8 |
| CR [%] | 1,2 | 0,6 |
| PR [%] | 47 | 38,2 |

Źródło: Opracowanie własne na podstawie ChPL Keytruda https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf s. 44-45 [dostęp: 02.08.2023] oraz EPAR Tremelimumab AstraZeneca https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tremelimumab-astrazeneca-epar-public-assessment-report_en.pdf s. 98, 99, 103 [dostęp: 02.08.2023].

Mediana OS w grupie pacjentów przyjmujących pembrolizumab, pemetreksed i chemioterapię była równa 22 miesiące. W głównym badaniu rejestracyjnym mediana OS wśród pacjentów leczonych ocenianą interwencją wyniosła 14 miesięcy. W badaniu KEYNOTE-189 osiągnięto 48% ORR, w tym 1,2% całkowitych odpowiedzi i 47% odpowiedzi częściowych, W badaniu POSEIDON ORR był równy 38,8% z 0,6% odpowiedzi całkowitych i 38,2% odpowiedzi częściowych.

Skuteczność pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem/nab-paklitakselem oceniano w badaniu KEYNOTE-407 – randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, wieloośrodkowym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Głównymi kryteriami kwalifikacji do udziału w badaniu były występowanie płaskonabłonkowego, przerzutowego NDRP (niezależnie od ekspresji PD-L1) oraz brak wcześniejszego leczenia układowego choroby z przerzutami. Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie wybranych wyników związanych ze skutecznością leczenia skojarzonego w badaniu KEYNOTE-407 oraz POSEIDON.

Tabela 24. Wybrane wyniki związane ze skutecznością leczenia pacjentów z NDRP w badaniach KEYNOTE-407 i POSEIDON

| | Pembrolizumab + karboplatyna + paklitaksel/nab-paklitaksel | T+D+SoC |
|---------------------------------|---|-------------------|
| Mediana OS [miesiące] (95% CI) | 17,1 (14,4; 19,9) | 14,0 (11,7; 16,1) |
| Mediana PFS [miesiące] (95% CI) | 8,0 (6,3; 8,4) | 6,2 (5,0; 6,5) |
| ORR [%] | 63 | 38,8 |
| CR [%] | 2,2 | 0,6 |
| PR [%] | 60 | 38,2 |

Źródło: Opracowanie własne na podstawie ChPL Keytruda https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf s. 54-55 [dostęp: 02.08.2023] oraz EPAR Tremelimumab AstraZeneca https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tremelimumab-astrazeneca-epar-public-assessment-report_en.pdf s. 98, 99, 103 [dostęp: 02.08.2023].

Mediana OS wśród pacjentów leczonych pembrolizumabem i chemioterapią wyniósł 17,1 miesiąca, a wśród pacjentów przyjmujących T+D+SoC 14 miesięcy. Odsetek ORR w badaniu KEYNOTE-407 był jednak niemal dwukrotnie wyższy niż w badaniu POSEIDON (63 i 38,8%). Całkowita odpowiedź na leczenie została potwierdzona u 2,2% uczestników badania leczonych pembrolizumabem, karboplatyną i (nab)paklitakselem oraz w 0,6% przypadków w grupie pacjentów przypisanych do leczenia T+D+SoC.

Przetawione powyżej porównanie ma charakter poglądowy i możliwość wnioskowania na jego podstawie jest znacznie ograniczona. Jedynie przeprowadzenie randomizowanego badania klinicznego z zastosowaniem powyższych schematów leczenia wśród nieleczonych pacjentów chorych na przerzutowego NDRP, pozwoliłoby na rzetelne porównanie ich skuteczności.

7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

7.1 Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

7.1.1. Założenia

- Produkt leczniczy Tremelimumab AstraZeneca jest podawany w skojarzeniu. Do wyliczeń kosztu terapii uwzględniono koszt tremelimumabu oraz durwalumabu.
- Oszacowanie wykonano zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL Tremelimumab Astra Zeneca: „Podczas chemioterapii pochodnymi platyny: 75 mg w skojarzeniu z durwalumabem w dawce 1 500 mg (...) co 3 tygodnie (21 dni) przez 4 cykle (12 tygodni). Po zakończeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny: durwalumab w dawce 1 500 mg co 4 tygodnie (...) Piątą dawkę 75 mg produktu Tremelimumab AstraZeneca należy podać w 16. tygodniu wraz z 6. dawką durwalumabu” oraz ChPL Imfinzi: „Podczas chemioterapii pochodnymi platyny: 1 500 mg w skojarzeniu z tremelimumabem w dawce 75 mg (...) co 3 tygodnie (21 dni) przez 4 cykle (12 tygodni) Po zakończeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny: 1 500 mg co 4 tygodnie w monoterapii. Piątą dawkę 75 mg tremelimumabu należy podać w 16. tygodniu wraz z produktem IMFINZI. Czas trwania leczenia: do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności”.
- Koszt terapii tremelimumabem oraz durwalumabem wyliczono dla horyzontu czasowego równego długości terapii z zastosowaniem tremelimumabu, tj. 16 tygodni, zgodnie z ChPL Tremelimumab AstraZeneca. Dodatkowo obliczono koszt terapii podtrzymującej z wykorzystaniem durwalumabu do progresji choroby zgodnie z ChPL Imfinzi.
- Na czas pobierania danych z [redacted] tj. 18.09.2023 r., dane o cenie substancji czynnej tremelimumab (produkt leczniczy Imjudo) były dostępne dla [redacted] Założono, że jest to [redacted], którą przeliczono na jednostkę rozliczeniową 1 mg substancji czynnej.
- Do przeliczenia ceny z waluty lokalnej, czyli [redacted] na złote polskie użyto średniego kursu NBP z 27.09.2023 r. wynoszącego [redacted] za [redacted] (Tabela nr 187/A/NBP/2023 z dnia 27.09.2023 r.).
- Koszty durwalumabu obliczono w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych²⁰. Do wyliczeń przyjęto średnią cenę za 1 jednostkę rozliczeniową (1mg) z 2023 roku.

7.1.2. Dane wejściowe

Tabela 25. Dane wejściowe – oceniana technologia

| Założenie | Wartość | Źródło |
|--|------------|---|
| Średni kurs NBP za 1 [redacted] [PLN] | [redacted] | Tabela nr 187/A/NBP/2023 z dnia 27.09.2023 r. |
| Dawka zalecana tremelimumabu na podanie [mg] | 75 | ChPL Tremelimumab AstraZeneca |
| Dawka zalecana durwalumabu na podanie [mg] | 1500 | ChPL Tremelimumab AstraZeneca |
| Cena tremelimumabu za mg [PLN] | [redacted] | [redacted] |
| Cena durwalumabu za mg [PLN] | 20,84 | Obwieszczenie MZ |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

²⁰ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-11-grudnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych> [dostęp: 24.01.2024].

7.1.3. Wyniki

Tabela 26. Oszacowanie wariantów kosztów leczenia tremelimumabem i durwalumabem w 16-tygodniowym horyzoncie czasowym i do progresji choroby (=9,2 miesiąca)

| Substancja czynna | Dawka na podanie [mg] | Liczba podań w cyklu | Liczba cykli w całej terapii | Dawka całkowita w terapii [mg] | Cena za 1 mg [PLN] | Koszt jednego cyklu [PLN] | Koszt całej terapii [PLN] |
|--|-----------------------|----------------------|------------------------------|--------------------------------|--------------------|---------------------------|---------------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5=2x4 | 6 | 7=2x3x6 | 8=4x7 |
| 16 tygodni | | | | | | | |
| Tremelimumab | 75 | 1 | 5 | 375 | | | |
| Durwalumab | 1500 | 1 | 6 | 9 000 | 20,84 | 31 253,00 | 187 518,00 |
| RAZEM: | | | | | | | |
| Do progresji choroby – 9,2 miesiąca | | | | | | | |
| Tremelimumab | 75 | 1 | 5 | 375 | | | |
| Durwalumab | 1500 | 1 | 9 | 13 500 | 20,84 | 31 253,00 | 281 277,00 |
| RAZEM: | | | | | | | |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 27. Oszacowane porównanie kosztów terapii interwencji i komparatora

| Wariant | 16 tygodni | Do progresji |
|---|------------|--------------|
| | Lek [PLN] | Lek [PLN] |
| Minimalny (-20% ceny Tremelimumab AstraZeneca) | | |
| Średni | | |
| Maksymalny (+20% ceny Tremelimumab AstraZeneca) | | |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

7.2. Model farmakoekonomiczny

7.2.1. Metodyka

1. Definicje:

Wartość obszaru pod przebiegiem krzywej Kaplana-Meiera reprezentowana jest wartością RMST, która stanowi odzwierciedlenie ograniczonego średniego czasu przeżycia od początku obserwacji do określonego punktu definiowanego jako czas odcięcia (ang. *truncation time*, *tau*). Natomiast obszar powyżej krzywej Kaplana-Meiera reprezentuje ograniczony średni czas utracony (RMTL).

RMST (ang. *restricted mean survival time*) można interpretować jako średni czas przeżycia wolny od zdarzeń do określonego punktu czasowego *tau*. W odróżnieniu od mediany przeżycia, przedstawiającej czas przeżycia w danym punkcie czasowym, RMST przedstawia czas przeżycia do danego punktu czasowego.

Zyskane lata życia LYG (ang. *life years gained*) to różnica wartości RMST interwencji (*arm 0*) względem wartości RMST komparatora (*arm 1*).

2. Dane wejściowe do oszacowania analizy RMST:

- Wykres źródłowy z głównego badania rejestracyjnego (POSEIDON), tj. wykres Kaplana-Meiera reprezentujący ramię interwencji (*arm 0*), tj. leczenie skojarzone tremelimumabem i durwalumabem oraz chemioterapią oraz ramię komparatora (*arm 1*), tj. leczenie chemioterapią, obrazujący przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS).
- Dane dotyczące liczby osób narażonych na ryzyko (tabela „*number at risk*”) dla każdego punktu czasowego dostępnego w badaniu źródłowym.

3. Metodyka:

- Analizę przeprowadzono w środowisku R (R Version 4.1.2/RStudio).
- Analizę wykonano na podstawie kluczowego, drugorzędowego punktu końcowego badania rejestracyjnego POSEIDON, tj. przeżycie całkowite (OS) wśród pacjentów ramienia tremelimumabu + durwalumabu + chemioterapii SoC w porównaniu z pacjentami w ramieniu chemioterapii SoC.

- W analizie, na etapie rekonstrukcji (patrz poniżej pkt 3.1), został odtworzony przebieg krzywych Kaplana-Meiera reprezentujących prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (OS) wraz z przedziałami ufności (95% CI).
- Wielkość efektu interwencji i komparatora została przedstawiona jako obszar pod przebiegiem odtworzonych krzywych Kaplana-Meiera. Uzyskaną miarą była oszacowana wartość ograniczonego średniego czasu przeżycia od początku obserwacji do określonego punktu czasowego (RMST).
- Zyskane lata życia (LYG) zostały wyliczone jako różnica wartości RMST interwencji względem wartości RMST komparatora.

4. Etapy procesu:

I. Rekonstrukcja danych

W procesie została zastosowana procedura rekonstrukcji danych IPD (ang. *individual patient data*). Procedura odczytu i rekonstrukcji indywidualnych danych pacjenta została przeprowadzona z wykorzystaniem programu *WebPlotDigitizer v.4.6²¹*. Jest to metoda odtworzenia pierwotnych danych IPD z wykresu źródłowego krzywych przeżycia Kaplana-Meiera. Uzyskane dane IPD posłużyły do oszacowania ograniczonego średniego czasu przeżycia RMST.

II. Ekstrapolacja

W celu oszacowania efektu leczenia wykraczającego poza horyzont wynikający z badania została przeprowadzona parametryczna ekstrapolacja funkcji przeżycia przy użyciu pakietu *survHE²²*. Do przeprowadzenia ekstrapolacji funkcji przeżycia w celu zapewnienia jak najlepszego dopasowania rozkładu został zastosowany rozkład Log-normalny, o najmniejszej wartości kryterium informacyjnego Akaikego (ang. *Akaike Information Criterion, AIC*).

III. Szacowanie wartości RMST w horyzoncie dożywotnym

Ograniczony średni czas przeżycia w horyzoncie dożywotnym ekstrapolowanej funkcji przeżycia dotyczy obszaru pod przebiegiem funkcji rozkładu przyjętego do ekstrapolacji. Horyzont dożywotni zdefiniowano jest jako punkt czasowy, w którym prawdopodobieństwo przeżycia ekstrapolowanej funkcji wyniosło 10%.

7.2.2. Założenia

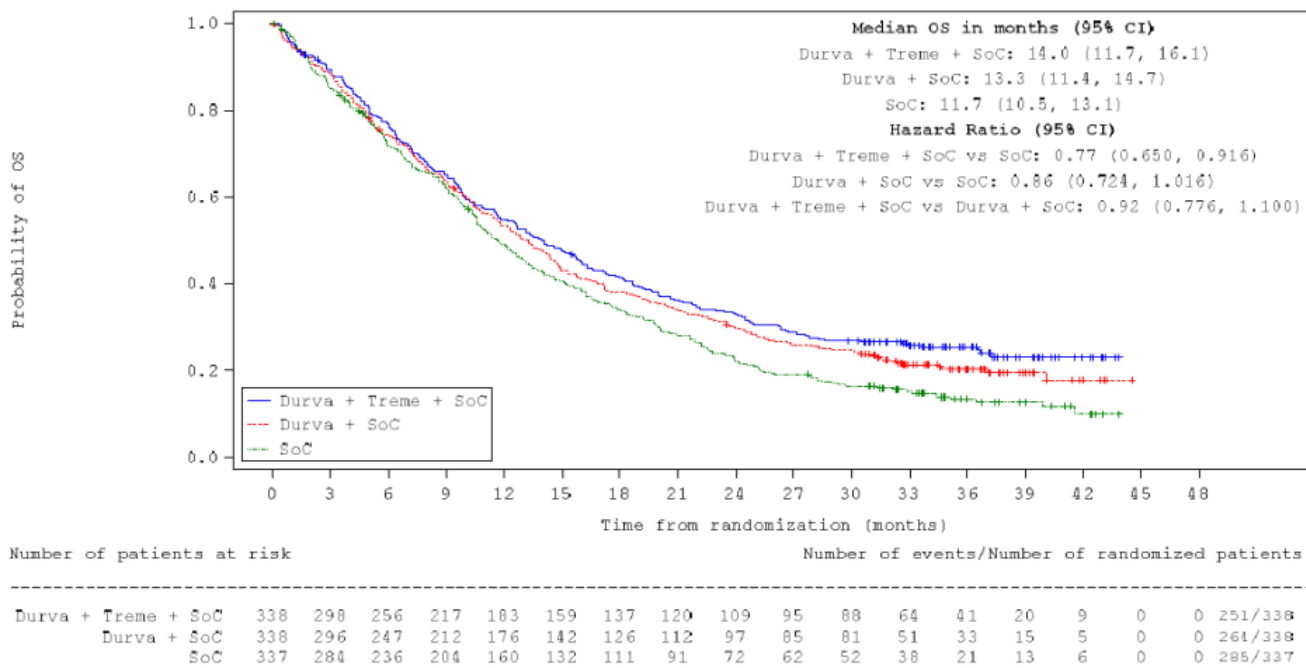
- Na podstawie analizy danych z badania rejestracyjnego POSEIDON, przyjęto model oparty na przeżyciu całkowitym OS.
- Oszacowań dokonano dla horyzontu dożywotnego.
- Na podstawie wykresu Kaplana-Meiera z badania rejestracyjnego, przy pomocy pakietu *IPDfromKM* w środowisku R, odczytano prawdopodobieństwo OS w wybranych punktach czasowych.
- Założono, że różnice pomiędzy populacją badaną i populacją polską nie powinny istotnie wpływać na wyniki oszacowań dotyczących skuteczności leczenia czy utraconych lat życia.
- W ramach analizy wrażliwości oszacowano minimalny i maksymalny koszt terapii, z uwzględnieniem +/- 20% ceny podstawowej ocenianej technologii (koszt komparatora był stały).
- W modelowaniu nie uwzględniano dyskontowania kosztów.
- Założenia dotyczące oszacowania kosztów terapii i komparatora zostały przedstawione w rozdziale 7.1.1

7.2.3. Dane wejściowe

Zgodnie z przyjętymi założeniami, opisanymi w rozdziale 7.2.1, dokonano procedury odczytu i rekonstrukcji danych z wykresu Kaplana-Meiera dla wyników OS badania rejestracyjnego POSEIDON, który został przedstawiony poniżej.

²¹ A. Rohatgi, WebPlotDigitizer, Version: 4.6, 09.2022 r. <https://automeris.io/WebPlotDigitizer> [dostęp:28.06.2023]

²² Baio G (2020). "survHE: Survival Analysis for Health Economic Evaluation and Cost-Effectiveness Modeling." *_Journal of Statistical Software_*, *95*(14), 1-47. doi: 10.18637/jss.v095.i14



Rysunek 4. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS, populacja ITT (data odcięcia: 12.03.2021)

Źródło: EPAR Tremelimumab AstraZeneca https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tremelimumab-astrazeneca-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 28.06.2023].

7.2.4. Wyniki

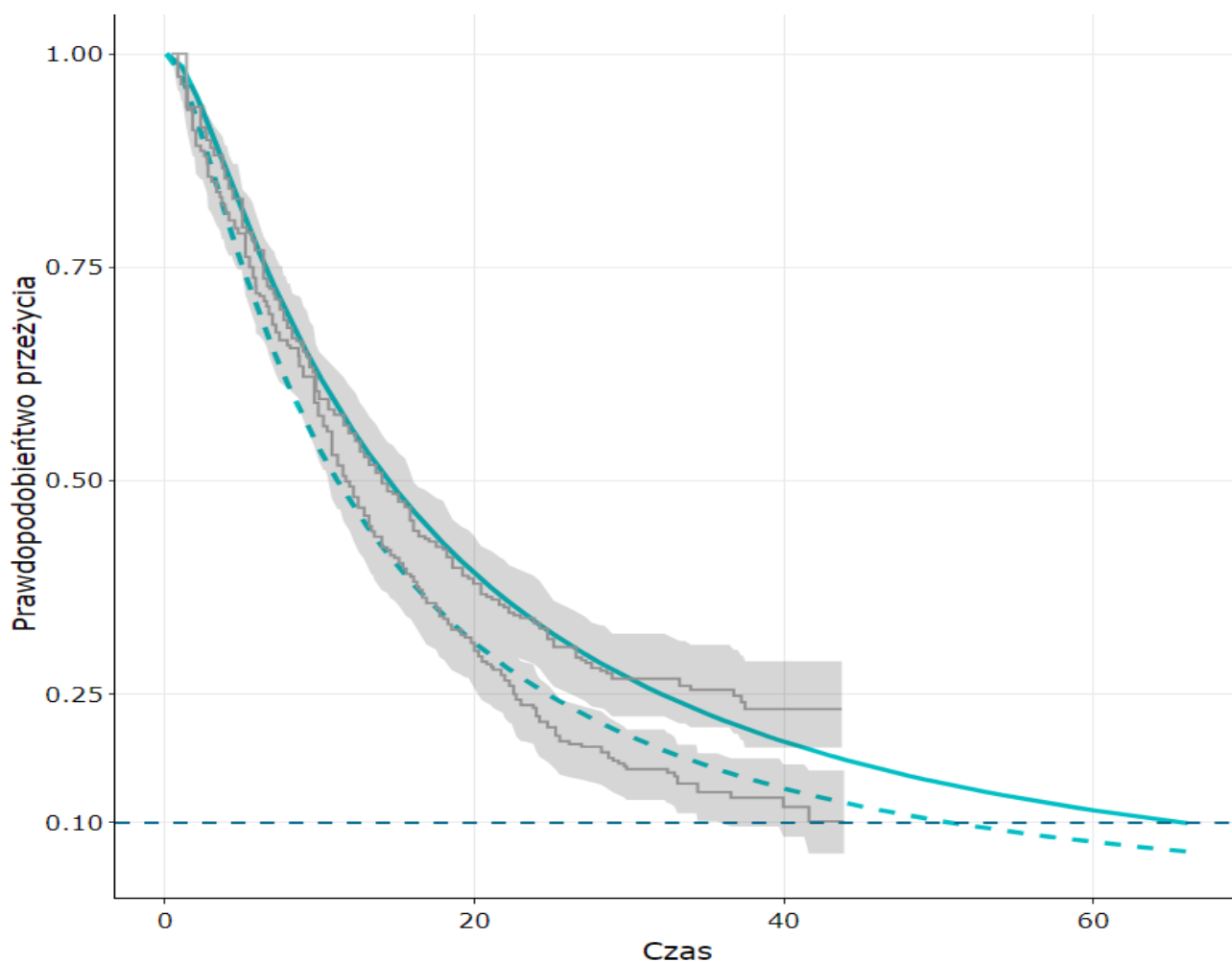
Analiza kliniczna

Tabela 28. Wartości RMST oraz LYG w horyzoncie dożywotnym (tau=67)

| | RMST | 0.95 LCI | 0.95UCI |
|-------------|-------|----------|---------|
| Arm 0 [msc] | 22,28 | 20,19 | 24,51 |
| Arm 1 [msc] | 17,19 | 15,45 | 19,20 |
| ΔRMST [msc] | 5,09 | 4,74 | 5,31 |
| LYG [lata] | 0,43 | 0,39 | 0,44 |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Poniżej przedstawiono ekstrapolację funkcji przeżycia przy użyciu rozkładu Log-normalnego.



Rysunek 5. Ekstrapolacja funkcji przeżycia przy użyciu rozkładu Log-normalnego

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Przyjęcie wszystkich wyżej wymienionych założeń będzie przeszacowywać wyniki i w warunkach rzeczywistych należy spodziewać się mniejszej efektywności klinicznej wyrażonej w QALY niż oszacowana w niniejszym modelu (wersja optymistyczna i wyrażona w LYG).

Tabela 29. Oszacowanie inkrementalnego efektu zdrowotnego w horyzoncie dożywotnim

| Wariant | Horyzont dożywotni | | |
|--------------------|--------------------|-----------------|-------------|
| | Lek [LY] | Komparator [LY] | LYG |
| Minimalny (5%CI) | 1,68 | 1,29 | 0,39 |
| Oczekiwany | 1,86 | 1,43 | 0,43 |
| Maksymalny (95%CI) | 2,04 | 1,60 | 0,44 |
| Optymistyczny | 2,04 | 1,29 | 0,75 |
| Pesymistyczny | 1,68 | 1,60 | 0,08 |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Podsumowanie:

Oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia (LYG) w horyzoncie dożywotnim wyniósł:

- w wariant pesymistyczny: **0,08** LYG;
- w wariantcie oczekiwanym: **0,43** LYG;
- w wariantcie optymistycznym: **0,75** LYG.

Ze względu na dobór komparatora innego niż zalecany w głównym badaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Tremelimumab AstraZeneca, Analitycy Agencji zdecydowali o odstąpieniu od wykonania analizy efektywności kosztów w niniejszym opracowaniu. Oszacowano jedynie inkrementalne koszty leczenia produktem leczniczym Tremelimumab AstraZeneca. Odstąpiono od oszacowania kosztów komparatora, który jest tożsamy ze składową interwencji, tj. chemioterapii.

Oszacowany przez AOTMiT inkrementalny koszt terapii z wykorzystaniem ocenianej interwencji wyniósł [redacted] w 16-tygodniowym horyzoncie czasowym oraz koszt terapii do progresji choroby, który był równy [redacted].

Uwagi Analityków:

Ze względu na dobór komparatora innego niż zalecany w wytycznych praktyki klinicznej w głównym badaniu rejestracyjnym POSEIDON, Analitycy Agencji zdecydowali o przedstawieniu zestawienia kosztów leczenia ocenianą interwencją oraz opcjami terapeutycznymi zalecanymi przez wytyczne.

Silnie zalecaną w wytycznych PTOK, ESMO, ASCO oraz NCCN opcją leczenia pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ jest monoterapia pembrolizumabem. PTOK w leczeniu chorych na zaawansowanego NDRP z ekspresją PD-L1 $< 50\%$ komórek nowotworu jako opcje terapeutyczne wymieniają pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią lub chemioterapię. Amerykańskie wytyczne ASCO i NCCN rekomendują wykorzystanie następujących schematów z wykorzystaniem pembrolizumabu:

- pembrolizumab + karboplatyna + pemetreksed (rak niepłaskonabłonkowy);
- pembrolizumab + karboplatyna + (nab)paklitaksel (rak płaskonabłonkowy).

Oszacowanie kosztów przeprowadzono dla 16-tygodniowego horyzontu czasowego (długość terapii tremelimumabem). Dawkowanie leków określono na podstawie ChPL Tremelimumab AstraZeneca (tremelimumab), ChPL Imfinzi (durwalumab), ChPL Carboplatin-Ebewe (karboplatyna), ChPL Pemetrexed Accord (pemetreksed), ChPL Keytruda (pembrolizumab) oraz ChPL Abraxane (nab-paklitaksel). Ceny wszystkich produktów leczniczych (z wyj. Tremelimumab AstraZeneca) pozyskano z Obwieszenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych²³. Poniżej przedstawiono oszacowanie kosztów terapii ocenianą technologią i zalecanymi opcjami terapeutycznymi.

Tabela 30. Oszacowanie kosztów leczenia interwencją i zalecanymi opcjami terapeutycznymi w 16-tygodniowym horyzoncie czasowym

| Substancja czynna | Dawka na podanie [mg] | Liczba podań w cyklu | Liczba cykli w całej terapii | Dawka całkowita w terapii [mg] | Cena za 1 mg [PLN] | Koszt jednego cyklu [PLN] | Koszt całej terapii [PLN] |
|---|-----------------------|----------------------|------------------------------|--------------------------------|--------------------|---------------------------|---------------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5=2x4 | 6 | 7 | 8=4x7 |
| Oceniana technologia: tremelimumab + durwalumab + chemioterapia (karboplatyna i pemetreksed) | | | | | | | |
| Tremelimumab | 75 | 1 | 5 | 375 | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Durwalumab | 1500 | 1 | 6 | 9000 | 20,84 | 31 253,00 | 187 518,00 |
| Karboplatyna | 690 | 1 | 4 | 2760 | 0,30 | 208,01 | 832,05 |
| Pemetreksed | 863 | 1 | 6 | 5178 | 1,37 | 1 184,57 | 7 107 |
| RAZEM: | | | | | | | [redacted] |
| Opcja zalecana: pembrolizumab | | | | | | | |
| Pembrolizumab | 200 | 1 | 5 | 1000 | 149,28 | 29 855,20 | 149 276,00 |
| RAZEM: | | | | | | | 149 276,00 |
| Opcja zalecana: pembrolizumab + karboplatyna + pemetreksed | | | | | | | |
| Pembrolizumab | 200 | 1 | 5 | 1000 | 149,28 | 29 855,20 | 149 276,00 |
| Karboplatyna | 690 | 1 | 4 | 2760 | 0,30 | 208,01 | 832,05 |
| Pemetreksed | 863 | 1 | 6 | 5178 | 1,37 | 1 184,57 | 7 107 |
| RAZEM: | | | | | | | 157 215,47 |

²³ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-11-grudnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych> [dostęp: 24.01.2024].

| Substancja czynna | Dawka na podanie [mg] | Liczba podań w cyklu | Liczba cykli w całej terapii | Dawka całkowita w terapii [mg] | Cena za 1 mg [PLN] | Koszt jednego cyklu [PLN] | Koszt całej terapii [PLN] |
|--|-----------------------|----------------------|------------------------------|--------------------------------|--------------------|---------------------------|---------------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5=2x4 | 6 | 7 | 8=4x7 |
| Opcja zalecana: pembrolizumab + karboplatyna + (nab)paklitaksel | | | | | | | |
| Pembrolizumab | 200 | 1 | 5 | 1000 | 149,28 | 29 855,20 | 149 276,00 |
| Karboplatyna | 690 | 1 | 4 | 2760 | 0,30 | 208,01 | 832,05 |
| (Nab)paklitaksel | 172,5 | 3 | 5 | 2587,5 | 9,87 | 5 106,17 | 25 530,86 |
| RAZEM: | | | | | | | 175 638,91 |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Oszacowany koszt leczenia z wykorzystaniem aktualnie rekomendowanych przez wytyczne kliniczne opcji terapeutycznych na jednego pacjenta wynosi ok. 150-180 tys. PLN. Koszt leczenia jednego pacjenta z zastosowaniem ocenianej interwencji, oszacowany w niniejszym opracowaniu był równy [redacted]. Oznacza to, że koszty zastosowania ocenianej technologii są [redacted] koszty zastosowania schematów leczenia zalecanych przez wytyczne [redacted].

7.3 Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej Tremelimumabu AstraZeneca we wskazaniu: w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuc (NDRP) z przerzutami, przy jednoczesnym braku mutacji w genie warunkującym wrażliwość na leczenie z wykorzystaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR lub mutacji w genie ALK, w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny, przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 22.06.2023 roku, a zaktualizowano 26.09.2023 oraz 16.01.2024 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 0 Strategii wyszukiwania analiz HTA.

Dodatkowo dokonano przeszukania wolnotekstowego przy zastosowaniu słów kluczowych: Tremelimumab AstraZeneca, tremelimumab w wyszukiwarce internetowej Google oraz stron internetowych następujących agencji HTA i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>;
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>.

Do przeglądu systematycznego włączono jedną analizę ekonomiczną autorstwa Liu i in. z 2023 r²⁴. W wyniku wyszukiwania wolnotekstowego nie odnaleziono żadnej analizy HTA lub zestawienia kosztów przy zastosowaniu monoterapii tremelimumabem lub tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca. Charakterystykę metodyki oraz wyniki analizy ekonomicznej ze Stanów Zjednoczonych przedstawiono w tabeli poniżej.

²⁴ W. Liu, G. Huo, P. Chen, *First-line tremelimumab plus durvalumab and chemotherapy versus chemotherapy alone for metastatic non-small cell lung cancer: a cost-effectiveness analysis in the United States*, Front Pharmacol. 2023 Jul 20;14:1163381. doi: 10.3389/fphar.2023.1163381.

Tabela 31. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych

| Organizacja, rok | Metodyka | Porównanie | Wynik analizy |
|------------------|---|-----------------|---|
| Liu, 2023 | <p>Populacja: wcześniej nieleczeni dorośli pacjenci z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) bez mutacji EGFR i ALK.</p> <p>Typ analizy: CEA (model typu „partitioned survival model”) z trzema stanami zdrowia: brak progresji, progresja, śmierć.</p> <p>Perspektywa: płatnicy U.S.</p> <p>Dyskontowanie: 3%/rok.</p> <p>Horyzont czasowy: 200 miesięcy przy uwzględnieniu miesięcznych cykli.</p> <p>Źródła danych klinicznych: badanie rejestracyjne POSEIDON.</p> <p>Próg opłacalności: 100 000–150 000 USD/QALY.</p> | T+D+SoC vs. SoC | <p>Analiza podstawowa</p> <p>Efekty zdrowotne: T+D+SoC: 1,22 QALY SoC: 0,87 QALY Inkrementalne QALY: 0,35</p> <p>Koszty całkowite: T+D+SoC: 352 291 USD (≈1 536 764 PLN*) SoC: 134 598 USD (≈587 143 PLN*) Inkrementalne koszty: 217 693 USD (≈949 620 PLN*)</p> <p>ICER: 608 668 USD/QALY (≈2 655 132 PLN*/QALY)</p> |

* Zgodnie ze średnim kursem NBP na dzień 27.09.2023 r., wynoszącym: 1,00 USD = 4,3622 PLN; 187/A/NBP/2023.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie Liu 2023.

W odnalezionej analizie farmakoeconomicznej dotyczącej zastosowania terapii skojarzonej tremelimumabem i durwalumabem oraz chemioterapią w porównaniu do chemioterapii oszacowano inkrementalne QALY równe 0,35 oraz inkrementalne koszty wynoszące ok. 220 tys. USD (ok. 950 tys. PLN). Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów był równy ok. 610 000 USD/QALY (ok. 2,7 mln. PLN). Zgodnie z analizą ze Stanów Zjednoczonych oszacowany ICER przekracza ustalony na 100 000–150 000 USD/QALY próg opłacalności ok. 4–6 razy.

Dodatkowo zidentyfikowano jedną ocenę podsumowania rocznych kosztów leczenia. Tabela 32. przedstawia oszacowane przez niemiecki Instytut Jakości i Efektywności w Opiece Zdrowotnej (niem. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*, IQWiG) roczne koszty leczenia tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem oraz chemioterapią w stosunku do odpowiedniej terapii porównawczej.

Tabela 32. Roczne koszty leczenia w systemie ustawowego ubezpieczenia zdrowotnego dla ocenianego produktu leczniczego i odpowiedniej terapii porównawczej na pacjenta

| Terapia | Roczne koszty leku na 1 pacjenta [EUR (PLN*)] | Roczne koszty leczenia na 1 pacjenta [EUR (PLN*)] | Średnie koszty leczenia na 1 pacjenta [EUR (PLN*)] | Różnica kosztów leczenia D+T+chemioterapia vs. terapia porównawcza [EUR (PLN*)] |
|--|---|--|--|---|
| Produkt leczniczy, który ma zostać poddany ocenie w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z przerzutowym NDRP, bez mutacji EGFR lub ALK | | | | |
| Tremelimumab + durwalumab + chemioterapia | 116 153,01 ^a –145 653,33 ^b (510 306,63–639 913,34) | 120 241,14 ^a – 150 080,68 ^b (528 267,42–659 364,46) | 135 160,91 (593 815,94) | – |
| Odpowiednia terapia porównawcza w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z przerzutowym NDRP z ekspresją PD-L1 ≥50% , bez mutacji EGFR lub ALK | | | | |
| Pembrolizumab | 93 514,21 (410 845,33) | 95 388,19 (419 078,47) | – | 39 772,72 (174 737,47) |
| Cemiplimab | 71 468,24 (313 988,57) | 73 342,22 (322 221,71) | – | 61 818,69 (271 594,23) |
| Odpowiednia terapia porównawcza w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z przerzutowym NDRP z ekspresją PD-L1 <50% , bez mutacji EGFR lub ALK | | | | |
| Karboplatyna | | | | |
| + winorelibna | 13 327,92–18 174,86 (58 554,88–79 849,43) | 19 011,80– 23 858,74 (83 526,44–104 820,99) | 21 435,27 (94 173,72) | 113 725,64 (499 642,23) |
| + gemcytabina | 16 662,25 (73 203,93) | 22 346,13 (98 175,49) | – | 112 814,78 (495 640,45) |
| + docetaksel | 22 345,09 (98 170,92) | 26 154,99 (114 909,33) | – | 109 005,92 (478 906,61) |

| Terapia | Roczne koszty leku na 1 pacjenta [EUR (PLN*)] | Roczne koszty leczenia na 1 pacjenta [EUR (PLN*)] | Średnie koszty leczenia na 1 pacjenta [EUR (PLN*)] | Różnica kosztów leczenia D+T+chemioterapia vs. terapia porównawcza [EUR (PLN*)] |
|--|---|--|--|---|
| + paklitaksel | 25 600,80 (112 474,55) | 30 212,87 (132 737,22) | – | 104 948,04 (461 078,72) |
| + pemetreksed | 45 682,32 (200 700,70) | 50 156,80– 50 213,58 (220 358,89–220 608,34) | 50 185,19 (220 483,61) | 84 975,72 (373 332,33) |
| + nab-paklitaksel | 47 700,37 (209 566,81) | 55 258,23 (242 771,51) | – | 79 902,68 (351 044,43) |
| Odpowiednia terapia porównawcza w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z przerzutowym NDRP z ekspresją PD-L1 <50% albo PD-L1 ≥50%, bez mutacji EGFR lub ALK | | | | |
| Pembrolizumab + pemetreksed + chemioterapia | 132 568,69 ^e – 139 196,53 ^f (582427,2826–611 546,03) | 141 012,38 ^e – 145 467,79 ^f (619 523,79–639 098,19) | 143 240,09 (629 310,99) | -8 079,18 (-35 495,05) |
| Pembrolizumab + karboplatyna + paklitaksel | 119 115,01 (523 319,88) | 125 467,08 (551 227,07) | – | 9 693,83 (42 588,87) |
| Pembrolizumab + karboplatyna + nab-paklitaksel | 141 214,58 (620 412,14) | 151 068,37 (663 703,78) | – | -15 907,46 (-69 887,83) |
| Atezolizumab | 67 863,65– 71 692,26 (298 152,16–314 972,78) | 69 748,89– 74 514,49 (306 434,77–327 371,96) | 72 131,69 (316 903,37) | 63 029,22 (276 912,58) |
| Atezolizumab + bewacyzumab + paklitaksel + karboplatyna | 147 565,06–154 577,27 (648 312,33–679 119,78) | 152 454,55– 160 923,40 (669 793,82–707 000,87) | 156 688,98 (688 397,34) | -21 528,07 (-94 581,40) |
| Atezolizumab + nab-paklitaksel + karboplatyna | 78 829,25– 88 140,66 (346 328,43–387 237,18) | 82 451,93– 93 569,05 (362 244,31–411 086,26) | 88 010,49 (386 665,29) | 47 150,42 (207 150,66) |
| Niwolumab + ipilimumab + 2 cykle chemioterapii | 128 669,18 ^c – 133 348,44 ^d (565 295,18–585 853,04) | 132 515,49 ^c – 137 085,08 ^d (582 193,55–602 269,59) | 134 800,29 (592 231,57) | 360,63 (1 584,37) |

^a z cisplatyną i gemcytabiną jako chemioterapią i leczeniem podtrzymującym durwalumabem;

^b z karboplatyną i pemetreksedem jako chemioterapią i leczeniem podtrzymującym durwalumabem i pemetreksedem;

^c z cisplatyną i winorelbina jako chemioterapią;

^d z karboplatyną i nab-paklitaksem jako chemioterapią;

^e z cisplatyną jako chemioterapią;

^f z karboplatyną jako chemioterapią;

* Zgodnie ze średnim kursem NBP na dzień 16.01.2024 r., wynoszącym: 1,00 EUR = 4,3934 PLN; 011/A/NBP/2024.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, *Tremelimumab und Durvalumab (NSCLC) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*, DOSSIERBEWERTUNG, Projekt: A23-29 A23-31, Version: 1.0, Stand: 29.06.2023, IQWiG-Berichte – Nr. 1592.

Roczny koszt leczenia z wykorzystaniem ocenianej interwencji, tj. tremelimumabem + durwalumabem + chemioterapią w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z przerzutowym NDRP, bez mutacji EGFR lub ALK, został oszacowany przez IQWiG na ok. 120 tys. – 150 tys. EUR (ok. 500 tys. – 660 tys. PLN) – w zależności od zastosowanej chemioterapii oraz leczenia podtrzymującego. Roczny koszt leczenia wybranymi, odpowiednimi terapiami porównawczymi wynosi od ok. 19 tys. do 150 tys. EUR (ok. 80 tys. – ok. 700 tys. PLN). Zgodnie z danymi przedstawionymi przez IQWiG jedynie w przypadku trzech terapii porównawczych koszty przewyższają ocenianą interwencję, tj. pembrolizumab + pemetreksed + chemioterapia (koszt T+D+chemioterapii jest niższy o ok. 8 tys. EUR (ok. 35 tys. PLN)), pembrolizumab + karboplatyna + nab-paklitaksel (koszt T+D+chemioterapii jest niższy o ok. 16 tys. EUR (ok. 70 tys. PLN)) oraz atezolizumab + bewacyzumab + paklitaksel + karboplatyna (koszt T+D+chemioterapii jest niższy o ok. 22 tys. EUR (ok. 95 tys. PLN)).

7.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji refundacyjnych dotyczących leku Tremelimumab AstraZeneca (tremelimumab) we wskazaniu: w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuc (NDRP) z przerzutami, przy jednoczesnym braku mutacji w genie warunkującym wrażliwość na leczenie z wykorzystaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR lub mutacji w genie ALK, w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 20.06.2023 r. oraz zaktualizowano 26.09.2023 r. oraz 16.01.2024 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego: *tremelimumab*, *Tremelimumab AstraZeneca*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację refundacyjną. Odnaleziono również informacje o zawieszeniu jednego procesu wydania rekomendacji oraz jednym procesie w trakcie oceny. Szczegóły dotyczące rekomendacji refundacyjnych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Rekomendacje refundacyjne dla tremelimumabu we wskazaniu: niedrobnokomórkowy rak płuca

| Organizacja rok kraj/region/zasięg link | Wskazanie | Rekomendacja | Treść i uzasadnienie |
|--|--|-----------------|--|
| National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2022 Anglia https://www.nice.org.uk/guidance/discontinued/gid-ta10186 | Nieleczony niedrobnokomórkowy rak płuca bez obecności mutacji receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) lub kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK). | Wycofana | W związku z informacjami przekazanymi NICE przez firmę w październiku 2019 r., ocena durwalumabu z tremelimumabem w przypadku nielezonego niedrobnokomórkowego raka płuca bez mutacji EGFR lub ALK [ID1143] została zawieszona w programie prac NICE. Ponieważ nie otrzymano żadnych dalszych informacji od firmy, proces oceny został przerwany. |
| Zorginstituut Nederland, 2023, Niderlandy https://open.overheid.nl/documenten/ronl-c50ed39c7b46466a587b9bb5017ebfe2c6602e16/pdf | Przerzutowy niedrobnokomórkowy rak płuca. | W trakcie oceny | Zarejestrowany. Dokumentacja nie została jeszcze złożona do Zorginstituut Nederland. |
| Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023 Niemcy https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6202/2023-10-05_AM-RL-XII_Tremelimumab_D-923.pdf | Niedrobnokomórkowy rak płuca, EGFR/ALK ujemny, pierwsza linia, w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na platynie. | Pozytywna | Data wydania decyzji: 05.10.2023 r. Treść: Na posiedzeniu w dniu 5 października 2023 r. Wspólny Komitet Federalny (G-BA) podjął decyzję o zmianie dyrektywy lekowej (AM-RL), (...) uzupełniając załącznik XII, zachowując porządek alfabetyczny, o substancję czynną tremelimumab we wskazaniu: w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na platynie w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca bez mutacji EGFR lub ALK. Uzasadnienie: a) Dorośli z przerzutowym NDRP z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ bez mutacji EGFR lub ALK, terapia pierwszego rzutu: |

| Organizacja rok kraj/region/zasięg link | Wskazanie | Rekomendacja | Treść i uzasadnienie |
|---|-----------|--------------|---|
| | | | <p>Odpowiednia terapia porównawcza:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Pembrolizumab lub atezolizumab lub cemiplimab w monoterapii – Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i 2 cyklami leczenia na bazie platyny Chemioterapia (ECOG PS 0-1) – Pembrolizumab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem lub nab paklitakselem (ECOG PS 0-1 i płaskonabłonkowym NDRP) – Pembrolizumab w skojarzeniu z pemetrekselem i chemioterapią opartą na platynie (ECOG PS 0-1 i niepłaskonabłonkowy NDRP) – Atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatiną (ECOG PS 0-1 i guz inny niż płaskonabłonkowy) – Atezolizumab w skojarzeniu z nab-paklitakselem i karboplatiną (ECOG PS 0-1 i niepłaskonabłonkowy NDRP) <p>Zakres i prawdopodobieństwo dodatkowych korzyści ze stosowania tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na platynie w porównaniu z pembrolizumabem: Nie udowodniono dodatkowej korzyści. <u>b) Dorośli z przerzutowym NDRP z ekspresją PD-L1 <50% bez mutacji EGFR lub ALK, terapia pierwszego rzutu:</u></p> <p>Odpowiednia terapia porównawcza:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Pembrolizumab w skojarzeniu z pemetrekselem i chemioterapią opartą na platynie (ECOG PS 0-1 i niepłaskonabłonkowy NDRP) – Pembrolizumab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem lub nab paklitakselem (ECOG PS 0-1 i płaskonabłonkowy NDRP) – Atezolizumab w monoterapii (tylko u pacjentów z PD-L1 $\geq 10\%$ w komórkach odpornościowych naciekających nowotwór) – Atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatiną (ECOG PS 0-1 i guzem innym niż płaskonabłonkowy) – Atezolizumab w skojarzeniu z nab-paklitakselem i karboplatiną (ECOG PS 0-1 i niepłaskonabłonkowy NDRP) – Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i 2 cyklami leczenia na bazie platyny (ECOG PS 0-1) – Karboplatyna w skojarzeniu z cytostatykiem trzeciej generacji (winorelbina/ gemcytabina/ docetaksel/ paklitaksel/ pemetreksed) (ECOG PS2) – Karboplatyna w skojarzeniu z nab-paklitakselem (ECOG PS2) <p>Zakres i prawdopodobieństwo dodatkowych korzyści ze stosowania tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na platynie w porównaniu z właściwą terapią porównawczą: Nie udowodniono dodatkowej korzyści.</p> |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie źródeł wskazanych w tabeli.

Podsumowanie:

Ocena przeprowadzana przez NICE (Wielka Brytania) została przerwana w wyniku braku dostarczenia informacji przez firmę farmaceutyczną. W Niderlandach proces wydania rekomendacji został rozpoczęty, jednakże dokumentacja związana z tremelimumabem nie została jeszcze przekazana do Zorginstituut Nederland. Tremelimumab otrzymał pozytywną rekomendację w Niemczech (GB-A), pomimo wskazania w uzasadnieniu, że w przypadku ocenianej substancji czynnej nie udowodniono dodatkowej korzyści (w porównaniu do pembrolizumabu w przypadku NDRP z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ oraz w stosunku do odpowiedniej terapii porównawczej w przypadku NDRP z ekspresją PD-L1 <50%).

7.5 Podsumowanie oceny ekonomicznej

Oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia (LYG) w horyzoncie dożywotnim wyniósł:

- w wariant pesymistycznym: **0,08** LYG;
- w wariacie oczekiwany: **0,43** LYG;
- w wariacie optymistycznym: **0,75** LYG.

Ze względu na dobór nieodpowiedniego komparatora w głównym badaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Tremelimumab AstraZeneca Analitycy Agencji zdecydowali o odstąpieniu od wykonania analizy efektywności kosztów w niniejszym opracowaniu. Oszacowano jednak inkrementalne koszty leczenia produktem leczniczym Tremelimumab AstraZeneca. Odstąpiono od oszacowania kosztów komparatora oraz składowej interwencji w postaci schematów chemioterapii, których substancje czynne podlegają refundacji we wskazaniu: C34 Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca

Oszacowany przez AOTMiT inkrementalny koszt terapii z wykorzystaniem ocenianej interwencji wyniósł [redacted] w 16-tygodniowym horyzoncie czasowym oraz koszt terapii do progresji choroby, który był równy [redacted].

W wyniku wyszukiwania odnaleziono również jedną analizę HTA zastosowania tremelimumabu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca. W odnalezionej analizie farmakoekonomicznej dotyczącej zastosowania terapii skojarzonej tremelimumabem i durwalumabem oraz chemioterapią w porównaniu do chemioterapii oszacowano inkrementalne QALY równe 0,35 oraz inkrementalne koszty wynoszące ok. 220 tys. USD (ok. 950 tys. PLN). Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów był równy ok. 610 000 USD/QALY (ok. 2,7 mln PLN). Zgodnie z analizą ze Stanów Zjednoczonych oszacowany ICER przekracza ustalony na 100 000–150 000 USD/QALY próg opłacalności ok. 4–6 razy.

Ocena przeprowadzana przez NICE (Wielka Brytania) została przerwana w wyniku braku dostarczenia informacji przez firmę farmaceutyczną. W Niderlandach proces wydania rekomendacji został rozpoczęty, jednakże dokumentacja związana z tremelimumabem nie została jeszcze przekazana do Zorginstituut Nederland. Tremelimumab otrzymał pozytywną rekomendację w Niemczech (GB-A), pomimo wskazania w uzasadnieniu, że w przypadku ocenianej substancji czynnej nie udowodniono dodatkowej korzyści (w porównaniu do pembrolizumabu w przypadku NDRP z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ oraz w stosunku do odpowiedniej terapii porównawczej w przypadku NDRP z ekspresją PD-L1 $< 50\%$).

8 OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

8.1 Niepewność metodyki materiału dowodowego

- Badanie przeprowadzono metodą otwartej próby co mogło potencjalnie zwiększyć ryzyko stronniczości w raportowaniu wyników, które są subiektywne w ocenie i interpretacji.
- Dobór komparatora innego (chemioterapia), niż postępowanie zalecane w wytycznych praktyki klinicznej (immunoterapia lub immunochemioterapia).
- Krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu (mediana czasu obserwacji wynosiła niespełna 13 miesięcy) nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.
- Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS) dla ramienia ocenianej interwencji były drugorzędowymi punktami końcowymi.
- Populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem m.in. stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistych.
- Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone: zgodnie z wymogiem EMA, oceniany produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany, co umożliwi szybkie zidentyfikowanie nowych danych o bezpieczeństwie.

8.2 Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*)

- Badanie było prowadzone w Polsce (ośrodki w Olsztynie, Tomaszowie Mazowieckim, Warszawie i Wodzisławiu Śląskim).
- Pacjenci rasy białej stanowili 55,9% wszystkich uczestników badania klinicznego.
- Odsetek zrekrutowanych kobiet i mężczyzn do badania wynosił 76% mężczyzn, 24% kobiet i był inny, niż w populacji polskiej (dla Polski odpowiednio: 52% i 48%).

8.3 Niepewność dodatkowych danych

- Ze względu na niewystarczającą liczbę danych podana liczba pacjentów (7 700) w skali roku jest oszacowaniem niedokładnym.
- W opinii eksperta nowe przypadki rocznie wynoszą 7 500. Oszacowana przez eksperta maksymalna liczba pacjentów objętych leczeniem z zastosowaniem ocenianej interwencji wynosi ok. 375 osób.

8.4 Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego

- Do wyliczenia kosztów terapii nie uwzględniono kosztów dodatkowych, a jedynie koszt podanego leku.
- Inkrementalny koszt terapii ocenianą interwencją w 16-tygodniowym horyzoncie czasowym oszacowano na [REDACTED].
- Inkrementalny koszt terapii ocenianą interwencją do progresji choroby oszacowano na [REDACTED].

8.5 Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

- W modelu uwzględniono prawdopodobieństwa przeżycia w wybranych punktach czasowych, określone w procesie rekonstrukcji danych IPD zgodnie z metodologią opisaną w rozdziale 7.2. Należy brać pod uwagę niepewności związane z odczytem danych w powyższym procesie.
- Ze względu na znaczne ograniczenia, tj. dobór nieodpowiedniego komparatora, odstąpiono od wykonania pełnej analizy farmakoekonomicznej.
- Nie uwzględniono działań niepożądanych oraz zmian jakości życia w trakcie terapii.

8.6 Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

- Zidentyfikowane niepewności dotyczące metodyki materiału dowodowego (badanie rejestracyjne prowadzone metodą otwartej próby, nieodpowiedni komparator w badaniu) zwiększają niepewności wnioskowania o korzyściach klinicznych ocenianej technologii, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoekonomicznego.
- Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.

9 ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH

9.1 Populacja docelowa

Wcześniej nieleczone osoby dorosłe z niedrobnokomórkowym rakiem płuc z przerzutami, przy jednoczesnym braku mutacji w genie warunkującym wrażliwość na leczenie z wykorzystaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR lub mutacji w genie ALK.

9.2 Wskaźniki oceny efektywności

- Przeżycie całkowite (OS) zdefiniowane jako czas od daty podania pierwszej dawki tremelimumabu do śmierci z jakiegokolwiek przyczyny.
- Przeżycie wolne od progresji (PFS) definiowane jako czas od podania pierwszej dawki tremelimumabu do daty obiektywnej progresji choroby lub zgonu (z jakiegokolwiek przyczyny w przypadku braku progresji), przy wykorzystaniu oceny BICR (ang. Blinded Independent Central Review) zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.
- Czas do pogorszenia (ang. *Time to Deterioration*, TTD) zdefiniowany jako czas od randomizacji do daty pierwszego klinicznie znaczącego pogorszenia, które zostało potwierdzone podczas kolejnej wizyty lub zgonu (z dowolnej przyczyny) w przypadku braku klinicznie znaczącego pogorszenia.
- Wskaźnik odpowiedzi obiektywnych (ORR) zdefiniowany jako odsetek pacjentów, którzy uzyskali potwierdzoną całkowitą odpowiedź na leczenie (CR) lub częściową odpowiedź na leczenie (PR), zgodnie z RECIST 1.1.
- Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) zdefiniowany jako czas od daty pierwszej udokumentowanej odpowiedzi do pierwszej daty udokumentowanej progresji lub zgonu w przypadku braku progresji choroby u wszystkich pacjentów, zgodnie z RECIST 1.1.

9.3 Oczekiwane korzyści zdrowotne

Dawki leczenia podczas chemioterapii pochodnymi platyny: 75 mg w skojarzeniu z durwalumabem w dawce 1500 mg i chemioterapią opartą na pochodnych platyny co 3 tygodnie (21 dni) przez 4 cykle (12 tygodni). Dawka leczenia po zakończeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny: durwalumab w dawce 1 500 mg co 4 tygodnie i leczenie podtrzymujące pemetreksesem w zależności od wyników badania histologicznego co 4 tygodnie. Piątą dawkę 75 mg produktu Tremelimumab AstraZeneca należy podać w 16. tygodniu wraz z 6. dawką durwalumabu. Maksymalnie 5 dawek. Pacjenci mogą otrzymać mniej niż pięć dawek produktu Tremelimumab AstraZeneca w skojarzeniu z durwalumabem w dawce 1500 mg i chemioterapią opartą na pochodnych platyny, jeśli dojdzie do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

- Wydłużenie przeżycia: oczekiwana mediana OS [miesiące]: 14;
- Wydłużenie czasu do pogorszenia: oczekiwana mediana TTD [miesiące]: 8.
- Wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby: oczekiwana mediana PFS [miesiące]: 6;
- Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie po zakończeniu terapii: oczekiwany ORR [%]: nie mniej niż 38,5;
- Czas trwania odpowiedzi na leczenie: oczekiwana mediana DoR [miesiące]: 9,5.

10 PIŚMIENNICTWO

Badania pierwotne i wtórne

- Garon 2021** Garon E.B. et al., *Patient-Reported Outcomes with Durvalumab With or Without Tremelimumab Versus Standard Chemotherapy as First-Line Treatment of Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer (MYSTIC)*, Clin Lung Cancer. 2021 Jul;22(4):301-312
- Garon 2023** Garon E.B. et al., *Patient-reported outcomes with durvalumab, with or without tremelimumab, plus chemotherapy as first-line treatment for metastatic non-small-cell lung cancer (POSEIDON)*, Lung Cancer Volume 186, 2023, 107422.
- Johnson 2022** Johnson M.L. et al., *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*. J Clin Oncol. 2023 Feb 20;41(6):1213-1227. doi: 10.1200/JCO.22.00975.
- Rizvi 2020** Rizvi N.A. et al., *Durvalumab With or Without Tremelimumab vs Standard Chemotherapy in First-line Treatment of Metastatic Non–Small Cell Lung Cancer The MYSTIC Phase 3 Randomized Clinical Trial*, JAMA Oncol. 2020;6(5):661-674.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ASCO 2023** Singh N. et al., *Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO Living Guideline, Version 2023.1*. J Clin Oncol. 2023 May 20;41(15):e51-e62. doi: 10.1200/JCO.23.00282.
- ESMO 2023** Hendriks L.E. et al., *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.
- G-BA 2023** Gemeinsamer Bundesausschuss, *Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tremelimumab (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR/ALK-negativ, Erstlinie, Kombination mit Durvalumab und platinbasierter Chemotherapie)*, Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, 2023.
- IQWiG 2023** Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, *Tremelimumab und Durvalumab (NSCLC) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, DOSSIERBEWERTUNG*, Projekt: A23-29 A23-31, Version: 1.0, Stand: 29.06.2023, IQWiG-Berichte – Nr. 1592
- Liu 2023** Liu W., Huo G., Chen P., *First-line tremelimumab plus durvalumab and chemotherapy versus chemotherapy alone for metastatic non-small cell lung cancer: a cost-effectiveness analysis in the United States*, Front Pharmacol. 2023 Jul 20;14:1163381. doi: 10.3389/fphar.2023.1163381.
- NCCN 2023** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Non-Small Cell Lung Cancer Version 3.2023, 13 April 2023.
- NICE 2022** National Institute for Health and Care Excellence, *Durvalumab with tremelimumab for untreated non-small-cell lung cancer with no EGFR- or ALK-positive mutations*, 10 November 2022.
- PTOK 2021** Krzakowski M, Jassem J, Antczak A et al. Thoracic neoplasms. Oncol Clin Pract. 2022; 18. DOI: 10.5603/OCP.2021.0022. http://onkologia.zalacenia.med.pl/pdf/zalacenia_PTOK_tom1_03_Nowotwory_klatki_piersiowej_20210831.pdf [dostęp: 07.06.2023].
- Zorginstituut Nederland 2023** **Zorginstituut Nederland**, *Sluiskandidaten tweede helft 2023*, 3 April 2023.

Pozostałe publikacje

- AOTMiT Rybrevant 2022** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wniosek o objęcie refundacją leku Rybrevant (amiwantamab) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z aktywnymi mutacjami insercyjnymi w eksonie 20 w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), po niepowodzeniu terapii opartej na pochodnych platyny*, Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4231.37.2022, 16.11.2022 r.
- Biomedtracker 2023** <https://www.biomedtracker.com/indicationreport.cfm?indid=411> [dostęp: 19.06.2023].
- ChPL Abraxane** Charakterystyka Produktu Leczniczego https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abraxane-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 02.08.2023]
- ChPL Carboplatin Ebewe** Charakterystyka Produktu Leczniczego http://chpl.com.pl/data_files/2013-02-20_carboplatin-ebewe_chpl.pdf [dostęp: 02.08.2023]
- ChPL Imfinzi** Charakterystyka Produktu Leczniczego Imfinzi https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 02.08.2023].
- ChPL Keytruda** Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 02.08.2023]
- ChPL Pemetrexed Accord** Charakterystyka Produktu Leczniczego https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pemetrexed-accord-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 02.08.2023]
- ChPL Tremelimumab AstraZeneca** Charakterystyka Produktu Leczniczego Tremelimumab AstraZeneca https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tremelimumab-astrazeneca-epar-product-information_pl.pdf [ost.dostęp:].
- ChPL Yervoy** Charakterystyka Produktu Leczniczego Yervoy https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 03.08.2023].

| | |
|---|---|
| EPAR Tremelimumab AstraZeneca | European Public Assessment Report Tremelimumab AstraZeneca https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tremelimumab-astrazeneca-epar-public-assessment-report_en.pdf [ost. dostęp: 02.08.2023]. |
| EudraVigilance 2024 | Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków EudraVigilance https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages&PortalPath=%2Fshared%2FPHV%20DAP%2F_portal%2FDAP&Action=Navigate&P0=1&P1=eq&P2=%22Line%20Listing%20Objects%22.%22Substance%20High%20Level%20Code%22&P3=1+133744 [dostęp: 18.01.2024] |
| FAERS 2024 | FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/7a47a261-d58b-4203-a8aa-6d3021737452/state/analysis [dostęp: 18.01.2024]. |
| G-BA 2023 | Gemeinsamer Bundesausschuss, <i>Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tremelimumab (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR/ALK-negativ, Erstlinie, Kombination mit Durvalumab und platinbasierter Chemotherapie)</i> , 2023. |
| GBD 2019 | Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) Data Resources, http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool [dostęp:]. |
| Interna Szczeklika | Gajewski P. (red.), Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków 2018. |
| KRN 2023 | Wojciechowska U., Didkowska J., Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce, Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, http://onkologia.org.pl/raporty [dostęp: 26.06.2023]. |
| NBP 2023 | Narodowy Bank Polski, Kursy walut, Tabela nr 187/A/NBP/2023 z dnia 2023-09-27, https://www.nbp.pl [dostęp: 27.09.2023]. |
| NBP 2024 | Narodowy Bank Polski, Kursy walut, Tabela nr 011/A/NBP/2024 z dnia 2024-01-26, https://www.nbp.pl [dostęp: 16.01.2024]. |
| NCT00312975 | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00312975?term=tremelimumab&recrs=abdef&age=1&draw=4&rank=174 [dostęp: 09.06.2023] |
| NCT02000947 | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02000947?term=tremelimumab&recrs=abdef&age=1&draw=3&rank=52 [dostęp: 09.06.2023] |
| NCT02179671 | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02179671?term=tremelimumab&recrs=abdef&age=1&draw=4&rank=131 [dostęp: 09.06.2023] |
| NCT02352948 | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02352948?term=tremelimumab&recrs=abdef&age=1&draw=4&rank=128 [dostęp: 09.06.2023] |
| NCT02453282 | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02453282?term=tremelimumab&recrs=abdef&age=1&draw=3&rank=51 [dostęp: 09.06.2023] |
| NCT02542293 | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02542293?term=tremelimumab&recrs=abdef&age=1&draw=4&rank=116 [dostęp: 09.06.2023] |
| NCT02639026 | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02639026?term=tremelimumab&recrs=abdef&age=1&draw=4&rank=102 [dostęp: 09.06.2023] |
| NCT02888743 | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02888743?term=tremelimumab&recrs=abdef&age=1&draw=3&rank=71 [dostęp: 09.06.2023] |
| NCT03057106 | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03057106?term=tremelimumab&recrs=abdef&age=1&draw=3&rank=45 |
| NCT03164616 | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03164616?term=tremelimumab&recrs=abdef&age=1&draw=4&rank=114 [dostęp: 09.06.2023] |
| NCT03212469 | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03212469?term=tremelimumab&recrs=abdef&age=1&draw=4&rank=101 [dostęp: 09.06.2023] |
| NCT03373760 | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03373760?term=tremelimumab&recrs=abdef&age=1&draw=4&rank=146 [dostęp: 09.06.2023] |
| NCT03965468 | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03965468?term=tremelimumab&recrs=abdef&age=1&draw=4&rank=165 [dostęp: 09.06.2023] |
| NCT05000710 | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05000710?term=tremelimumab&recrs=abdef&age=1&draw=4&rank=149 [dostęp: 09.06.2023] |
| Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. | Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-11-grudnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych [dostęp: 24.01.2024]. |
| Opinia AOTMiT nr 77/2020 | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Opinia nr 77/2020 z dnia 3 lipca 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: gruczolowy rak płuca (ICD-10: C34) u osób dorosłych, u których nie występuje mutacja genu EGFR ani rearanżacja w genie ALK w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w I linii leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych</i> , Warszawa 2020 r. |
| ORP nr 157/2020 | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Opinia Rady Przejrzystości nr 157/2020 z dnia 29 czerwca 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: gruczolowy rak płuca (ICD10: C34) u osób dorosłych, u których nie występuje mutacja genu EGFR ani rearanżacja w genie ALK w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w I linii leczenia</i> , Warszawa 2020 r. |

| | |
|---|---|
| Rekomendacja nr 106/2022 | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 106/2022 z dnia 21 listopada 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Libtayo (cemiplimab) w programie lekowym „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”</i> , Warszawa 2022 r. |
| Rekomendacja nr 37/2017 | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 37/2017 z dnia 23 czerwca 2017r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”</i> , Warszawa 2017 r. |
| Rekomendacja nr 49/2022 | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 49/2022 z dnia 27 maja 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Tecentriq (atezolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”</i> , Warszawa 2022 r. |
| Rekomendacja nr 51/2021 | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 51/2021 z dnia 11 maja 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Yervoy (ipilimumab) w skojarzeniu z Opdivo (nivolumab) oraz chemioterapią w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”</i> , Warszawa 2021 r. |
| Rekomendacja nr 52/2021 | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 52/2021 z dnia 11 maja 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Opdivo (nivolumab) w skojarzeniu z Yervoy (ipilimumab) oraz chemioterapią w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”</i> , Warszawa 2021 r. |
| Rekomendacja nr 7/2020 | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 7/2020 z dnia 30 stycznia 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”</i> , Warszawa 2020 r. |
| Rekomendacja nr 73/2019 | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 73/2019 z dnia 27 sierpnia 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”</i> , Warszawa 2019 r. |
| SRP 62/2017 | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 62/2017 z dnia 19 czerwca 2017 roku w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”</i> , Warszawa 2017 r. |
| SRP nr 103/2022 | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 103/2022 z dnia 21 listopada 2022 roku w sprawie oceny leku Libtayo (cemiplimab) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”</i> , Warszawa 2022 r. |
| SRP nr 50/2022 | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 50/2022 z dnia 23 maja 2022 roku w sprawie oceny leku Tecentriq (atezolizumabum) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”</i> , Warszawa 2022 r. |
| SRP nr 51/2021 | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 51/2021 z dnia 10 maja 2021 roku w sprawie oceny leku Opdivo (nivolumabum) w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”</i> , Warszawa 2021 r. |
| SRP nr 52/2021 | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 52/2021 z dnia 10 maja 2021 roku w sprawie oceny leku Yervoy (ipilimumabum) w skojarzeniu z nivolumabem i chemioterapią w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”</i> , Warszawa 2021 r. |
| SRP nr 7/2020 | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 7/2020 z dnia 27 stycznia 2020 roku w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”</i> , Warszawa 2020 r. |
| SRP nr 76/2019 | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 76/2019 z dnia 26 sierpnia 2019 roku w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”</i> , Warszawa 2019 r. |
| survHE 2020 | Baio G (2020). „survHE: Survival Analysis for Health Economic Evaluation and Cost-Effectiveness Modeling.” <i>Journal of Statistical Software</i> , *95*(14), 1-47. doi: 10.18637/jss.v095.i14 |
| URPL 2023 | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, https://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa-0 [dostęp: 18.01.2024]. |
| WebPlotDigitizer 2022 | Rohatgi A., WebPlotDigitizer, Version: 4.6, 09.2022 r. https://automeris.io/WebPlotDigitizer [dostęp:28.06.2023] |
| WHO VigiAccess 2024 | WHO VigiAccess https://vigiaccess.org/ [dostęp: 18.01.2024]. |
| WHO/IARC | World Health Organization International Agency for Research on Cancer https://gco.iarc.fr/overtime/en/dataviz/age_specific?populations=61600&sexes=1_2&cancers=11&multiple_populations=1&mode=population&group_populations=0&multiple_cancers=0&years=2012&hide_tab_age_specific_numbers=0&age_start=0&key=age_specific_rate&age_end=16 [dostęp: 27.09.2022]. |
| Zarządzenia Nr 1/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 3 stycznia 2022 r. | Zarządzenia Nr 1/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 stycznia 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1893/Zarządzenie-1_2022_DSOZ [dostęp: 07.07.2023]. |

11 ZAŁĄCZNIKI

11.1 EPAR Tremelimumab AstraZeneca – wybrane fragmenty

Disease or condition

The applied indication is: Tremelimumab AstraZeneca in combination with durvalumab and platinum based chemotherapy is indicated for the first-line treatment of adults with metastatic NSCLC with no sensitising epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation or anaplastic lymphoma kinase (ALK) genomic tumour aberrations.

Epidemiology

Lung cancer is the second most commonly diagnosed cancer and remains the leading cause of cancer death around the globe. In Europe, an estimated 312,645 patients will be diagnosed with lung cancer in 2021, accounting for approximately 25% of all cancer diagnoses, and an estimated 267,700 lung cancer associated deaths will occur, accounting for approximately one in 5 cancer related mortalities.

Biologic features

Non-small cell lung cancer (NSCLC) comprises approximately 85% of all newly diagnosed lung cancer cases. It includes several histological subtypes of which non-squamous (e.g., adenocarcinoma, large cell carcinoma) and squamous cell carcinoma are the most common.

Clinical presentation, diagnosis and stage/prognosis

Despite advances made in screening, early detection, and staging, the majority of lung cancer patients are diagnosed when the disease has advanced into the metastatic stage and is not amenable to surgical resection. Furthermore, a significant percentage of patients with early stage NSCLC who have undergone surgery subsequently develop distant recurrence and die as a result of their metastatic disease.

Management

The first line (1L) treatment of metastatic NSCLC has evolved from the empirical use of cytotoxic chemotherapies based on physician's preference to a hallmark of personalized medicine, with subsets of patients treated according to the genetic alterations of their tumour and the status of programmed cell death ligand 1 (PD-L1), which predict for benefit from targeted therapies or immune checkpoint inhibitors (ICIs), respectively.

In the past 5 years, substantial progress has been made in the frontline treatment of metastatic NSCLC with immunotherapy-based regimens demonstrating improved outcomes in this patient population.

Treatment selection in clinical practice is usually based on PD-L1 expression or histology. For patients with high PD-L1 expression (i.e., PD-L1 expressed in $\geq 50\%$ of tumour cells), monotherapy with either pembrolizumab or atezolizumab or cemiplimab have been authorised in the EU.

Conversely, regardless of PD-L1 expression, a series of combinations of immunotherapy with histology-selected platinum-based chemotherapy have also shown survival benefits and were authorised in the EU:

- *Pembrolizumab + carboplatin + paclitaxel/nab-paclitaxel for squamous histology;*
- *Pembrolizumab + carboplatin + pemetrexed for non-squamous histology;*
- *Atezolizumab + bevacizumab + carboplatin + paclitaxel for non-squamous histology;*
- *Atezolizumab + carboplatin + nab-paclitaxel for non-squamous histology.*

The addition of chemotherapy to nivolumab + ipilimumab, a combination of PD-1/CTLA-4 inhibitors, showed efficacy benefit over chemotherapy alone with early disease control at all PD-L1 expression levels, receiving a positive opinion from the CHMP in September.

Unmet medical need: Immunotherapy-based treatments are the 1L standard-of-care in patients with advanced metastatic NSCLC whose tumours do not harbour driver mutations. Notwithstanding these developments and the treatment options, the available treatment strategies extend long-term survival in only a minority of patients. Overall, newer treatment options are therefore required that can explore the potential of immunotherapy strategies and benefit a broader patient population.

11.2 Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Tabela 34. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej w ocenianym wskazaniu

| Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link | Rekomendowane interwencje |
|---|---|
| <p>PTOK 2021, Polska,</p> <p>http://onkologia.zal.ecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_03_Nowotwo_ry_klatki_piersiowej_20210831.pdf</p> | <p>Wytyczne nie odnoszą się do ocenianej technologii. Zalecenia PTOK zostały opublikowane przed rejestracją tremelimumabu.</p> <p>Wybór metody leczenia systemowego zależy od typu histologicznego (raki niepłaskonabłonkowe lub rak płaskonabłonkowy), cech molekularnych nowotworu i wskazań rejestracyjnych.</p> <p><u>Wybrane rekomendacje dotyczące leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu IV:</u></p> <p>U chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca wybór metody leczenia zależy od charakterystyki klinicznej i patomorfologicznej oraz molekularnej (I, A);</p> <p>Chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia z obecnością ekspresji PD-L1 w co najmniej 50% komórek i bez obecności mutacji genu EGFR i rearanżacji genów ALK oraz ROS1 w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać pembrolizumab (I, A);</p> <p>Chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia z ekspresją PD-L1 niższą niż 50%, bez obecności mutacji genu EGFR i rearanżacji genów ALK oraz ROS1 w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią lub chemioterapię (schematy dwulekowe z cisplatyną lub — w uzasadnionych sytuacjach — z karboplatyną, a monoterapia może być rozważana jedynie w wybranych sytuacjach klinicznych) (I, A);</p> <p>U chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia nie jest uzasadnione stosowanie bewacyzumabu lub cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią (I, A);</p> <p>U chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami w kościach zaleca się stosowanie kwasu zoledronowego (I, B);</p> <p>U chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z dolegliwościami ze strony klatki piersiowej lub związanymi z przerzutami należy zawsze rozważyć zastosowanie radioterapii paliatywnej (I, A).</p> <p>Jakość dowodów naukowych</p> <p>I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją</p> <p>II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez doboru losowego)</p> <p>III — Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych</p> <p>IV — Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub oparte na opiniach ekspertów</p> <p>Kategorie rekomendacji</p> <p>A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej</p> <p>B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej</p> <p>C — Wskazania określone indywidualnie</p> |
| <p>ESMO 2023, Europa</p> <p>https://www.annalsoncology.org/article/showPdf?pii=S0923-7534(2022)2904785-8</p> | <p>Recommendations</p> <p><u>General recommendations</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • The treatment strategy should consider the histology, molecular pathology, age, PS, comorbidities and the patient's preferences [IV, A]. • Systemic therapy should be offered to all stage IV patients with PS 0-2 [I, A]. • Pemetrexed use is restricted to non-squamous non-small cell carcinoma in any line of treatment [I, A]. <p><u>First-line combination treatment for patients with advanced NSCLC with PS 0-1, regardless of tumour PD-L1 status and without contraindication for ICI</u></p> <p>Combinations of platinum-based ChT and anti-PD-(L1) inhibitors are preferred to platinum-based ChT [I, A].</p> <ul style="list-style-type: none"> • For patients with non-squamous non-small-cell carcinoma, first-line ChT-ICI options consist of pembrolizumab-pemetrexed-platinum [I, A; ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) v1.1 score: 4], atezolizumab-bevacizumab-paclitaxel-carboplatin [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 3], atezolizumab-carboplatin-nab-paclitaxel [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 3] or nivolumab-ipilimumab plus two cycles of ChT [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 4]. • For patients with squamous-cell carcinoma, first-line ChT-ICI options consist of pembrolizumab-carboplatin-(nab)-paclitaxel [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 4] or nivolumab-ipilimumab plus two cycles of ChT [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 4]. • Cemiplimab-platinum-doublet ChT (with pemetrexed maintenance for non-squamous histology) [I, A; FDA approved, not EMA approved] and durvalumab-tremelimumab-platinum-doublet ChT [I, A; FDA approved, not EMA approved] are options regardless of histology. • Nivolumab-ipilimumab is an option for PD-L1 ≥1% tumours regardless of histology [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 4; FDA approved, not EMA approved]. • Duration of treatment should be adjusted to clinical efficacy and tolerability [IV, A]. In most registered strategies, duration of ICIs treatment was limited to 2 years, and therefore these ICI can be discontinued after 2 years [I, B]. Due to risk of toxicity, especially nivolumab-ipilimumab maintenance should be discontinued after 2 years [I, A]. <p><u>First-line treatment for patients with advanced NSCLC with PS 0-1, tumour PD-L1 ≥50% and without contraindication for ICI</u></p> |

| Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link | Rekomendowane interwencje |
|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab is considered a standard first-line option [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 5]. Alternatives are atezolizumab (also if ICs $\geq 10\%$) [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 5] and cemiplimab [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 4]. • ChT-ICI or nivolumab-ipilimumab with two cycles of ChT instead of monotherapy anti-PD-(L)1 is an option for patients with PS 0-1, PD-L1 $\geq 50\%$ and a need for a fast tumour load reduction and without contraindications for immunotherapy [IV, B]. • Monotherapy ICI is not recommended for patients with tumours with a PD-L1 expression $< 50\%$ or for never smokers [I, D]. • Duration of treatment should be adjusted to clinical efficacy and tolerability [IV, A]. In most registered strategies, duration of ICI treatment was limited to 2 years, and therefore these ICI can be discontinued after 2 years [I, A]. Due to risk of toxicity, especially nivolumab-ipilimumab maintenance should be discontinued after 2 years [I, A]. <p>Levels of evidence: I – evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomised trials without heterogeneity; II – small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity; III – prospective cohort studies; IV – retrospective cohort studies or case-control studies; V – studies without control group, case reports, expert opinions.</p> <p>Grades of recommendation: A – strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended; B – strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended; C – insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, ...), optional; D – moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended; E – strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended.</p> |
| <p>ASCO 2023, USA, https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.23.00282?role=tab</p> | <p><u>For patients with high PD-L1/PD-1 expression (TPS $\geq 50\%$), in the absence of contraindications to immune checkpoint inhibitor therapies, non-SCC PS 0-1</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1.1. Clinicians should offer single-agent pembrolizumab (Type: Evidence based; Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong) 1.2. Clinicians may offer pembrolizumab/carboplatin/pemetrexed (Type: Evidence based; Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong) 1.3. Clinicians may offer atezolizumab/carboplatin/nab-paclitaxel/bevacizumab in the absence of contraindications to bevacizumab (Type: Evidence based; Evidence quality: Intermediate; Strength of recommendation: Moderate) 1.4. For patients with high PD-L1 expression (TPS $\geq 50\%$), non-SCC, and PS 0-1, clinicians may offer atezolizumab/carboplatin/nab-paclitaxel (Type: Evidence based; Evidence quality: Low; Strength of recommendation: Weak) 1.5. In addition to 2020 options, for patients with high PD-L1 expression (TPS $\geq 50\%$), non-SCC, and PS 0-1, clinicians may offer single-agent atezolizumab (Type: Evidence based; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Strong) 1.6. In addition to 2020 options, for patients with high PD-L1 expression (TPS $\geq 50\%$), non-SCC, and PS 0-1, clinicians may offer single-agent cemiplimab (Type: Evidence based; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Strong) 1.7. In addition to 2020 options, for patients with high PD-L1 expression (TPS $\geq 50\%$), non-SCC, and PS 0-1, clinicians may offer nivolumab and ipilimumab alone or nivolumab and ipilimumab plus two cycles of platinum-based chemotherapy (Type: Evidence based; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Weak) <p><u>For patients with negative ($< 1\%$ or unknown) and low positive (TPS 1%-49%) PD-L1 expression, non-SCC, PS 0-1, AND are eligible for chemotherapy and pembrolizumab</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 2.1. Clinicians should offer pembrolizumab/carboplatin/pemetrexed (Type: Evidence based; Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong) 2.2. Clinicians may offer atezolizumab/carboplatin/paclitaxel/bevacizumab in the absence of contraindications to bevacizumab (Type: Evidence based; Evidence quality: Intermediate; Strength of recommendation: Moderate) 2.3. Clinicians may offer atezolizumab/carboplatin/nab-paclitaxel (Type: Evidence based; Evidence quality: Intermediate; Strength of recommendation: Moderate) 2.7. In addition to 2020 options, for patients with negative (0%) and low positive PD-L1 expression (TPS 1%-49%), non-SCC, and PS 0-1, clinicians may offer nivolumab and ipilimumab alone or nivolumab and ipilimumab plus two cycles of platinum-based chemotherapy (Type: Evidence based; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Weak) <p><u>For patients with high PD-L1 expression (TPS $\geq 50\%$) SCC, PS 0-1, in the absence of contraindications to immune checkpoint inhibitor therapy</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 3.1. Clinicians should offer single-agent pembrolizumab (Type: Evidence based; Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong) 3.2. Clinicians may offer pembrolizumab/carboplatin/(paclitaxel or nab-paclitaxel) (Type: Evidence based; Evidence quality: Intermediate; Strength of recommendation: Moderate) 3.3. In addition to 2020 options, for patients with high PD-L1 expression (TPS $\geq 50\%$), SCC, and PS 0-1, clinicians may offer single-agent atezolizumab (Type: Evidence based; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Strong) |

| Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link | Rekomendowane interwencje |
|--|--|
| | <p>3.4. In addition to 2020 options, for patients with high PD-L1 expression (TPS\geq 50%), SCC, and PS 0-1, clinicians may offer single-agent cemiplimab (Type: Evidence based; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Strong)</p> <p>3.5. In addition to 2020 options, for patients with high PD-L1 expression (TPS \geq50%), SCC, and PS 0-1, clinicians may offer nivolumab and ipilimumab alone or nivolumab and ipilimumab plus two cycles of platinum-based chemotherapy (Type: Evidence based; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Weak)</p> <p><u>For patients with negative (TPS 0%, <1%, or unknown) and/or low positive (TPS 1%-49%) PD-L1 expression and SCC, in the absence of contraindications to immune checkpoint inhibitor therapies</u></p> <p>4.1. Clinicians should offer pembrolizumab/carboplatin/(paclitaxel or nab-paclitaxel) (Type: Evidence based; Evidence quality: Intermediate; Strength of recommendation: Strong)</p> <p>4.4. Patients with low positive PD-L1 (TPS 1%-49%) AND who are ineligible for or decline combination of doublet platinum/ pembrolizumab AND have contraindications to doublet chemotherapy, clinicians may offer single-agent pembrolizumab, in the absence of contraindications to immune checkpoint therapies (Type: Evidence based; Evidence quality: Low; Strength of recommendation: Weak)</p> <p>4.5. In addition to 2020 recommendations 4.1-4.4, for patients with negative (TPS 0%) and low positive (TPS 1%-49%) PDL1 expression, SCC, and PS 0-1, clinicians may offer nivolumab and ipilimumab alone or nivolumab and ipilimumab plus two cycles of platinum-based chemotherapy (Type: Evidence based; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Weak)</p> <p>4.7. For patients with SCC, PD-L1 TPS 0%-49%, and PS 0-1, clinicians may offer durvalumab and tremelimumab plus platinum-based chemotherapy (Type: Evidence based; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Weak).</p> <p><u>What is the most effective first-line therapy for patients with non-SCC and PD-L1 TPS 0%-49%, without known EGFR, ALK, or ROS-1 alterations, and PS 0-1?</u></p> <p>2.8. For patients with non-SCC, PD-L1 TPS 0%-49%, and PS 0-1, clinicians may offer cemiplimab plus chemotherapy (Type: Evidence based; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Weak)</p> <p>2.9. For patients with non-SCC, PD-L1 TPS 0%-49%, and PS 0-1, clinicians may offer durvalumab and tremelimumab plus platinum-based chemotherapy (Type: Evidence based; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Weak)</p> <p><u>Strength of Recommendation:</u></p> <p>Strong – There is high confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on (1) strong evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); (2) consistent results, with no or minor exceptions; (3) minor or no concerns about study quality; and/or (4) the extent of Expert Panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a strong recommendation.</p> <p>Moderate – There is moderate confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on (1) good evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); (2) consistent results, with minor and/or few exceptions; (3) minor and/or few concerns about study quality; and/or (4) the extent of Expert Panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a moderate recommendation.</p> <p>Weak – There is some confidence that the recommendation offers the best current guidance for practice. This is based on (1) limited evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); (2) consistent results, but with important exceptions; (3) concerns about study quality; and/or (4) the extent of Expert Panelists' agreement. Other considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a weak recommendation.</p> |
| <p>NCCN 2024, USA, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf</p> | <p>MOLECULAR AND BIOMARKER-DIRECTED THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE^{a,b}</p> <p>PD-L1 \geq50% First-line Therapy</p> <p>ADENOCARCINOMA, LARGE CELL, NSCLC NOS</p> <p><u>Preferred</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab (category 1) • (Carboplatin or cisplatin) + pemetrexed + pembrolizumab (category 1) • Atezolizumab (category 1) • Cemiplimab-rwlc (category 1) • Cemiplimab-rwlc + pemetrexed + (carboplatin or cisplatin) (category 1) <p><u>Other Recommended</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Carboplatin + paclitaxel + bevacizumab + atezolizumab (category 1) • Carboplatin + albumin-bound paclitaxel + atezolizumab • Nivolumab + ipilimumab + pemetrexed + (carboplatin or cisplatin) (category 1) • Cemiplimab-rwlc + paclitaxel + (carboplatin or cisplatin) (category 1) • Tremelimumab-actl + durvalumab + carboplatin + albumin-bound paclitaxel (category 2B) • Tremelimumab-actl + durvalumab + (carboplatin or cisplatin) + pemetrexed (category 2B) <p><u>Useful in Certain Circumstances</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab + ipilimumab (category 1) <p>SQUAMOUS CELL CARCINOMA</p> <p><u>Preferred</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab (category 1) • Carboplatin + (paclitaxel or albumin-bound paclitaxel) + pembrolizumab (category 1) • Atezolizumab (category 1) |

| Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link | Rekomendowane interwencje |
|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Cemiplimab-rwlc (category 1) • Cemiplimab-rwlc + paclitaxel + (carboplatin or cisplatin) (category 1) <p><u>Other Recommended</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab + ipilimumab + paclitaxel + carboplatin (category 1) • Tremelimumab-actl + durvalumab + carboplatin + albumin-bound paclitaxel (category 2B) • Tremelimumab-actl + durvalumab + (carboplatin or cisplatin) + gemcitabine (category 2B) <p>• <u>Useful in Certain Circumstances</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab + ipilimumab (category 1) <p>PD-L1 ≥1%–49% First-line Therapy ADENOCARCINOMA, LARGE CELL, NSCLC NOS</p> <p><u>Preferred</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • (Carboplatin or cisplatin) + pemetrexed + pembrolizumab (category 1) • Cemiplimab-rwlc + paclitaxel + (carboplatin or cisplatin) (category 1) <p><u>Other Recommended</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Carboplatin + paclitaxel + bevacizumab^{c,d} + atezolizumab (category 1) • Carboplatin + albumin-bound paclitaxel + atezolizumab • Nivolumab + ipilimumab + pemetrexed + (carboplatin or cisplatin) (category 1) • Nivolumab + ipilimumab (category 1) • Cemiplimab-rwlc + pemetrexed + (carboplatin or cisplatin) (category 1) • Tremelimumab-actl + durvalumab + carboplatin + albumin-bound paclitaxel (category 1) • Tremelimumab-actl + durvalumab + (carboplatin or cisplatin) + pemetrexed (category 1) <p><u>Useful in Certain Circumstances</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab (category 2B)^e <p>SQUAMOUS CELL CARCINOMA</p> <p><u>Preferred</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Carboplatin + (paclitaxel or albumin-bound paclitaxel) + pembrolizumab (category 1) • Cemiplimab-rwlc + paclitaxel + (carboplatin or cisplatin) (category 1) <p><u>Other Recommended</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab + ipilimumab + paclitaxel + carboplatin (category 1) • Nivolumab + ipilimumab (category 1) • Tremelimumab-actl + durvalumab + carboplatin + albumin-bound paclitaxel • Tremelimumab-actl + durvalumab + (carboplatin or cisplatin) + gemcitabine <p><u>Useful in Certain Circumstances</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab (category 2B)^e <p>^a Monitoring During Initial Therapy: Response assessment after 2 cycles, then every 2–4 cycles with CT of known or high-risk sites of disease with or without contrast or when clinically indicated. Timing of CT scans within Guidelines parameters is a clinical decision.</p> <p>^b Monitoring During Subsequent Therapy or Maintenance Therapy: Response assessment with CT of known or high-risk sites of disease with or without contrast every 6–12 weeks. Timing of CT scans within Guidelines parameters is a clinical decision.</p> <p>^c An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for bevacizumab.</p> <p>^d Criteria for treatment with bevacizumab: nonsquamous NSCLC, and no recent history of hemoptysis.</p> <p>^e Pembrolizumab monotherapy can be considered in PD-L1 1%–49%, when there are contraindications to combination chemotherapy</p> <p>NCCN Categories of Evidence and Consensus</p> <p>Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate. Category 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate. Category 2B: Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate. Category 3: Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate All recommendations are category 2A unless otherwise indicated</p> |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.3 Opinie ekspertów klinicznych /organizacji pacjenckich

11.3.1. Opinia prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego – Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej

1. Epidemiologia

| Lp. | Wskazanie | Obecna liczba chorych w Polsce | Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce | Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją | Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi |
|-----|--|--------------------------------|--|---|---|
| 1 | Leczenie pierwszego rzutu u dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuc (NDRP) z przerzutami, przy jednoczesnym braku mutacji w genie warunkującym wrażliwość na leczenie z wykorzystaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR lub mutacji w genie ALK | 5000 | 7500 | <5% | Oszacowanie własne na podstawie danych epidemiologicznych, struktury zaawansowania i częstości występowania zaburzeń genetycznych |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie opinii Eksperta.

2. Technologie opcjonalne

UWAGA: Jeżeli jedną z opcji postępowania jest brak aktywnego leczenia lub technologie nierefundowane, proszę takie postępowanie uwzględnić w odpowiedzi i określić odsetek pacjentów, w przypadku których ma ono zastosowanie.

| Wskazanie | Aktualnie stosowane technologie medyczne | Odsetek pacjentów stosujących | | Technologia najtańsza | Technologia najskuteczniejsza | Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne |
|--|--|-------------------------------|--|-------------------------------------|-------------------------------------|--|
| | | aktualnie | w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii | | | |
| Leczenie pierwszego rzutu u dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuc (NDRP) z przerzutami, przy jednoczesnym braku mutacji w genie warunkującym wrażliwość na leczenie z wykorzystaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR lub mutacji w genie ALK | Chemioterapia + immunoterapia – chorzy z ekspresją PD-L1 < 50% | 30% | 30% | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | Udokumentowana wartość – wyniki badań III fazy |
| | Immunoterapia – chorzy z ekspresją PD-L1 ≥ 50% | 20% | 20% | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | Udokumentowana wartość – wyniki badań III fazy |
| | Chemioterapia | 20% | 20% | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Udokumentowana wartość – wyniki badań III fazy |
| | Leczenie objawowe | 30% | 30% | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| | | | | | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie opinii Eksperta.

Populacja

1. Proszę zdefiniować populację, która wg Pani/Pana opinii powinna zostać włączona do badania klinicznego w celu zmierzenia skuteczności ocenianej interwencji w ocenianym wskazaniu.

Chorzy na uogólnionego raka niedrobnokomórkowego płuca (stopień zaawansowania IV) w stopniu sprawności 0 lub 1 i bez przeciwwskazań do stosowania immunoterapii (immunologiczne inhibitory punktów kontrolnych).

2. Czy można spodziewać się różnic między populacją objętą badaniem klinicznym a populacją zgodną ze wskazaniem rejestracyjnym ocenianej interwencji? Jeśli tak, jaki jest potencjalny wpływ tych różnic na skuteczność leczenia?

Nie.

3. Czy pacjenci byli diagnozowani lub leczeni inaczej w badaniu w porównaniu ze standardową praktyką kliniczną? Jeśli tak, proszę o wyjaśnienie.

Nie.

4. Proszę podać istotne cechy socjodemograficzne pacjentów (np. wiek, pochodzenie etniczne) oraz kliniczne cechy wyjściowe (np. ciężkość stanu, choroby współistniejące), które mogą powodować różnice w wynikach leczenia.

Upośledzony stan sprawności (stopnie 2 i 3), współwystępowanie chorób stanowiących przeciwwskazanie do immunoterapii, klinicznie istotne upośledzenie czynności nerek i wątroby oraz szpiku.

5. Jakie kryteria powinny być brane pod uwagę przy kwalifikacji do leczenia ocenianą interwencją?

Możliwość oceny odpowiedzi i wymienione w punkcie nr 4.

Interwencja

1. Czy istnieją czynniki towarzyszące, które mogą wpływać na bezpieczeństwo lub skuteczność ocenianej interwencji (np. wcześniejsze, równoczesne lub późniejsze leczenie, szkolenie w zakresie podawania leku itp.)?

Przeciwwskazania do stosowania immunoterapii.

2. Czy zawodowe doświadczenie lekarza lub personelu medycznego odgrywa istotną rolę w decyzji o zastosowaniu ocenianej interwencji?

Tak – umiejętność postępowania w przypadku wystąpienia powikłań immunoterapii.

3. Czy na decyzję o zastosowaniu ocenianej interwencji w praktyce klinicznej może mieć wpływ jej droga lub częstotliwość podawania?

Nie.

4. Jakie mogą być istotne kryteria przerwania leczenia? Czy istnieje określony punkt czasowy, w którym sprawdza się efekt terapeutyczny?

Progresja choroby lub/i nasilone działania niepożądane.

5. Proszę oszacować najbardziej prawdopodobny średni czas trwania leczenia ocenianą technologią. Do jakiego momentu powinna być prowadzona terapia (np. progresja choroby)?

10 miesięcy.

6. Jak oceniana technologia wpisuje się w aktualne postępowanie w ocenianym wskazaniu (np. zastąpienie aktualnie dostępnej opcji leczenia lub ewentualny podział rynku)?

Nieznaczne (< 5%) zmniejszenie wykorzystania dostępnych metod leczenia (immunochemioterapia lub immunoterapia).

7. Proszę wskazać, jakie problemy mogą wystąpić w związku z zastosowaniem ocenianej technologii.

Niepożądane działania immunoterapii.

Komparatory (alternatywne opcje leczenia)

1. Czy istnieją różne opcje leczenia dla różnych grup pacjentów zgodnie z ocenianym wskazaniem, w zależności od stopnia zaawansowania, wcześniejszego leczenia, poziomów biomarkerów itp.?

Chorzy z ekspresją PD-L1 \geq 50% – wskazanie do stosowania monoterapii inhibitorem immunologicznych punktów kontrolnych (np. pembrolizumab).

2. Jakie są cele obecnego sposobu leczenia?

Wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby o 2 miesiące, wydłużenie czasu przeżycia całkowitego o 4 miesiące wobec chemioterapii.

3. Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?

Niedostateczna dostępność lub wykorzystywanie oceny ekspresji PD-L1, niedostateczna umiejętność postępowania w przypadku powikłań immunozależnych.

4. Czy istnieją czynniki, które mogą wpływać na bezpieczeństwo lub skuteczność komparatorów (np. wcześniejsze, równoczesne lub późniejsze leczenie)?

Nie.

5. Czy na decyzję o zastosowaniu komparatorów w praktyce klinicznej ma wpływ ich droga lub częstotliwość ich podawania?

Nie.

Wyniki

1. Jakie punkty końcowe (efekty zdrowotne) powinny być monitorowane w polskim systemie w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z zastosowaniem ocenianej technologii?

Ocena czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz profil toksyczności i ocena jakości życia.

2. Jeśli w podanym wskazaniu w ocenie skuteczności ujęte są zastępcze punkty końcowe takie jak parametry laboratoryjne, czy uważa je Pan/Pani za istotne z klinicznego punktu widzenia?

Nie.

Pozostałe pytania

1. Jaki minimalny czas trwania badania byłby odpowiedni dla przedmiotowego wskazania i jakie okresy obserwacji (ang. *follow-up*) są istotne? Należy wziąć pod uwagę zarówno wyniki długo- jak i krótkoterminowe. Proszę uzasadnić.

?

2. Proszę wskazać ewentualne uwagi dotyczące badań niezbędnych przy kwalifikacji do leczenia ocenianą technologią i jego monitorowania.

Nie zgłaszam.

3. Proszę podać ewentualne uwagi dotyczące dawkowania ocenianej technologii i komparatorów w badaniu klinicznym.

Nie zgłaszam.

4. Proszę odnieść się do warunków podawania ocenianej technologii w Polsce – jakie utrudnienia mogą wystąpić i w jaki sposób ewentualnie należałoby je rozwiązać.

Niedostateczna dostępność lub wykorzystywanie oceny ekspresji PD-L1, niedostateczna umiejętność postępowania w przypadku powikłań immunozależnych – edukacja i poprawienie dostępności diagnostyki molekularnej.

5. Inne uwagi.

Nie.

11.4 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

Tabela 35. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących tremelimumabu w rejestrze National Institutes of Health – clinicaltrials.gov

| Pivotal | Nazwa badania | Faza | Aktualny status badania | Linia leczenia | Data rozpoczęcia | Data międzyokresowa | Data zakończenia | Liczba pacjentów | Źródło informacji | Data publikacji wyników |
|---------|---|------|-------------------------|------------------|------------------|---------------------|------------------|------------------|---|-------------------------|
| BD | NCT03373760: A Phase II Study of MEDI4736 (Durvalumab) Plus Tremelimumab as Therapy for Patients With Previously Treated Anti-PD-1/PD-L1 Resistant Stage IV Squamous Cell Lung Cancer (Lung-Map Non-Match Sub-Study) | II | Zakończone | Kolejna | 02.10.2017 | 18.05.2020 | 29.03.2022 | 67 | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03373760?term=tremelimumab&recrs=abdef&age=1&draw=4&rank=146 | 21.01.2022 |
| BD | NCT05000710: Single Arm Phase II, Multicenter Study of Concomitant Radiotherapy, Tremelimumab and Durvalumab (MEDI4736) for Metastatic or Locally Advanced NSCLC Patients Progressing on First-line Immunotherapy | II | Rekrutuje | Kolejna | 09.12.2021 | 12.2026 | 12.2026 | 29 | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05000710?term=tremelimumab&recrs=abdef&age=1&draw=4&rank=149 | - |
| BD | NCT03965468: A Multicentre Single Arm Phase II Trial Assessing the Efficacy of Immunotherapy, Chemotherapy and Stereotactic Radiotherapy to Metastases Followed by Definitive Surgery or Radiotherapy to the Primary Tumour, in Patients With Synchronous Oligo-metastatic Non-small Cell Lung Cancer | II | Aktywne, nie rekrutuje | Pierwsza/kolejna | 19.11.2019 | 04.2026 | 12.2026 | 96 | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03965468?term=tremelimumab&recrs=abdef&age=1&draw=4&rank=165 | - |
| Nie | NCT00312975: Phase 2 Randomized, Non-Comparative Study Of CP-675,206 Or Best Supportive Care Immediately Following First-Line, Platinum-Based Therapy In Patients With Stage IIIB (With Effusion) Or Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer That Has Responded Or Remained Stable | II | Zakończone | Druga | 05.2006 | 04.2008 | 02.2010 | 90 | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00312975?term=tremelimumab&recrs=abdef&age=1&draw=4&rank=174 | - |

| Pivotal | Nazwa badania | Faza | Aktualny status badania | Linia leczenia | Data rozpoczęcia | Data międzyokresowa | Data zakończenia | Liczba pacjentów | Źródło informacji | Data publikacji wyników |
|---------|---|------|-------------------------|----------------|------------------|---------------------|------------------|------------------|---|-------------------------|
| BD | NCT03057106: A Randomized Trial of Durvalumab and Tremelimumab ± Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Metastatic (Stage IV) Squamous or Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) | II | Aktywne, nie rekrutuje | Nieokreślona | 15.02.2017 | 24.02.2020 | 31.12.2023 | 301 | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03057106?term=tremelimumab&recrs=abdef&age=1&draw=3&rank=45 | 09.02.2022 |
| Tak | NCT02453282: A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 in Combination With Tremelimumab Therapy or MEDI4736 Monotherapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First Line Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (MYSTIC). | III | Aktywne, nie rekrutuje | Pierwsza | 21.07.2015 | 04.10.2018 | 29.06.2023 | 1118 | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02453282?term=tremelimumab&recrs=abdef&age=1&draw=3&rank=51 | 29.11.2019 |
| Nie | NCT02000947: A Phase 1b Open-label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of MEDI4736 in Combination With Tremelimumab in Subjects With Advanced Non-small Cell Lung Cancer | I | Zakończone | Nieokreślona | 25.10.2013 | 17.09.2019 | 17.09.2019 | 459 | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02000947?term=tremelimumab&recrs=abdef&age=1&draw=3&rank=52 | 06.02.2016 ^a |
| BD | NCT02888743: A Phase 2 Study of MEDI4736 (Durvalumab) and Tremelimumab Alone or in Combination With High or Low-Dose Radiation in Metastatic Colorectal and NSCLC | II | Aktywne, nie rekrutuje | Kolejna | 06.06.2017 | 31.12.2023 | 31.12.2023 | 180 | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02888743?term=tremelimumab&recrs=abdef&age=1&draw=3&rank=71 | 13.01.2022 ^b |
| BD | NCT03212469: A Phase I/II Study Evaluating the Safety and Clinical Activity of Anti-PDL1 (Durvalumab [MEDI4736]) + Anti CTLA-4 (Tremelimumab) Antibodies Administrated in Combination With Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) in Patients With Metastatic Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck, Lung, Oesophageus, Cervix, Vagina, Vulva or Anus | I/II | Aktywne, nie rekrutuje | Kolejna | 20.06.2017 | 06.2023 | 12.2024 | 54 | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03212469?term=tremelimumab&recrs=abdef&age=1&draw=4&rank=101 | - |

| Pivotal | Nazwa badania | Faza | Aktualny status badania | Linia leczenia | Data rozpoczęcia | Data międzyokresowa | Data zakończenia | Liczba pacjentów | Źródło informacji | Data publikacji wyników |
|---------|---|------|-------------------------|----------------|------------------|---------------------|------------------|------------------|---|-------------------------|
| BD | NCT02639026: Phase I Trial Of Hypofractionated Radiotherapy In Combination With MEDI4736 And Tremelimumab For Patients With Metastatic Melanoma And Lung, Breast And Pancreatic Cancers | I | Aktywne, nie rekrutuje | Kolejna | 26.01.2016 | 31.07.2023 | 31.07.2023 | 30 | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02639026?term=tremelimumab&recrs=abdef&age=1&draw=4&rank=102 | - |
| Nie | NCT03164616: A Phase III, Randomized, Multi-Center, Open-Label, Comparative Global Study to Determine the Efficacy of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy for First-Line Treatment in Patients With Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (POSEIDON) | III | Aktywne, nie rekrutuje | Pierwsza | 01.06.2017 | 12.03.2021 | 28.05.2025 | 1186 | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03164616?term=tremelimumab&recrs=abdef&age=1&draw=4&rank=114 | 07.04.2022 |
| Nie | NCT02542293: A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 in Combination With Tremelimumab Therapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). | III | Aktywne, nie rekrutuje | Pierwsza | 03.11.2015 | 21.09.2020 | 29.12.2023 | 953 | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02542293?term=tremelimumab&recrs=abdef&age=1&draw=4&rank=116 | 24.05.2022 |
| Tak | NCT02352948: A Phase III, Open Label, Randomised, Multi-centre, International Study of MEDI4736, Given as Monotherapy or in Combination With Tremelimumab Determined by PD-L1 Expression Versus Standard of Care in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Stage IIIB-IV) Who Have Received at Least Two Prior Systemic Treatment Regimens Including One Platinum Based Chemotherapy Regimen and Do Not Have Known EGFR TK Activating Mutations or ALK Rearrangements (ARCTIC). | III | Aktywne, nie rekrutuje | Kolejna | 13.01.2015 | 09.02.2018 | 30.06.2023 | 597 | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02352948?term=tremelimumab&recrs=abdef&age=1&draw=4&rank=128 | 16.04.2019 |

| Pivotal | Nazwa badania | Faza | Aktualny status badania | Linia leczenia | Data rozpoczęcia | Data międzyokresowa | Data zakończenia | Liczba pacjentów | Źródło informacji | Data publikacji wyników |
|---------|--|------|-------------------------|----------------|------------------|---------------------|------------------|------------------|---|-------------------------|
| Nie | NCT02179671: A Phase IIa, Open-Label, Multi-Center, Multi-Cohort, Immune-Modulated Study of Selected Small Molecules (Gefitinib, AZD9291, or Selumetinib + Docetaxel) or a 1st Immune-Mediated Therapy (IMT; Tremelimumab) With a Sequential Switch to a 2nd IMT (MEDI4736) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (Stage IIIB-IV) | II | Zakończzone | Nieokreślona | 25.06.2014 | 11.06.2016 | 11.06.2016 | 32 | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02179671?term=tremelimumab&results=abdef&age=1&draw=4&rank=131 | 02.08.2019 |

BD – nie odnaleziono danych.

^aS. Antonia et al., Safety and antitumour activity of durvalumab plus tremelimumab in non-small cell lung cancer: a multicentre, phase 1b study, *Lancet Oncol.* 2016 Mar;17(3):299-308. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00544-6.

^bJ.D.Schoenfeld et al., Durvalumab plus tremelimumab alone or in combination with low-dose or hypofractionated radiotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer refractory to previous PD(L)-1 therapy: an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2022 Feb;23(2):279-291. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00658-6. Epub 2022 Jan 13. PMID: 35033226; PMCID: PMC8813905.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: <https://clinicaltrials.gov/> [dostęp: 09.06.2023] oraz <https://www.biomedtracker.com/> [dostęp: 09.06.2023]

11.5 Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 36. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Tremelimumab AstraZeneca w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 16.01.2024 r.)

| Nr | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----|---|-----------------|
| #1 | tremelimumab OR Tremelimumab AstraZeneca | 559 |
| #2 | non-small cell lung cancer OR non small cell lung carcinoma OR NSCLC OR Non-Small Cell Lung Cancer OR Nonsmall Cell Lung Cancer OR Non-Small-Cell Lung Carcinomas | 118 831 |
| #3 | EGFR OR epidermal growth factor receptor OR ALK OR anaplastic lymphoma kinase | 157 610 |
| #4 | Metasta* OR advanced | 2 077 728 |
| #5 | EGFR wild type AND ALK wild type | 343 |
| #6 | #2 NOT #3 | 97 014 |
| #7 | #2 AND #5 | 265 |
| #8 | #6 OR #7 | 97 279 |
| #9 | #1 AND #4 AND #8 | 54 |
| #10 | #1 AND #4 AND #8 Filters: in the last 5 years | 36 |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 37. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Tremelimumab AstraZeneca w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 16.01.2024 r.)

| Nr | Kwerenda | Liczba rekordów |
|----|---|-----------------|
| #1 | tremelimumab OR Tremelimumab AstraZeneca | 444 |
| #2 | non small cell lung cancer OR non small cell lung carcinoma OR NSCLC OR Non-Small Cell Lung Cancer OR Nonsmall Cell Lung Cancer OR Non-Small-Cell Lung Carcinomas | 18 631 |
| #3 | EGFR OR epidermal growth factor receptor OR ALK OR anaplastic lymphoma kinase | 17 572 |
| #4 | EGFR wild type AND ALK wild type | 153 |
| #5 | Metasta* OR advanced | 111 726 |
| #6 | #2 NOT #3 | 14 742 |
| #7 | #2 AND #4 | 148 |
| #8 | #6 OR #7 | 14 890 |
| #9 | #1 AND #5 AND #8 with Publication Year from 2018 to 2023, with Cochrane Library publication date from Jan 2018 to Dec 2023, in Trials | 58 |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

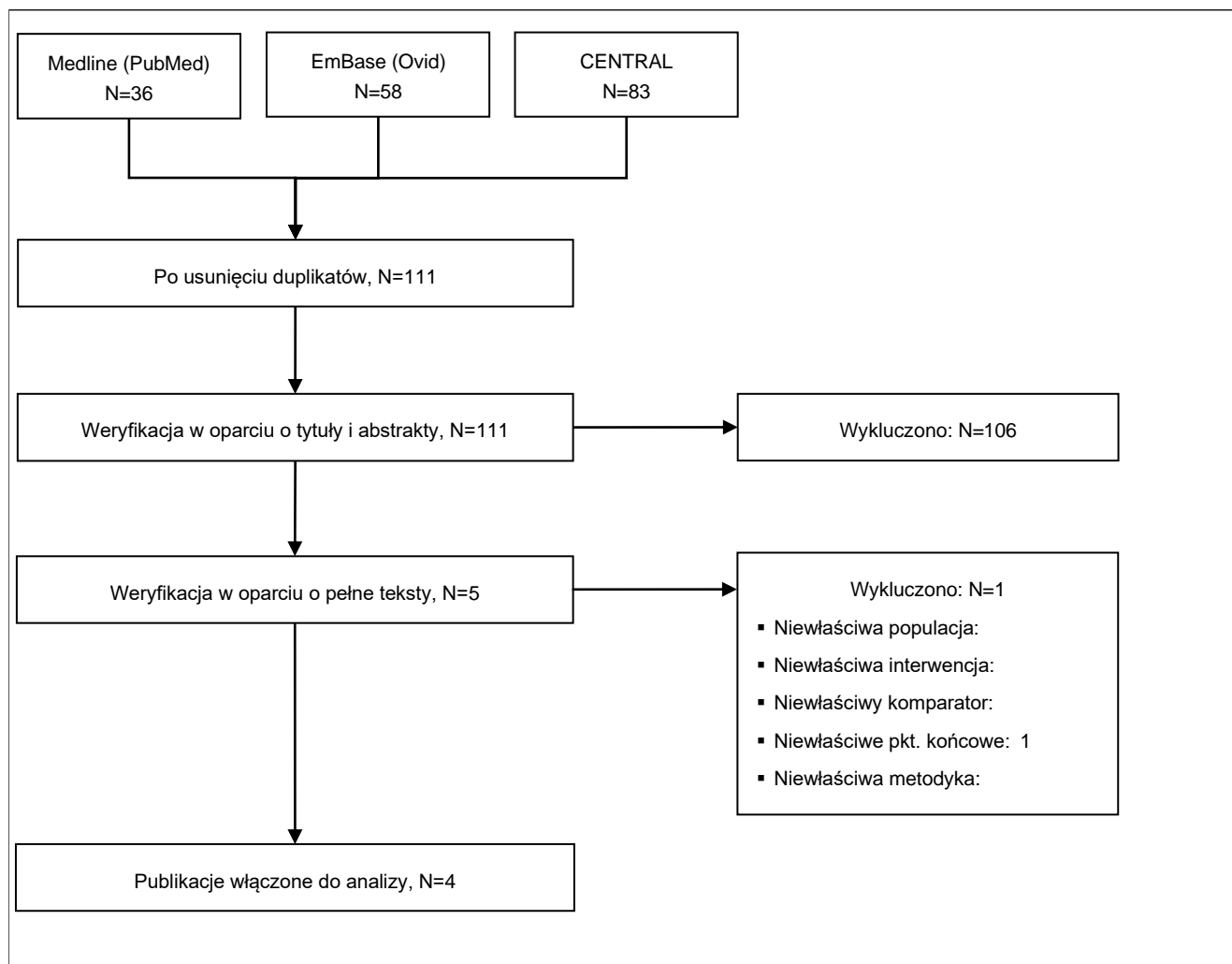
Tabela 38. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Tremelimumab AstraZeneca w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 06.07.2023 r.)

| Nr | Kwerenda | Liczba rekordów |
|----|--|-----------------|
| #1 | (tremelimumab or Tremelimumab AstraZeneca).af | 1 219 |
| #2 | (non small cell lung cancer OR non small cell lung carcinoma OR NSCLC OR Non-Small Cell Lung Cancer OR Nonsmall Cell Lung Cancer OR Non-Small-Cell Lung Carcinoma*).af | 177 815 |
| #3 | (EGFR OR epidermal growth factor receptor OR ALK OR anaplastic lymphoma kinase).af | 438 274 |
| #4 | 2 not 3 | 132 670 |
| #5 | (EGFR wild type AND ALK wild type).af | 11 |
| #6 | 2 and 5 | 9 |

| Nr | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----|--|-----------------|
| #7 | 4 or 6 | 132 679 |
| #8 | (Metasta* OR advanced).af | 2 277 646 |
| #9 | (randomized controlled trial or controlled clinical trial).af. | 1 294 852 |
| #10 | 1 and 7 and 8 Filter By: Past 5 years | 83 |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.6 Diagram selekcji publikacji



Rysunek 6. Diagram selekcji publikacji dotyczących ocenianej interwencji

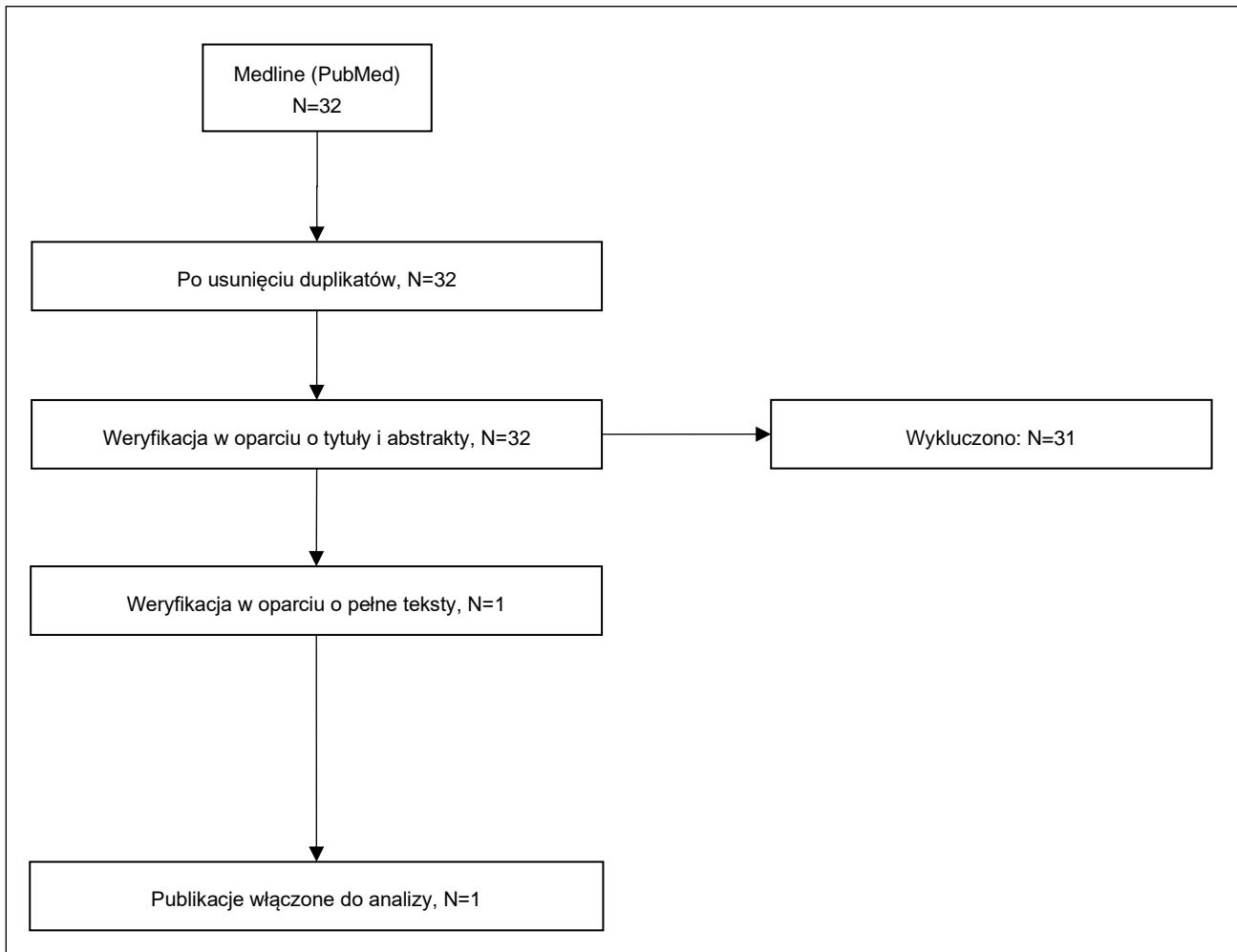
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.7 Strategia wyszukiwania analiz HTA

Tabela 39. Strategia wyszukiwania analiz HTA (data ostatniego wyszukiwania: 16.01.2024 r.)

| Nr | Kwerenda | Liczba rekordów |
|----|--|-----------------|
| #1 | (((Cost* OR (Economic*) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA) | 1 748 259 |
| #2 | (tremelimumab) OR (Tremelimumab AstraZeneca) | 559 |
| #3 | (#1) AND (#2) | 32 |

11.8 Diagram selekcji analiz HTA



Rysunek 7. Diagram selekcji publikacji dla analiz ekonomicznych

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.