

Imfinzi® (durwalumab)
w leczeniu chorych z miejscowo
zaawansowanym nieoperacyjnym
niedrobnokomórkowym rakiem płuca,
u których nie doszło do progresji po
radykałnej jednoczasowej
radiochemioterapii

Analiza kliniczna

Warszawa, 2019

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Zamawiający

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Ul. Postępu 14,
02-676 Warszawa
tel. +48 22 2457300
fax. +48 22 4853007
www.astrazeneca.pl

Spis treści

Spis treści	2
Wykaz skrótów i akronimów	6
Streszczenie	8
Słowa kluczowe	13
1 Cel raportu	14
2 Analiza problemu decyzyjnego	15
2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne	16
2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania	21
3 Metody	24
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia	24
3.1.1 Kryteria włączenia	24
3.1.2 Kryteria wykluczenia	26
3.2 Źródła danych	26
3.3 Strategia wyszukiwania badań	27
3.4 Selekcja informacji	29
3.5 Ocena wiarygodności badań	29
3.6 Strategia ekstrakcji danych	30
3.7 Analiza statystyczna	31
4 Wyniki przeglądu systematycznego	32
4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych	32
4.1.1 Ludwig Boltzmann Institut HTA 2017	32
4.1.2 NICE 2019	32
4.1.3 CADTH 2019	33
4.1.4 Ocena jakości badań wtórnych	33
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	35
4.2.1 Metody badań randomizowanych	38
4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych	43
4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia	43
4.2.4 Charakterystyka populacji	44
4.2.5 Zestawienie punktów końcowych	46
4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia	47
4.2.6.1 Antonia 2018 (PACIFIC)	49
4.2.6.2 Antonia 2017 (PACIFIC)	49
4.3 Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych	51
5 Analiza skuteczności klinicznej	52

5.1	Durwalumab vs placebo	53
5.1.1	Przeżycie całkowite (OS)	58
5.1.1.1	Mediana OS	58
5.1.1.1.1	Antonia 2018 (PACIFIC).....	58
5.1.1.2	Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano przeżycie całkowite.....	59
5.1.1.2.1	Antonia 2018 (PACIFIC).....	59
5.1.2	Przeżycie wolne od progresji (PFS).....	61
5.1.2.1	Mediana PFS	61
5.1.2.1.1	Antonia 2018 (PACIFIC).....	61
5.1.2.1.2	Antonia 2017 (PACIFIC).....	62
5.1.2.2	Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano przeżycie wolne od progresji choroby.....	63
5.1.2.2.1	Antonia 2018 (PACIFIC).....	63
5.1.2.2.2	Antonia 2017 (PACIFIC).....	64
5.1.3	Odpowiedź na leczenie	65
5.1.3.1	Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	65
5.1.3.1.1	Antonia 2018 (PACIFIC).....	65
5.1.3.1.2	Antonia 2017 (PACIFIC).....	66
5.1.3.2	Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	67
5.1.3.2.1	Antonia 2018 (PACIFIC).....	67
5.1.3.2.2	Antonia 2017 (PACIFIC).....	68
5.1.3.3	Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	69
5.1.3.3.1	Antonia 2018 (PACIFIC).....	69
5.1.3.3.2	Antonia 2017 (PACIFIC).....	70
5.1.3.4	Choroba stabilna (SD)	71
5.1.3.4.1	Antonia 2018 (PACIFIC).....	71
5.1.3.4.2	Antonia 2017 (PACIFIC).....	72
5.1.3.5	Progresja choroby (PD).....	72
5.1.3.5.1	Antonia 2018 (PACIFIC).....	72
5.1.3.5.2	Antonia 2017 (PACIFIC).....	73
5.1.4	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR)	74
5.1.4.1	Mediana DoR.....	74
5.1.4.1.1	Antonia 2018 (PACIFIC).....	74
5.1.4.1.2	Antonia 2017 (PACIFIC).....	76
5.1.4.2	Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano odpowiedź na leczenie	77
5.1.4.2.1	Antonia 2018 (PACIFIC).....	77
5.1.4.2.2	Antonia 2017 (PACIFIC).....	78
5.1.5	Czas do zgonu lub odległych przerzutów (TTD ^W).....	79

5.1.5.1	Mediana TTDW.....	79
5.1.5.1.1	Antonia 2018 (PACIFIC).....	79
5.1.5.1.2	Antonia 2017 (PACIFIC).....	81
5.1.5.2	Odsetek pacjentów z przerzutami.....	81
5.1.5.2.1	Antonia 2018 (PACIFIC).....	81
5.1.5.2.2	Antonia 2017 (PACIFIC).....	84
5.1.6	Czas do pierwszego dalszego leczenia lub zgonu (TFST)	88
5.1.6.1.1	Antonia 2018 (PACIFIC).....	88
5.1.6.1.2	Antonia 2017 (PACIFIC).....	89
	91
	91
	99
6	Analiza bezpieczeństwa	110
6.1	Durwalumab vs placebo	110
6.1.1	Zdarzenia niepożądane łącznie	114
6.1.1.1	Zdarzenia niepożądane łącznie niezależnie od stopnia.....	114
6.1.1.1.1	Antonia 2018 (PACIFIC).....	114
6.1.1.1.2	Antonia 2017 (PACIFIC).....	115
6.1.1.2	Zdarzenia niepożądane łącznie stopnia 3-4	116
6.1.1.2.1	Antonia 2018 (PACIFIC).....	116
6.1.1.2.2	Antonia 2017 (PACIFIC).....	116
6.1.2	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	117
6.1.2.1	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem niezależnie od stopnia	117
6.1.2.1.1	Antonia 2018 (PACIFIC).....	117
6.1.2.1.2	Antonia 2017 (PACIFIC).....	118
6.1.2.2	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4	119
6.1.2.2.1	Antonia 2018 (PACIFIC).....	119
6.1.2.2.2	Antonia 2017 (PACIFIC).....	120
6.1.3	Ciężkie zdarzenia niepożądane	121
6.1.3.1.1	Antonia 2018 (PACIFIC).....	121
6.1.3.1.2	Antonia 2017 (PACIFIC).....	122
6.1.4	Zdarzenia niepożądane powodujące zgon.....	123
6.1.4.1.1	Antonia 2018 (PACIFIC).....	123
6.1.4.1.2	Antonia 2017 (PACIFIC).....	124
6.1.5	Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia	124
6.1.5.1.1	Antonia 2018 (PACIFIC).....	124
6.1.5.1.2	Antonia 2017 (PACIFIC).....	125
6.1.6	Zdarzenia niepożądane zależne od układu odpornościowego	126

6.1.6.1.1	Antonia 2018 (PACIFIC).....	126
6.1.6.1.2	Antonia 2017 (PACIFIC).....	127
6.1.7	Poszczególne zdarzenia niepożądane	128
6.1.7.1	Poszczególne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia	128
6.1.7.1.1	Antonia 2018 (PACIFIC).....	128
6.1.7.1.2	Antonia 2017 (PACIFIC).....	135
6.1.7.2	Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4	142
6.1.7.2.1	Antonia 2018 (PACIFIC).....	142
6.1.7.2.2	Antonia 2017 (PACIFIC).....	148
7	Analiza efektywności praktycznej	154
8	Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	155
8.1	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych 155	
8.2	Europejska Agencja Leków	155
8.3	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków	156
8.4	Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych.....	156
9	Ograniczenia	159
10	Dyskusja.....	166
11	Wyniki końcowe z przeglądu badań	174
12	Wnioski	185
13	Aneks	187
13.1	Arkusz oceny badania wg Jadad.....	187
13.2	Arkusz oceny badania wg skali Cochrane	188
13.3	Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR	190
13.4	Spis badań włączonych	195
13.5	Spis badań wykluczonych.....	198
13.6	Kwestionariusz stosowany w badaniu pierwotnym	200
13.7	Krytyczna ocena badań pierwotnych i opracowań wtórnych	201
13.8	Zgodność z minimalnymi wymaganiami	205
	Spis rysunków.....	207
	Spis tabel	211
	Bibliografia	216

Wykaz skrótów i akronimów

95%CI	95% przedział ufności (ang. <i>95% confidence interval</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA	analiza weryfikacyjna
CR	całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>complete response</i>)
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
CSR	raport z badania klinicznego (ang. <i>Clinical Study Report</i>)
DoR	czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i>)
DUR	durwalumab
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EORTC	Europejska Organizacja Badań i Leczenia Raka (ang. <i>European Organisation for the Research and Treatment of Cancer</i>)
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
MD	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i>)
na	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>)
NE	nie oszacowano (ang. <i>not estimated</i>)
N_i	liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję
N_k	liczba chorych w grupie przyjmujących komparator
NNH	liczba chorych, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>)
NR	nie osiągnięto (ang. <i>not reached</i>)
ns	brak istotności statystycznej (ang. <i>non-significant</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
ORR	obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. <i>objective response</i>)
OS	całkowite przeżycie (ang. <i>overall survival</i>)
p	poziom istotności statystycznej
PD	progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival</i>)
PLA	placebo
PR	częściowa odpowiedź na leczenie (ang. <i>partial response</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
SD	choroba stabilna (ang. <i>stable disease</i>)
TFST	czas do pierwszego kolejnego leczenia lub zgonu (ang. <i>time to first subsequent therapy or death</i>)

TTDM | czas do wystąpienia zgonu lub przerzutów odległych (ang. *time to death or distant metastasis*)

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania durwalumabu (Imfinzi®) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii w porównaniu z placebo.

Metody

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych i na podstawie wytycznych dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz z uwzględnieniem minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa z datą odcięcia 30 kwietnia 2019 r.¹ w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*). Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień naukowych. Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria włączenia do przeglądu systematycznego. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad oraz skali Cochrane, natomiast jakość badań wtórnych oceniono za pomocą skali AMSTAR 2.

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych i wtórnych, w których oceniono skuteczność kliniczną, efektywność praktyczną i bezpieczeństwo durwalumabu w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii w porównaniu z placebo. Przy pomocy zastosowanej strategii poszukiwano także badań dotyczących efektywności praktycznej durwalumabu w analizowanej populacji chorych oraz opracowań wtórnych.

W niniejszej analizie skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo durwalumabu oceniano na podstawie badań z najwyższego poziomu wiarygodności, tj. na podstawie randomizowanego badania klinicznego oraz na podstawie raportu HTA zawierającego przegląd systematyczny.

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Opis zidentyfikowanych badań pierwotnych

Do dnia 30 kwietnia 2019 r. zidentyfikowano jedno opublikowane randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące durwalumab vs placebo w populacji chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii (badanie PACIFIC - 2 publikacje [Antonia 2017 - pierwsza analiza okresowa, Antonia 2018 - druga analiza okresowa] + 15 abstraktów i dane Wnioskodawcy, tj. raport z badania klinicznego PACIFIC i załącznik do tego raportu). Badanie to jest badaniem wielośrodkowym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby.

Pacjentów randomizowano (N=713) w czasie od 1 do 42 dni po chemioradioterapii w stosunku 2:1 do ramienia durwalumabu (N=476) lub placebo (N=237) co 2 tygodnie w ramach terapii konsolidacyjnej przez okres do 12 miesięcy.

¹ Pierwotnie przegląd wykonano 06.02.2019 r., jednakże w związku z długim okresem między datą złożenia wniosku a jego rozpatrywaniem przez AOTMiT zaktualizowano przegląd badań klinicznych.

Pacjenci w ramieniu interwencji otrzymywali durwalumab w dawce 10 mg na kilogram masy ciała dożylnie. Leczenie durwalumabem przerywano, jeśli w trakcie badania odnotowano postęp choroby, rozpoczęcie alternatywnej terapii przeciwnowotworowej lub wystąpienie niedopuszczalnych zdarzeń niepożądanych, lub pacjent wycofał zgodę na udział w badaniu.

Mediana okresu obserwacji chorych w badaniu PACIFIC w pierwszej analizie okresowej (Antonia 2017) wynosiła 14,5 miesiąca (zakres od 0,2 do 29,9 miesiąca). Mediana okresu obserwacji w drugiej analizie okresowej (Antonia 2018) wynosiła 25,2 miesiąca (zakres od 0,2 do 43,1 miesiąca).

Wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa durwalumabu w porównaniu z placebo

Wybrane wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa durwalumabu w porównaniu z placebo na podstawie badania PACIFIC w populacji ITT, która odpowiada **wnioskowanej populacji chorych**, przedstawiono w poniżej tabeli.

Tab. 1. Wybrane wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa durwalumabu w porównaniu z placebo z badania PACIFIC w populacji ITT, która odpowiada wnioskowanej populacji chorych (na podstawie wyników drugiej analizy okresowej).

Punkt końcowy	Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa DUR vs PLA w populacji ITT
Przeżycie całkowite (OS)	Durwalumab istotnie statystycznie wydłużył przeżycie całkowite w porównaniu z placebo - zmniejszył ryzyko wystąpienia zgonu o 32% (HR=0,68 [95%CI: 0,47; 0,997]; p=0,0025). Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano przeżycie całkowite po 24 miesiącach obserwacji był istotnie statystycznie większy w grupie durwalumabu w porównaniu z placebo (66,3% vs 55,6%, OR=1,57 [95%CI: 1,14; 2,16], p=0,006; RD=0,11 [95%CI: 0,03; 0,18], p=0,006; NNT _{25,2 mies.} =9 [95%CI: 5; 32]).
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	Durwalumab istotnie statystycznie wydłużył przeżycie wolne od progresji choroby w porównaniu z placebo (mediana PFS w grupie durwalumabu wyniosła 17,2 mies. a w grupie placebo jedynie 5,6 mies.). Stosowanie durwalumabu zmniejsza ryzyko wystąpienia zgonu lub progresji choroby o 49% (HR=0,51 [95%CI: 0,41; 0,63], p<0,05). Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano przeżycie wolne od progresji choroby po 18 miesiącach obserwacji był istotnie statystycznie większy w grupie durwalumabu w porównaniu z placebo (49,5% vs 26,7%, OR=2,72 [95%CI: 1,93; 3,81], p<0,00001, RD=0,23 [95%CI: 0,16; 0,30], p<0,00001, NNT _{25,2 mies.} =5 [95%CI: 4; 7]).
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	Istotnie statystycznie większe odsetki chorych z obiektywną odpowiedzią na leczenie w grupie durwalumabu w porównaniu z placebo (30,0% vs 17,8%, szansa uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie jest prawie dwukrotnie większa w grupie durwalumabu niż placebo: OR=1,98 [95%CI: 1,32; 2,96], p=0,001, RD=0,12 [95%CI: 0,05; 0,19], p=0,0004, NNT _{25,2 mies.} =8 [95%CI: 5; 18]).
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	Większe odsetki pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie w grupie durwalumabu w porównaniu z placebo (1,8% vs 0,5%, wynik nieistotny statystycznie).

Punkt końcowy	Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa DUR vs PLA w populacji ITT
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	Istotnie statystycznie większe odsetki chorych z częściową odpowiedzią na leczenie w grupie z durwalumabem w porównaniu do placebo (28,2% vs 17,4%, szansa uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie jest ok. 1,9 razy większa w grupie durwalumabu niż placebo: OR=1,87 [95%CI: 1,24; 2,82]; p=0,003; RD=0,11 [95%CI: 0,04; 0,17]; p=0,001; NNT _{25,2 mies.} =9 [95%CI: 5; 23]).
Progresja choroby (PD)	Istotnie statystycznie mniejsze odsetki chorych z progresją choroby w grupie durwalumabu w porównaniu z placebo (16,5% vs 27,7%) - szansa wystąpienia progresji choroby jest prawie dwukrotnie mniejsza w grupie durwalumabu niż placebo (OR=0,51 [95%CI: 0,35; 0,76], p=0,0009, RD=-0,11 [95%CI: -0,18; -0,04], p=0,002, NNT _{25,2 mies.} =8 [95%CI: 5; 23]).
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR)	Czas trwania odpowiedzi na leczenie był dłuższy w grupie durwalumabu w porównaniu z placebo (wyniki pierwszej analizy okresowej: HR=0,43 [95%CI: 0,22; 0,84] - wynik istotny statystycznie ; wyniki drugiej analizy okresowej dostępne jedynie w postaci median - mediana DoR wyniosła 18,4 [95%CI: 6,7; 24,5] mies. w grupie PLA, podczas gdy w grupie DUR nie została jeszcze osiągnięta [95%CI: 27,4; nie osiągnięto]).
Czas do zgonu lub odległych przerzutów (TTDM)	Istotnie statystycznie dłuższy czas do wystąpienia zgonu lub odległych przerzutów u pacjentów leczonych durwalumabem w porównaniu z placebo (mediana TTDM w grupie durwalumabu wyniosła 28,3 mies. a w grupie placebo jedynie 16,2 mies.). Stosowanie durwalumabu zmniejsza ryzyko wystąpienia zgonu lub przerzutów odległych o 47% (HR=0,53 [95%CI: 0,41; 0,68], [redacted]). W grupie pacjentów przyjmujących durwalumab zaobserwowano istotnie statystycznie mniejsze odsetki pacjentów, u których występowały przerzuty odległe (22,5% vs 33,8%), przerzuty do płuc (12,6% vs 18,6%), przerzuty do węzłów chłonnych (6,5% vs 11,4%) oraz przerzuty do mózgu (6,3% vs 11,8%).
Czas do pierwszego dalszego leczenia lub zgonu (TFST)	Istotnie statystycznie dłuższy czas do wystąpienia pierwszego dalszego leczenia lub zgonu w porównaniu z placebo (mediana TFST w grupie durwalumabu wyniosła 21,0 mies. a w grupie placebo jedynie 10,4 mies.). Stosowanie durwalumabu zmniejsza ryzyko wystąpienia zgonu lub pierwszego dalszego leczenia o 42% (HR=0,58 [95%CI: 0,47; 0,72], [redacted]).
[redacted]	[redacted]

Punkt końcowy	Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa DUR vs PLA w populacji ITT
Zdarzenia niepożądane	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie (w tym zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 łącznie) i ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych powodujących zgon była porównywalna w grupach durwalumabu i placebo.

Wnioski

W przypadku porównania durwalumabu vs placebo wykazano istotną statystycznie korzyść durwalumabu w zakresie następujących punktów końcowych:

- **przeżycia całkowitego (OS)** - 32% redukcja ryzyka zgonu; ponadto istotnie większe odsetki pacjentów, u których zaobserwowano przeżycie całkowite po 12 i 24 miesiącach obserwacji,
- **przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)** - 49% redukcja ryzyka progresji lub zgonu, większa mediana PFS (17,2 vs 5,6 miesiąca); poza tym korzyść w zakresie odsetka pacjentów, u których zaobserwowano przeżycie wolne od progresji choroby po 12 i 18 miesiącach obserwacji,
- **obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR)**, częściowej odpowiedzi na leczenie (PR), progresji choroby (PD),
- **czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DoR)**, odsetki pacjentów spośród chorych z odpowiedzią, u których obserwowano odpowiedź na leczenie po 12 i 18 miesiącach od randomizacji,
- **czasu do zgonu lub odległych przerzutów (TTDM)**, odsetka pacjentów z odległymi przerzutami, z przerzutami do płuc, z przerzutami do węzłów chłonnych, z przerzutami do mózgu,
- **czasu do pierwszego dalszego leczenia lub zgonu (TFST)**.

oraz częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie (w tym zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 łącznie) i ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych powodujących zgon była porównywalna w grupach durwalumabu i placebo.

Powyższe wyniki porównania stosowania durwalumabu dają podstawy do wnioskowania o przewadze skuteczności tego leku nad placebo we wnioskowanym wskazaniu przy porównywalnym profilu bezpieczeństwa.

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych, durwalumab (Imfinzi®) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii może być uznany za terapię o udowodnionej większej skuteczności w stosunku do placebo, przy korzyściach klinicznych znacznie przewyższających ryzyko jego stosowania.

Wyniki badania fazy III PACIFIC są obiecujące dla grupy chorych, dla których do tej pory możliwości leczenia były ograniczone. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi oraz zapisami dostępnych programów lekowych, u chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (III stopnia), u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii, durwalumab jest jedyną opcją leczenia.

Należy podkreślić, iż jest to pierwszy i jedyny lek we wnioskowanym wskazaniu o udowodnionym istotnym statystycznie oraz klinicznie korzystnym wpływie na przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa oraz

Co istotne, terapia durwalumabem we wnioskowanym wskazaniu ma potencjał leczenia radykalnego, dzięki czemu chorzy mają szansę na wyleczenie, która to szansa jest tracona po progresji do choroby przerzutowej (stopień IV NDRP).

Podsumowując, durwalumab jest terapią o wysokiej skuteczności i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa oraz . Ze względu na wysoką skuteczność oraz wobec braku jakiegokolwiek alternatywy terapeutycznej, durwalumab ma szansę stać się nowym standardem leczenia chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej radiochemoterapii.

Słowa kluczowe

durwalumab, niedrobnokomórkowy rak płuca, analiza kliniczna

1 Cel raportu

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej, efektywności praktycznej i bezpieczeństwa stosowania durwalumabu (Imfinzi®) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem.

Durwalumab stanowi jedyną opcję leczniczą wymienianą w wytycznych klinicznych (patrz [REDAKTOWANE] Raport HTA dla Imfinzi® (durwalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2019) jako leczenie uzupełniające u chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.

W analizowanym wskazaniu, tj. w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii, **nie jest obecnie refundowana żadna substancja czynna.**

Z uwagi na brak refundowanych substancji w analizowanym wskazaniu, uznano, że odpowiednim komparatorem dla durwalumabu jest placebo.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (patrz: [REDAKTOWANE] Raport HTA dla Imfinzi® (durwalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2019).

2 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w tym opis obszarów zdefiniowanych w ramach schematu PICO, przedstawiono w osobnym dokumencie: [REDACTED]

■ Raport HTA dla Imfinzi® (durwalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii. Warszawa, 2019. Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej ogólnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa durwalumabu wg schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 2. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny
Interwencja (I)	durwalumab
Komparator (C)	placebo
Efekty zdrowotne (O)	ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none">• przeżycie całkowite (OS ang. <i>overall survival</i>):<ul style="list-style-type: none">o mediana OS,o odsetek pacjentów, u których zaobserwowano przeżycie całkowite po 12 i 24 miesiącach obserwacji;• przeżycie wolne od progresji (PFS ang. <i>progression free survival</i>):<ul style="list-style-type: none">o mediana PFS,o odsetek pacjentów, u których zaobserwowano przeżycie wolne od progresji choroby w ciągu 12 i 18 miesięcy od randomizacji;• odpowiedź na leczenie:<ul style="list-style-type: none">o obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, ang. <i>objective response</i>),o całkowita odpowiedź na leczenie (CR, ang. <i>complete response</i>),o częściowa odpowiedź na leczenie (PR, ang. <i>partial response</i>),o choroba stabilna (SD, ang. <i>stable disease</i>),o progresja choroby (PD, ang. <i>progressive disease</i>);• czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR, ang. <i>duration of response</i>)<ul style="list-style-type: none">o mediana DoR,

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none"> o odsetek pacjentów, u których zaobserwowano odpowiedź na leczenie po 12 i 18 miesiącach od randomizacji; • czas do zgonu lub odległych przerzutów (TTDM, ang. <i>time to death or distant metastasis</i>): <ul style="list-style-type: none"> o mediana TTDM, o odsetek pacjentów z przerzutami (różnymi typami). • czas do pierwszego dalszego leczenia lub zgonu (TFST, ang. <i>time to first subsequent therapy or death</i>); • jakość życia; <p>ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane łącznie niezależnie od stopnia, • zdarzenia niepożądane łącznie stopnia 3-4, • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem niezależnie od stopnia, • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4, • ciężkie zdarzenia niepożądane, • zdarzenia niepożądane powodujące zgon, • zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, • zdarzenia niepożądane zależne od układu odpornościowego, • poszczególne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia, • poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> • badania randomizowane z grupą kontrolną • badania wtórne • badania oceniające efektywność praktyczną

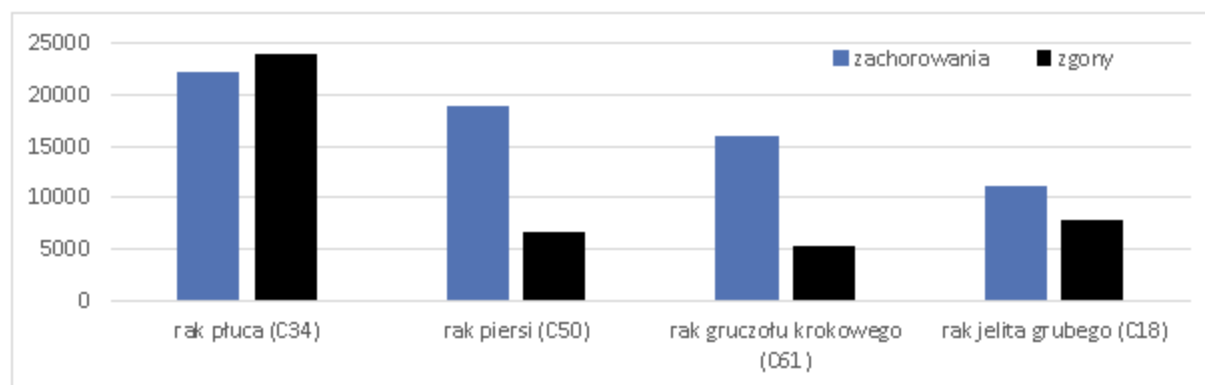
2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne

Ze względu na brak danych epidemiologicznych w tak specyficznej populacji chorych, tj. pacjentów w III stadium niedrobnokomórkowego raka płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny, dane epidemiologiczne przedstawiono w populacji szerszej niż wnioskowana, tj. ogólnie dla raka płuca, oraz na podstawie danych literaturowych uzupełniono je o odsetki: chorych z NDRP, w III stadium zaawansowania, leczonych chemio- i radioterapią (ale nieleczonych operacyjnie).

Dane ogólne dla raka płuca

Rak płuca jest **najczęściej diagnozowanym** nowotworem złośliwym oraz **najczęstszą przyczyną zgonu** z powodu nowotworu złośliwego w Polsce - patrz Ryc. 1 (KRN).

Ryc. 1. Liczba zachorowań i zgonów z powodu najczęściej występujących nowotworów złośliwych w Polsce w 2016 r. (KRN).



Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C34 wyniosła 63 229 przypadków w Polsce w 2017 r. wg danych NFZ, co odpowiada współczynnikowi chorobowości (przy uwzględnieniu liczebności populacji polskiej na koniec 2017 r. według danych Głównego Urzędu Statystycznego) 16,5 na 100 tys. osób - patrz Tab. 3 (AWA Alektynib, GUS demografia).

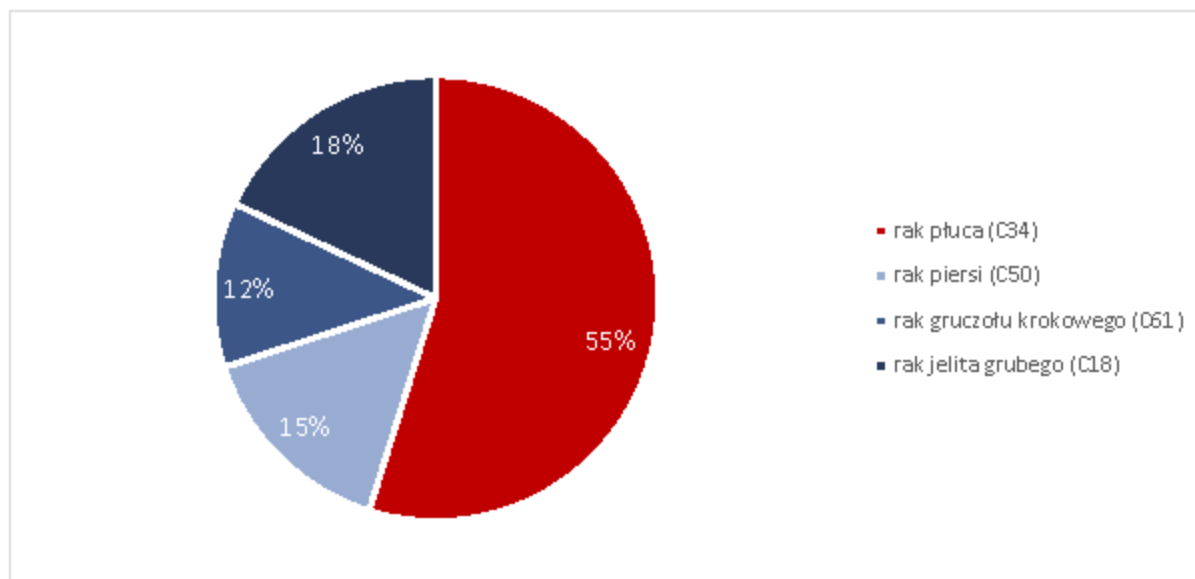
Tab. 3. Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: C34 w latach 2012-2017 w Polsce według danych NFZ (AWA Alektynib).

Parametr	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Liczba chorych z rakiem oskrzela i płuca (ICD10 C34)	57 729	59 267	61 023	61 800	62 738	63 229

W 2016 r. w Polsce raportowano **22 196 nowych przypadków zachorowań na raka płuca** oraz **23 812 zgonów z powodu raka płuca** - najwięcej spośród wszystkich nowotworów złośliwych zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN, patrz Tab. 5 i Tab. 6; KRN). Zgodnie z prognozami Krajowego Rejestru Nowotworów należy spodziewać się wzrostu łącznej liczby zachorowań na raka płuca w Polsce (KRN). Zgodnie z danymi GLOBOCAN 2012, zachorowalność na raka płuca w 2030 r. można szacować na poziomie 24 tys. chorych (GLOBOCAN 2012).

Ponadto w 2016 r. w Polsce rak płuca był **przyczyną większej liczby zgonów** niż trzy kolejne najczęściej występujące nowotwory złośliwe, tj. rak piersi, rak gruczołu krokowego i rak jelita grubego łącznie - patrz Ryc. 2 (KRN).

Ryc. 2. Udział zgonów z powodu najczęściej występujących nowotworów złośliwych w Polsce w 2015 r. (KRN).



W ostatnich latach obserwowany jest **wzrost zachorowalności i umieralności na raka płuca** w Polsce. Wskaźniki zachorowalności i umieralności dla raka płuca są najwyższe spośród wszystkich nowotworów złośliwych i wyniosły w 2016 r. (patrz Tab. 4; KRN):

- współczynnik surowy i standaryzowany w przypadku zachorowalności mężczyzn odpowiednio: 77,81 i 44,37;
- współczynnik surowy i standaryzowany w przypadku zachorowalności kobiet odpowiednio: 38,97 i 19,14;
- współczynnik surowy i standaryzowany w przypadku umieralności mężczyzn odpowiednio: 87,01 i 48,49;
- współczynnik surowy i standaryzowany w przypadku umieralności kobiet odpowiednio: 38,49 i 17,71.

Tab. 4. Współczynniki zachorowań i umieralności na raka płuca (ICD-10: C34) w 2016 r. (KRN).

2016 r.	Zachorowalność		Umieralność	
	Wsp. surowy	Wsp. standaryzowany	Wsp. surowy	Wsp. standaryzowany
Mężczyźni	77,81	44,37	87,01	48,49
Kobiety	38,97	19,14	38,49	17,71

Dodatkowo obserwuje się stabilizację zachorowalności na raka płuca wśród mężczyzn w ostatnich latach i jej wzrost u kobiet. W tabelach Tab. 5 i Tab. 6 przedstawiono dane Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) odnoszące się do liczby zachorowań i zgonów na raka płuca w Polsce (sklasyfikowanego do kodu ICD10: C34) w latach 2008-2016.

Tab. 5. Liczba zachorowań na raka płuca (ICD-10: C34) w latach 2008-2016 (KRN).

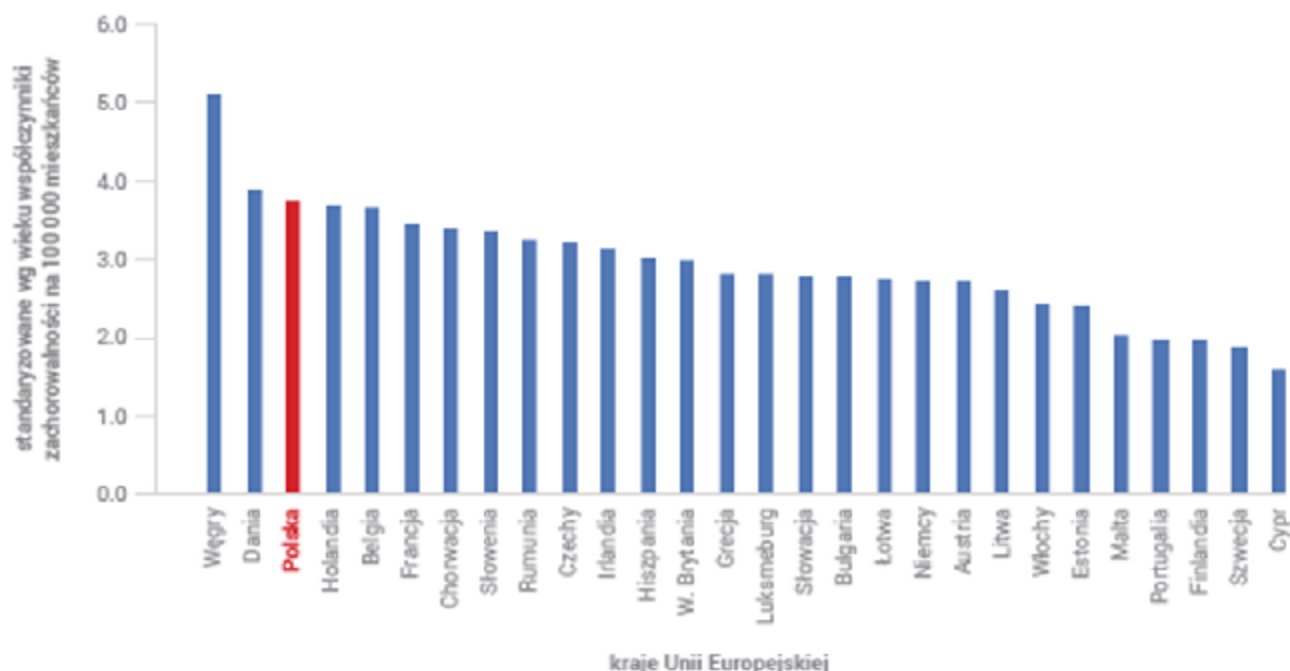
Populacja	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Mężczyźni	14 130	14 703	14 794	14 522	15 177	14 609	14 681	14 460	14 466
Kobiety	5 319	5 900	6 038	6 283	6 660	6 915	7 322	7 503	7 730
Łącznie	19 449	20 603	20 832	20 805	21 837	21 524	22 003	21 963	22 196

Tab. 6. Liczba zgonów na raka płuca (ICD-10: C34) w latach 2008-2016 (KRN).

Populacja	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Mężczyźni	16855	16354	16187	15 961	16 182	15981	15 827	16 238	16 177
Kobiety	5 623	5 945	6 161	6 255	6 434	6 647	7 349	7 475	7 635
Łącznie	22478	22299	22348	22 216	22 616	22628	23 176	23 713	23 812

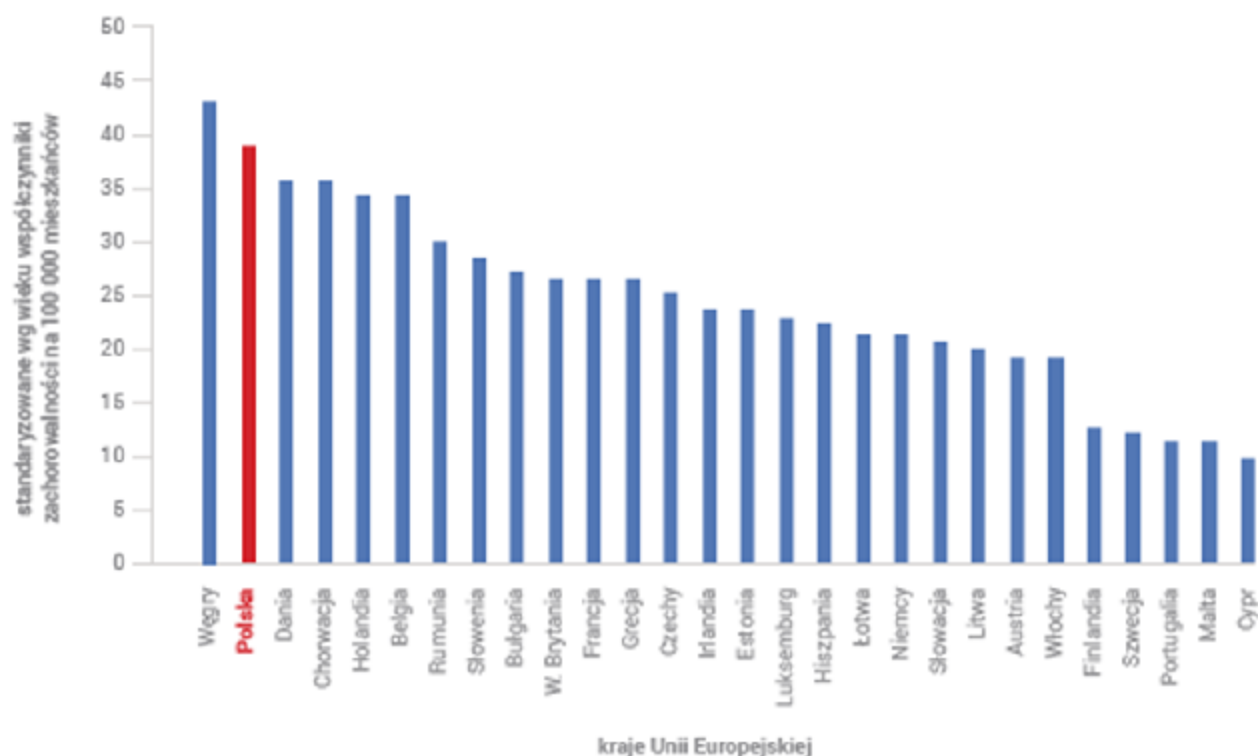
W 2012 r. Polska zajmowała **trzecie miejsce pod względem zachorowalności** na raka płuca w porównaniu do innych krajów Unii Europejskiej, Ryc. 3 oraz **drugie miejsce pod względem umieralności** z powodu raka płuca w porównaniu do innych krajów Unii Europejskiej, Ryc. 4 (GLOBOCAN 2012).

Ryc. 3. Zachorowalność na raka płuca w poszczególnych krajach Unii Europejskiej w 2012 r. (GLOBOCAN 2012).



Źródło: Raport HealthQuest 2017

Ryc. 4. Umieralność na raka płuca w poszczególnych krajach Unii Europejskiej w 2012 r. (GLOBOCAN 2012).



Źródło: Raport HealthQuest 2017

Dane szczegółowe dla NDRP (ukierunkowane na stadium III zaawansowania)

NDRP stanowi 85% przypadków wszystkich raków płuca sklasyfikowanych kodem C34 wg ICD-10 (MPZ, HealthQuest 2017, AWP Keytruda, AWA Tecentriq, Szczeklik 2016, American Cancer Society 2016).

Odsetek pacjentów **z miejscowo zaawansowanym (stopień III klinicznego zaawansowania) NDRP wynosi ok. 30%** zgodnie z danymi literaturowymi dla Polski (patrz tabela poniżej; MPZ, Wojciechowska 2018, Krzakowski 2019).

Tab. 7. Łączny rozkład zachorowalności względem stopnia zaawansowania nowotworu dla lat 2010-2012 (MPZ).

Stadium zaawansowania	Wartość bezwzględna			Odsetek		
	2010	2011	2012	2010	2011	2012
I	1 139	1 214	1 422	4%	5%	6%
II	3 188	3 025	3 165	12%	12%	12%
III	7 935	7 635	7 410	31%	30%	29%
IV	13 234	13 403	13 720	52%	53%	53%
niedefiniowalny	54	36	42	0%	0%	0%
Łącznie	25 550	25 313	25 759	100%	100%	100%

Odsetek pacjentów w Polsce poddawanych różnym rodzajom terapii w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu według Map Potrzeb Zdrowotnych zestawiono w tabeli poniżej.

Tab. 8. Odsetek pacjentów poddawanych różnym rodzajom terapii w zależności od stadium zaawansowania nowotworu (MPZ).

Rodzaj terapii	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV	Wszyscy chorzy
chirurgia	93,3%	41,8%	14,8%	6,2%	17,8%
chemioterapia	4,2%	42,1%	59,3%	49,9%	49,1%
radioterapia	10,4%	36,6%	31,4%	14,0%	21,6%

Odsetek osób w Polsce, u których **nie podjęto próby leczenia z wykorzystaniem chirurgii, leczonych chemioterapią i radioterapią wynosi 12,58%** (wyniki łączne dla wszystkich stadiów zaawansowania) według Map Potrzeb Zdrowotnych - patrz tabela poniżej.

Tab. 9. Odsetek osób leczonych poszczególnymi terapiami w Polsce (MPZ).

	Chirurgia płuca NIE			Chirurgia płuca TAK		
	Radioterapia NIE	Radioterapia TAK	Łącznie	Radioterapia NIE	Radioterapia TAK	Łącznie
Chemioterapia NIE	33,77%*	6,26%	40,03%	9,94%	0,90%	10,84%
Chemioterapia TAK	29,55%	12,58%	42,13%	5,17%	1,82%	7,00%
Łącznie	63,31%	18,85%	82,16%	15,11%	2,73%	17,84%

* grupa najliczniejsza - wynika to najprawdopodobniej ze znacznego zaawansowania Choroby (MPZ).

Z kolei według prezentacji profesora Krzakowskiego z ok. **6 tys. chorych z NDRP w stadium miejscowego zaawansowania** ok. połowa (tj. 3 tys.) ma wskazania do radiochemioterapii, z których u ok. 1500 jest możliwość zastosowania równoczesnej radiochemioterapii a rzeczywiste wykorzystanie **równoczesnej radiochemioterapii ma miejsce jedynie u ok. 250 chorych** (Krzakowski 2019).

2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania

Produkt Imfinzi® (durwalumab) nie jest obecnie w Polsce refundowany we wskazaniu leczenie chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27.06.2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są (Obwieszczenie MZ):

- w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc (ICD-10 C34)” (Załącznik B.6.):
 - **erlotynib lub gefitynib** (I lub II linia leczenia) **lub afatynib** (I linia leczenia) - kryterium włączenia: zaawansowanie miejscowe (stopień III - z wyjątkiem sytuacji, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV);
 - **ozymertynib** (II linia leczenia) - kryterium włączenia: progresja po zastosowaniu afatynibu, erlotynibu lub gefitynibu w pierwszej linii leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego NDRP;
 - **kryzotynib** (I, II, III linia leczenia) **lub alektynib** (I linia leczenia lub po niepowodzeniu terapii kryzotynibem) - kryterium włączenia: zaawansowanie miejscowe (stopień III - z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV) lub progresja po zastosowaniu chemioterapii lub/i jednego z leków anty-ALK u chorych na niedrobnokomórkowego raka w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia;
 - **pembrolizumab** (I linia leczenia - chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu) - kryterium włączenia: zaawansowanie kliniczne w stopniu IV;
 - **niwolumab lub atezolizumab** (II linia leczenia) - kryterium włączenia: zaawansowanie miejscowe (stopień III - z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV).
 - **nintedanib** (II linia leczenia) - kryterium włączenia: zaawansowanie miejscowe (stopień III - z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV).
- w ramach **chemioterapii** w rozpoznaniu C34 (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca) dostępne są inne, głównie starsze, opcje lecznicze: karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, irynotekan, lanreotyd, metotreksat, mitomycyna, oktreatyd, paklitaksel, pemetreksed², topotekan³, winkrystyna oraz winorelbina.

Podsumowując, we wnioskowanym wskazaniu, tj. w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii, **nie jest obecnie refundowana żadna substancja czynna w ramach dostępnych programów lekowych.**

Poszczególne preparaty refundowane w rozpoznaniu niedrobnokomórkowy rak płuca, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania, przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (patrz: [REDAKTOWANE] Raport HTA dla Imfinzi®

² W NDRP z przewagą wymienionych typów histologicznych: w stopniu zaawansowania IIIB (chorzy poza możliwościami stosowania radiochemioterapii lub radioterapii radykalnej) lub IV, w pierwszej linii leczenia (w skojarzeniu z pochodnymi platyny) lub w drugiej linii leczenia (w monoterapii).

³ Doustnie i wstrzyknięcie.

(durwalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2019).

3 Metody

3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

3.1.1 Kryteria włączenia

Populacja (P):

- dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny.

Interwencja (I):

- durwalumab (Imfinzi®) w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Komparatory (C):

- placebo.

Punkty końcowe (O):

w ramach oceny skuteczności:

- przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*),
 - mediana OS,
 - odsetek pacjentów, u których zaobserwowano przeżycie całkowite po 12 i 24 miesiącach obserwacji,
- przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. *progression free survival*):
 - mediana PFS,
 - odsetek pacjentów, u których zaobserwowano przeżycie wolne od progresji choroby w ciągu 12 i 18 miesięcy od randomizacji,
- odpowiedź na leczenie:
 - obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, ang. *objective response rate*),
 - całkowita odpowiedź na leczenie (CR, ang. *complete response*),
 - częściowa odpowiedź na leczenie (PR, ang. *partial response*),
 - choroba stabilna (SD, ang. *stable disease*),
 - progresja choroby (PD, ang. *progressive disease*),
- czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR, ang. *duration of response*):
 - mediana DoR,
 - odsetek pacjentów spośród chorych z odpowiedzią, u których obserwowano odpowiedź na leczenie po 12 i 18 miesiącach od randomizacji,
- czas do zgonu lub odległych przerzutów (TTDM, ang. *time to death or distant metastasis*):
 - mediana TTDM,

- o odsetek pacjentów z przerzutami (różnymi typami),
- czas do pierwszego dalszego leczenia lub zgonu (TFST, ang. *time to first subsequent therapy or death*),
- jakość życia;

w ramach oceny bezpieczeństwa:

- zdarzenia niepożądane łącznie niezależnie od stopnia,
- zdarzenia niepożądane łącznie stopnia 3-4,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem niezależnie od stopnia,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4,
- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane powodujące zgon,
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,
- zdarzenia niepożądane zależne od układu odpornościowego,
- poszczególne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia,
- poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4.

Rodzaj badań:

do analizy **efektywności klinicznej** włączono badania kliniczne, które zostały określone jako:

- prospektywne,
- z randomizacją,
- z grupą kontrolną.

Typ badań

Do analizy **efektywności klinicznej** włączono badania pierwotne, które zostały określone jako prospektywne, z randomizacją i z grupą kontrolną oraz opracowania wtórne obejmujące takie badania (patrz niżej).

W celu oceny **efektywności praktycznej** poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie durwalumabu w analizowanej populacji chorych (dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny). Ponadto nie prowadzono żadnych predefiniowanych kryteriów ograniczających (w tym ze względu na typ komparatora lub jego brak).

Do przeglądu **badania wtórnych** włączono opracowania z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej, oraz raporty HTA/opracowania oceniające raporty HTA, w których oceniano skuteczność kliniczną, efektywność praktyczną i/lub bezpieczeństwo durwalumabu w populacji dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny, zgodnie z kryteriami włączenia dla badań pierwotnych.

Włączono publikacje w językach: angielskim, polskim (na etapie strategii wyszukiwania publikacji w bazach danych nie wprowadzono filtrów ograniczających język publikacji).

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy.

3.1.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
- serie i opisy przypadków, mniej niż 20 osób w ramieniu durwalumabu,
- badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych,
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
- badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia durwalumabem albo ponowne leczenie durwalumabem,
- brak wydzielonych wyników uzyskanych w wyniku stosowania durwalumabu w analizowanej populacji,
- zbyt mało informacji w ramach opracowania wtórego (doniesienie konferencyjne) pozwalających na zidentyfikowanie włączonych badań i analizowanego problemu decyzyjnego.

3.2 Źródła danych

Przeszukano następujące systemy baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 30 kwietnia 2019 r.,
- EMBASE z datą odcięcia 30 kwietnia 2019 r.,
- *The Cochrane Library* z datą odcięcia 30 kwietnia 2019 r.,
- *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 30 kwietnia 2019 r.

Pierwotnie przegląd wykonano 06.02, jednakże w związku z długim okresem między datą złożenia wniosku a jego rozpatrywaniem przez AOTMiT zaktualizowano przegląd badań klinicznych w wymienionych bazach.

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych, w tym:

- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),

- SMC (*Scottish Medicines Consortium*),
- AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- bibliografii odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu, w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych).

Konsultowano się z producentem leku w celu uzyskania opinii i identyfikacji istniejących dodatkowych dowodów naukowych (w tym badań i danych nieopublikowanych).

3.3 Strategia wyszukiwania badań

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 30 kwietnia 2019 r. (pierwotnie przegląd wykonano 06.02, jednakże w związku z długim okresem między datą złożenia wniosku a jego rozpatrywaniem przez AOTMiT zaktualizowano przegląd badań klinicznych). Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (██████████). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (patrz Tab. 10, Tab. 11, Tab. 12, Tab. 13), odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE, *The Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination*. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Z uwagi na ryzyko pominięcia publikacji, nie zastosowano ograniczeń dotyczących poszukiwanych punktów końcowych ani języka publikacji.

Przy pomocy przedstawionych strategii poszukiwano badań pierwotnych, badań skuteczności praktycznej i opracowań wtórnych dotyczących stosowania durwalumabu zgodnie ze schematem PICO niniejszej analizy.

Tab. 10. Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa durwalumabu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 30.04.2019 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	carcinoma, non-small-cell lung [mh]	47720
#2	non-small-cell lung [tw] OR non small cell lung [tw] OR non-small cell lung [tw]	66373
#3	neoplasm* [tw] OR cancer* [tw] OR carcinoma* [tw] OR adenocarcinoma* [tw] OR tumour* [tw] OR tumor* [tw] OR malignant [tw] OR malignancy [tw]	3 836 866
#4	#2 AND #3	66 371
#5	#1 OR #4	66 371

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#6	durvalumab [nm]	82
#7	durvalumab [tw]	271
#8	imfinzi [tw]	5
#9	MEDI4736 [tw]	36
#10	MEDI-4736 [tw]	4
#11	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	289
#12	#5 AND #11	115

Tab. 11. Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa durvalumabu w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 30.04.2019 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'non small cell lung cancer'/exp	135 132
#2	'non-small-cell lung' OR 'non small cell lung' OR 'non-small cell lung'	117 496
#3	neoplasm* OR cancer* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR tumour* OR tumor* OR malignant OR malignancy	5 604 872
#4	#2 AND #3	117 490
#5	#1 OR #4	143 489
#6	'durvalumab'/exp	2 120
#7	durvalumab	2 169
#8	imfinzi	76
#9	MEDI4736	207
#10	MEDI-4736	354
#11	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	2 197
#12	#5 AND #11	940

Tab. 12. Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa durvalumabu w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 30.04.2019 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	3 666
#2	'non-small-cell lung' OR 'non small cell lung' OR 'non-small cell lung'	12 787

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#3	neoplasm* OR cancer* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR tumour* OR tumor* OR malignant OR malignancy	205 891
#4	#2 AND #3	12 452
#5	#1 OR #4	12 452
#6	durvalumab	292
#7	imfinzi	1
#8	MEDI4736	144
#9	MEDI-4736	8
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	321
#11	#5 AND #10	129

Tab. 13. Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa durwalumabu w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination* (CRD); dane na dzień 30.04.2019 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	durvalumab	1
#2	imfinzi	1
#3	MEDI4736	0
#4	MEDI-4736	0
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	1

3.4 Selekcja informacji

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem powyższych kryteriów włączenia i wykluczenia badań z przeglądu systematycznego. Selekcję badań prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Wykluczono badania w języku innym niż angielski, polski.

3.5 Ocena wiarygodności badań

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przez dwoje badaczy (██████████).

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania randomizowanych badań klinicznych oceniono przy użyciu skali Jadad (Jadad 1996) i COCHRANE (Higgins 2011) a opracowania wtórne oceniono przy użyciu skali AMSTAR 2 (patrz aneksy 13.1, 13.2 i 13.3).

Dodatkowo badania randomizowane oceniano pod kątem:

- opisu metodyki badania ze wskazaniem, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:
 - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,
 - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,
 - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,
- kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,
- opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,
- charakterystyki grupy osób badanych,
- charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,
- wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,
- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,
- wskazania źródeł finansowania badania,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- okresu obserwacji.

Podsumowanie jakości randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdz. 4.2.2 a ocenę jakości opracowań wtórnych - w rozdz. 4.1.2.

W aneksie 13.7 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych badań.

3.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych (■) przy użyciu elektronicznego formularza przygotowanego uprzednio przez jednego z autorów opracowania, a następnie sprawdzane niezależnie przez innego badacza (■) pod kątem dokładności.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka populacji badanych,
- wyniki zdrowotne,
- zdarzenia niepożądane.

3.7 Analiza statystyczna

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi ciągłymi i dychotomicznymi. Jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne w postaci ilorazu szans (OR, ang. *odds ratio*) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (RD, ang. *risk difference*). Dodatkowo siłę interwencji przedstawiono w postaci liczby chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (NNT, ang. *number needed to treat*), lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (NNH, ang. *number needed to harm*). Dla parametrów NNT i NNH podano w indeksie dolnym horyzont czasowy obserwacji. Dla zmiennych ciągłych przedstawiono różnicę średnich (MD, ang. *mean difference*) w porównywanym efekcie wraz z 95% przedziałem ufności (ang. *95% confidence interval, 95% CI*).

W badaniach klinicznych włączonych do przeglądu, część wyników przedstawiono w postaci hazardu względnego (ang. *hazard ratio, HR*), opisującego prawdopodobieństwo zajścia danego zdarzenia w badanych grupach w określonym czasie, zakładając, że zdarzenie to do tej pory nie wystąpiło.

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano przy pomocy Microsoft Excel 2016 i w programie RevMan wersja 5.3.5.

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych

Poszukiwano opracowań wtórnych dotyczących stosowania durwalumabu w populacji dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny, posiadających cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury lub raportów HTA/opracowań oceniających raporty HTA. Przegląd dowodów naukowych przeprowadzono w bazach MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) z datą odcięcia 30 kwietnia 2019 r. (patrz rozdz. 3.1.1).

W bazach przeszukanych pod kątem badań wtórnych odnaleziono 14 publikacji, spośród których 11 nie spełniło kryteriów włączenia do przeglądu (patrz aneks 13.5).

Na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych nie odnaleziono publikacji, które spełniłyby kryteria włączenia do przeglądu.

Diagram wg QUOROM (Moher 1999) /PRISMA (Moher 2009), przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, przedstawiono w rozdz. 4.2.

Ostatecznie do analizy włączono 3 raporty HTA zawierające przeglądy systematyczne: Ludwig Boltzmann Institut HTA 2017, NICE 2019 i CADTH 2019.

4.1.1 Ludwig Boltzmann Institut HTA 2017

Celem przeglądu systematycznego **Ludwig Boltzmann Institut HTA 2017** była ocena skuteczności i bezpieczeństwa durwalumabu w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii. Kontrolowane, randomizowane badania kliniczne wyszukiwano między innymi w bazach *Cochrane Library*, CRD, Embase, Ovid Medline, PubMed z datą odcięcia do 19 października 2017 roku. Włączono 3 badania randomizowane: PACIFIC, badanie randomizowane III fazy; badanie 1108, badanie randomizowane I-II fazy; ATLANTIC, badanie randomizowane II fazy, z których analizowanemu wskazaniu odpowiada jedynie badanie PACIFIC. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa durwalumabu w analizowanym wskazaniu zaprezentowane we włączonym przeglądzie systematycznym (Ludwig Boltzmann Institut HTA 2017), do którego włączono także badanie PACIFIC są spójne z wynikami przedstawionymi w niniejszej analizie.

4.1.2 NICE 2019

W opracowaniu **NICE 2019** przedstawiono dowody naukowe i wyniki analizy HTA, która została złożona przez Wnioskodawcę w Wielkiej Brytanii. Celem opracowania była ocena stosowania durwalumabu w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w III stopniu zaawansowania, u których stwierdza się ekspresję PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek guza oraz u których nie nastąpiła progresja choroby po

chemioradioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny. Autorzy opracowania przeprowadzili systematyczny przegląd piśmiennictwa, który objął następujące bazy danych: Medline, Medline in Process, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, CDSR oraz DARE z datą odcięcia 24 stycznia 2018 r. Przegląd był limitowany jedynie do badań randomizowanych opublikowanych w języku angielskim. W publikacji przedstawiono pełną strategię wyszukiwania badań. Dodatkowo poszukiwano konferencyjne bazy danych.

Ostatecznie do przeglądu włączono 1 badanie - randomizowane badanie III fazy PACIFIC, które zostało włączone również do niniejszej analizy. Pomimo zawężenia populacji docelowej do pacjentów u których stwierdza się ekspresję PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek guza, w publikacji NICE 2019 przedstawiono także wyniki skuteczności i bezpieczeństwa leczenia durwalumabem w porównaniu do placebo w populacji ITT badania PACIFIC, a więc u chorych z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym raku płuca w III stopniu zaawansowania choroby, u których nie doszło do progresji po chemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny stosowanej z radioterapią. Wyniki te są spójne z wynikami niniejszej analizy.

4.1.3 CADTH 2019

Celem opracowania **CADTH 2019** była ocena skuteczności i bezpieczeństwa durwalumabu stosowanego w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie nastąpiła progresja progresji po chemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny stosowanej z radioterapią przez okres maksymalnie 12 miesięcy. Przeprowadzony systematyczny przegląd piśmiennictwa objął następujące bazy danych: Ovid Medline, Medline Daily, Medline In-Process & Other Non-Indexed Citations, Embase, PubMed (wszystkie wymienione z datą odcięcia 28 września 2018 r.), oraz Cochrane Central Register of Controlled Trials (do sierpnia 2018 r.) i został ograniczony do publikacji jedynie w języku angielskim. Ponadto przeszukiwano również konferencyjne bazy danych oraz referencje odnalezionych doniesień. Konsultowano się również z producentem leku. W publikacji przedstawiono pełną strategię wyszukiwania badań.

Do przeglądu włączono ostatecznie jedno randomizowane badanie kliniczne - badanie PACIFIC, które zostało włączone również do niniejszego przeglądu, a wyniki przedstawione w publikacji CADTH 2019 są spójne z wynikami zamieszczonymi w niniejszej analizie.

4.1.4 Ocena jakości badań wtórnych

Do oceny przeglądów systematycznych zastosowano skalę AMSTAR 2. Szczegółową ocenę badań wtórnych włączonych do analizy przedstawia poniższa tabela.

Tab. 14. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych	Ludwig Boltzmann Institut HTA 2017	NICE 2019	CADTH 2019
Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	Nie	Tak	Tak
Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?*	Nie	Tak	Tak
Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?	Nie	Nie	Nie
Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?*	Częściowo tak	Częściowo tak	Tak
Czy selekcja badań została powtórzona?	Nie	Tak	Tak
Czy ekstrakcja danych została powtórzona?	Nie	Tak	Nie
Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?*	Nie	Nie	Tak
Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?	Częściowo tak	Tak	Tak
Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędów w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?*	RCT: tak, nie-RCT: nie	Tak	Częściowo tak
Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?	Nie	Tak	Tak
Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?*	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędów w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezы dowodów?	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy

Ocena jakości badań wtórnych	Ludwig Boltzmann Institut HTA 2017	NICE 2019	CADTH 2019
Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?*	Nie	Tak	Nie
Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?	Tak	Tak	Tak
Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędów publikacji (błąd typu „mate badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?*	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?	Nie	Nie	Nie
Ocena ogólna przeglądu:	Krytycznie niska	Niska	Wysoka

* domena krytyczna.

4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych (oraz odpowiednich opracowań wtórnych, patrz rozdz. 4.1, a także badań oceniających efektywność praktyczną, patrz rozdz. 7), w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo durwalumabu w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem, tj. placebo.

Przy pomocy zastosowanej strategii (patrz rozdz. 3.3) poszukiwano także badań dotyczących efektywności praktycznej durwalumabu w analizowanej populacji chorych oraz opracowań wtórnych (patrz rozdz. 4.1).

Spośród prac zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz eliminowano powtórzenia, a następnie prace oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Zidentyfikowano łącznie 40 prac (pełnych tekstów i abstraktów), które oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu.

Diagram wg QUOROM (Moher 1999) /PRISMA (Moher 2009), przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, przedstawiono na poniższym rysunku (Ryc 1).

Do dnia 30 kwietnia 2019 r. zidentyfikowano 1 opublikowane randomizowane badanie kliniczne (2 publikacje + 15 doniesień konferencyjnych) bezpośrednio porównujące:

- **durwalumab vs placebo** w populacji chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny.

Ostatecznie do przeglądu systematycznego badań pierwotnych zakwalifikowano 1 randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące durwalumab z placebo (**badanie PACIFIC: Antonia 2017, Antonia 2018: 2 publikacje + 15 abstraktów i dane Wnioskodawcy, tj. raport z badania klinicznego [ang. *Clinical Study Report, CSR*] PACIFIC i załącznik do tego raportu**).

Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych przedstawiono w rozdz. 4.1.

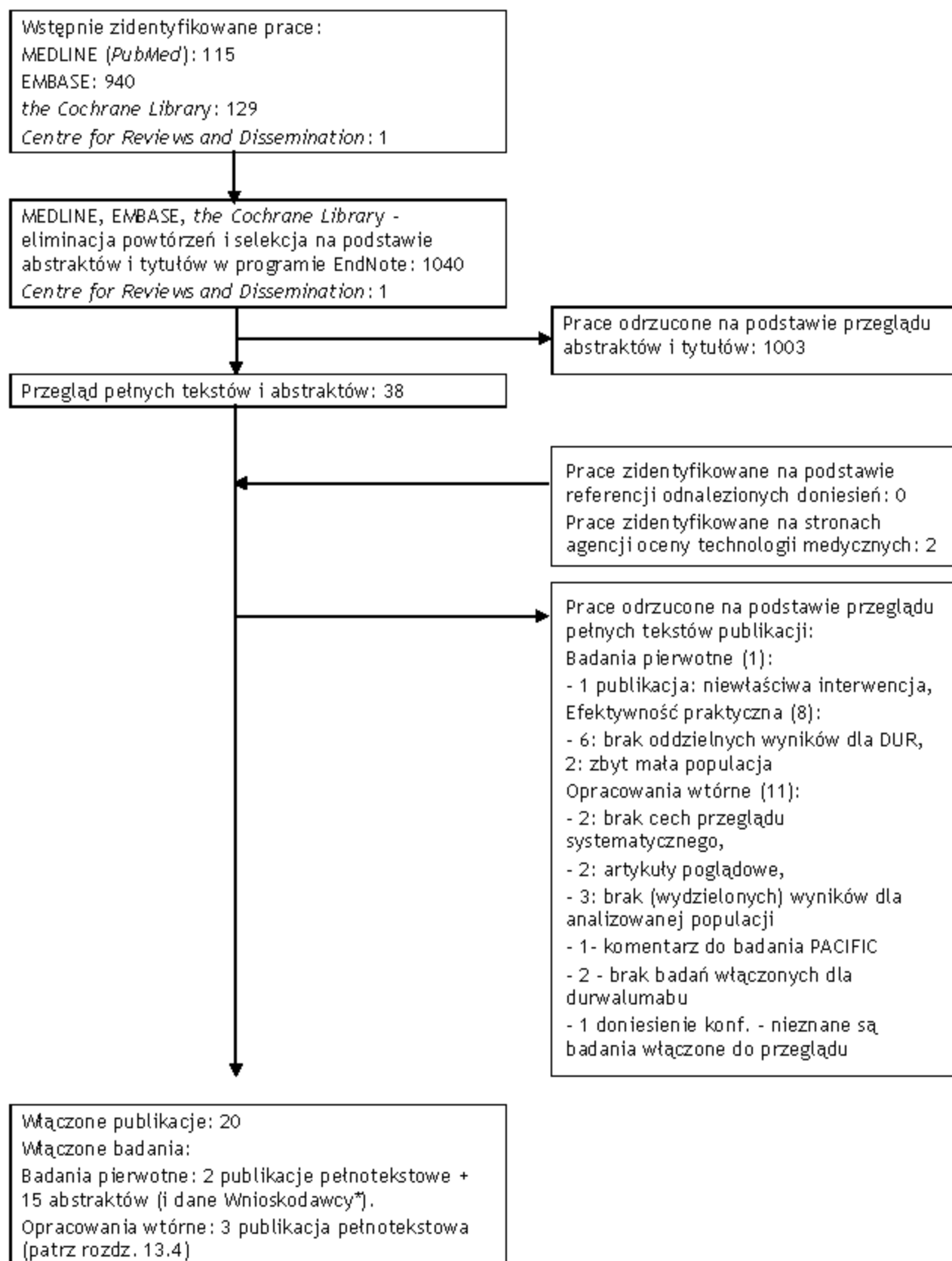
Wyniki wyszukiwania badań dotyczących efektywności praktycznej durwalumabu przedstawiono w rozdz. 7.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do badania przedstawiono w aneksie 13.4.

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 13.5.

Ryc 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla durwalumabu (diagram QUOROM/PRISMA).



* raport z badania klinicznego PACIFIC i załącznik do tego raportu dostarczone przez Wnioskodawcę w celu uzupełnienia brakujących danych z badania PACIFIC.

4.2.1 Metody badań randomizowanych

Do przeglądu włączono 1 randomizowane badania kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie durwalumabu z placebo - badanie PACIFIC (publikacje Antonia 2017, Antonia 2018: 2 publikacje + 15 abstraktów, uzupełnione o dane Wnioskodawcy, tj. raport z badania klinicznego PACIFIC i załącznik do tego raportu).

Badanie PACIFIC to randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe badanie kliniczne, w którym porównywano zastosowanie durwalumabu u chorych z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w III stopniu zaawansowania choroby, u których nie doszło do progresji po chemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny stosowanej z radioterapią.

Badanie prowadzone było w 235 ośrodkach klinicznych w 26 krajach pomiędzy majem 2014 a kwietniem 2016. Włączono do niego ponad 700 chorych. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi badania były czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) i czas przeżycia całkowitego (OS), a drugorzędowe punkty końcowe obejmują obiektywną odpowiedź (ORR) i czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR).

Pierwszorzędowe (OS i PFS) i drugorzędowe punkty końcowe w zakresie oceny skuteczności klinicznej (za wyjątkiem jakości życia) były oceniane przez niezależną zaslepioną komisję (ang. BICR: *blinded independent central review*).

Czas przeżycia bez progresji zdefiniowano jako czas od randomizacji (który nastąpił do 6 tygodni po chemio-radioterapii) do daty progresji nowotworu lub zgonu (w przypadku braku progresji) w zależności od tego, które zdarzenie wystąpiło jako pierwsze.

Przeżycie całkowite zdefiniowano jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny.

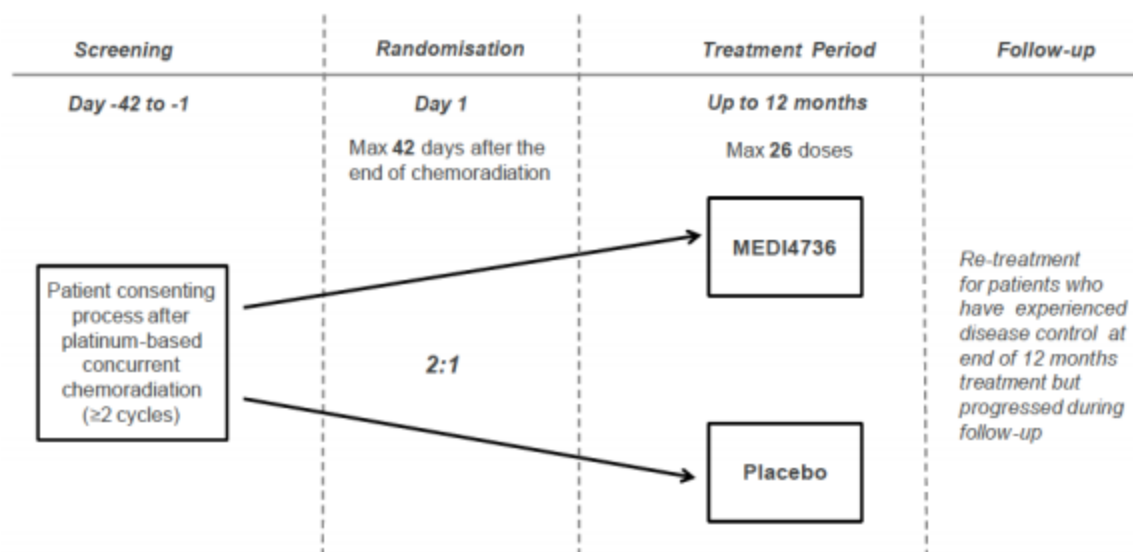
Obiektywna odpowiedź jest definiowana jako liczba (odsetek) pacjentów, u których na przynajmniej 1 wizycie raportowano odpowiedź całkowitą (CR) lub częściową (PR). Oceniana była u chorych z chorobą mierzalną.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie zdefiniowano jako czas od daty pierwszej udokumentowanej odpowiedzi do daty progresji nowotworu lub zgonu (w przypadku braku progresji) w zależności od tego, które zdarzenie wystąpiło jako pierwsze.

Jakość życia pacjentów w badaniu PACIFIC oceniono za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ C30 (wersja 3.0) Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Raka (ang. *European Organisation for the Research and Treatment of Cancer*, EORTC), w tym z modułem dla raka płuca QLQ-LC13. Charakterystykę kwestionariusza przedstawiono w aneksie 13.6.

Badanie składało się z 4 faz: fazy badań przesiewowych, fazy randomizacji, fazy leczenia i fazy obserwacji (Ryc 2).

Ryc 2. Schemat prowadzenia badania PACIFIC.



Chemioradioterapia (ang. CRT *chemoradiation therapy*); dożylnie (ang. iv: *intravenous*); podawany raz co 2 tygodnie (ang. Q2W: *once every two weeks*).

Źródło: Protokół z badania PACIFIC.

Pacjentów randomizowano (N=713) w czasie od 1 do 42 dni po chemioradioterapii w stosunku 2:1 do ramienia durwalumabu (N=476) lub placebo (N=237) podawanych co 2 tygodnie w ramach terapii konsolidacyjnej przez okres do 12 miesięcy. Pacjentów stratyfikowano zgodnie z następującymi kryteriami:

- wiek (<65 vs ≥65 lat),
- płeć,
- historia palenia.

Pacjenci w ramieniu interwencji otrzymywali durwalumab w dawce 10 mg na kilogram masy ciała dożylnie. Leczenie durwalumabem przerywano, jeśli w trakcie badania odnotowano postęp choroby, rozpoczęcie alternatywnej terapii przeciwnowotworowej lub wystąpienie niedopuszczalnych zdarzeń niepożądanych. Pacjenci mogli otrzymywać badany lek do momentu wystąpienia progresji choroby i mogli ponownie otrzymać lek, jeśli kontrola choroby została osiągnięta pod koniec 12 miesięcy, ale choroba postępowała w trakcie obserwacji.

Mediana okresu obserwacji chorych w publikacji Antonia 2017 (pierwsza analiza okresowa z badania PACIFIC) wyniosła 14,5 miesiąca (zakres od 0,2 do 29,9).

Mediana okresu obserwacji chorych w publikacji Antonia 2018 (druga analiza okresowa [ang. *interim analysis*] z badania PACIFIC, wykonana po wystąpieniu 299 zgonów, tj. 61% z oczekiwanych 491 zdarzeń) wyniosła 25,2 miesiąca (zakres od 0,2 do 43,1 miesiąca).

Średnia liczba otrzymanych infuzji wynosiła 20 (zakres od 1 do 27) w grupie durwalumabu i 14 (zakres od 1 do 26) w grupie placebo.

Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji ITT (ang. *intention-to-treat*), określonej jako wszyscy chorzy randomizowani. Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali leczenie.

Charakterystykę badań włączonych do analizy oraz zestawienie danych dotyczących udziału sponsora, rodzaju analizy oraz testowanej hipotezy przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 15. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz.1.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup (N)	Charakterystyka procedur
Durwalumab vs placebo								
Badanie PACIFIC (Antonia 2017, Antonia 2018)	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	235 ośrodków klinicznych w 26 krajach (w tym Polska)	N=713 Durwalumab (N=476)* Placebo (N=237)**	14,5 miesięcy - Antonia 2017 25,2 miesiące - Antonia 2018 (faza badań przesiewowych, randomizacja, faza leczenia, faza obserwacji)	dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii (≥ 2 cykle) z zastosowaniem pochodnych platyny	Durwalumab (N=476)* Placebo (N=237)**	Durwalumab w dawce 10 mg/kg mc. podawany dożylnie lub placebo podawane co 2 tyg. przez maksymalnie 12 miesięcy

*Populacja oceny skuteczności (N=476); populacja oceny bezpieczeństwa (N=475).

** Populacja oceny skuteczności (N=237); populacja oceny bezpieczeństwa (N=234).

Tab. 16. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz.2.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT (ang. <i>intention to treat</i>)	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
Durwalumab vs placebo						
Badanie PACIFIC (Antonia 2017, Antonia 2018)	Tak	Opisane	Badanie sponsorowane przez AstraZeneca	Tak*	H: bd (domyślnie <i>superiority</i>)	Tak

*Do analizy skuteczności włączono wszystkich chorych randomizowanych, do analizy bezpieczeństwa - wszystkich chorych, którzy zostali poddani leczeniu.

4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badania klinicznego zakwalifikowanego do przeglądu systematycznego została oceniona za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp. (Jadad 1996) oraz zgodnie ze skalą Cochrane.

Zgodnie ze skalą Jadad oceniano opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów wynosiła 5.

Badanie włączone do analizy charakteryzowało się wysoką jakością (5 pkt w skali Jadad; niskie ryzyko błędu systematycznego wg skali Cochrane).

Zestawienie oceny jakości badania włączonego do analizy według skali Jadad, wraz z określeniem podtypu badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji przedstawia poniższa tabela.

Tab. 17. Ocena jakości badania pierwotnego włączonego do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT.

Badanie	Randomizacja	Po dwóch ślepa próba	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT
PACIFIC	2*	2*	1**	5	IIA

* opis randomizacji i zaślepienia patrz protokół z badania PACIFIC (str. 63 i 65) dostępny jako materiały dodatkowe do publikacji Antonia 2018 na stronie <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJWoa1809697>; ** dotyczy daty odcięcia drugiej i pierwszej analizy okresowej.

Tab. 18. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
PACIFIC	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie

4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych do badań włączonych do analizy.

Tab. 19. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Badanie PACIFIC (Antonia 2017, Antonia 2018)	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci w wieku 18 lat lub więcej, którzy mieli histologicznie i cytologicznie potwierdzony stopień III, miejscowo zaawansowany nieoperacyjny niedrobnokomórkowy rak płuca oraz którzy otrzymywali dwa lub więcej cykli chemioterapii opartej na platynie (zawierającej etopozyd, winblastynę, winorelbinę, taksan [paklitaksel lub docetaksel] lub pemetreksed) jednocześnie z radykalną radioterapią a także brak progresji choroby po tym leczeniu; pacjenci ze stanem sprawności wg WHO od 0 do 1; szacunkowa oczekiwana długość życia wynosiła 12 tygodni lub dłużej; ukończenie ostatniej dawki promieniowania w granicach od 1 do 14 dni przed randomizacją (po aktualizacji protokołu zmieniono to kryterium na: od 1 do 42 dni przed randomizacją). 	<ul style="list-style-type: none"> wcześniejsza ekspozycja na przeciwciała anti-PD-1 lub PD-L1; otrzymanie immunoterapii lub badanego leku w ciągu 4 tygodni przed pierwszą dawką (6 tygodni w przypadku przeciwciał monoklonalnych); aktywna lub wcześniejsza choroba autoimmunologiczna (w ciągu ostatnich 2 lat) lub historia pierwotnego niedoboru odporności; dowody na niekontrolowaną, współistniejącą chorobę lub trwającą lub aktywne infekcje; nierozwiązane efekty toksyczne stopnia 2 lub więcej; zapalenie płuc stopnia 2 lub wyższego po poprzedniej chemio-radioterapii.

4.2.4 Charakterystyka populacji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę populacji chorych włączonych do randomizowanego badania klinicznego uwzględnionego w niniejszej analizie.

Populację w badaniu PACIFIC (Antonia 2017, Antonia 2018) stanowili dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których po standardowej radiochemioterapii zastosowano durwalumab.

Do badania włączono pacjentów w wieku co najmniej 18 lat z histologicznie i cytologicznie potwierdzonym zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (stopnia III), którzy otrzymywali dwa lub więcej cykli chemioterapii opartej na platynie (zawierającej etopozyd, winblastynę, winorelbinę, taksan [paklitaksel lub docetaksel] lub pemetreksed) u których nie doszło do progresji choroby po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny (≥ 2 cykle), z oczekiwaną długością życia co najmniej 12 tyg.

Charakterystyka pacjentów w zakresie profilu demograficznego i klinicznego była podobna przed podaniem leku w obu grupach. Średni wiek wszystkich pacjentów wynosił 64 lata, a większość stanowili mężczyźni (70,1%), obecni lub byli palacze (91,0%). 45,7% osób miało płaskonabłonkowy histologiczny typ guza.

Schemat wcześniejszego stosowania chemioterapii był również podobny między grupami. Indukcję chemioterapii przed ostateczną chemioradioterapią otrzymywało 25,8% pacjentów w grupie z durwalumabem i 28,7% pacjentów w grupie placebo. Odsetek pacjentów, u

których zaobserwowano odpowiedź na poprzednią chemioradioterapię był także porównywalny w obu grupach (całkowita odpowiedź: 1,9% w grupie z durwalumabem i 3,0% w grupie placebo; częściowa odpowiedź: 48,7% i 46,8%, odpowiednio).

Łącznie u ponad 22% pacjentów odnotowano ekspresję PD-L1 \geq 25% (24,2% w grupie durwalumabu oraz 18,6% w grupie placebo). Natomiast ekspresję PD-L1 $<$ 25% zaobserwowano u ponad 41% pacjentów (39,3% w grupie durwalumabu oraz 44,3% w grupie placebo). Mutacje EGFR obserwowano u 6,0% pacjentów (6,1% w grupie leczonej durwalumabem i 5,9% w grupie placebo), podczas gdy u 67,3% pacjentów guzy były EGFR-ujemne lub typu dzikiego (66,2% w grupie durwalumabu i 69,6% w grupie placebo). Status mutacji EGFR był nieznan u 27,7% pacjentów w grupie durwalumabu i 24,5% pacjentów w grupie placebo.

Mediana czasu obserwacji pacjentów w publikacji Antonia 2017 wynosiła 14,5 miesiące a w publikacji Antonia 2018 25,2 miesiące.

Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych populacji, które zostały uwzględnione w analizie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 20. Charakterystyka kliniczna populacji w badaniu PACIFIC (Antonia 2017, Antonia 2018).

Charakterystyka pacjentów*	Durwalumab (N=476)	Placebo (N=237)
Mężczyźni, n (%)	334 (70,2)	166 (70,0)
Mediana wieku (zakres)	64,0 (31-84)	64,0 (23-90)
Rasa, n (%)		
Biała	337 (70,8)	157 (66,2)
Czarna	12 (2,5)	2 (0,8)
Azjatycka	120 (25,2)	72 (30,4)
Inna	7 (1,5)	6 (2,5)
Masa ciała		
Mediana, zakres (kg)	69,0 (34-175)	69,0 (38-128)
Historia palenia, n (%)		
Niepalący	43 (9,0)	21 (8,9)
Palący	433 (91,0)	216 (91,1)
Były palacz	354 (74,4)	178 (75,1)
Obecny palacz	79 (16,6)	38 (16,0)
Charakterystyka choroby, n (%)		
Stopień IIIA	252 (52,9)	125 (52,7)
Stopień IIIB	212 (44,5)	107 (45,1)
Inna †	12 (2,5)	5 (2,1)
Histologia, n (%)		
Płaskonabłonkowy	224 (47,1)	102 (43,0)
Niepłaskonabłonkowy	252 (52,9)	135 (57,0)
Stan sprawności wg WHO, n (%)‡		

Charakterystyka pacjentów*	Durwalumab (N=476)	Placebo (N=237)
0	234 (49,2)	114 (48,1)
1	240 (50,4)	122 (51,5)
Inna	2 (0,4)	1 (0,4)
Wcześniejse chemioterapia, n (%) †		
Indukcja za pomocą chemioterapii	123 (25,8)	68 (28,7)
Równoległe z radioterapią	475 (99,8)	236 (99,6)
Ilość wcześniejszych podań chemioterapii, n (%)		
1	444 (93,3)	224 (94,5)
2	32 (6,7)	13 (5,5)
Najlepsza odpowiedź na wcześniejszą terapię, n (%)		
CR - całkowita odpowiedź	9 (1,9)	7 (3,0)
PR - częściowa odpowiedź	232 (48,7)	111 (46,8)
SD - choroba stabilna	222 (46,6)	114 (48,1)
PD - progresja choroby	2 (0,4)	0 (0,0)
Inna	11 (2,3)	5 (2,1)
Fenotyp molekularny, n (%)		
PD-L1 status		
PD-L1 ≥ 25%	115 (24,2)	44 (18,6)
PD-L1 < 25%	187 (39,3)	105 (44,3)
Nieznany	174 (36,6)	88 (37,1)
EGFR		
EGFR pozytywny	29 (6,1)	14 (5,9)
EGFR negatywny	315 (66,2)	165 (69,6)
Nieznany	132 (27,7)	58 (24,5)

*Populacja ITT - pacjenci, którzy zostali poddani randomizacji; † Obejmuje 12 pacjentów w grupie durwalumabu (4 pacjentów ze stopniem IV, 4 z IIB, 3 z IIA i 1 z 1A) oraz 5 pacjentów w grupie placebo (2 ze stopniem IIB, 1 z IIA, 2 z IB); § Ocena stanu zdrowia wg WHO waha się od 0 do 5, przy czym 0 oznacza brak objawów a wyższe wyniki wskazują na zwiększoną niepełnosprawność; †† Pacjenci mogą otrzymywać wcześniejszą chemioterapię w więcej niż jednej opcji; receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*, EGFR); progresja choroby (ang. *progressive disease*, PD); częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response*, PR); choroba stabilna (ang. *stable disease*, SD); Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO).

4.2.5 Zestawienie punktów końcowych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych randomizowanych badań klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.

Tab. 21. Zestawienie punktów końcowych badań włączonych do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
Badanie PACIFIC (Antonia 2017, Antonia 2018)	<ul style="list-style-type: none">• Przeżycie wolne od progresji (PFS);• Przeżycie całkowite (OS).	<ul style="list-style-type: none">• Odsetek pacjentów, którzy przeżyli bez progresji choroby w ciągu 12 i 18 miesięcy;• Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR);• Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR);• Czas do zgonu lub odległych przerzutów*;• Przeżycie całkowite w ciągu 24 miesięcy od randomizacji;• Jakość życia;• Charakterystyka farmakokinetyczna;• Immunogenność;• Zdarzenia niepożądane.

* zdefiniowane jako dowolna nowa zmiana poza obszarem napromieniowania zgodnie z kryteriami RECIST w wersji 1.1 lub potwierdzona w biopsji.

4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia

Przyczyny nieukończenia leczenia w badaniu PACIFIC włączonym do analizy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 22. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia.

Badanie	Populacja ITT, N	Chorzy, którzy nie otrzymali leczenia, n (%)	Przerwanie leczenia (tj. nieukończenie 12 mies. leczenia), n (%)	Przerwanie badania do momentu daty odcięcia*, n (%)	Przyczyny nieukończenia leczenia					
					Progresja choroby, n (%)	ZN, n (%)	Wycofanie zgody, n (%)	Odstępstwa od protokołu, n (%)	Inne, n (%)	
Antonia 2018 (PACIFIC)										
DUR	476	3 (0,6%)	241 (51,0%) [#]	██████████	148 (31,3%) [#]	73 (15,4%) [#]	14 (3,0%) [#]	1 (0,2%) [#]	5 (1,1%) [#]	
PLA	237	1 (0,4%)	154 (65,3%) ^{##}	██████████	117 (49,6%) ^{##}	23 (9,7%) ^{##}	12 (5,1%) ^{##}	1 (0,4%) ^{##}	1 (0,4%) ^{##}	
Antonia 2017 (PACIFIC)										
DUR	476	3 (0,6%)	241 (51,0%) [#]	121 (25,4)	148 (31,3%) [#]	73 (15,4%) [#]	14 (3,0%) [#]	1 (0,2%) [#]	5 (1,1%) [#]	
PLA	237	1 (0,4%)	153 (64,8%) ^{##}	92 (38,8)	116 (49,6%) ^{##}	23 (9,7%) ^{##}	12 (5,1%) ^{##}	1 (0,4%) ^{##}	1 (0,4%) ^{##}	

ZN - zdarzenia niepożądane; * badanie jeszcze niezakończony - dane dotyczą okresu odcięcia dla drugiej i pierwszej analizy okresowej; [#] odsetek obliczony w grupie chorych, którzy otrzymali leczenie (473 chorych); ^{##} ██████████ ^{##} odsetek obliczony w grupie chorych, którzy otrzymali leczenie (236 chorych).

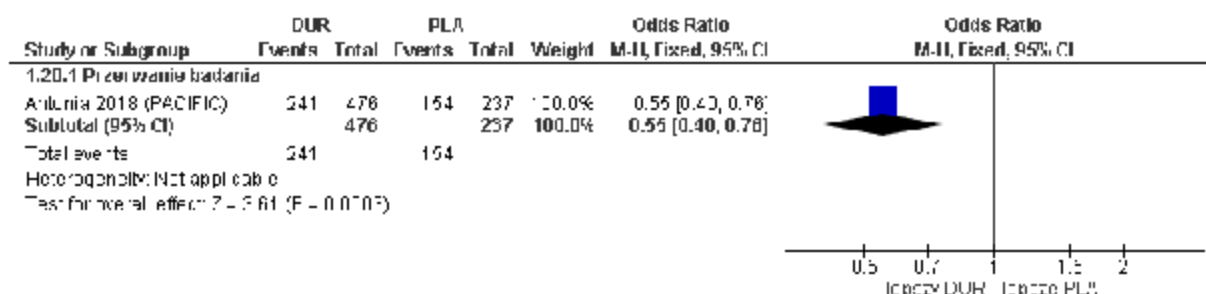
4.2.6.1 Antonia 2018 (PACIFIC)

Odsetek chorych, którzy przerwali leczenie zgodnie z publikacją Antonia 2018 z badania PACIFIC był istotnie statystycznie mniejszy w grupie durwalumabu w porównaniu z placebo (OR=0,55 [95%CI: 0,40, 0,76], p=0,0005, RD=-0,14 [95%CI: -0,22, -0,07], p=0,0002, NNH_{25,2} mies=na).

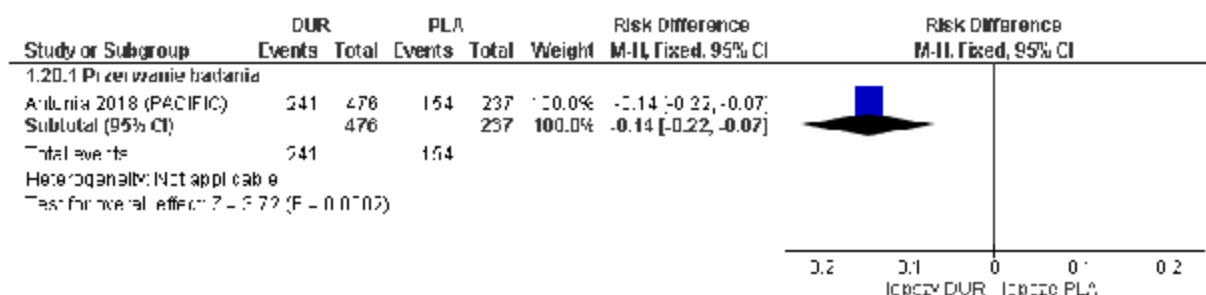
Tab. 23. Chorzy, którzy przerwali leczenie wg Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA.

Punkt końcowy	N ₁ /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Przerwanie leczenia	476/237	0,55 [0,40; 0,76]	p=0,0005	-0,14 [-0,22; -0,07]	p=0,0002	na

Ryc 3. Chorzy, którzy przerwali leczenie wg Antonia 2018 (PACIFIC) (OR).



Ryc 4. Chorzy, którzy przerwali leczenie wg Antonia 2018 (PACIFIC) (RD).



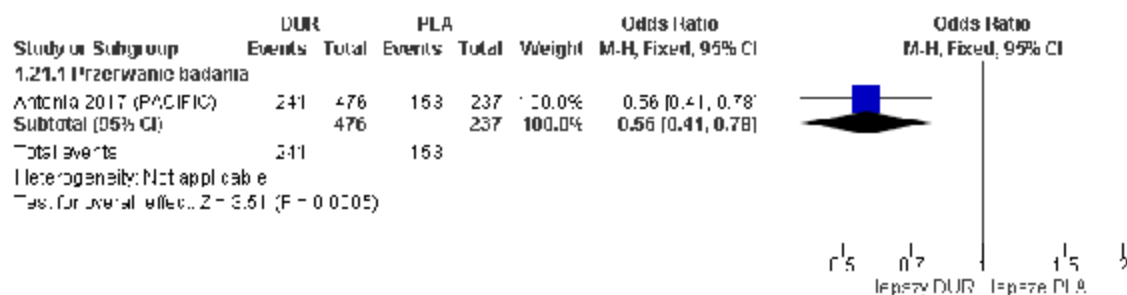
4.2.6.2 Antonia 2017 (PACIFIC)

Odsetek chorych, którzy przerwali leczenie zgodnie z publikacją Antonia 2017 z badania PACIFIC był istotnie statystycznie mniejszy w grupie durwalumabu w porównaniu z placebo (OR=0,56 [95%CI: 0,41, 0,78], p=0,0005, RD=-0,14 [95%CI: -0,21, -0,06], p=0,0003, NNH_{14,5} mies=na).

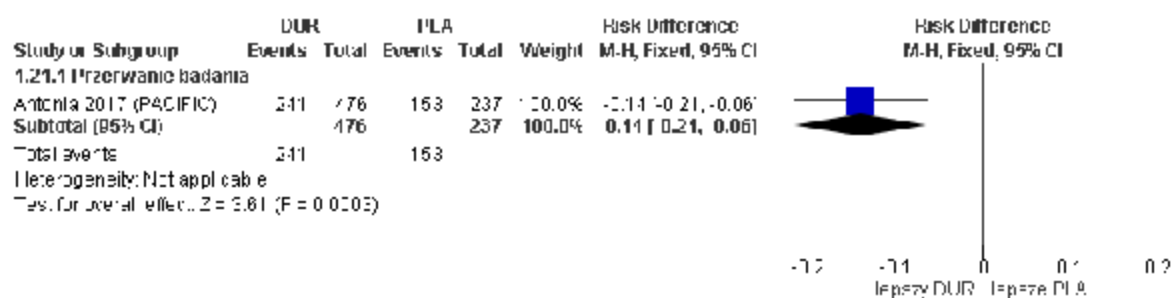
Tab. 24. Chorzy, którzy przegrali leczenie wg Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA.

Punkt końcowy	N _D /N _K	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Przerwanie leczenia	476/237	0,56 [0,41; 0,78]	p=0,0005	-0,14 [-0,21; -0,06]	p=0,0003	na

Ryc 5. Chorzy, którzy przegrali leczenie wg Antonia 2017 (PACIFIC) (OR).



Ryc 6. Chorzy, którzy przegrali leczenie wg Antonia 2017 (PACIFIC) (RD).



4.3 Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych

Poniżej przedstawiono listę badań klinicznych, które uzyskano w wyniku przeszukiwania rejestrów clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu w celu odnalezienia badań randomizowanych zakończonych, ale nieopublikowanych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania durwalumabu w populacji chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny.

Wyszukiwanie prowadzono z datą odcięcia 30.04.2019 r. W wyszukiwaniu wykorzystano słowo kluczowe „durvalumab” oraz wbudowany filtr na badania ukończone. Przegląd przeprowadzono w bazie clinicaltrials.gov uzyskano 16 trafień a w bazie clinicaltrialsregister.eu 14 trafień. Badania te nie dotyczą analizowanego problemu decyzyjnego i nie zostały włączone do analizy.

5 Analiza skuteczności klinicznej

Ocenę skuteczności przedstawiono na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego bezpośrednio porównującego durwalumab z placebo (PACIFIC: publikacje Antonia 2018, Antonia 2017, odpowiednio z drugiej i pierwszej analizy okresowej, uzupełnione na podstawie raportu z badania klinicznego PACIFIC i załącznika do tego raportu dostarczonych przez Wnioskodawcę; Antonia 2018, Antonia 2017, CSR).

W analizie skuteczności oceniono następujące punkty końcowe:

- Przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*):
 - Mediana OS,
 - Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano przeżycie całkowite po 12 i 24 miesiącach obserwacji.
- Przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. *progression free survival*): miesiącach,
 - Mediana PFS,
 - Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano przeżycie wolne od progresji choroby w ciągu 12 i 18 miesięcy od randomizacji.
- Odpowiedź na leczenie:
 - Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, ang. *objective response*),
 - Całkowita odpowiedź na leczenie (CR, ang. *complete response*),
 - Częściowa odpowiedź na leczenie (PR, ang. *partial response*),
 - Choroba stabilna (SD, ang. *stable disease*),
 - Progresja choroby (PD, ang. *progressive disease*).
- Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR, ang. *duration of response*):
 - Mediana DoR,
 - Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano odpowiedź na leczenie po 12 i 18 miesiącach od randomizacji.
- Czas do zgonu lub przerzutów odległych (TTDM, ang. *time to death or distant metastasis*):
 - Mediana TTDM,
 - Odsetek pacjentów z przerzutami (różnymi typami).
- Czas do pierwszego dalszego leczenia lub zgonu (TFST, ang. *time to first subsequent therapy or death*)
- Jakość życia.

Analizę skuteczności przeprowadzono w populacji ITT (ang. *intention-to-treat*), określonej jako wszyscy chorzy randomizowani. Mediana okresu obserwacji chorych w publikacjach Antonia 2018 i Antonia 2017 (badanie PACIFIC) wynosiła odpowiednio 25,2 i 14,5 mies.

5.1 Durwalumab vs placebo

Wyniki dotyczące skuteczności dla porównania bezpośredniego durwalumabu z placebo na podstawie publikacji Antonia 2018 i Antonia 2017 (badanie PACIFIC), uzupełnione na podstawie raportu z badania klinicznego PACIFIC i załącznika do tego raportu dostarczonych przez Wnioskodawcę (CSR), przedstawiono w poniższych tabelach. Z badania PACIFIC opublikowano wyniki zarówno z pierwszej analizy okresowej (Antonia 2017) i drugiej analizy okresowej (Antonia 2018). Podstawowe wyniki w niniejszej analizie dotyczą zatem okresu nowszego, tj. drugiej analizy okresowej (Antonia 2018), a wyniki z pierwszej analizy okresowej przedstawione zostały dodatkowo. Porównując wyniki z obu okresów należy zauważyć, że wraz ze wzrostem poziomu dojrzałości danych korzyści z leczenia durwalumabem zwiększają się lub utrzymują na stabilnym poziomie.

Druga analiza okresowa

Tab. 25. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu PACIFIC z drugiej analizy okresowej (Antonia 2018, CSR): DUR vs PLA.

Punkt końcowy	Durwalumab, (N=476)	Placebo, (N=237)	DUR vs PLA, p
Przeżycie całkowite (OS), HR=0,68 [99,73%CI: 0,47; 0,997]; p=0,0025			
Mediana OS, (miesiące [95% CI])	NR (34,7; NR)	28,7 (22,9; NR)	p=0,0025
Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano przeżycie całkowite po 12 miesiącach obserwacji, n (%)	396 (83,1)	178 (75,3)	p=0,01
Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano przeżycie całkowite po 24 miesiącach obserwacji, n (%)	316 (66,3)	132 (55,6)	p=0,006
Przeżycie wolne od progresji (PFS), HR=0,51 [95%CI: 0,41; 0,63], p<0,05			
Mediana PFS, (miesiące [95% CI])	17,2 (13,1; 23,9)	5,6 (4,6; 7,7)	bd
PFS 12, n (%)	265 (55,7)	82 (34,4)	p<0,00001
PFS 18, n (%)	236 (49,5)	63 (26,7)	p<0,00001
Odpowiedź na leczenieII			
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), n (%)	133 (30,0)	38 (17,8)	p=0,001†
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR), n (%)	8 (1,8)	1 (0,5)	ns†
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR), n (%)	125 (28,2)	37 (17,4)	0,001†
Choroba stabilna (SD), n (%)	227 (51,2)	115 (54,0)	ns†
Progresja choroby (PD), n (%)	73 (16,5)	59 (27,7)	p=0,009†

Punkt końcowy	Durwalumab, (N=476)	Placebo, (N=237)	DUR vs PLA, p
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR)†, HR=bd			
Mediana DoR, (miesiące [95% CI])	NR (27,4; NR)	18,4 (6,7; 24,5)	bd
Odsetek pacjentów spośród chorych z odpowiedzią, u których obserwowano odpowiedź na leczenie po 12 miesiącach, n (%)	108 (81,3)	23 (60,2)	bd
Odsetek pacjentów spośród chorych z odpowiedzią, u których obserwowano odpowiedź na leczenie po 18 miesiącach, n (%)	98 (73,5)	20 (52,2)	bd
Czas do zgonu lub odcległych przerzutów (TTDM), HR=0,53 [95%CI: 0,41; 0,68], p<0,0001			
Mediana TTDM, (miesiące [95% CI])	28,3 (24,0-34,9)	16,2 (12,5-21,1)	■
Odcległe przerzuty, n (%)	107 (22,5)	80 (33,8)	p=0,001†
Przerzuty do płuc, n (%)	60 (12,6)	44 (18,6)	p=0,03†
Przerzuty do węzłów chłonnych, n (%)	31 (6,5)	27 (11,4)	p=0,03†
Przerzuty do mózgu, n (%)	30 (6,3)	28 (11,8)	p=0,01†
Przerzuty do wątroby, n (%)	9 (1,9%)	8 (3,4)	ns†
Przerzuty do kości, n (%)	8 (1,7)	7 (3,0)	ns†
Przerzuty do nadnerczy, n (%)	3 (0,6)	5 (2,1)	ns†
Inne przerzuty, n (%)	10 (2,1)	5 (2,1)	ns†
Czas do pierwszego dalszego leczenia lub zgonu (TFST), HR=0,58 [95%CI: 0,47; 0,72], p<0,0001			
Mediana TFST, (miesiące [95% CI])	21,0 (16,6; 25,5)	10,4 (8,3; 12,5)	■

†obliczenia własne; †† DUR (N=443), PLA (N=213); †‡ DUR (N=133), PLA (N=38); * nie stwierdzono, czy oceniono przez niezależną komisję.

■

■

■

■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

Pierwsza analiza okresowa

Tab. 27. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu PACIFIC z pierwszej analizy okresowej (Antonia 2017, CSR): DUR vs PLA.

Punkt końcowy	Durwalumab, (N=476)	Placebo, (N=237)	DUR vs PLA, p
Przeżycie całkowite (OS) - nie oceniano			
Przeżycie wolne od progresji (PFS), HR=0,52 [95%CI: 0,42; 0,65], p<0,0001			
Mediana PFS, (miesiące [95% CI])^	16,8 (13,0; 18,1)	5,6 (4,6; 7,8)	p<0,0001
PFS 12, n (%)	266 (55,9)	84 (35,3)	p<0,00001
PFS 18, n (%)	210 (44,2)	64 (27,0)	p<0,00001
Odpowiedź na leczenieII			
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), n (%)	126 (26,5)	34 (14,3)	p=0,0006†
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR), n (%)	6 (1,4)	1 (0,5)	ns†
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR), n (%)	120 (27,1)	33 (15,5)	p=0,001†
Choroba stabilna (SD), n (%)	233 (52,6)	119 (55,9)	ns†
Progresja choroby (PD), n (%)	73 (16,5)	59 (27,7)	p=0,0009†
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR),y HR=0,43 [95%CI: 0,22; 0,84], p<0,05			
Mediana DoR, (miesiące [95% CI])	NR	13,8 (6,0-NR)	bd
Odsetek pacjentów spośród chorych z odpowiedzią, u których obserwowano odpowiedź na leczenie po 12 miesiącach, n (%)	92 (72,8)	19 (56,1)	ns
Odsetek pacjentów spośród chorych z odpowiedzią, u których obserwowano odpowiedź na leczenie po 18 miesiącach, n (%)	92 (72,8)	16 (46,8)	p= 0,005
Czas do zgonu lub odcległych przerzutów (TTDM), HR=0,52 [95%CI: 0,39; 0,69], p<0,0001			
Mediana TTDM, (miesiące [95% CI])	23,2 (23,2; NR)	14,6 (10,6; 18,6)	p<0,0001
Odcległe przerzuty, n (%)	97 (20,4)	76 (32,1)	p=0,0007†
Przerzuty do płuc, n (%)	56 (11,8)	41 (17,3)	p=0,04†
Przerzuty do węzłów chłonnych, n (%)	27 (5,7)	27 (11,4)	p=0,008†
Przerzuty do mózgu, n (%)	26 (5,5)	26 (11,0)	p=0,009†

Punkt końcowy	Durwalumab, (N=476)	Placebo, (N=237)	DUR vs PLA, p
Przerzuty do wątroby, n (%)	9 (1,9)	8 (3,4)	ns†
Przerzuty do kości, n (%)	8 (1,7)	6 (2,5)	ns†
Przerzuty do nadnerczy, n (%)	3 (0,6)	5 (2,1)	ns†
Inne przerzuty, n (%)	9 (1,9)	5 (2,1)	ns†
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

† tabliczenia własne; †† DUR (N=443), PLA (N=213); ††† DUR (N=126), PLA (N=34); **[Redacted]**

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

5.1.1 Przeżycie całkowite (OS)

5.1.1.1 Mediana OS

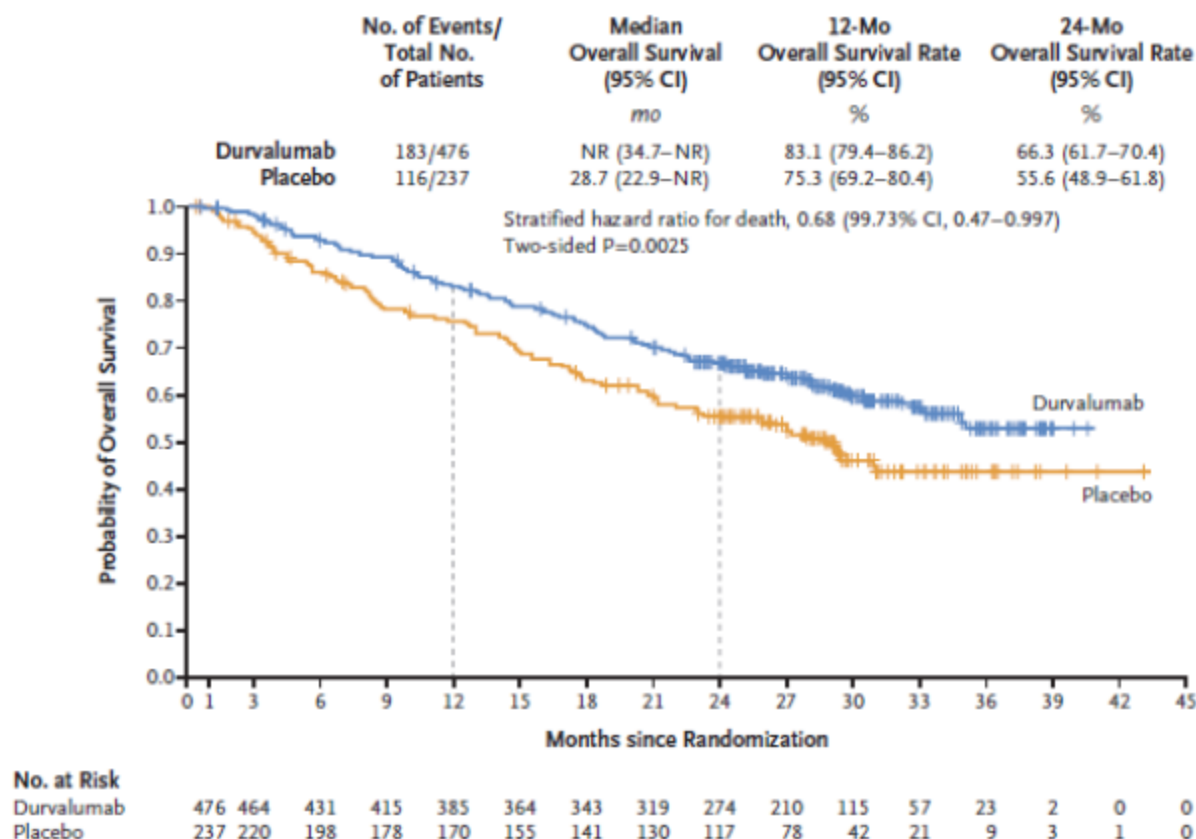
5.1.1.1.1 Antonia 2018 (PACIFIC)

Zgodnie z wynikami zamieszczonymi w publikacji Antonia 2018 (badanie PACIFIC) durwalumab istotnie statystycznie wydłużył przeżycie całkowite w porównaniu z placebo - zmniejszył ryzyko wystąpienia zgonu o 32% (HR=0,68 [99,73%CI: 0,47; 0,997]; p=0,0025). Mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta (NR) w analizowanym horyzoncie czasowym (mediana obserwacji 25,2 mies.) w ramieniu durwalumabu ([95%CI: 34,7; NR]) a w ramieniu placebo wyniosła 28,7 miesiąca ([95%CI: 22,9; NR]).

Tab. 29. Analiza skuteczności w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Mediana przeżycia całkowitego (OS).

Punkt końcowy	Ni/Nk	DUR, mies., mediana [95% CI]	PLA, mies., mediana [95% CI]	HR [99,73% CI]	p
Przeżycie całkowite (OS)	476/237	NR (34,7; NR)	28,7 (22,9; NR)	0,68 [0,47; 0,997]	0,0025

Ryc 7. Analiza skuteczności w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Przeżycie całkowite (OS) - wykres Kaplana Meiera.



5.1.1.2 Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano przeżycie całkowite

5.1.1.2.1 Antonia 2018 (PACIFIC)

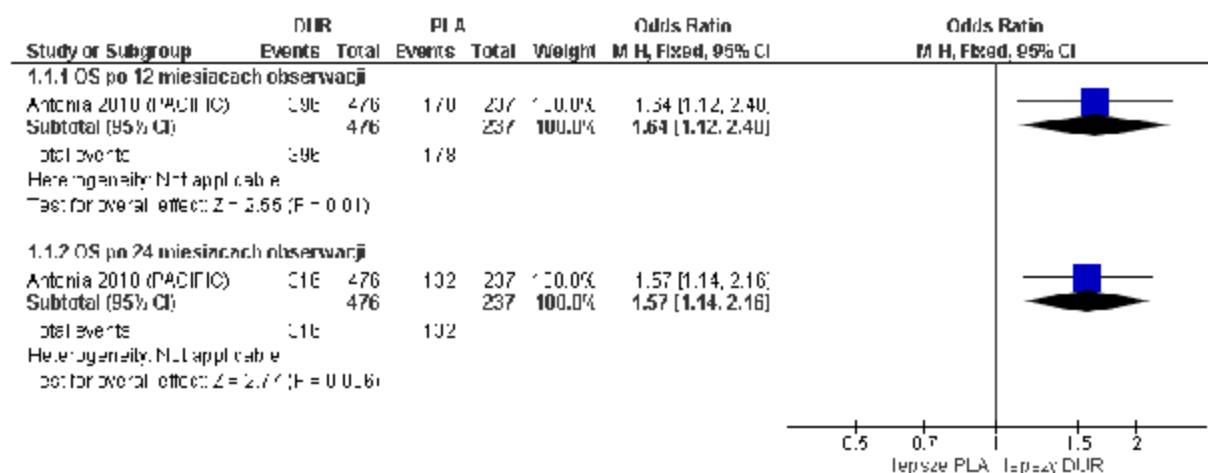
Zgodnie z wynikami przedstawionymi w publikacji Antonia 2018 (badanie PACIFIC) odsetek pacjentów, u których zaobserwowano przeżycie całkowite w poszczególnych okresach obserwacji był istotnie statystycznie większy w grupie durwalumabu w porównaniu z placebo (odpowiednio 83,1% vs 75,3% po 12 mies. analizy oraz 66,3% vs 55,6% po 24 mies. analizy). Uzyskano następujące wyniki:

- OS po 12 miesiącach: OR=1,64 [95%CI: 1,12; 2,40], p=0,01; RD=0,08 [95%CI: 0,02; 0,15], p=0,01; NNT_{25,2 mies.}=12 [95%CI: 7; 61];
- OS po 24 miesiącach: OR=1,57 [95%CI: 1,14; 2,16], p=0,006; RD=0,11 [95%CI: 0,03; 0,18], p=0,006; NNT_{25,2 mies.}=9 [95%CI: 5; 32].

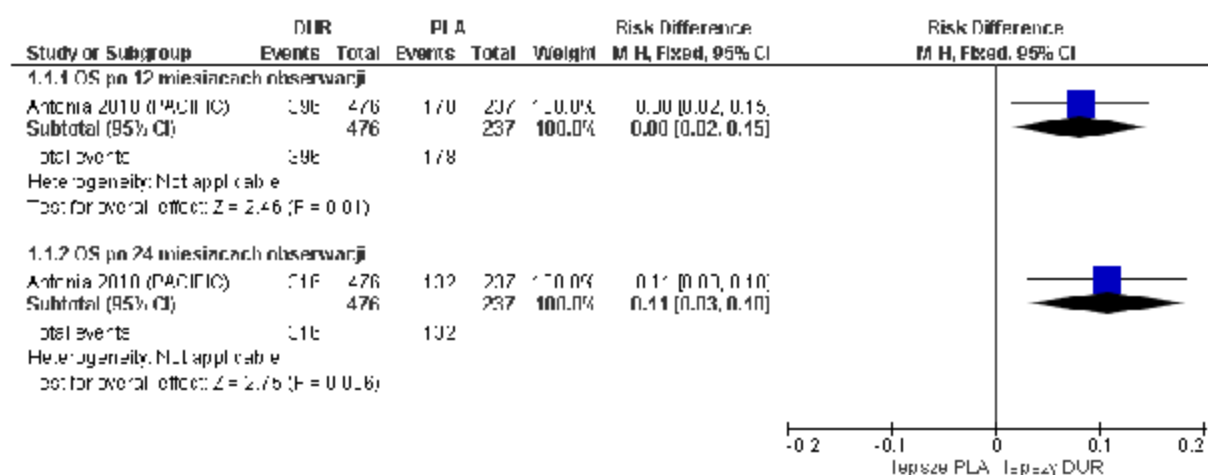
Tab. 30. Analiza skuteczności w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano przeżycie całkowite w poszczególnych okresach obserwacji (OS).

Punkt końcowy	ni/(%)/nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
OS po 12 mies.	396 (83,1)/178 (75,3)	476/237	1,64 [1,12; 2,40]	0,01	0,08 [0,02; 0,15]	0,01	12 [7; 61]
OS po 24 mies.	316 (66,3)/132 (55,6)	476/237	1,57 [1,14; 2,16]	0,006	0,11 [0,03; 0,18]	0,006	9 [5; 32]

Ryc 1. Analiza skuteczności w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Przeżycie całkowite (OR).



Ryc 2. Analiza skuteczności w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Przeżycie całkowite (RD).



5.1.2 Przeżycie wolne od progresji (PFS)

5.1.2.1 Mediana PFS

5.1.2.1.1 Antonia 2018 (PACIFIC)

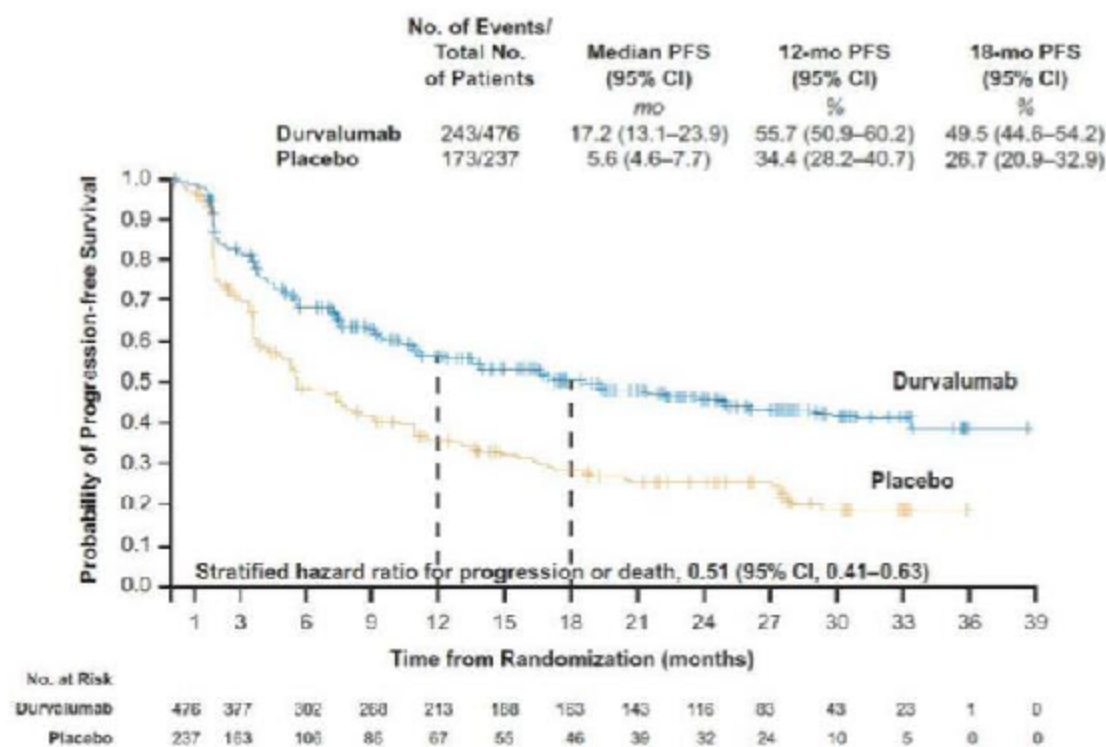
Zgodnie z wynikami przedstawionymi w publikacji Antonia 2018 (badanie PACIFIC) stosowanie DUR związane było z dłuższym przeżyciem wolnym od progresji choroby w porównaniu z placebo (stosowanie DUR zmniejsza ryzyko wystąpienia zgonu lub progresji choroby o 49% w porównaniu z placebo):

- mediana PFS: 17,2 miesiąca [95%CI: 13,1; 23,9] vs 5,6 miesiąca [95%CI: 4,6; 7,7], HR=0,51 [95%CI: 0,41; 0,63], p<0,05.

Tab. 31. Analiza skuteczności w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Przeżycie wolne od progresji (PFS).

Punkt końcowy	Ni/Nk	DUR, mies., me diana [95% C I]	PLA, mies., me diana [95% C I]	HR [95% C I]	p
Przeżycie wolne od progresji (PFS)	476/237	17,2 (13,1; 23,9)	5,6 (4,6; 7,7)	0,51 (0,41; 0,63)	<0,05

Ryc 8. Analiza skuteczności w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).



5.1.2.1.2 Antonia 2017 (PACIFIC)

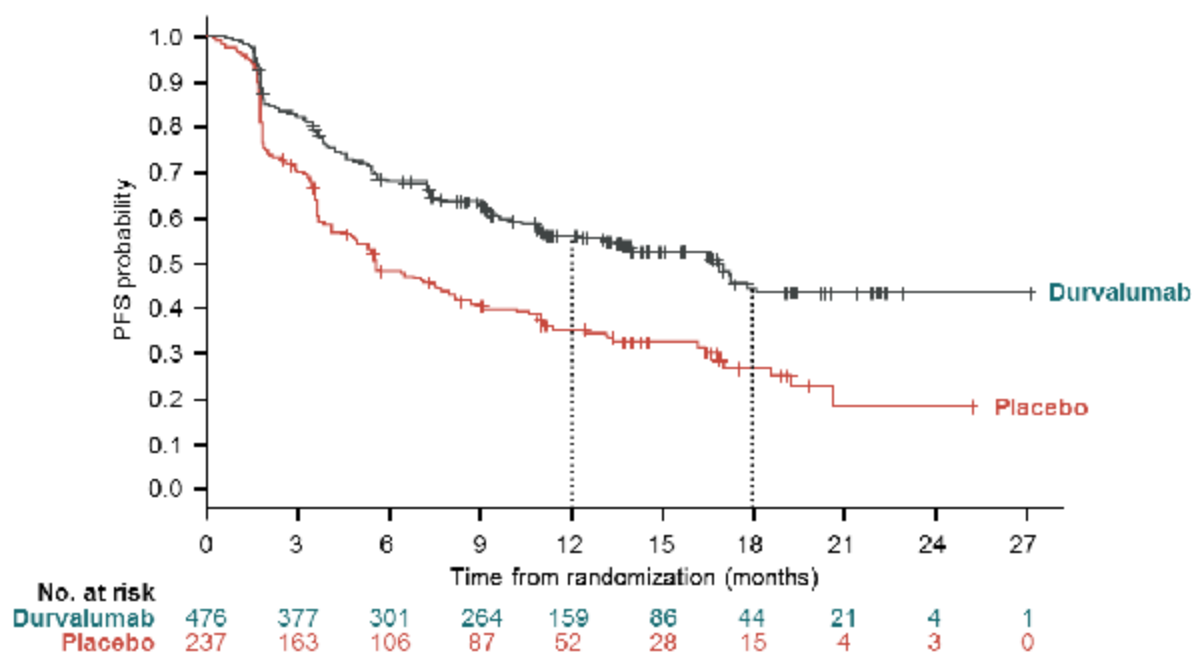
Zgodnie z wynikami przedstawionymi w publikacji Antonia 2017 (badanie PACIFIC) stosowanie DUR związane było z istotnie statystycznym dłuższym przeżyciem wolnym od progresji choroby w porównaniu z placebo stosowanie DUR zmniejsza ryzyko wystąpienia zgonu lub progresji choroby o 48% w porównaniu z placebo:

- mediana PFS: 16,8 miesiąca [95%CI: 13,0; 18,1] vs 5,6 miesiąca [95%CI: 4,6; 7,8], HR=0,52 [95%CI: 0,42; 0,65], p<0,0001;

Tab. 32. Analiza skuteczności w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Przeżycie wolne od progresji (PFS).

Punkt końcowy	Ni/Nk	DUR, mies., me diana [95% CI]	PLA, mies., mediana [95% CI]	HR [95% CI]	p
Przeżycie wolne od progresji (PFS)	476/237	16,8 (13,0; 18,1)	5,6 (4,6; 7,8)	0,52 (0,42; 0,65)	p<0,0001

Ryc 9. Analiza skuteczności w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)* - wykres Kaplana Meiera.



*Populacja ITT - wszyscy pacjenci, których poddano randomizacji.

5.1.2.2 Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano przeżycie wolne od progresji choroby

5.1.2.2.1 Antonia 2018 (PACIFIC)

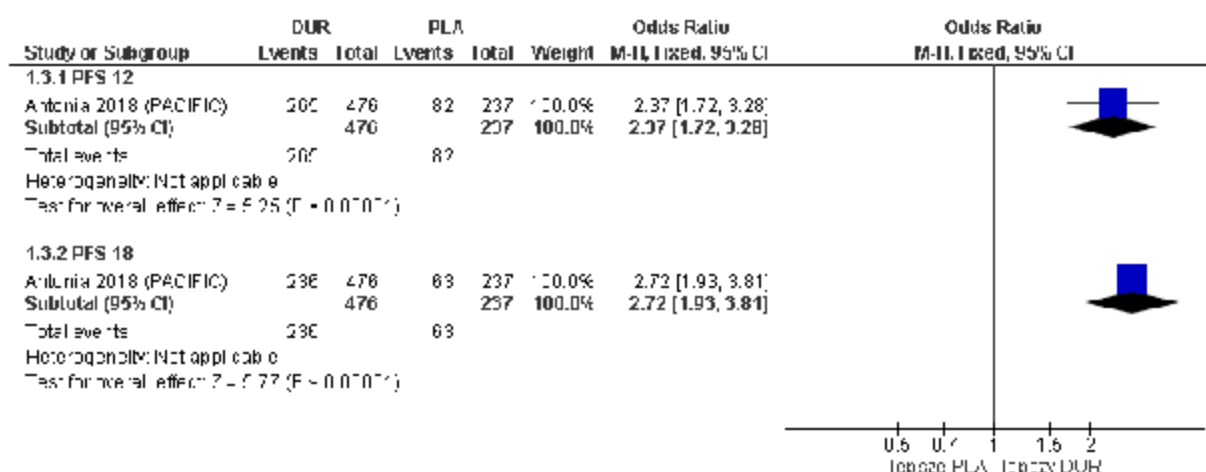
W publikacji Antonia 2018 (badanie PACIFIC) otrzymano istotnie statystycznie większe odsetki pacjentów, u których zaobserwowano przeżycie wolne od progresji choroby w ciągu 12 i 18 miesięcy od randomizacji w grupie durwalumabu w porównaniu z placebo (odpowiednio 55,7% vs 34,4% po 12 mies. analizy oraz 49,5% vs 26,7% po 18 mies. analizy). Uzyskano następujące wyniki:

- PFS po 12 mies.: OR=2,37 [95%CI: 1,72; 3,28], $p < 0,00001$, RD=0,21 [95%CI: 0,14; 0,29], $p < 0,00001$, NNT_{25,2 mies.}=5 [95%CI: 4; 8];
- PFS po 18 mies.: OR=2,72 [95%CI: 1,93; 3,81], $p < 0,00001$, RD=0,23 [95%CI: 0,16; 0,30], $p < 0,00001$, NNT_{25,2 mies.}=5 [95%CI: 4; 7].

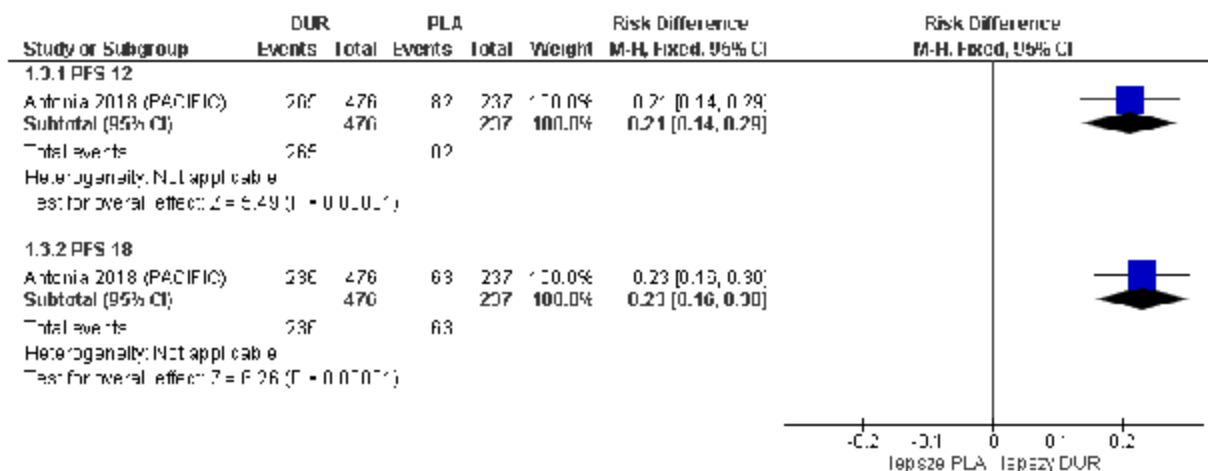
Tab. 33. Analiza skuteczności w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ciągu 12 i 18 miesięcy od randomizacji.

Punkt końcowy	ni/(%)/nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
PFS po 12 mies.	265 (55,7)/82 (34,4)	476/237	2,37 [1,72; 3,28]	$p < 0,00001$	0,21 [0,14; 0,29]	$p < 0,00001$	5 [4; 8]
PFS po 18 mies.	236 (49,5)/63 (26,7)	476/237	2,72 [1,93; 3,81]	$p < 0,00001$	0,23 [0,16; 0,30]	$p < 0,00001$	5 [4; 7]

Ryc 10. Analiza skuteczności w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ciągu 12 i 18 miesięcy od randomizacji (OR).



Ryc 11. Analiza skuteczności w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ciągu 12 i 18 miesięcy od randomizacji (RD).



5.1.2.2.2 Antonia 2017 (PACIFIC)

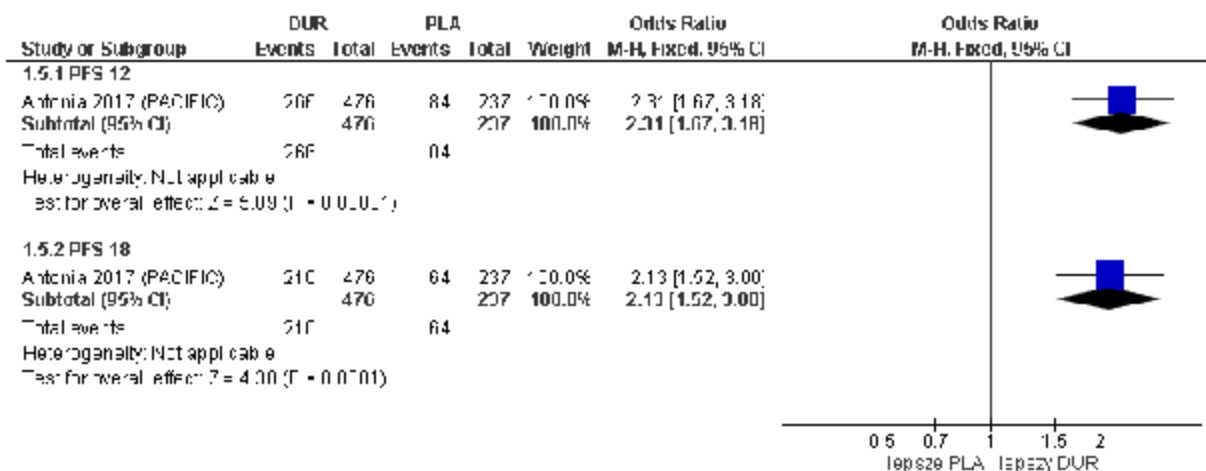
Zgodnie z wynikami publikacji Antonia 2017 (badanie PACIFIC) obserwowano istotnie statystycznie większe odsetki pacjentów, u których zaobserwowano przeżycie wolne od progresji choroby w ciągu 12 i 18 miesięcy od randomizacji w grupie durwalumabu w porównaniu z placebo (odpowiednio 55,9% vs 35,3% po 12 mies. analizy oraz 44,2% vs 27,0% po 18 mies. analizy). Uzyskano następujące wyniki:

- PFS po 12 mies.: OR=2,31 [95%CI: 1,67; 3,18], $p < 0,00001$, RD=0,20 [95%CI: 0,13; 0,28], $p < 0,00001$, NNT_{14,5 mies.}=5 [95%CI: 4; 8],
- PFS po 18 mies.: OR=2,13 [95%CI: 1,52; 3,00], $p < 0,00001$, RD=0,17 [95%CI: 0,10; 0,24], $p < 0,00001$, NNT_{14,5 mies.}=6 [95%CI: 5; 11].

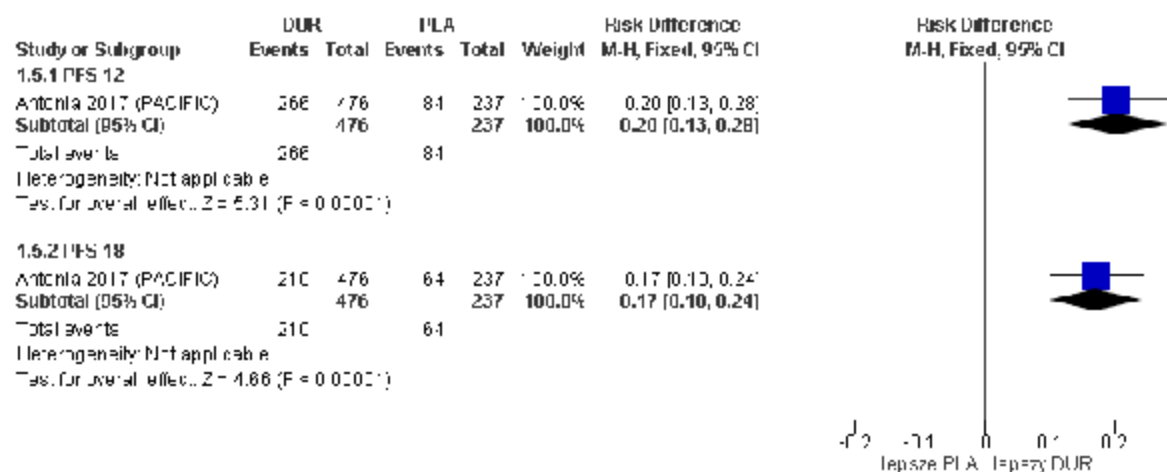
Tab. 34. Analiza skuteczności w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ciągu 12 i 18 miesięcy od randomizacji.

Punkt końcowy	ni/(%)/nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	P	RD [95%CI]	P	NNT [95%CI]
PFS po 12 mies.	266 (55,9)/84 (35,3)	476/237	2,31 [1,67; 3,18]	$p < 0,00001$	0,20 [0,13; 0,28]	$p < 0,00001$	5 [4; 8]
PFS po 18 mies.	210 (44,2)/64 (27,0)	476/237	2,13 [1,52; 3,00]	$p < 0,00001$	0,17 [0,10; 0,24]	$p < 0,00001$	6 [5; 11]

Ryc 12. Analiza skuteczności w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ciągu 12 i 18 miesięcy od randomizacji (OR).



Ryc 13. Analiza skuteczności w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ciągu 12 i 18 miesięcy od randomizacji (RD).



5.1.3 Odpowiedź na leczenie

5.1.3.1 Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)

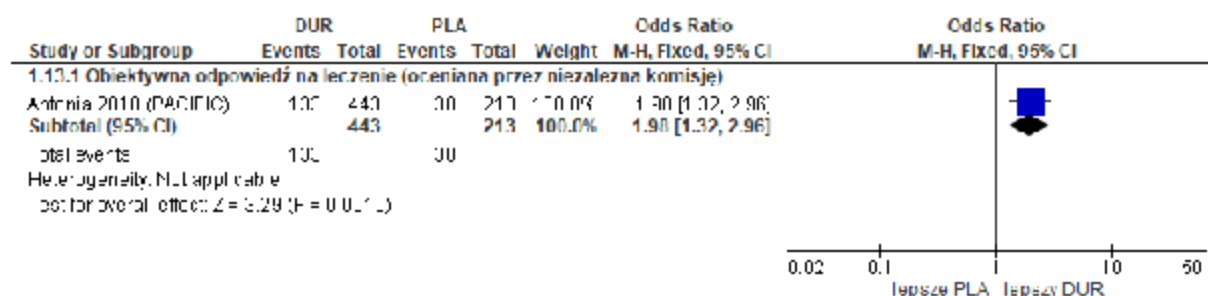
5.1.3.1.1 Antonia 2018 (PACIFIC)

W publikacji Antonia 2018 (badanie PACIFIC) obserwowano istotnie statystycznie większe odsetki chorych z obiektywną odpowiedzią na leczenie w grupie durwalumabu w porównaniu z placebo (30,0% vs 17,8%). Uzyskano następujące wyniki: OR=1,98 [95%CI: 1,32; 2,96], p=0,001, RD=0,12 [95%CI: 0,05; 0,19], p=0,0004, NNT_{25,2 mies.}=8 [95%CI: 5; 18].

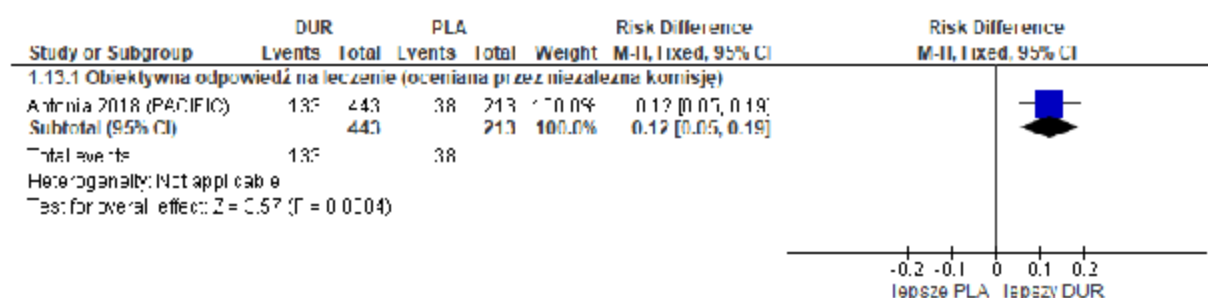
Tab. 35. Analiza skuteczności w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Obiektywna odpowiedź na leczenie.

Punkt końcowy	ni/(%)/nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
ORR	133 (30,0)/38 (17,8)	443/213	1,98 [1,32; 2,96]	0,001	0,12 [0,05; 0,19]	0,0004	8 [5; 18]

Ryc 14. Analiza skuteczności w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Obiektywna odpowiedź na leczenie (OR).



Ryc 15. Analiza skuteczności w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Obiektywna odpowiedź na leczenie (RD).



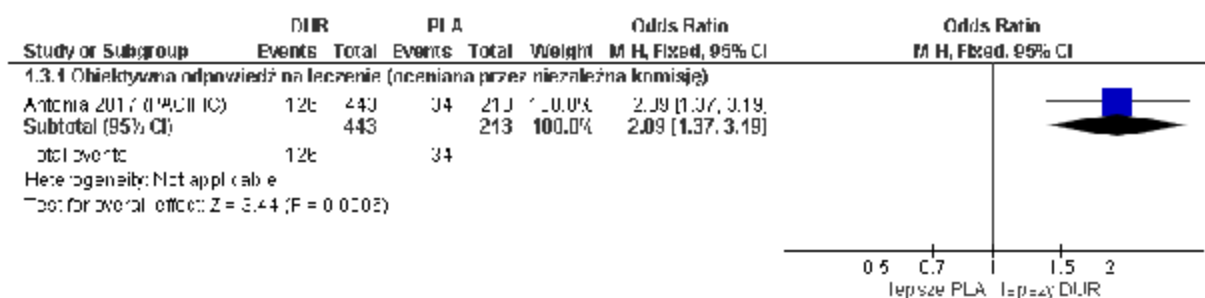
5.1.3.1.2 Antonia 2017 (PACIFIC)

W publikacji Antonia 2017 (badanie PACIFIC) obserwowano istotnie statystycznie większe odsetki chorych z obiektywną odpowiedzią na leczenie w grupie durwalumabu w porównaniu z placebo (26,5% vs 14,3%). Uzyskano następujące wyniki: OR=2,09 [95%CI: 1,37; 3,19], p=0,0006, RD=0,12 [95%CI: 0,06; 0,19], p=0,0002, NNT_{14,5 mies.}=8 [95%CI: 5; 17].

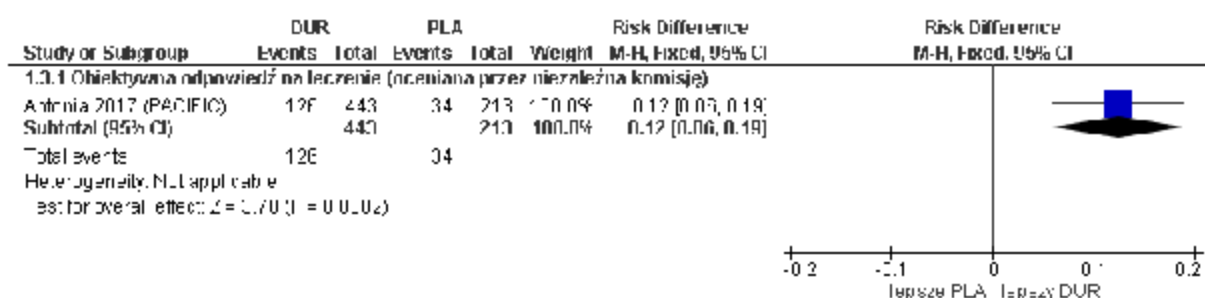
Tab. 36. Analiza skuteczności w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Obiektywna odpowiedź na leczenie.

Punkt końcowy	ni/(%)/nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
ORR	126 (26,5)/34 (14,3)	443/213	2,09 [1,37; 3,19]	p=0,0006	0,12 [0,06; 0,19]	p=0,0002	8 [5; 17]

Ryc 16. Analiza skuteczności w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Obiektywna odpowiedź na leczenie (OR).



Ryc 17. Analiza skuteczności w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Obiektywna odpowiedź na leczenie (RD).



5.1.3.2 Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)

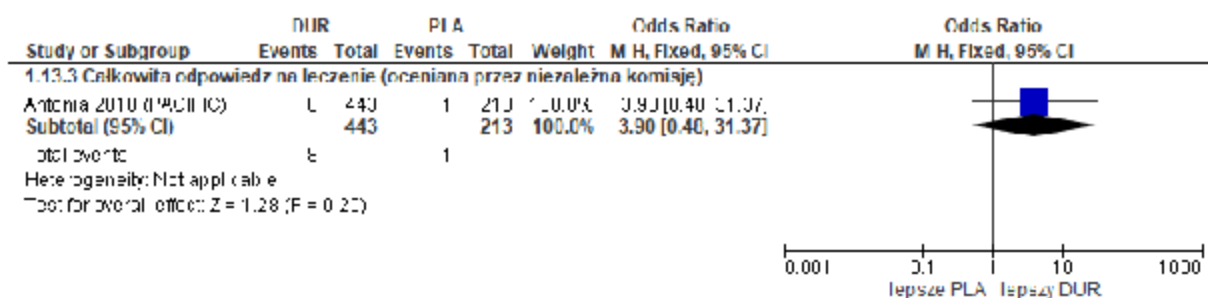
5.1.3.2.1 Antonia 2018 (PACIFIC)

W publikacji Antonia 2018 (badanie PACIFIC) otrzymano większe odsetki pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie w grupie durwalumabu w porównaniu do placebo (1,8% vs 0,5%). Wyniki, które uzyskano były nieistotne statystycznie zarówno dla parametru względnego jak i bezwzględnego.

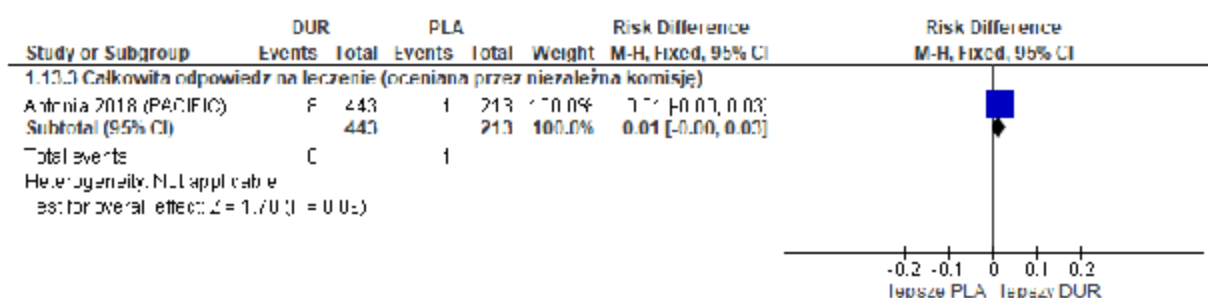
Tab. 37. Analiza skuteczności w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Całkowita odpowiedź na leczenie (CR).

Punkt końcowy	ni/ (%) / nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
CR	8 (1,8) / 1 (0,5)	443/213	3,90 [0,48; 31,37]	ns	0,01 [-0,00; 0,03]	ns	na

Ryc 18. Analiza skuteczności w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Całkowita odpowiedź na leczenie (CR) (OR).



Ryc 19. Analiza skuteczności w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Całkowita odpowiedź na leczenie (CR) (RD).



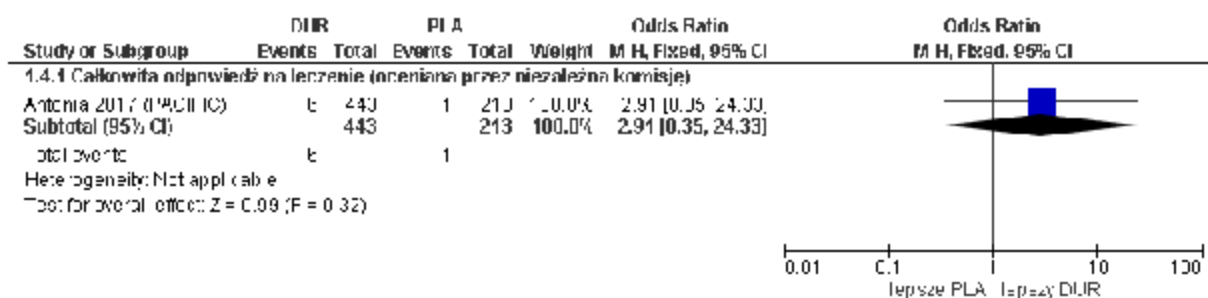
5.1.3.2.2 Antonia 2017 (PACIFIC)

W publikacji Antonia 2017 (badanie PACIFIC) otrzymano większe odsetki pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie w grupie durwalumabu w porównaniu do placebo (1,4% vs 0,5%). Wyniki, które uzyskano były nieistotne statystycznie zarówno dla parametru względnego jak i bezwzględnego.

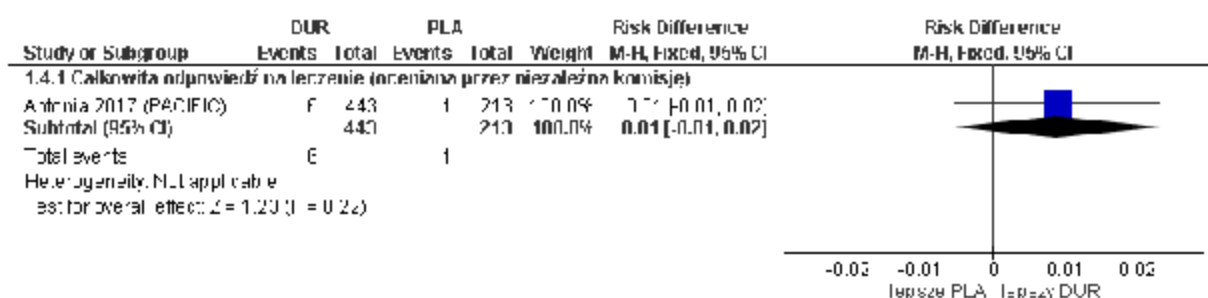
Tab. 38. Analiza skuteczności w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Całkowita odpowiedź na leczenie (CR).

Punkt końcowy	ni/(%)/nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
CR	6 (1,4)/1 (0,5)	443/213	2,91 [0,35; 24,33]	ns	0,01 [-0,01; 0,02]	ns	na

Ryc 20. Analiza skuteczności w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Całkowita odpowiedź na leczenie (CR) (OR).



Ryc 21. Analiza skuteczności w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Całkowita odpowiedź na leczenie (CR) (RD).



5.1.3.3 Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)

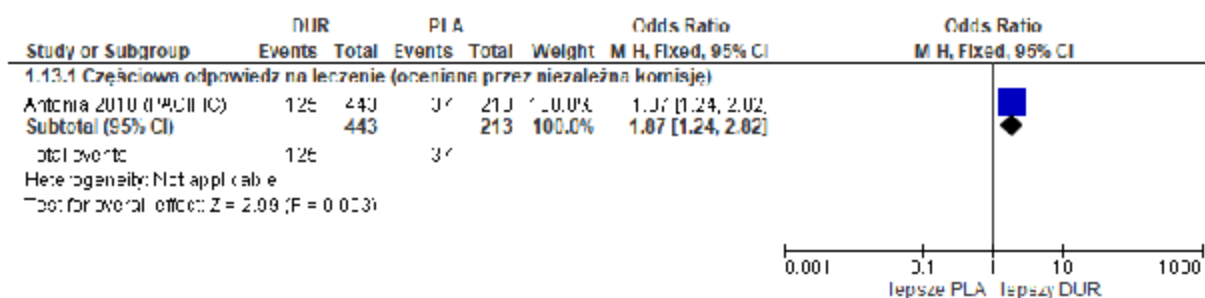
5.1.3.3.1 Antonia 2018 (PACIFIC)

W publikacji Antonia 2018 (badanie PACIFIC) obserwowano istotnie statystycznie większe odsetki chorych z częściową odpowiedzią na leczenie w grupie z durwalumabem w porównaniu do placebo (28,2% vs 17,4%). Uzyskano następujące wyniki: OR=1,87 [95%CI: 1,24; 2,82]; p=0,003; RD=0,11 [95%CI: 0,04; 0,17]; p=0,001; NNT_{25,2mies.} =9 [95%CI: 5; 23].

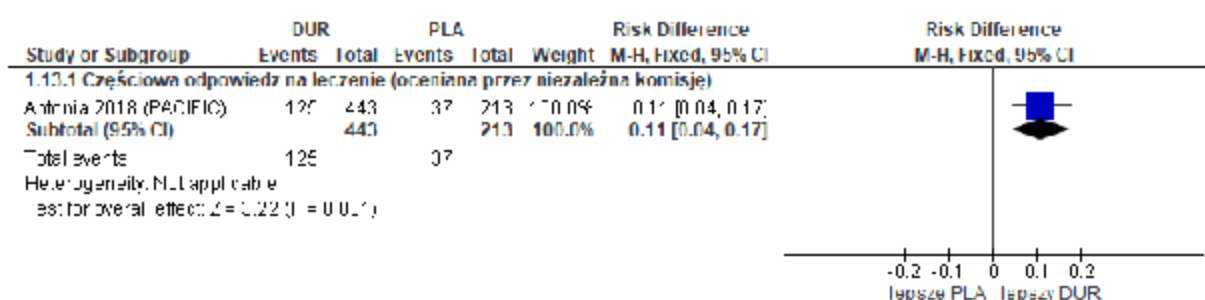
Tab. 39. Analiza skuteczności w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Częściowa odpowiedź na leczenie (PR).

Punkt końcowy	ni/(%)/nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
PR	125 (28,2)/37 (17,4)	443/213	1,87 [1,24; 2,82]	0,003	0,11 [0,04; 0,17]	0,001	9 [5; 23]

Ryc 22. Analiza skuteczności w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Częściowa odpowiedź na leczenie (PR) (OR).



Ryc 23. Analiza skuteczności w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Częściowa odpowiedź na leczenie (PR) (RD).



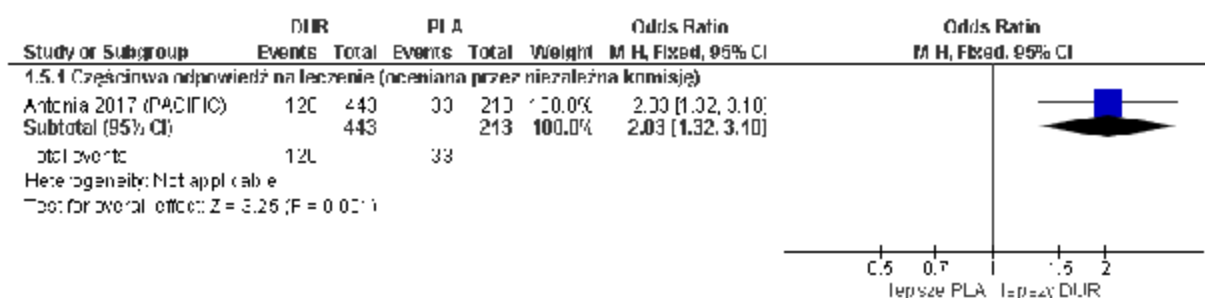
5.1.3.3.2 Antonia 2017 (PACIFIC)

W publikacji Antonia 2017 (badanie PACIFIC) obserwowano istotnie statystycznie większe odsetki chorych z częściową odpowiedzią na leczenie w grupie z durwalumabem w porównaniu do placebo (27,1% vs 15,5%). Uzyskano następujące wyniki: OR=2,03 [95%CI: 1,32; 3,10]; p=0,001; RD=0,12 [95%CI: 0,05; 0,18]; p=0,0004; NNT_{14,5 mies.}=9 [95%CI: 6; 20].

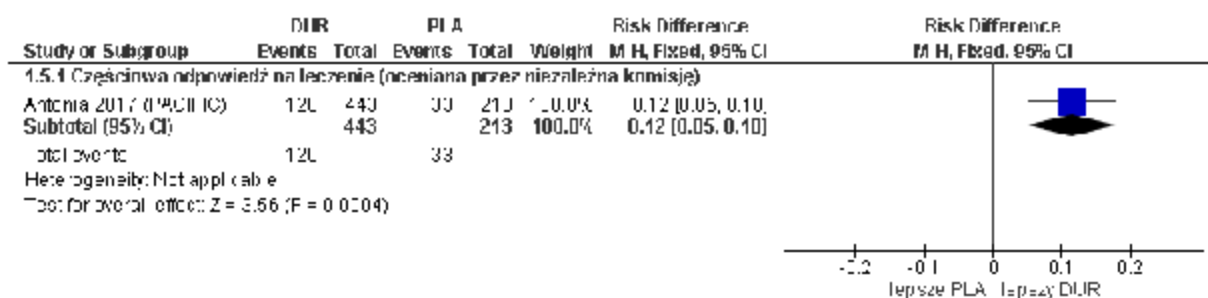
Tab. 40. Analiza skuteczności w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Częściowa odpowiedź na leczenie (PR).

Punkt końcowy	ni/(%)/nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	P	RD [95%CI]	P	NNT [95%CI]
PR	120 (27,1)/33 (15,5)	443/213	2,03 [1,32; 3,10]	p=0,001	0,12 [0,05; 0,18]	p=0,0004	9 [6; 20]

Ryc 24. Analiza skuteczności w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Częściowa odpowiedź na leczenie (PR) (OR).



Ryc 25. Analiza skuteczności w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Częściowa odpowiedź na leczenie (PR) (RD).



5.1.3.4 Choroba stabilna (SD)

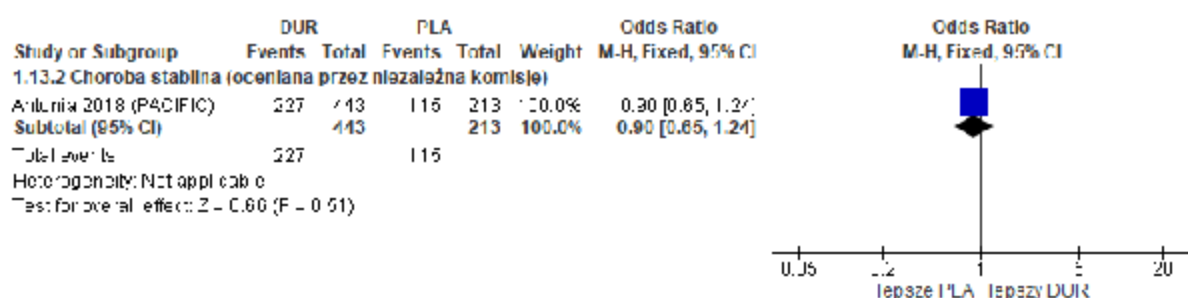
5.1.3.4.1 Antonia 2018 (PACIFIC)

W publikacji Antonia 2018 (badanie PACIFIC) otrzymano mniejsze odsetki pacjentów z chorobą stabilną w grupie durwalumabu w porównaniu z placebo (51,2% vs 54,0%). Wyniki, które uzyskano były nieistotne statystycznie zarówno dla parametru względnego jak i bezwzględnego.

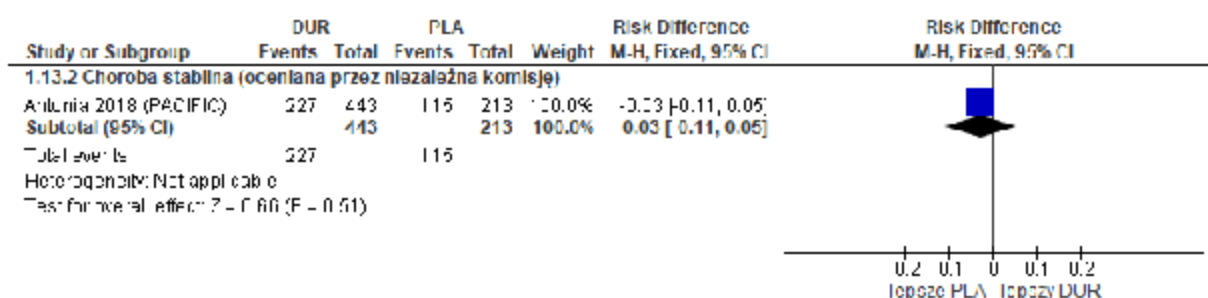
Tab. 41. Analiza skuteczności w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Stabilna choroba (SD).

Punkt końcowy	ni/(%)/ nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
SD	227 (51,2)/ 115 (54,0)	443/213	0,90 [0,65; 1,24]	ns	-0,03 [-0,11; 0,05]	ns	na

Ryc 26. Analiza skuteczności w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Stabilna choroba (SD) (OR).



Ryc 27. Analiza skuteczności w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Stabilna choroba (SD) (RD).



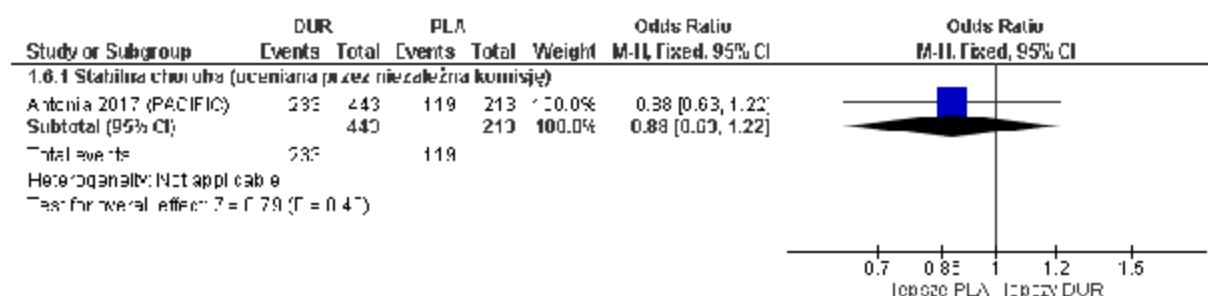
5.1.3.4.2 Antonia 2017 (PACIFIC)

W publikacji Antonia 2017 (badanie PACIFIC) otrzymano mniejsze odsetki pacjentów z chorobą stabilną w grupie durwalumabu w porównaniu z placebo (52,6% vs 55,9%). Wyniki, które uzyskano były nieistotne statystycznie zarówno dla parametru względnego jak i bezwzględnego.

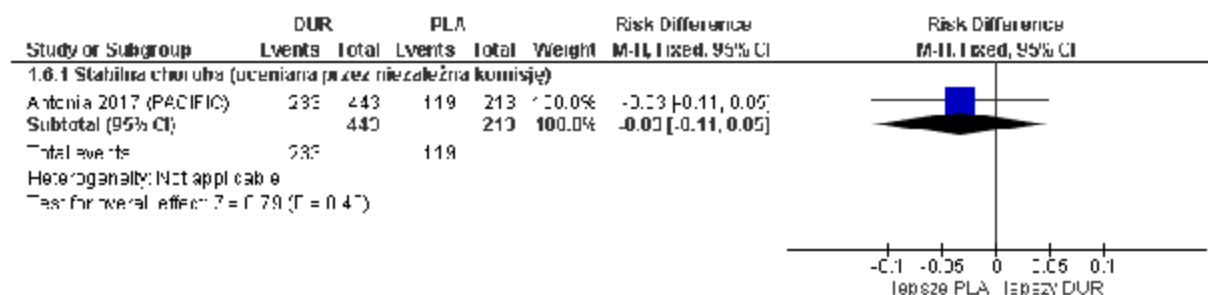
Tab. 42. Analiza skuteczności w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Stabilna choroba (SD).

Punkt końcowy	ni/(%)/nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	P	NNT [95%CI]
SD	233 (52,6)/119 (55,9)	443/213	0,88 [0,63; 1,22]	ns	-0,03 [-0,11; 0,05]	ns	na

Ryc 28. Analiza skuteczności w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Stabilna choroba (SD) (OR).



Ryc 29. Analiza skuteczności w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Stabilna choroba (SD) (RD).



5.1.3.5 Progresja choroby (PD)

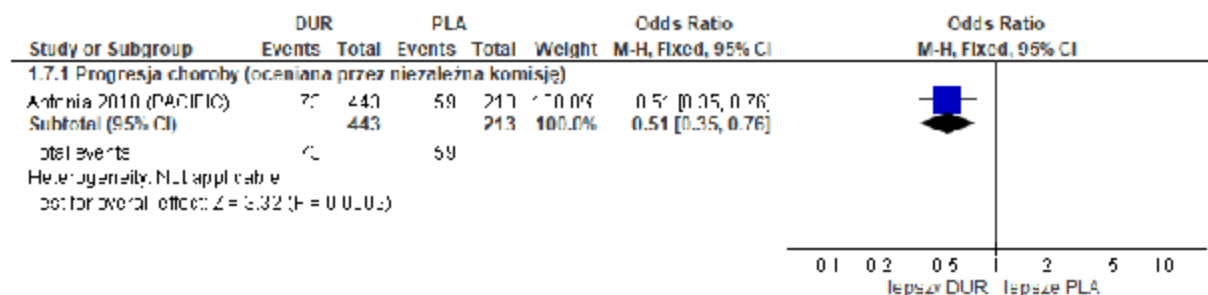
5.1.3.5.1 Antonia 2018 (PACIFIC)

W publikacji Antonia 2018 (badanie PACIFIC) obserwowano istotnie statystycznie mniejsze odsetki chorych z progresją choroby w grupie durwalumabu w porównaniu z placebo (16,5% vs 27,7%). Uzyskano następujące wyniki: OR=0,51 [95%CI: 0,35; 0,76], p=0,0009, RD=-0,11 [95%CI: -0,18; -0,04], p=0,002, NNT_{25,2 mies.}=8 [95%CI: 5; 23].

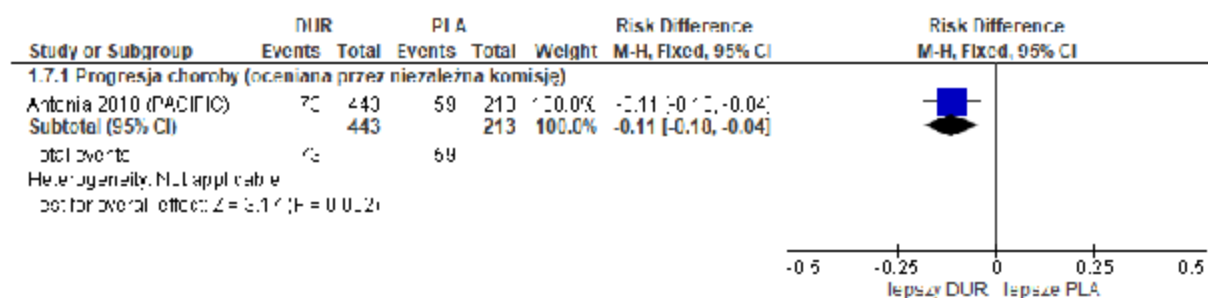
Tab. 43. Analiza skuteczności w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Progresja choroby (PD).

Punkt końcowy	ni/(%)/ nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
PD	73 (16,5)/ 59 (27,7)	443/213	0,51 [0,35; 0,76]	0,0009	-0,11 [-0,18; -0,04]	0,002	8 [5; 23]

Ryc 30. Analiza skuteczności w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Progresja choroby (PD) (OR).



Ryc 31. Analiza skuteczności w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Progresja choroby (PD) (RD).



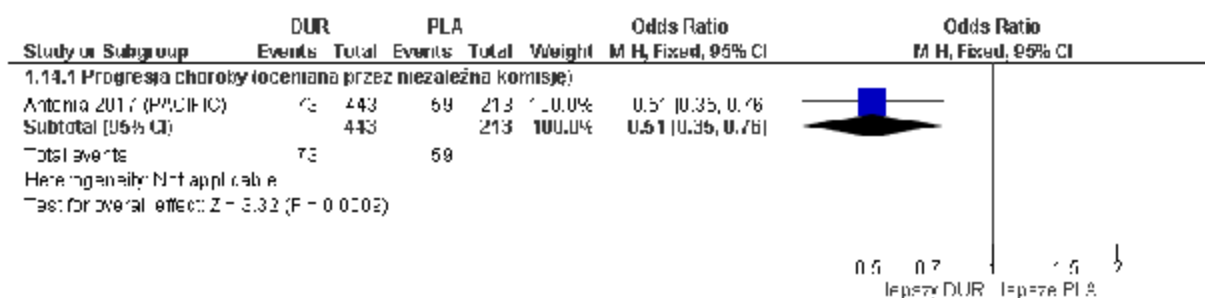
5.1.3.5.2 Antonia 2017 (PACIFIC)

W publikacji Antonia 2017 (badanie PACIFIC) obserwowano istotnie statystycznie mniejsze odsetki chorych z progresją choroby w grupie durwalumabu w porównaniu z placebo (16,5% vs 27,7%). Uzyskano następujące wyniki: OR=0,51 [95%CI: 0,35; 0,76], p=0,0009, RD=-0,11 [95%CI: -0,18; -0,04], p=0,002, NNT_{14,5 mies.}=9 [95%CI: 6; 23].

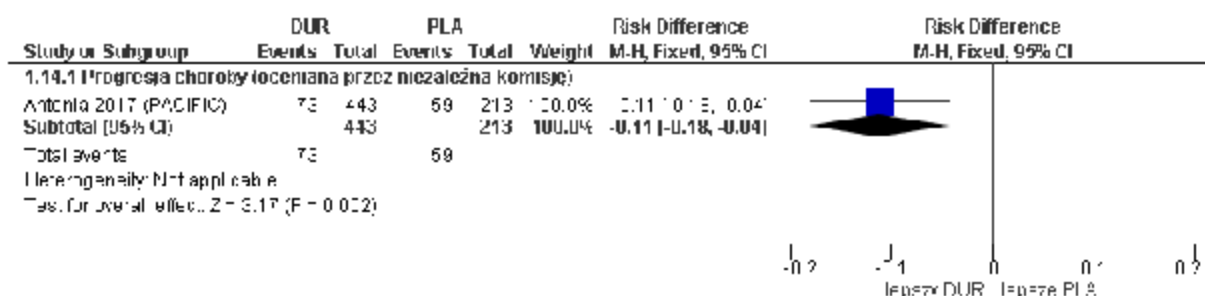
Tab. 44. Analiza skuteczności w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Progresja choroby (PD).

Punkt końcowy	ni/(%)/ nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
PD	73 (16,5)/ 59 (27,7)	443/213	0,51 [0,35; 0,76]	p=0,0009	-0,11 [- 0,18; -0,04]	p=0,002	9 [6; 23]

Ryc 32. Analiza skuteczności w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Progresja choroby (PD) (OR).



Ryc 33. Analiza skuteczności w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Progresja choroby (PD) (RD).



5.1.4 Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR)

5.1.4.1 Mediana DoR

5.1.4.1.1 Antonia 2018 (PACIFIC)

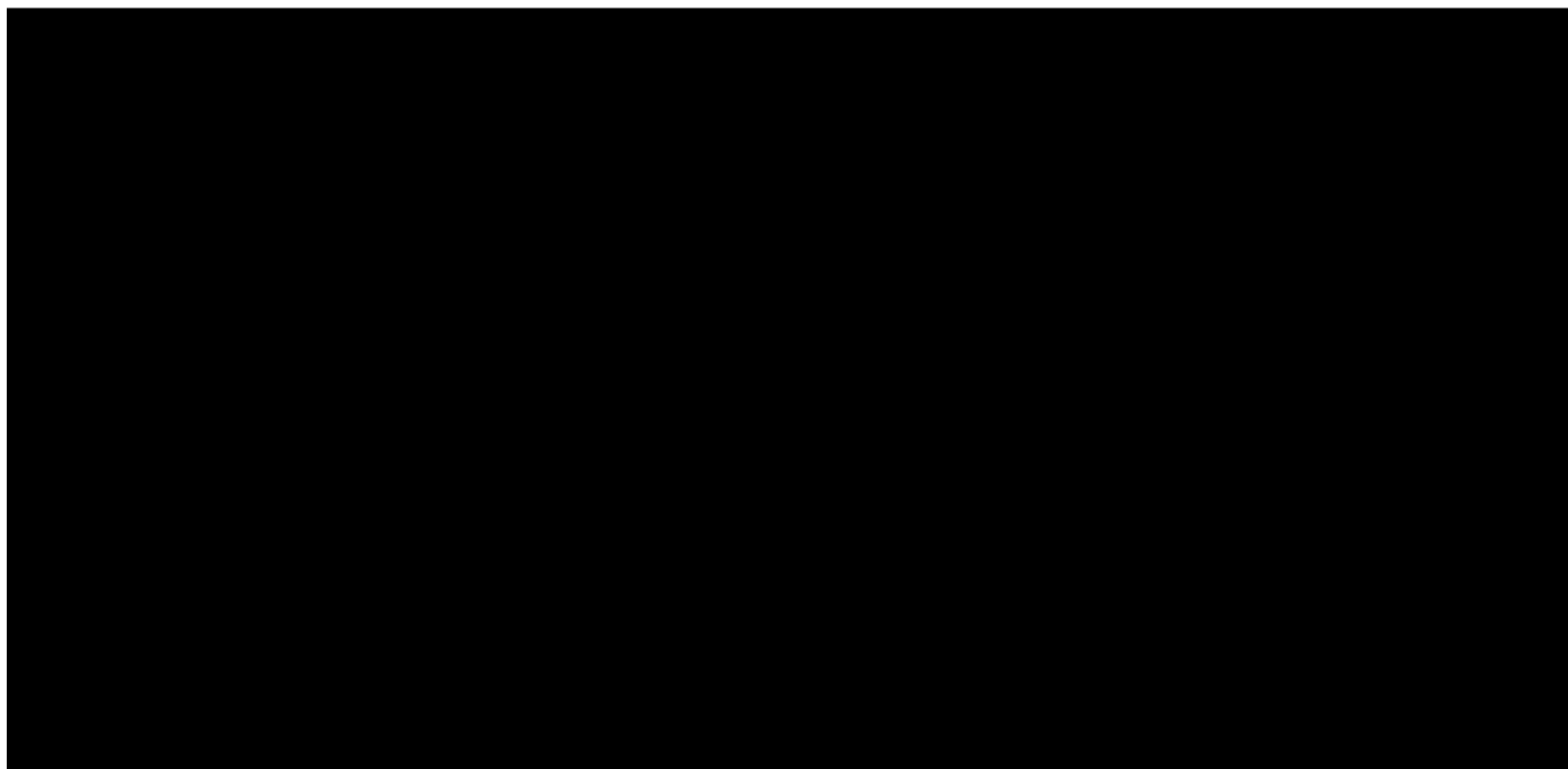
W publikacji Antonia 2018 (badanie PACIFIC) mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była dłuższa w grupie durwalumabu w porównaniu z placebo – mediana DoR wyniosła 18,4 [95%CI: 6,7; 24,5] miesięcy w grupie PLA, podczas gdy w grupie DUR nie została jeszcze osiągnięta [95%CI: 27,4; nie osiągnięto].

Tab. 45. Analiza skuteczności w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR).

Punkt końcowy	Ni/Nk	DUR, mies., mediana [95% CI]	PLA, mies., mediana [95% CI]	HR [95% CI]	P
DoR	443/213	NR (27,4; NR)	18,4 (6,7; 24,5)	bd	bd

NR - nie osiągnięto (ang. *not reached*).

Ryc 34. Analiza skuteczności w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DoR)- wykres Kaplana Meiera.



5.1.4.1.2 Antonia 2017 (PACIFIC)

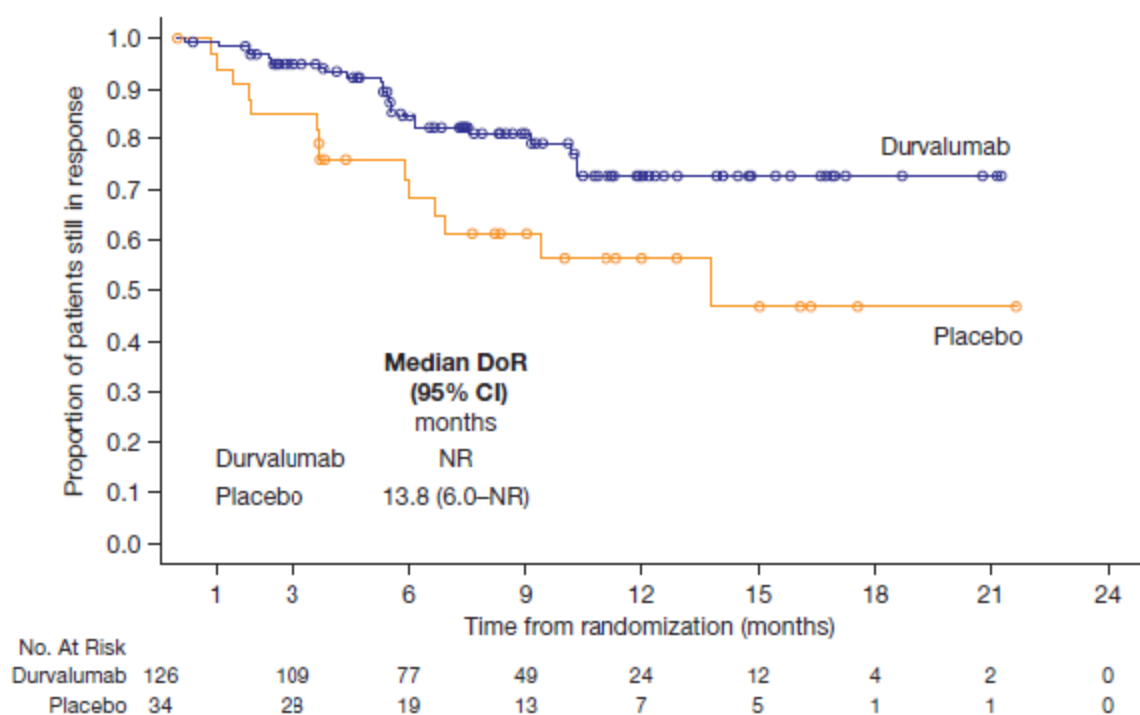
W publikacji Antonia 2017 (badanie PACIFIC) mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była dłuższa w grupie durwalumabu w porównaniu z placebo – mediana DoR wyniosła 13,8 [95%CI: 6; NR] mies. w grupie PLA, podczas gdy w grupie DUR nie została jeszcze osiągnięta. Czas trwania odpowiedzi na leczenie był istotnie statystycznie dłuższy w grupie durwalumabu (HR=0,43 [95%CI: 0,22; 0,84], $p<0,05$).

Tab. 46. Analiza skuteczności w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR).

Punkt końcowy	Ni/Nk	DUR, mies., mediana [95% CI]	PLA, mies., mediana [95% CI]	HR [95% CI]	p
DoR	126/34	NR	13,8 (6,0; NR)	0,43 (0,22; 0,84)	<0,05

NR - nie osiągnięto (ang. *not reached*).

Ryc 35. Analiza skuteczności w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) * - wykres Kaplana Meiera.



*Populacja ITT - wszyscy pacjenci, których poddano randomizacji.

5.1.4.2 Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano odpowiedź na leczenie

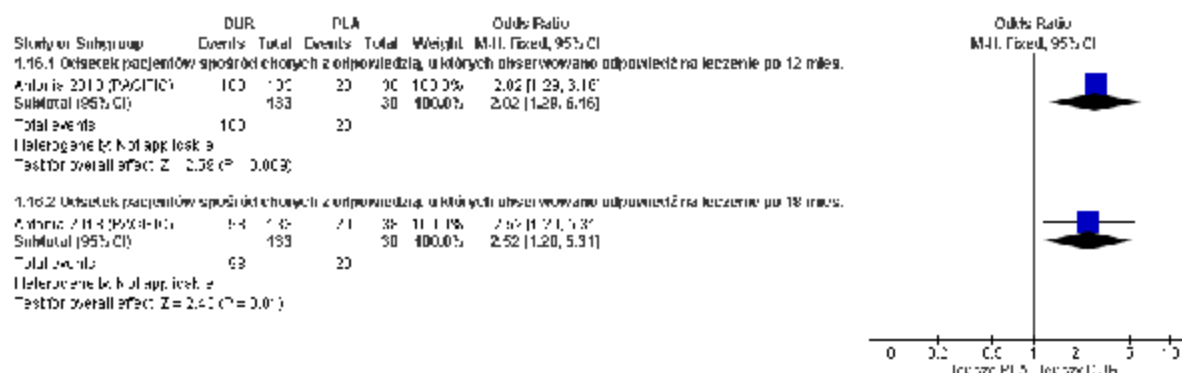
5.1.4.2.1 Antonia 2018 (PACIFIC)

W publikacji Antonia 2018 (badanie PACIFIC) obserwowano istotnie statystycznie większe odsetki chorych spośród chorych z odpowiedzią, u których obserwowano odpowiedź na leczenie po 12 i 18 miesiącach od randomizacji w grupie durwalumabu w porównaniu z placebo (odpowiednio 81,3% vs 56,1% i 73,5% vs 52,2%). Uzyskano następujące wyniki: po 12 mies. OR=2,82 [95%CI: 1,29; 6,16]; p=0,009; RD=0,21 [95%CI: 0,04; 0,38]; p=0,02; NNT_{25,2 mies.} = 5 [95%CI: 3; 27] oraz po 18 mies. OR=2,52 [95%CI: 1,20; 5,31]; p=0,01; RD=0,21 [95%CI: 0,04; 0,39]; p=0,02; NNT_{25,2 mies.} = 5 [95%CI: 3; 29].

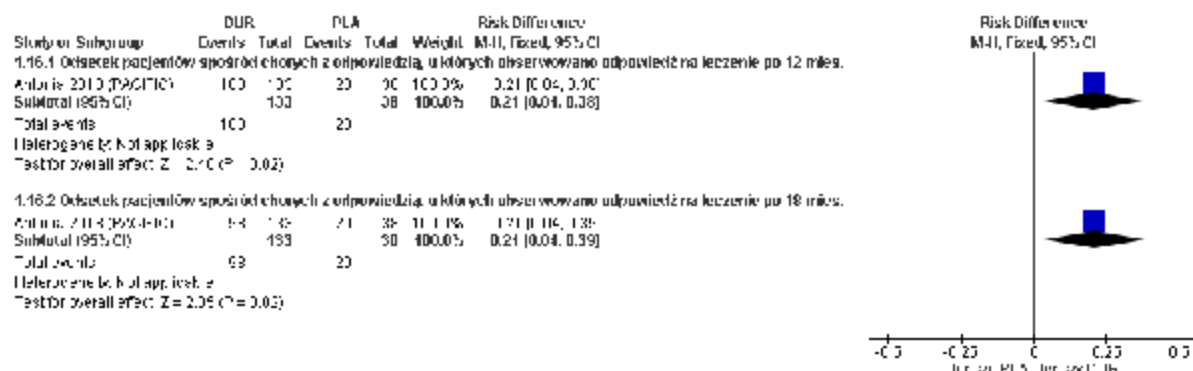
Tab. 47. Analiza skuteczności w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Odsetek pacjentów spośród chorych z odpowiedzią, u których obserwowano odpowiedź na leczenie po 12 i 18 miesiącach (od randomizacji).

Punkt końcowy	ni/(%)/ nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	P	RD [95%CI]	P	NNT [95%CI]
Odsetek pacjentów spośród chorych z odpowiedzią, u których obserwowano odpowiedź na leczenie po 12 mies.	108 (81,3)/ 23 (60,2)	133/38	2,82 [1,29; 6,16]	p=0,009	0,21 [0,04; 0,38]	p=0,02	5 [3; 27]
Odsetek pacjentów spośród chorych z odpowiedzią, u których obserwowano odpowiedź na leczenie po 18 mies.	98 (73,5)/ 20 (52,2)	133/38	2,52 [1,20; 5,31]	p=0,01	0,21 [0,04; 0,39]	p=0,02	5 [3; 29]

Ryc 36. Analiza skuteczności w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Odsetek pacjentów spośród chorych z odpowiedzią, u których obserwowano odpowiedź na leczenie po 12 i 18 miesiącach (od randomizacji) (OR).



Ryc 37. Analiza skuteczności w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Odsetek pacjentów spośród chorych z odpowiedzią, u których obserwowano odpowiedź na leczenie po 12 i 18 miesiącach (od randomizacji) (RD).



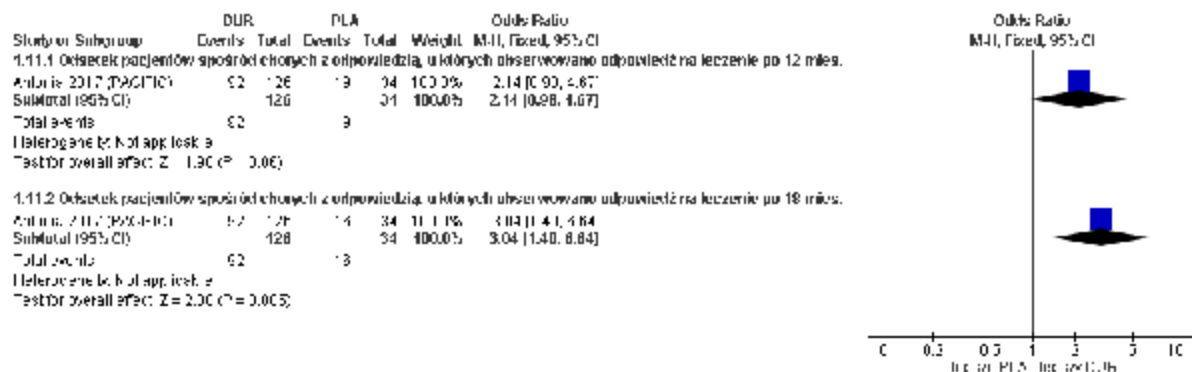
5.1.4.2.2 Antonia 2017 (PACIFIC)

W publikacji Antonia 2017 (badanie PACIFIC) obserwowano większe odsetki chorych spośród chorych z odpowiedzią, u których obserwowano odpowiedź na leczenie po 12 miesiącach od randomizacji w grupie durwalumabu w porównaniu z placebo (72,8% vs 56,1%). Jednak wyniki nie uzyskały istotności statystycznej. Natomiast po 18 miesiącach od randomizacji otrzymano istotnie statystycznie większe odsetki chorych spośród chorych z odpowiedzią, u których obserwowano odpowiedź na leczenie w grupie durwalumabu w porównaniu z placebo (72,8% vs 46,8%). Uzyskano następujące wyniki: OR=3,04 [95%CI: 1,40; 6,64]; p=0,005; RD=0,26 [95%CI: 0,07; 0,44]; p=0,006; NNT_{14,5 mies.}=4 [95%CI: 3; 14].

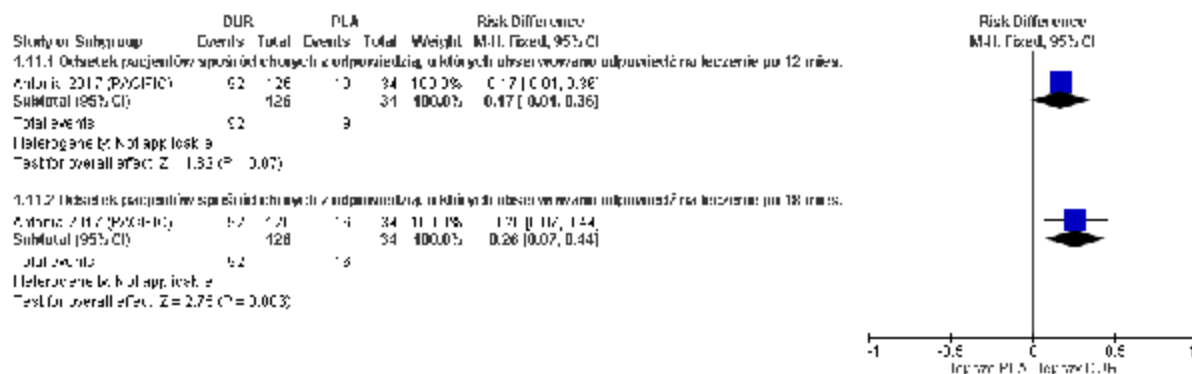
Tab. 48. Analiza skuteczności w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Odsetek pacjentów spośród chorych z odpowiedzią, u których obserwowano odpowiedź na leczenie po 12 i 18 miesiącach (od randomizacji).

Punkt końcowy	ni/(%)/ nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Odsetek pacjentów spośród chorych z odpowiedzią, u których obserwowano odpowiedź na leczenie po 12 mies.	92 (72,8)/ 19 (56,1)	126/34	2,14 [0,98; 4,67]	ns	0,17 [-0,01; 0,36]	ns	na
Odsetek pacjentów spośród chorych z odpowiedzią, u których obserwowano odpowiedź na leczenie po 18 mies.	92 (72,8)/ 16 (46,8)	126/34	3,04 [1,40; 6,64]	p=0,005	0,26 [0,07; 0,44]	p=0,006	4 [3; 14]

Ryc 38. Analiza skuteczności w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Odsetek pacjentów spośród chorych z odpowiedzią, u których obserwowano odpowiedź na leczenie po 12 i 18 miesiącach (od randomizacji) (OR).



Ryc 39. Analiza skuteczności w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Odsetek pacjentów spośród chorych z odpowiedzią, u których obserwowano odpowiedź na leczenie po 12 i 18 miesiącach (od randomizacji) (RD).



5.1.5 Czas do zgonu lub odległych przerzutów (TTDM)

5.1.5.1 Mediana TTDM

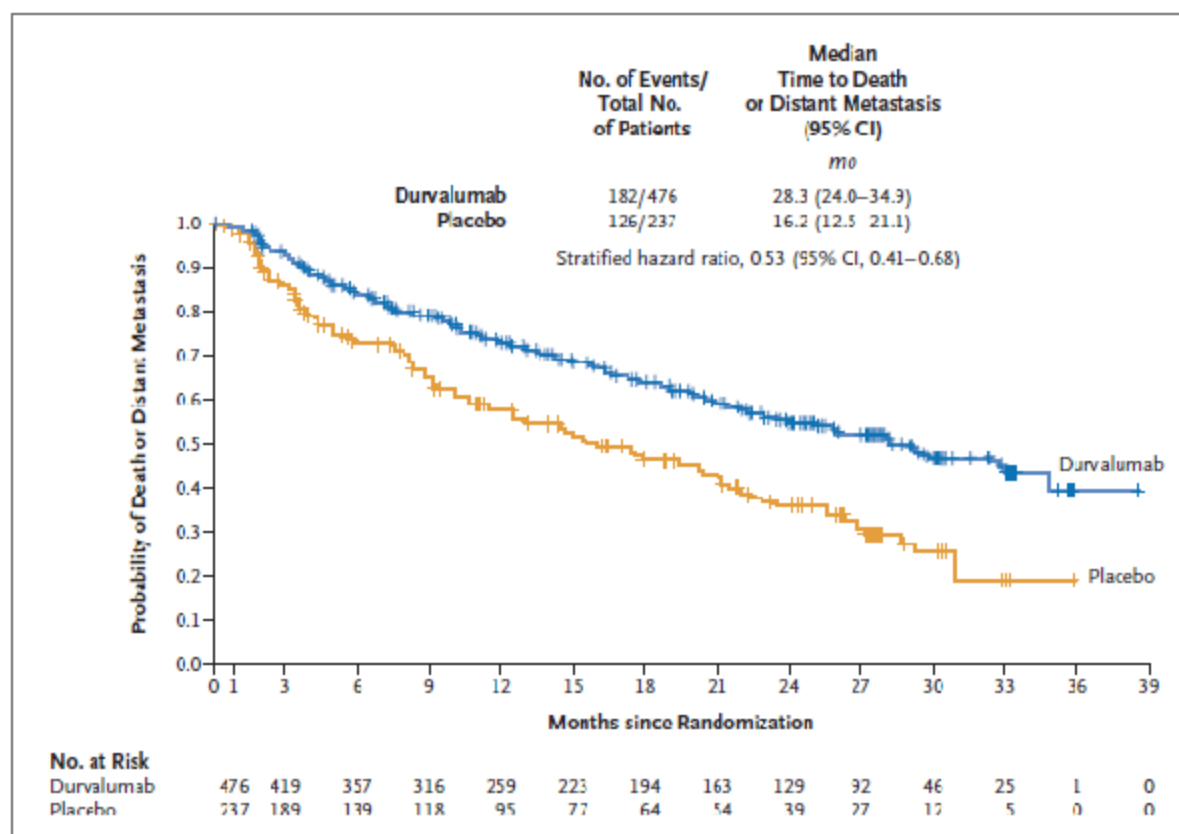
5.1.5.1.1 Antonia 2018 (PACIFIC)

W publikacji Antonia 2018 (badanie PACIFIC) wykazano, iż stosowanie durwalumabu związane było z istotnie statystycznie dłuższym czasem do wystąpienia zgonu lub odległych przerzutów u pacjentów w porównaniu z placebo. Uzyskano następujące wyniki, mediana TTDM: 28,3 miesiąca [95%CI: 24,0; 34,9] vs 16,2 miesiąca [95%CI: 12,5; 21,1], HR=0,53 [95%CI: 0,41; 0,68],

Tab. 49. Analiza skuteczności w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Czas do zgonu lub odległych przerzutów (TTDM).

Punkt końcowy	Ni/Nk	DUR, mies., mediana [95% CI]	PLA, mies., mediana [95% CI]	HR [95% CI]	p
TTDM	476/237	28,3 (24,0-34,9)	16,2 (12,5-21,1)	0,53 (0,41-0,68)	█

Ryc 40. Analiza skuteczności w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Mediana czasu do wystąpienia zgonu lub odległych przerzutów (TTDM)- wykres Kaplana Meiera.



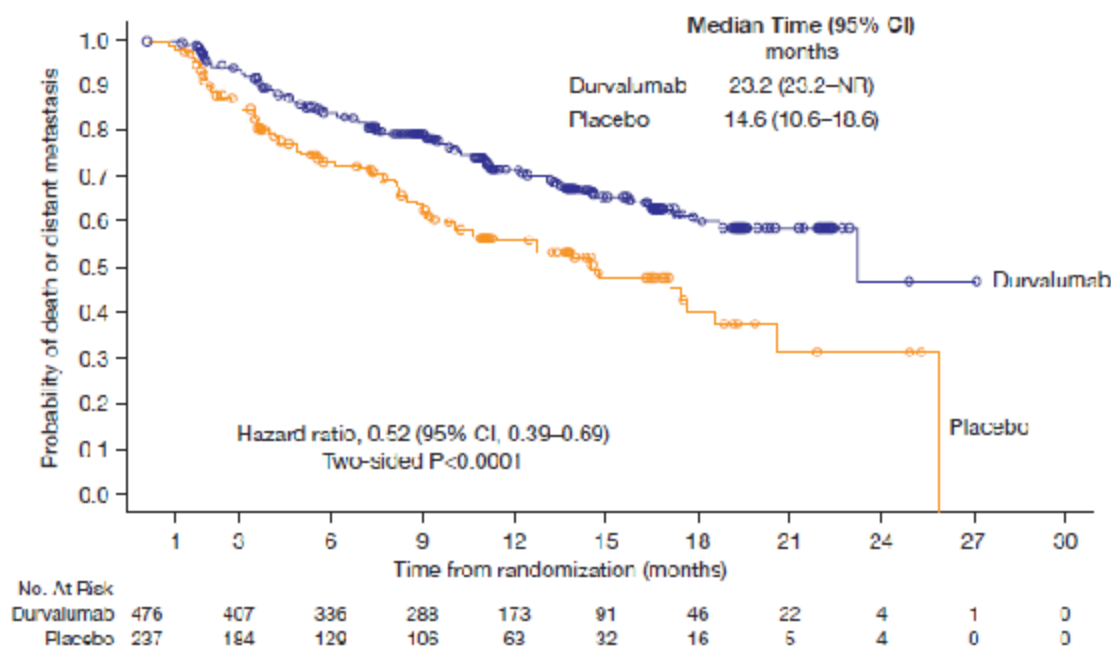
5.1.5.1.2 Antonia 2017 (PACIFIC)

W publikacji Antonia 2017 (badanie PACIFIC) wykazano, iż stosowanie durwalumabu związane było z istotnie statystycznie dłuższym czasem do wystąpienia zgonu lub odległych przerzutów u pacjentów w porównaniu z placebo. Uzyskano następujące wyniki: mediana TTDm: 23,2 miesiąca [95%CI: 23,2; NR] vs 14,6 miesiąca [95%CI: 10,6; 18,6], HR=0,52 [95%CI: 0,39; 0,69], $p < 0,0001$.

Tab. 50. Analiza skuteczności w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Czas do zgonu lub odległych przerzutów (TTDM).

Punkt końcowy	Ni/Nk	DUR, mies., mediana [95% CI]	PLA, mies., mediana [95% CI]	HR [95% CI]	p
TTDM	476/237	23,2 (23,2; NR)	14,6 (10,6; 18,6)	0,52 (0,39; 0,69)	$p < 0,0001$

Ryc 41. Analiza skuteczności w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Mediana czasu do wystąpienia zgonu lub odległych przerzutów (TTDM) * - wykres Kaplana Meiera.



*Populacja ITT - wszyscy pacjenci, których poddano randomizacji.

5.1.5.2 Odsetek pacjentów z przerzutami

5.1.5.2.1 Antonia 2018 (PACIFIC)

W publikacji Antonia 2018 (badanie PACIFIC), w grupie pacjentów przyjmujących durwalumab zaobserwowano istotnie statystycznie mniejsze odsetki pacjentów, u których występowały przerzuty odległe (22,5% vs 33,8%), przerzuty do płuc (12,6% vs 18,6%), przerzuty do węzłów chłonnych (6,5% vs 11,4%) oraz przerzuty do mózgu (6,3% vs 11,8%). Uzyskano następujące wyniki:

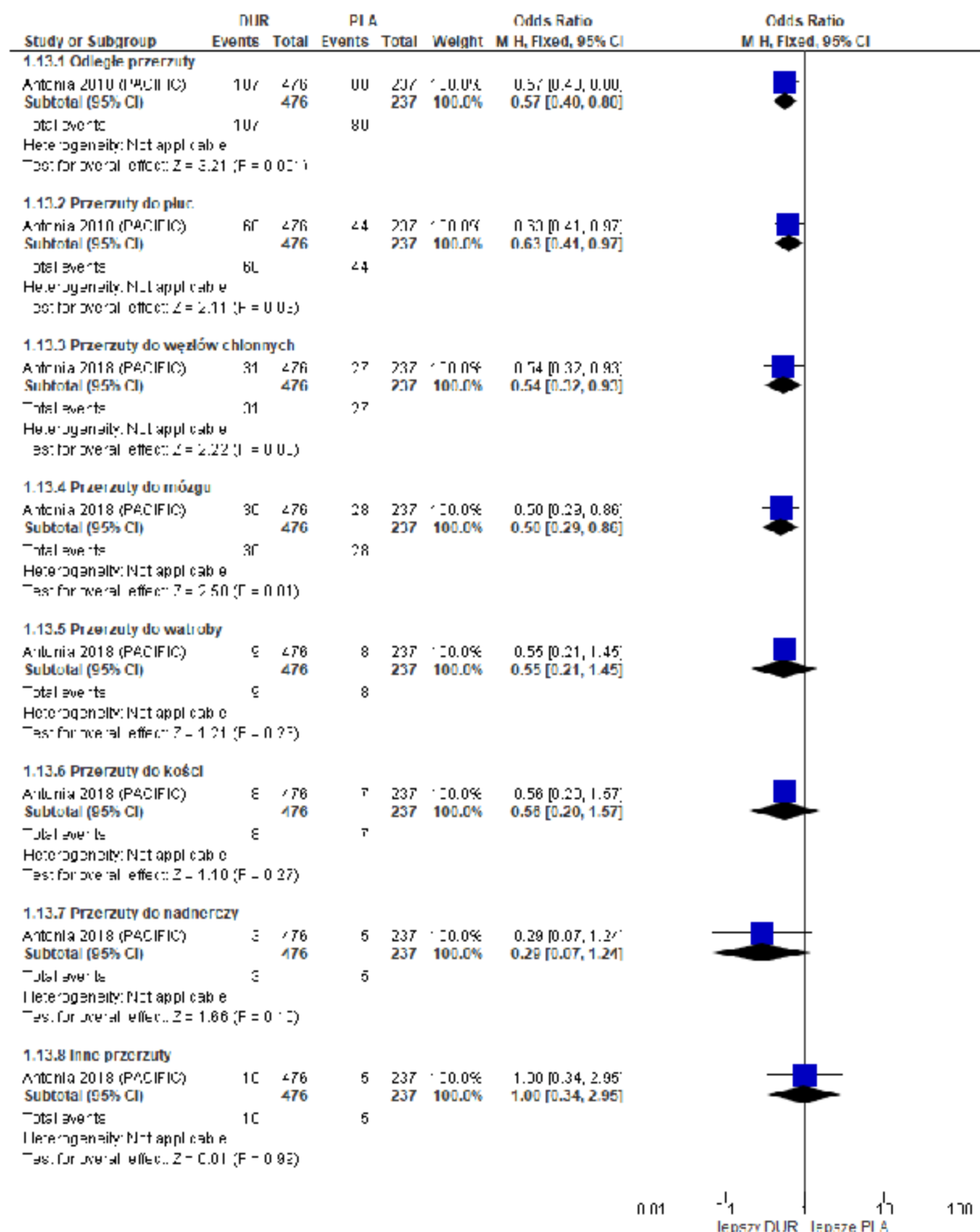
- Odległe przerzuty: OR=0,57 [95%CI: 0,40; 0,80], p=0,001; RD=-0,11 [95%CI: -0,18; -0,04], p=0,002; NNH_{25,2 mies.} =8 [95%CI: 5; 23];
- Przerzuty do płuc: OR=0,63 [95%CI: 0,41; 0,97], p=0,03; RD=-0,06 [95%CI: -0,12; -0,00]; p=0,04; NNH_{25,2 mies.} =16 [95%CI: 8; 551];
- Przerzuty do węzłów chłonnych: OR=0,54 [95%CI: 0,32; 0,93], p=0,03; RD=-0,05 [95%CI: -0,09; -0,00]; p=0,04; NNH_{25,2 mies.} =20 [95%CI: 10; 374];
- Przerzuty do mózgu: OR=0,50 [95%CI: 0,29; 0,86], p=0,01; RD=-0,06 [-0,10; -0,01]; p=0,02; NNH_{25,2 mies.} =18 [95%CI: 9; 116].

Dodatkowo w grupie durwalumabu zaobserwowano mniejsze odsetki pacjentów, u których występowały przerzuty do wątroby, kości, nadnerczy oraz inne przerzuty. Jednak wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.

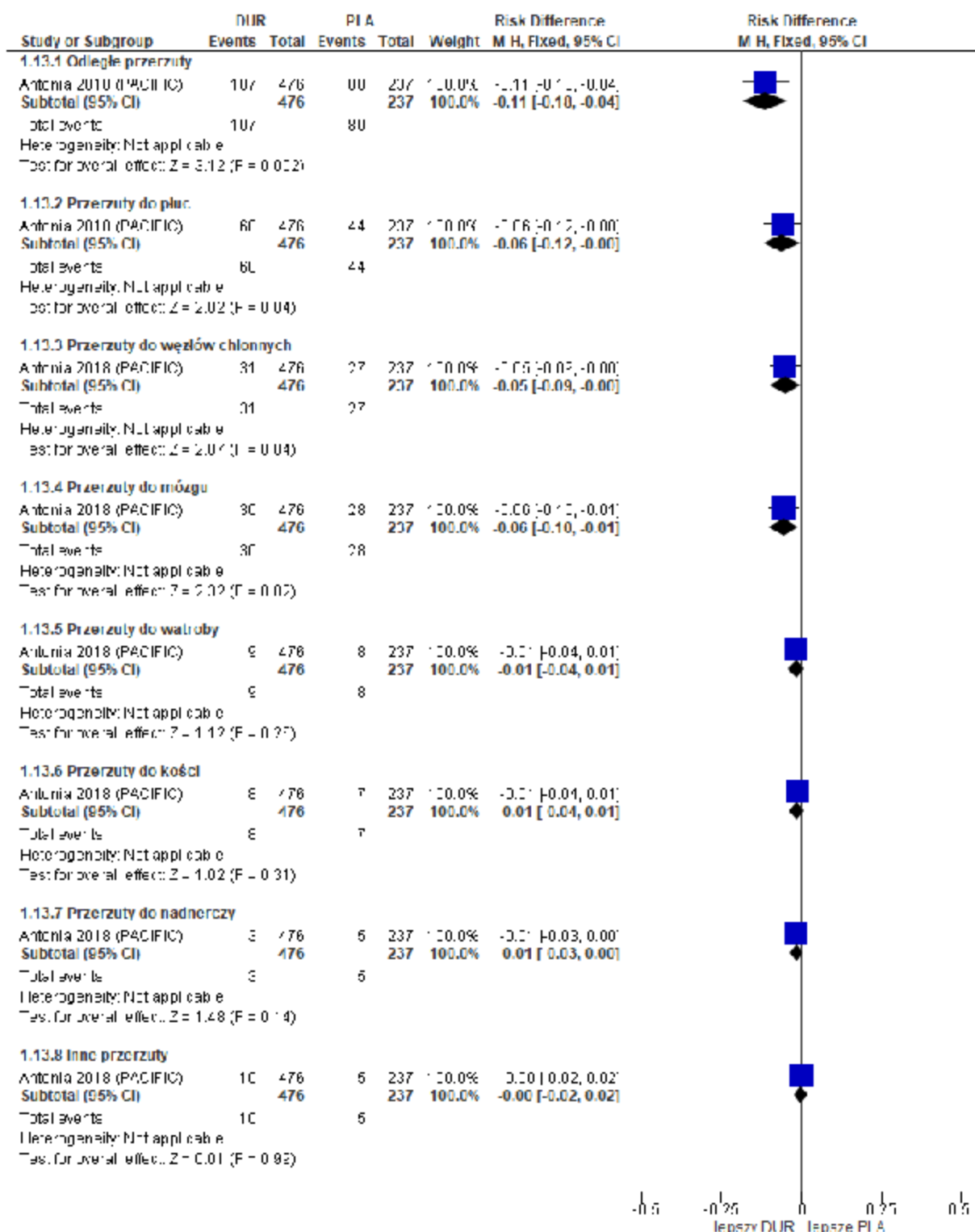
Tab. 51. Analiza skuteczności w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano przerzuty.

Punkt końcowy	ni/(%)/ nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	P	RD [95%CI]	P	NNH [95%CI]
Odległe przerzuty	107 (22,5)/ 80 (33,8)	476/237	0,57 [0,40; 0,80]	0,001	-0,11 [-0,18; - 0,04]	0,002	8 [5; 23]
Przerzuty do płuc	60 (12,6)/ 44 (18,6)	476/237	0,63 [0,41; 0,97]	0,03	-0,06 [-0,12; - 0,00]	0,04	16 [8; 551]
Przerzuty do węzłów chłonnych	31 (6,5)/ 27 (11,4)	476/237	0,54 [0,32; 0,93]	0,03	-0,05 [-0,09; - 0,00]	0,04	20 [10; 374]
Przerzuty do mózgu	30 (6,3)/ 28 (11,8)	476/237	0,50 [0,29; 0,86]	0,01	-0,06 [-0,10; - 0,01]	0,02	18 [9; 116]
Przerzuty do wątroby	9 (1,9%)/ 8 (3,4)	476/237	0,55 [0,21; 1,45]	ns	-0,01 [-0,04; 0,01]	ns	
Przerzuty do kości	8 (1,7)/ 7 (3,0)	476/237	0,56 [0,20; 1,57]	ns	-0,01 [-0,04; 0,01]	ns	
Przerzuty do nadnerczy	3 (0,6)/ 5 (2,1)	476/237	0,29 [0,07; 1,24]	ns	-0,01 [-0,03; 0,00]	ns	
Inne przerzuty	10 (2,1)/ 5 (2,1)	476/237	1,002 [0,34; 2,95]	ns	-0,0001 [-0,02; 0,02]	ns	

Ryc 42. Analiza skuteczności w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano przerzuty (OR).



Ryc 43. Analiza skuteczności w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano przerzuty (RD).



5.1.5.2.2 Antonia 2017 (PACIFIC)

W publikacji Antonia 2017 (badanie PACIFIC), w grupie pacjentów przyjmujących durwalumab zaobserwowano istotnie statystycznie mniejsze odsetki pacjentów, u których występowały

odległe przerzuty (20,4% vs 32,1%), przerzuty do płuc (11,8% vs 17,3%), węzłów chłonnych (5,7% vs 11,4%) oraz przerzuty do mózgu (5,5% vs 11,0%). Uzyskano następujące wyniki:

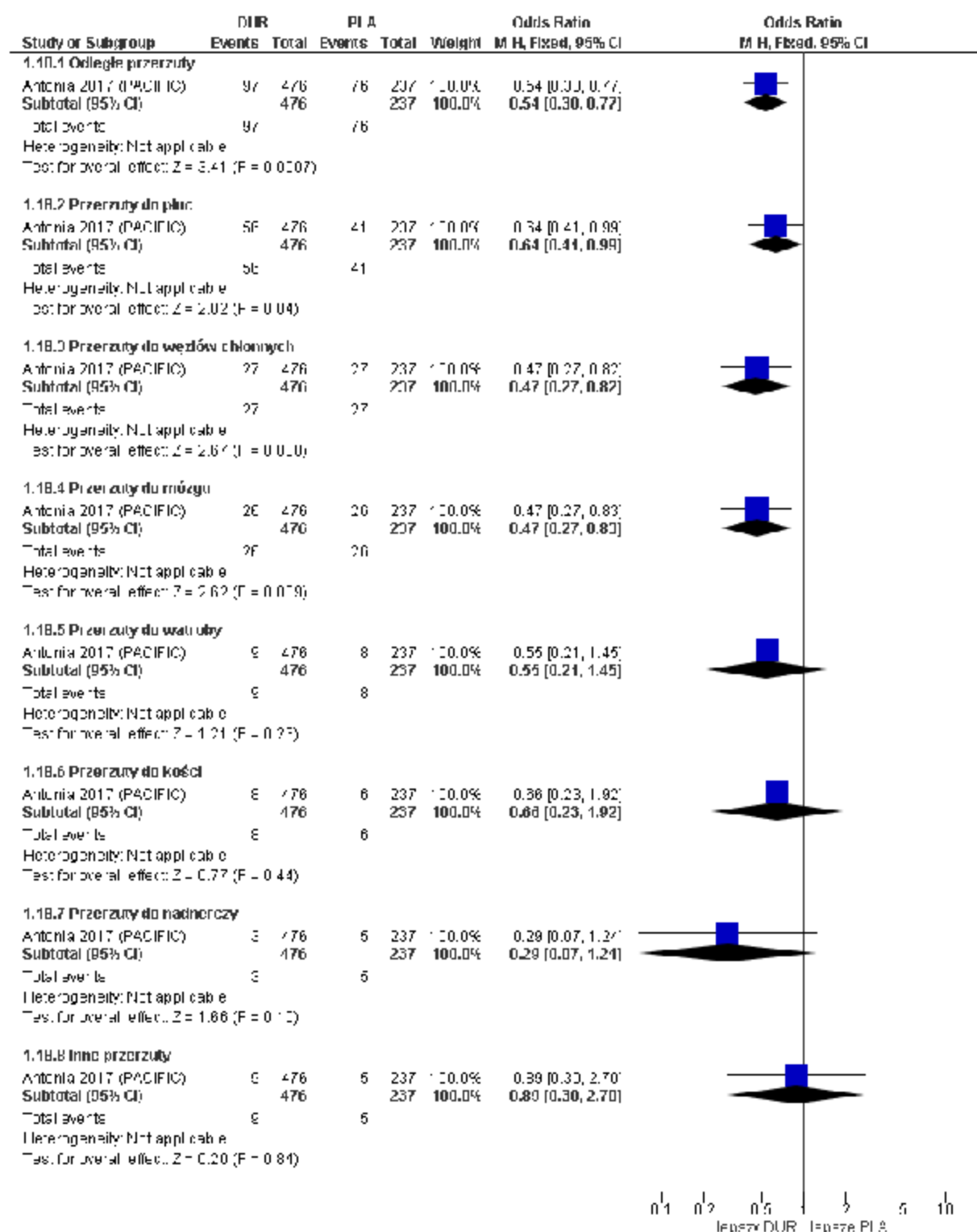
- Odległe przerzuty: OR=0,54 [95%CI: 0,38; 0,77], p=0,0007; RD=-0,12 [95%CI: -0,19; -0,05]; p=0,001; NNH_{14,5 mies.}=8 [95%CI: 5; 19];
- Przerzuty do płuc: OR=0,64 [95%CI: 0,41; 0,99], p=0,04; RD=-0,06 [95%CI: -0,11; -0,00]; p=0,047; NNH_{14,5 mies.}=17 [95%CI: 8; 1585];
- Przerzuty do węzłów chłonnych: OR=0,47 [95%CI: 0,27; 0,82], p=0,008; RD=-0,06 [95%CI: -0,10; -0,01]; p=0,01; NNH_{14,5 mies.}=17 [95%CI: 9; 79];
- Przerzuty do mózgu: OR=0,47 [95%CI: 0,27; 0,83], p=0,009; RD=-0,06 [95%CI: -0,10; -0,01]; p=0,02; NNH_{14,5 mies.}=17 [95%CI: 9; 89].

Dodatkowo w grupie durwalumabu zaobserwowano mniejsze odsetki pacjentów, u których występowały przerzuty do wątroby oraz przerzuty do kości. Jednak wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.

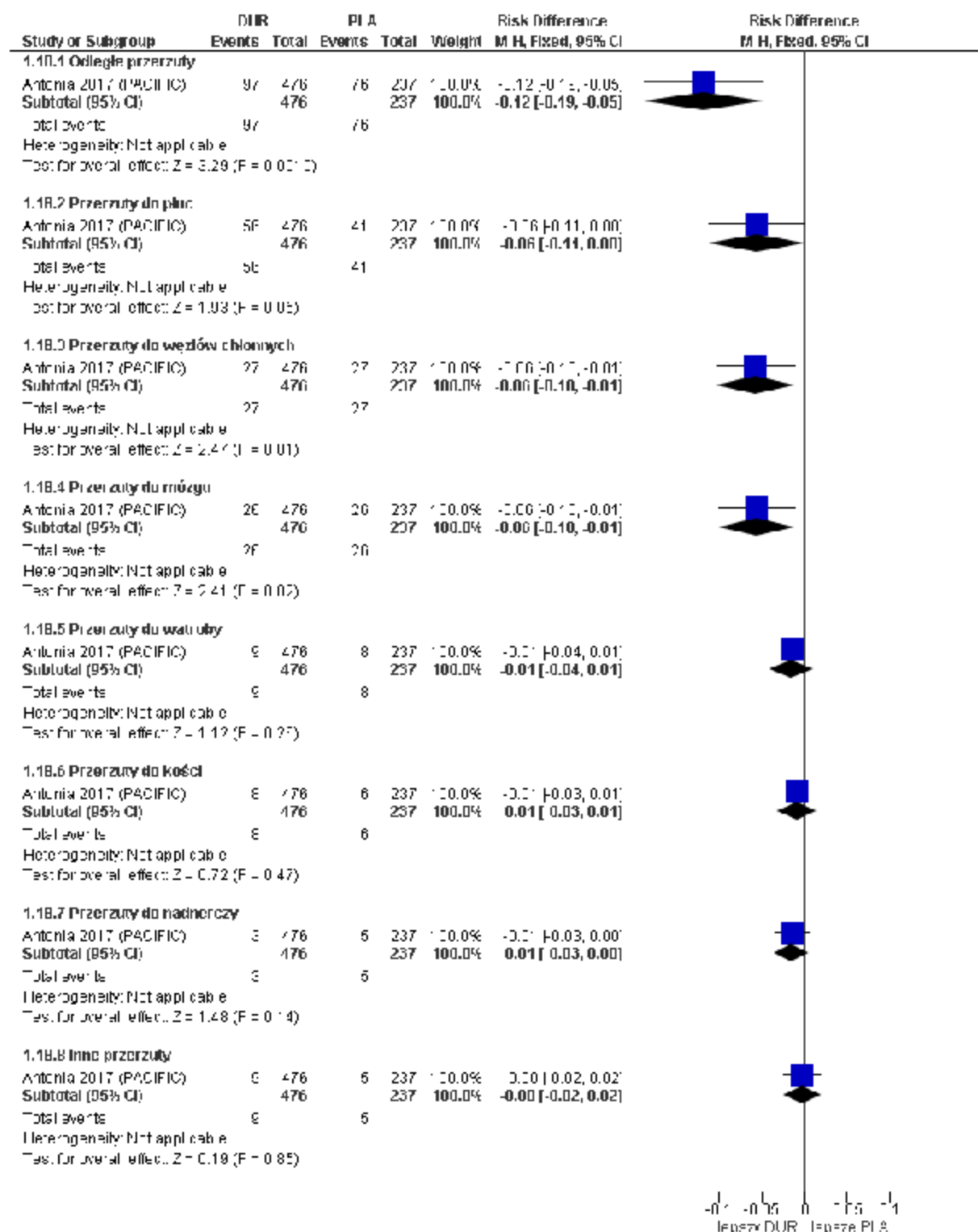
Tab. 52. Analiza skuteczności w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano przerzuty.

Punkt końcowy	ni/(%)/ nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Odległe przerzuty	97 (20,4)/ 76 (32,1)	476/237	0,54 [0,38; 0,77]	p=0,0007	-0,12 [-0,19; - 0,05]	p=0,001	8 [5;19]
Przerzuty do płuc	56 (11,8)/ 41 (17,3)	476/237	0,64 [0,41; 0,99]	p=0,04	-0,06 [-0,11; 0,00]	p=0,047	17 [8;1585]
Przerzuty do węzłów chłonnych	27 (5,7)/ 27 (11,4)	476/237	0,47 [0,27; 0,82]	p=0,008	-0,06 [-0,10; - 0,01]	p=0,01	17 [9;79]
Przerzuty do mózgu	26 (5,5)/ 26 (11,0)	476/237	0,47 [0,27; 0,83]	p=0,009	-0,06 [-0,10; - 0,01]	p=0,02	17 [9;89]
Przerzuty do wątroby	9 (1,9)/ 8 (3,4)	476/237	0,55 [0,21; 1,45]	ns	-0,01 [-0,04; 0,01]	ns	na
Przerzuty do kości	8 (1,7)/ 6 (2,5)	476/237	0,66 [0,23; 1,92]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na
Przerzuty do nadnerczy	3 (0,6)/ 5 (2,1)	476/237	0,29 [0,07, 1,24]	ns	-0,01 [-0,03; 0,005]	ns	na
Inne przerzuty	9 (1,9)/ 5 (2,1)	476/237	0,89 [0,30, 2,70]	ns	-0,002 [-0,02; 0,02]	ns	na

Ryc 44. Analiza skuteczności w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano przerzuty (OR).



Ryc 45. Analiza skuteczności w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano przerzuty (RD).



5.1.6 Czas do pierwszego dalszego leczenia lub zgonu (TFST)

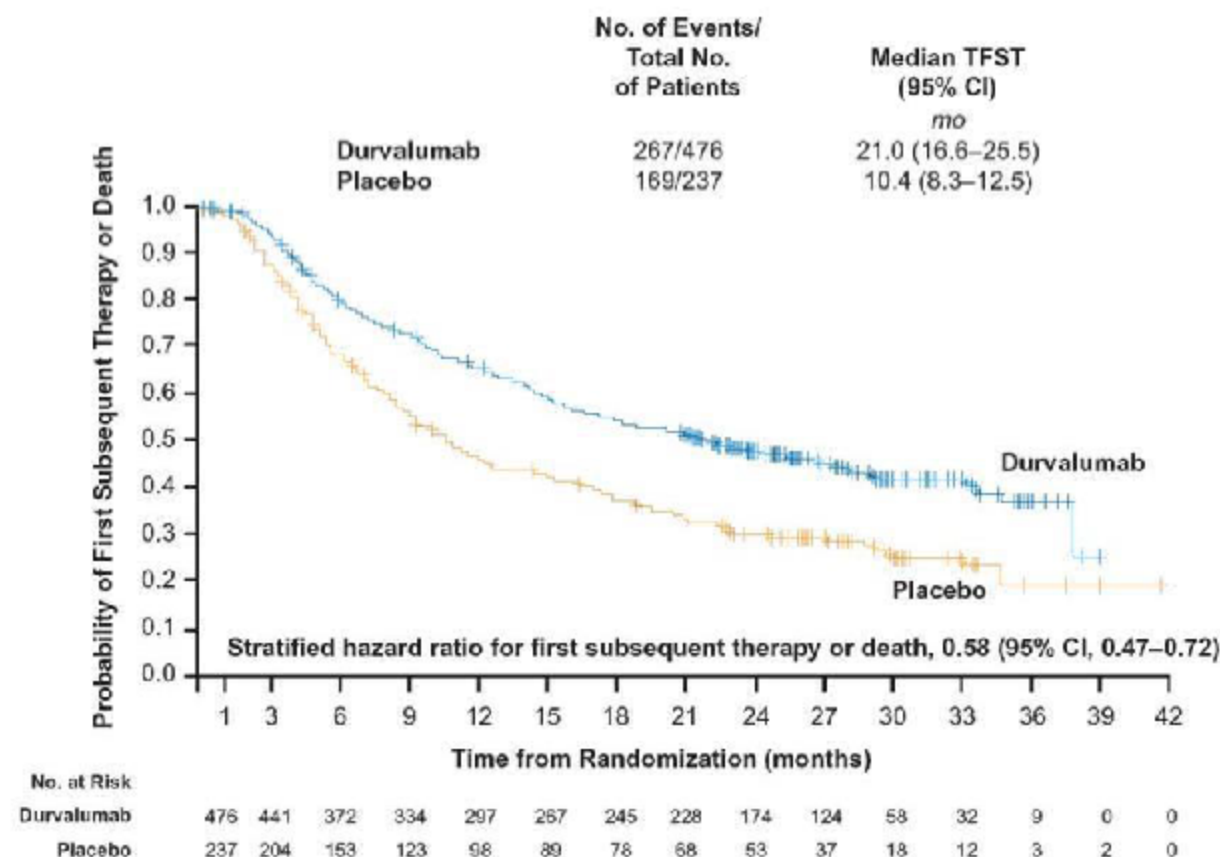
5.1.6.1.1 Antonia 2018 (PACIFIC)

W publikacji Antonia 2018 (badanie PACIFIC) wykazano, iż stosowanie durwalumabu związane było z istotnie statystycznie dłuższym czasem do wystąpienia pierwszego dalszego leczenia lub zgonu w porównaniu z placebo. Uzyskano następujące wyniki: mediana TFST: 21,0 miesiąca [95%CI: 16,6; 25,5] vs 10,4 miesiąca [95%CI: 8,3; 12,5], HR=0,58 [95%CI: 0,47; 0,72], [REDACTED].

Tab. 53. Analiza skuteczności w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Czas do pierwszego dalszego leczenia lub zgonu (TFST).

Punkt końcowy	Ni/Nk	DUR, mies., mediana [95% CI]	PLA, mies., mediana [95% CI]	HR [95% CI]	p
TFST	476/237	21,0 (16,6; 25,5)	10,4 (8,3; 12,5)	0,58 (0,47; 0,72)	[REDACTED]

Ryc 46. Analiza skuteczności w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Mediana czasu do pierwszego dalszego leczenia lub zgonu (TFST) - wykres Kaplana Meiera.



Źródło: Antonia 2018.

5.1.6.1.2 Antonia 2017 (PACIFIC)

Zgodnie z wynikami pierwszej analizy okresowej (odpowiadającej dacie odcięcia w publikacji Antonia 2017) badania PACIFIC wykazano, iż [REDACTED]

[REDACTED]

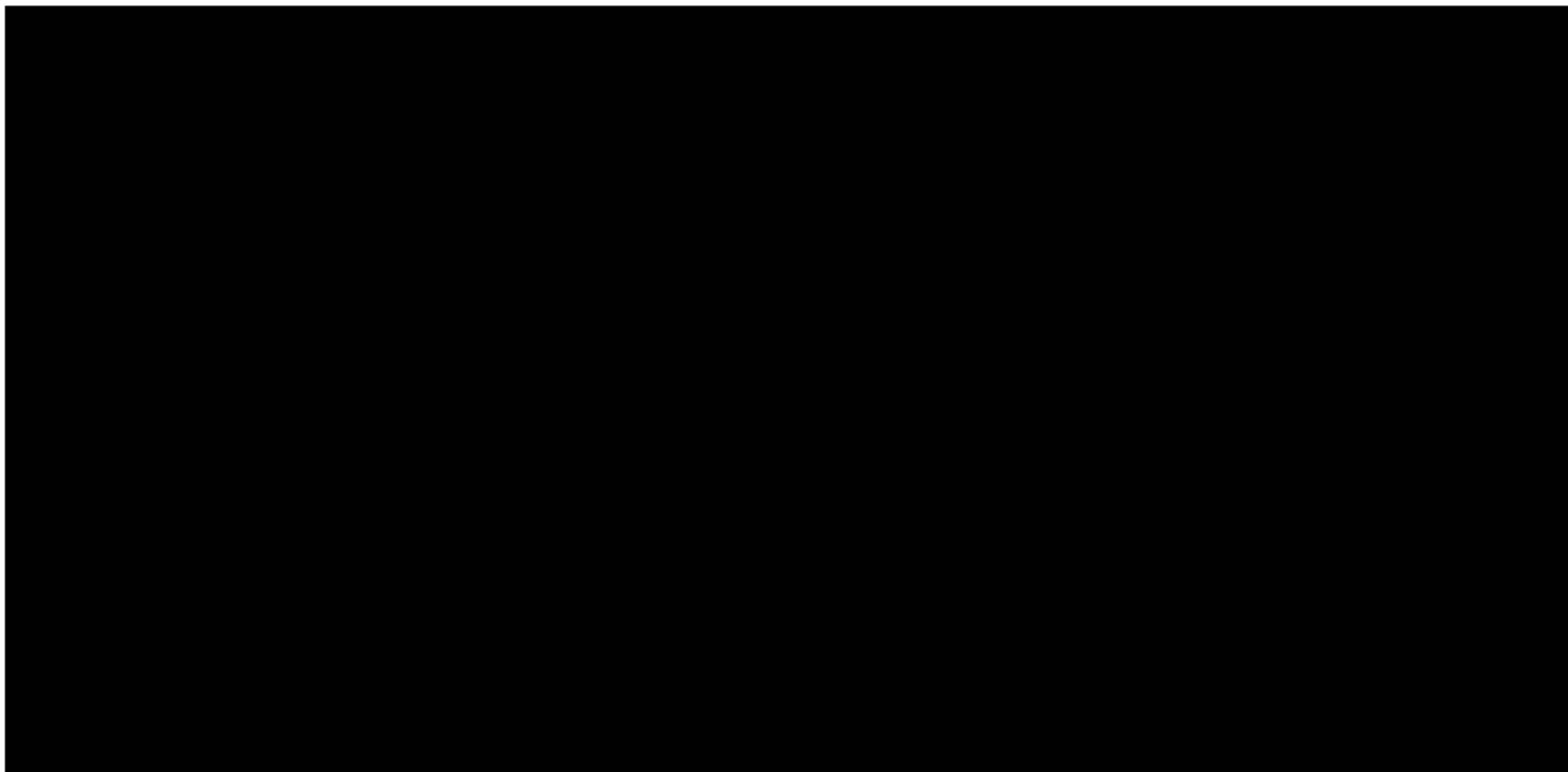
[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 54. Analiza skuteczności w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Czas do pierwszego dalszego leczenia lub zgonu (TFST).

Punkt końcowy	Ni/Nk	DUR, mies., mediana [95% CI]	PLA, mies., me diana [95% CI]	HR [95% CI]	p
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ryc 47. Analiza skuteczności w Antonio 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Mediana czasu do pierwszego dalszego leczenia lub zgonu (TFST) - wykres Kaplana Meiera.



[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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

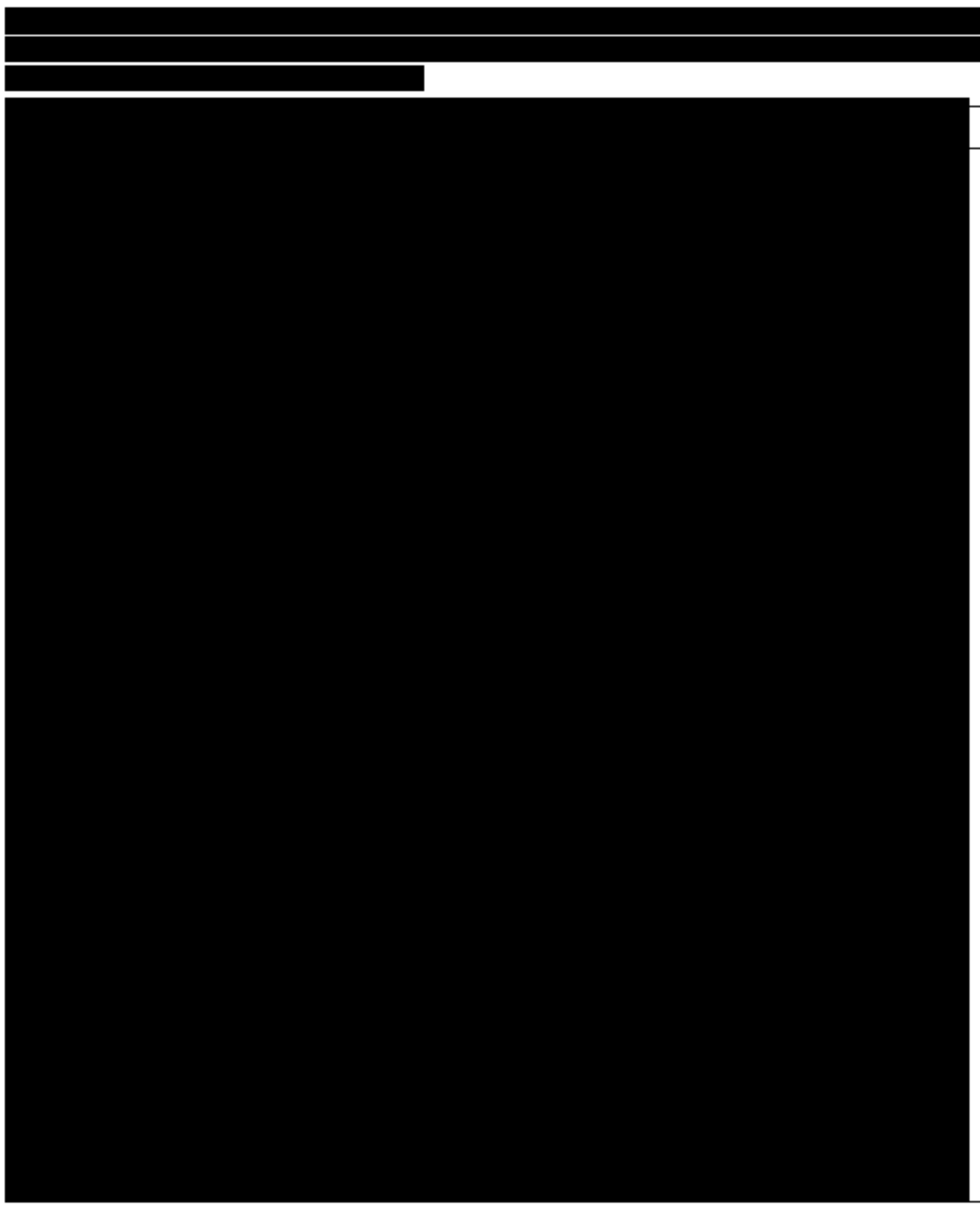
Imię i nazwisko	Wiek	Płeć	Wzrost	Waga	Waga ciała	Wzrost	Waga
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]



[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

Imię i nazwisko	Grupa	Wiek	Sex	Stadium	Przebieg choroby	Wynik badania	Uwagi
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6 Analiza bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego bezpośrednio porównującego durwalumab z placebo (publikacje Antonia 2018 i Antonia 2017 z badania PACIFIC odpowiednio z drugiej i pierwszej analizy okresowej).

W analizie bezpieczeństwa oceniano następujące punkty końcowe:

- Zdarzenia niepożądane (ZN) łącznie niezależnie od stopnia,
- Zdarzenia niepożądane łącznie stopnia 3-4,
- Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem niezależnie od stopnia,
- Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4,
- Ciężkie zdarzenia niepożądane,
- Zdarzenia niepożądane powodujące zgon,
- Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,
- Zdarzenia niepożądane zależne od układu odpornościowego,
- Poszczególne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia,
- Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4.

Bezpieczeństwo w badaniu oceniano w populacji chorych, którzy otrzymywali leczenie.

Mediana okresu obserwacji chorych w publikacjach Antonia 2018 i Antonia 2017 (badanie PACIFIC) wynosiła odpowiednio 25,2 i 14,5 mies.

6.1 Durwalumab vs placebo

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla porównania bezpośredniego durwalumabu z placebo na podstawie publikacji Antonia 2018 i Antonia 2017 z badania PACIFIC przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 57. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu PACIFIC (Antonia 2018, Antonia 2017 i CSR) – zdarzenia niepożądane łącznie, n (%): DUR vs PLA.

Zdarzenia niepożądane, n (%)	Durwalumab (N=475)	Placebo (N=234)
Antonia 2018 (PACIFIC)		
Zdarzenia niepożądane łącznie	460 (96,8)	222 (94,9)
Zdarzenia niepożądane łącznie stopnia 3-4	145 (30,5)	61 (26,1)
██	████████	████████
██	████████	████████
Ciężkie zdarzenia niepożądane	138 (29,1)	54 (23,1)

Zdarzenia niepożądane, n (%)	Durwalumab (N=475)	Placebo (N=234)
Zdarzenia niepożądane powodujące zgon	21 (4,4)	15 (6,4)
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia	73 (15,4)	23 (9,8)
Antonia 2017 (PACIFIC)		
Zdarzenia niepożądane łącznie	460 (96,8)	222 (94,9)
Zdarzenia niepożądane łącznie stopnia 3-4	142 (29,9)	61 (26,1)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	322 (67,8)	125 (53,4)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4	56 (11,8)	10 (4,3)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	136 (28,6)	53 (22,6)
Zdarzenia niepożądane powodujące zgon	21 (4,4)	13 (5,6)
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia	73 (15,4)	23 (9,8)
Zdarzenia niepożądane zależne od układu odpornościowego	115 (24,2)	19 (8,1)

* CSR

Tab. 58. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu PACIFIC (Antonia 2018, Antonia 2017 i CSR) – poszczególne zdarzenia niepożądane: DUR vs PLA.

Zdarzenia niepożądane	Durwalumab (N=475)		Placebo (N=234)	
	Niezależnie od stopnia, n (%)*	Stopień 3-4, n (%)	Niezależnie od stopnia, n (%)*	Stopień 3-4, n (%)
Antonia 2018 (PACIFIC)				
Kaszel	167 (35,2)	2 (0,4)	59 (25,2)	1 (0,4)
Radiologiczne zapalenie płuc	96 (20,2)	7 (1,5)	37 (15,8)	1 (0,4)
Zmęczenie	114 (24,0)	1 (0,2)	48 (20,5)	3 (1,3)
Duszność	106 (22,3)	7 (1,5)	56 (23,9)	6 (2,6)
Biegunka	88 (18,5)	3 (0,6)	46 (19,7)	3 (1,3)
Gorączka	72 (15,2)	1 (0,2)	22 (9,4)	0

Zdarzenia niepożądane	Durwalumab (N=475)		Placebo (N=234)	
	Niezależnie od stopnia, n (%)*	Stopień 3-4, n (%)	Niezależnie od stopnia, n (%)*	Stopień 3-4, n (%)
Zmniejszony apetyt	68 (14,3)	1 (0,2)	30 (12,8)	2 (0,9)
Nudności	68 (14,3)	0	31 (13,2)	0
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym	63 (13,3)	21 (4,4)	18 (7,7)	9 (3,8)
Ogólne zapalenie płuc	60 (12,6)	9 (1,9)	18 (7,7)	4 (1,7)
Ból stawów	59 (12,4)	0	26 (11,1)	0
Świąd	59 (12,4)	0	12 (5,1)	0
Wysypka	58 (12,2)	1 (0,2)	18 (7,7)	0
Zakażenia górnych dróg oddechowych	59 (12,4)	1 (0,2)	24 (10,3)	0
Zaparcia	56 (11,8)	1 (0,2)	20 (8,5)	0
Niedoczynność tarczycy	55 (11,6)	1 (0,2)	4 (1,7)	0
Ból głowy	52 (10,9)	1 (0,2)	21 (9,0)	2 (0,9)
Astenia	51 (10,7)	3 (0,6)	31 (13,2)	1 (0,4)
Ból pleców	50 (10,5)	1 (0,2)	27 (11,5)	1 (0,4)
Bóle mięśniowo-szkieletowe	39 (8,2)	3 (0,6)	24 (10,3)	1 (0,4)
Niedokrwistość	36 (7,6)	14 (2,9)	26 (11,1)	8 (3,4)
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Antonia 2017 (PACIFIC)				
Kaszel	168 (35,4)	2 (0,4)	59 (25,2)	1 (0,4)
Ogólne zapalenie płuc lub radiologiczne zapalenie płuc	161 (33,9)	16 (3,4)	58 (24,8)	6 (2,6)
Zmęczenie	113 (23,8)	1 (0,2)	48 (20,5)	3 (1,3)
Duszność	106 (22,3)	7 (1,5)	56 (23,9)	6 (2,6)
Biegunka	87 (18,3)	3 (0,6)	44 (18,8)	3 (1,3)

Zdarzenia niepożądane	Durwalumab (N=475)		Placebo (N=234)	
	Niezależnie od stopnia, n (%)*	Stopień 3-4, n (%)	Niezależnie od stopnia, n (%)*	Stopień 3-4, n (%)
Gorączka	70 (14,7)	1 (0,2)	21 (9,0)	0
Zmniejszony apetyt	68 (14,3)	1 (0,2)	30 (12,8)	2 (0,9)
Nudności	66 (13,9)	0	31 (13,2)	0
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym	62 (13,1)	21 (4,4)	18 (7,7)	9 (3,8)
Ból stawów	59 (12,4)	0	26 (11,1)	0
Świąd	58 (12,2)	0	11 (4,7)	0
Wysypka	58 (12,2)	1 (0,2)	17 (7,3)	0
Zakażenia górnych dróg oddechowych	58 (12,2)	1 (0,2)	23 (9,8)	0
Zaparcia	56 (11,8)	1 (0,2)	20 (8,5)	0
Niedoczynność tarczycy	55 (11,6)	1 (0,2)	4 (1,7)	0
Ból głowy	52 (10,9)	1 (0,2)	21 (9,0)	2 (0,9)
Astenia	51 (10,7)	3 (0,6)	31 (13,2)	1 (0,4)
Ból pleców	50 (10,5)	1 (0,2)	27 (11,5)	1 (0,4)
Bóle mięśniowo-szkieletowe	39 (8,2)	3 (0,6)	24 (10,3)	1 (0,4)
Niedokrwistość	36 (7,6)	14 (2,9)	25 (10,7)	8 (3,4)
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

* Zdarzenie niepożądane, które zostały zgłoszone u co najmniej 10% pacjentów w obu grupach. Zdarzenia niepożądane stopnia 5 wg publikacji Antonia 2017 odnotowano u 21 pacjentów (4,4%), którzy otrzymywali durwalumab. Były to zdarzenia związane z zapaleniem płuc (0,8%), zatrzymaniem akcji serca (0,4%) oraz taki zdarzeniami niepożądanymi jak m.in: 1 każdy (0,2%) - bakteryjne zapalenie płuc, pneumokokowe zapalenie płuc, posocznica, wstrząs septyczny, kardiomiopatia, niewydolność krążeniowo-płucna, zawał mięśnia sercowego, rozwarstwienie aorty, duszność, rozedma płuc, krwioplucie, niewydolność oddechowa, niewydolność prawej komory. Zdarzenie niepożądane stopnia 5 odnotowano u 13 pacjentów (5,6%), którzy otrzymywali placebo (3 każdy (1,3%) z zapaleniem płuc (*pneumonitis*) i zapaleniem płuc (*pneumonia*) i po 1 (0,4%) z następującymi: zapalenie płuc, paciorkowiec, infekcja wirusem zachodniego Nilu, zatrzymanie akcji serca, eozynofilowe zapalenie mięśnia sercowego, krwioplucie, zatory jelitowe, popromienne zapalenie płuc i nieznaną przyczyną); † Ocenione przez badaczy, a następnie poddane rewizji i orzeczeniu przez sponsora badania. Ponadto, zapalenie płuc (*pneumonitis*) jest terminem zgrupowanym, obejmującym ostre śródmiąższowe zapalenie płuc, chorobę śródmiąższową płuc, zapalenie płuc i zwłóknienie płuc; ^ wg CSR.

Profil bezpieczeństwa durwalumabu w analizowanej populacji był zgodny z profilem innych immunoterapii i znanym profilem bezpieczeństwa jako monoterapia u pacjentów z bardziej zaawansowaną chorobą (NDRP stopnia IIIB lub IV). Choć częstości występowania niektórych zdarzeń niepożądanych, takich jak ogólne zapalenie płuc lub radiologiczne zapalenie płuc, w badaniu PACIFIC były zwiększone zarówno w grupie durwalumabu, jak i placebo, oczekiwano tego u chorych po radykalnej chemioradioterapii. Ponadto ogólne zapalenie płuc lub radiologiczne zapalenie płuc u pacjentów, którzy otrzymali durwalumab było w większości niskiego stopnia a częstości występowania klinicznie istotnych zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub 4 były porównywalne między grupami (3,4% w grupie durwalumabu i 2,6% w grupie placebo) i niższe niż w innych badaniach dla tej samej jednostki chorobowej (Antonia 2017).

6.1.1 Zdarzenia niepożądane łącznie

6.1.1.1 Zdarzenia niepożądane łącznie niezależnie od stopnia

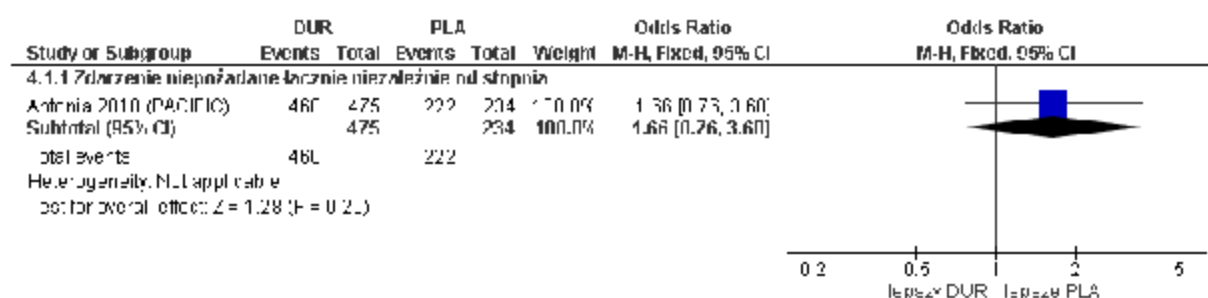
6.1.1.1.1 Antonia 2018 (PACIFIC)

W publikacji Antonia 2018 (badanie PACIFIC) częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie niezależnie od stopnia była porównywalna w grupach durwalumabu i placebo.

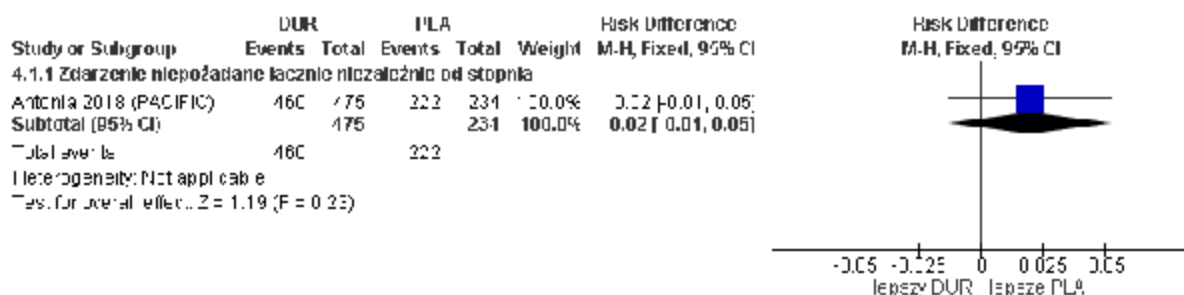
Tab. 59. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Zdarzenia niepożądane łącznie niezależnie od stopnia.

Punkt końcowy	ni/(%)/ nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	P	RD [95%CI]	P	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane łącznie niezależnie od stopnia	460 (96,8)/ 222 (94,9)	475/234	1,66 [0,76; 3,60]	ns	0,02 [-0,01; 0,05]	ns	na

Ryc 3. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Zdarzenia niepożądane łącznie niezależnie od stopnia (OR).



Ryc 4. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Zdarzenia niepożądane łącznie niezależnie od stopnia (RD).



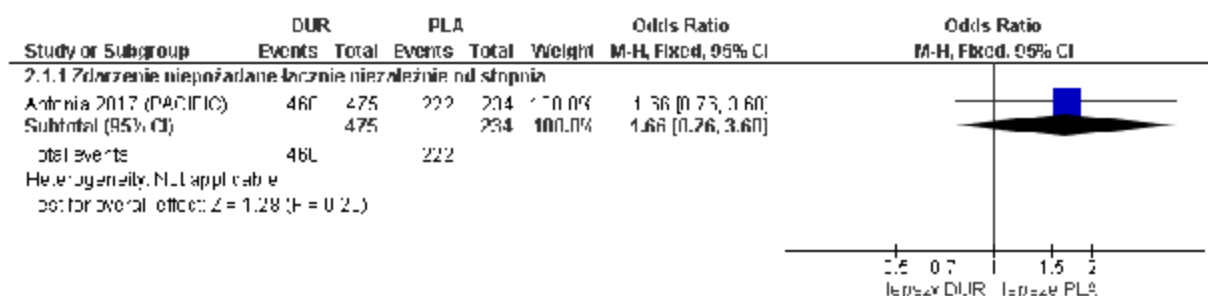
6.1.1.1.2 Antonia 2017 (PACIFIC)

W publikacji Antonia 2017 (badanie PACIFIC) częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie niezależnie od stopnia była porównywalna w grupach durwalumabu i placebo.

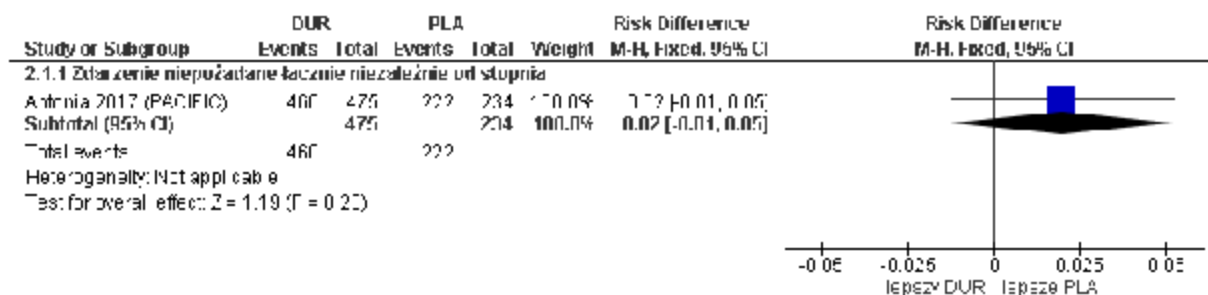
Tab. 60. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Zdarzenia niepożądane łącznie niezależnie od stopnia.

Punkt końcowy	ni/(%)/nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	P	RD [95%CI]	P	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane łącznie niezależnie od stopnia	460 (96,8)/222 (94,9)	475/234	1,66 [0,76; 3,60]	ns	0,02 [-0,01; 0,05]	ns	na

Ryc 5. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Zdarzenia niepożądane łącznie niezależnie od stopnia (OR).



Ryc 6. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Zdarzenia niepożądane łącznie niezależnie od stopnia (RD).



6.1.1.2 Zdarzenia niepożądane łącznie stopnia 3-4

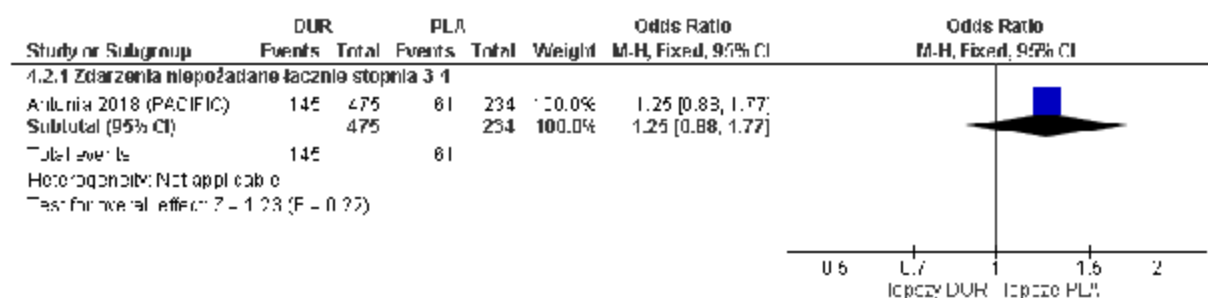
6.1.1.2.1 Antonia 2018 (PACIFIC)

W publikacji Antonia 2018 (badanie PACIFIC) częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie stopnia 3-4 była porównywalna w grupach durwalumabu i placebo.

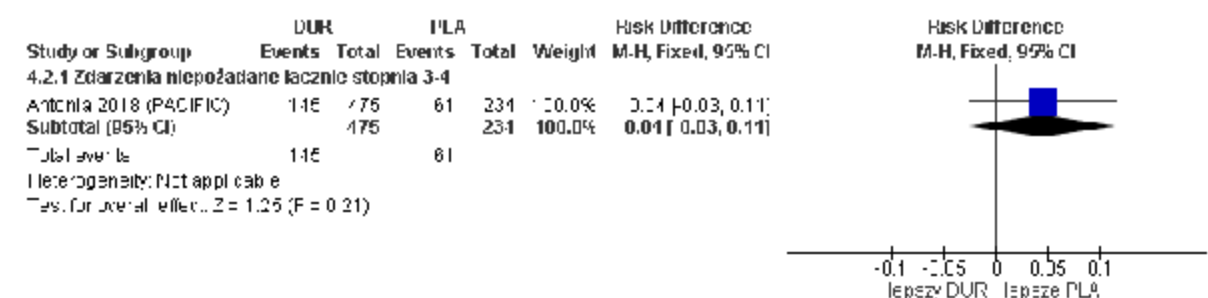
Tab. 61. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Zdarzenia niepożądane łącznie stopnia 3-4.

Punkt końcowy	ni/(%)/ nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	P	RD [95%CI]	P	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane łącznie stopnia 3-4	145 (30,5)/ 61 (26,1)	475/234	1,25 [0,88; 1,77]	ns	0,04 [-0,03; 0,11]	ns	na

Ryc 7. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Zdarzenia niepożądane łącznie stopnia 3-4 (OR).



Ryc 8. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Zdarzenia niepożądane łącznie stopnia 3-4 (RD).



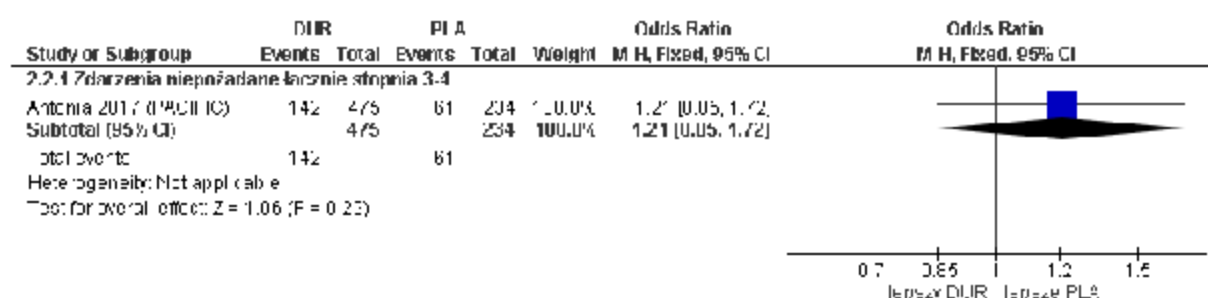
6.1.1.2.2 Antonia 2017 (PACIFIC)

W publikacji Antonia 2017 (badanie PACIFIC) częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie stopnia 3-4 była porównywalna w grupach durwalumabu i placebo.

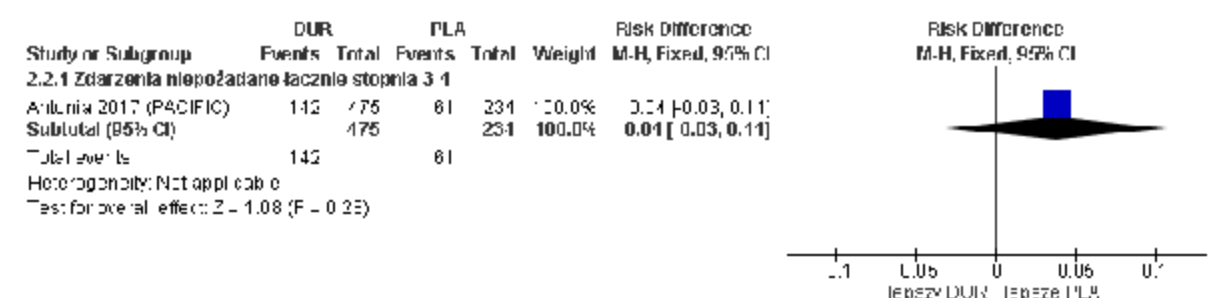
Tab. 62. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Zdarzenia niepożądane łącznie stopnia 3-4.

Punkt końcowy	ni/(%)/ nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	P	RD [95%CI]	P	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane łącznie stopnia 3-4	142 (29,9)/ 61 (26,1)	475/234	1,21 [0,85; 1,72]	ns	0,04 [-0,03; 0,11]	ns	na

Ryc 9. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Zdarzenia niepożądane łącznie stopnia 3-4 (OR).



Ryc 10. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Zdarzenia niepożądane łącznie stopnia 3-4 (RD).



6.1.2 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

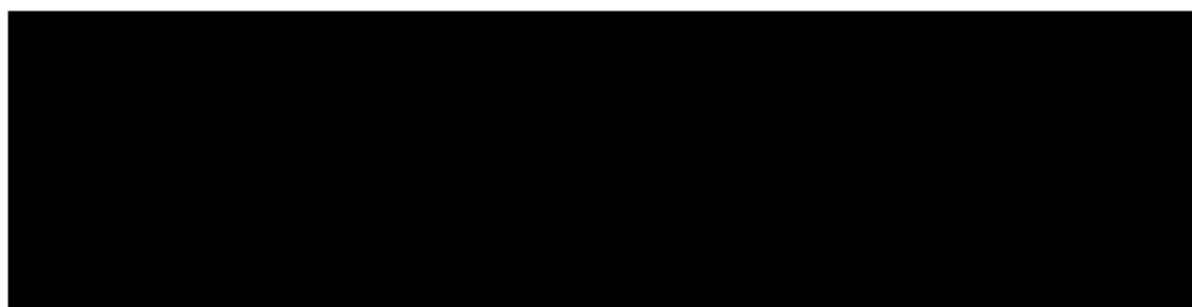
6.1.2.1 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem niezależnie od stopnia

6.1.2.1.1 Antonia 2018 (PACIFIC)

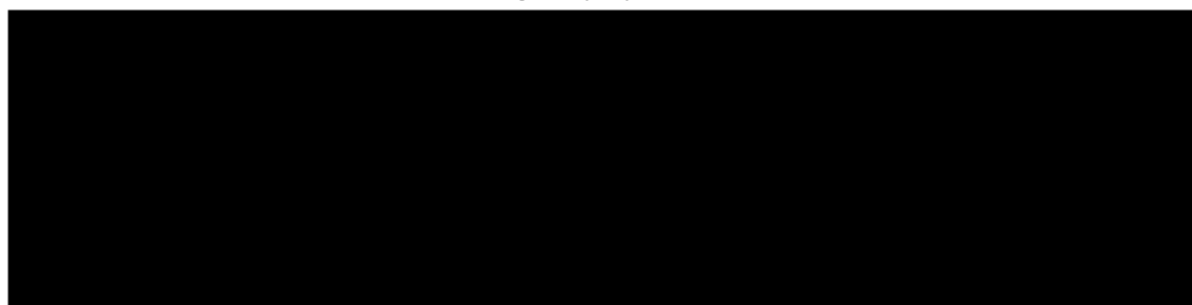
Tab. 63. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem niezależnie od stopnia.

Punkt końcowy	ni/(%)/nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]

Ryc 11. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem niezależnie od stopnia (OR).



Ryc 12. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem niezależnie od stopnia (RD).



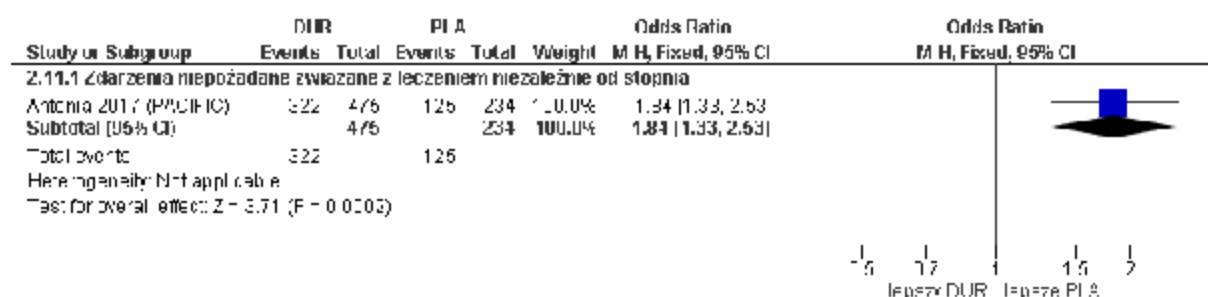
6.1.2.1.2 Antonia 2017 (PACIFIC)

W publikacji Antonia 2017 (badanie PACIFIC) istotnie statystycznie częściej w grupie durwalumabu występowały zdarzenia niepożądane związane z leczeniem niezależnie od stopnia w porównaniu z placebo (67,8% vs 53,4%). Uzyskano następujące wyniki: OR=1,84 [95%CI: 1,33; 2,53], p=0,0002; RD=0,14 [95%CI: 0,07; 0,22]; p=0,0002; NNH_{14,5 mies.}=6 [95%CI: 4; 14].

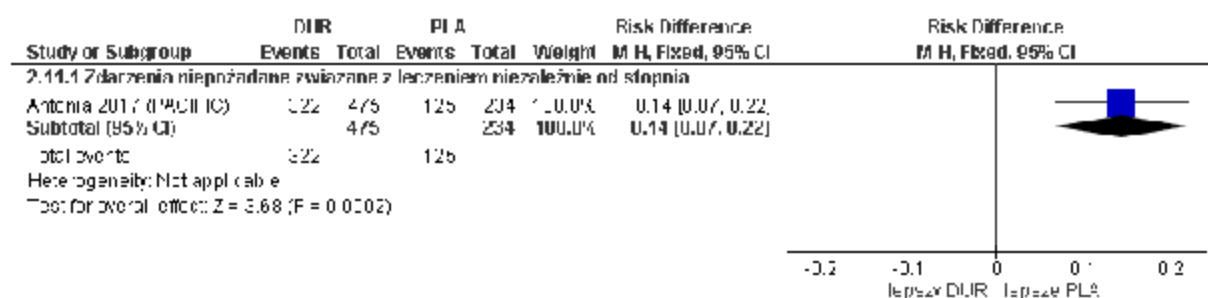
Tab. 64. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem niezależnie od stopnia.

Punkt końcowy	ni/(%)/nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	P	RD [95%CI]	P	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem niezależnie od stopnia	322 (67,8)/125 (53,4)	475/234	1,84 [1,33; 2,53]	p=0,0002	0,14 [0,07; 0,22]	p=0,0002	6 [4; 14]

Ryc 13. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem niezależnie od stopnia (OR).



Ryc 14. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem niezależnie od stopnia (RD).



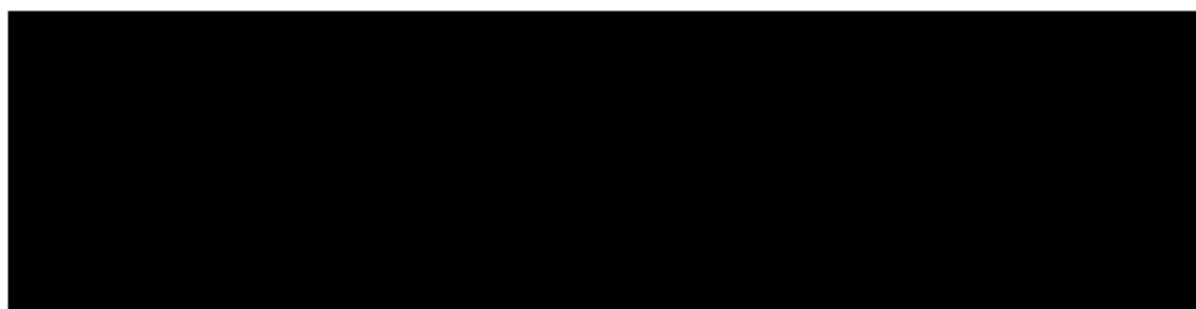
6.1.2.2 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4

6.1.2.2.1 Antonia 2018 (PACIFIC)

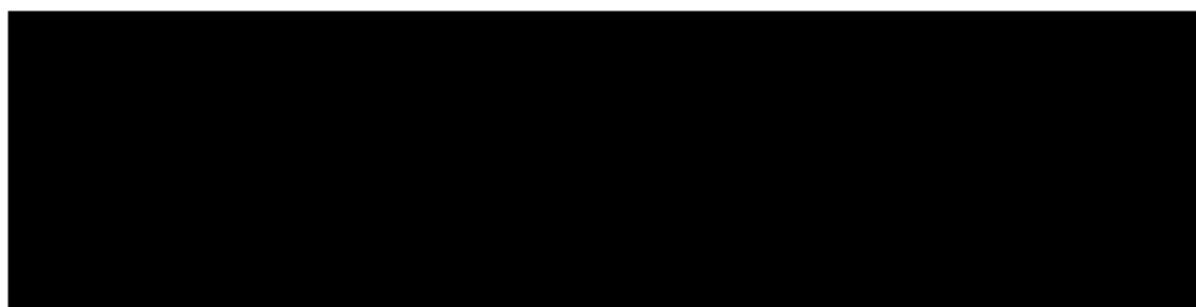
Tab. 65. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4.

Punkt końcowy	ni/(%)/nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	P	RD [95%CI]	P	NNH [95%CI]

Ryc 15. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4 (OR).



Ryc 16. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4 (RD).



6.1.2.2.2 Antonia 2017 (PACIFIC)

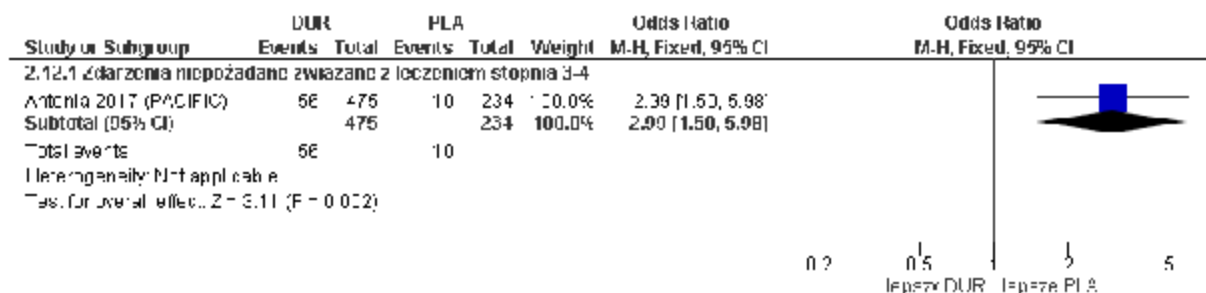
W publikacji Antonia 2017 (badanie PACIFIC) istotnie statystycznie częściej w grupie durwalumabu występowały zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4 w porównaniu z placebo (11,8% vs 4,3%). Uzyskano następujące wyniki: OR=2,99 [95%CI: 1,50; 5,98], p=0,002; RD=0,07 [95%CI: 0,03; 0,11]; p=0,0002; NNH_{4,5 mies.}=13 [95%CI: 8; 30].

Tab. 66. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4.

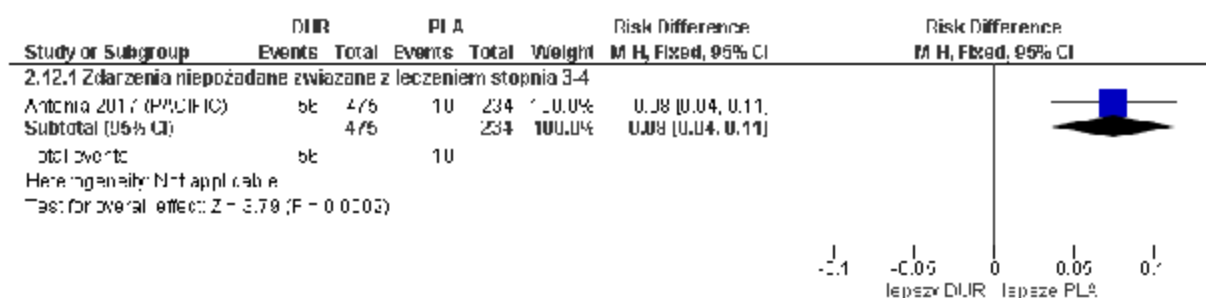
Punkt końcowy	ni/(%)/nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	P	RD [95%CI]	P	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane związane	56 (11,8)/	475/234	2,99 [1,50; 5,98]	p=0,003	0,07 [0,03; 0,11]	p=0,0002	13 [8; 30]

Punkt końcowy	ni/(%)/nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	P	RD [95%CI]	P	NNH [95%CI]
z leczeniem stopnia 3-4	10 (4,3)						

Ryc 17. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4 (OR).



Ryc 18. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4 (RD).



6.1.3 Ciężkie zdarzenia niepożądane

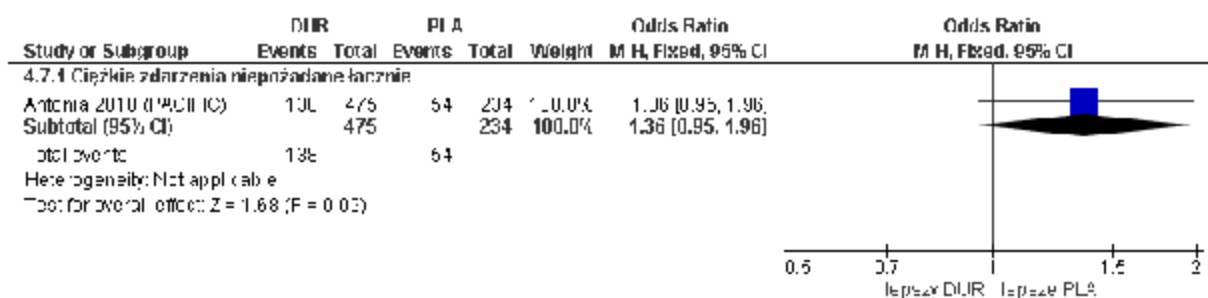
6.1.3.1 Antonia 2018 (PACIFIC)

W publikacji Antonia 2018 (badanie PACIFIC) częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była porównywalna w grupach durwalumabu i placebo.

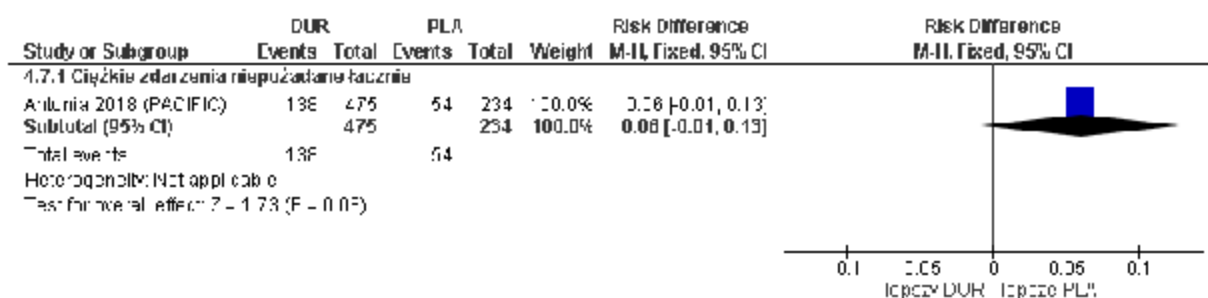
Tab. 67. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane.

Punkt końcowy	ni/(%)/nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Ciężkie zdarzenia niepożądane	138 (29,1)/54 (23,1)	475/234	1,36 [0,95; 1,96]	ns	0,06 [-0,01; 0,13]	ns	na

Ryc 19. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane (OR).



Ryc 20. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane (RD).



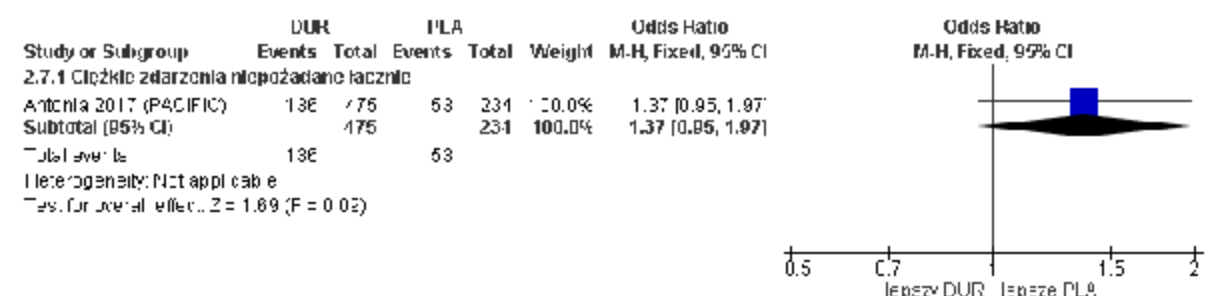
6.1.3.1.2 Antonia 2017 (PACIFIC)

W publikacji Antonia 2017 (badanie PACIFIC) częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była porównywalna w grupach durwalumabu i placebo.

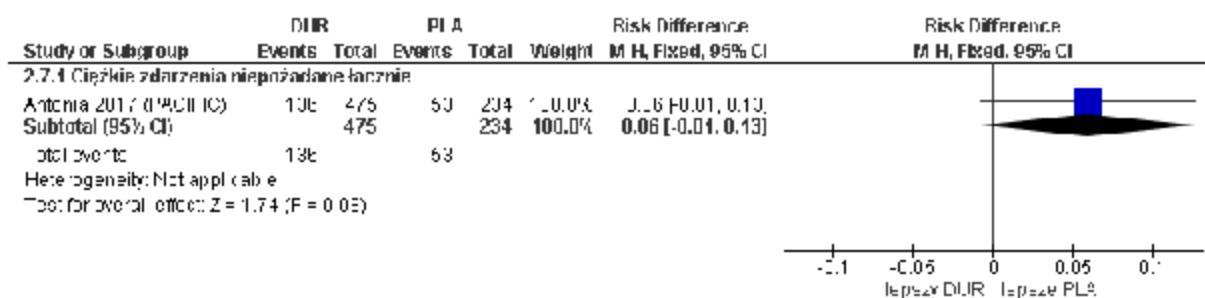
Tab. 68. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane.

Punkt końcowy	ni/(%)/ nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Ciężkie zdarzenia niepożądane	136 (28,6)/ 53 (22,6)	475/234	1,37 [0,95; 1,97]	ns	0,06 [-0,01; 0,13]	ns	na

Ryc 21. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane (OR).



Ryc 22. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane (RD).



6.1.4 Zdarzenia niepożądane powodujące zgon

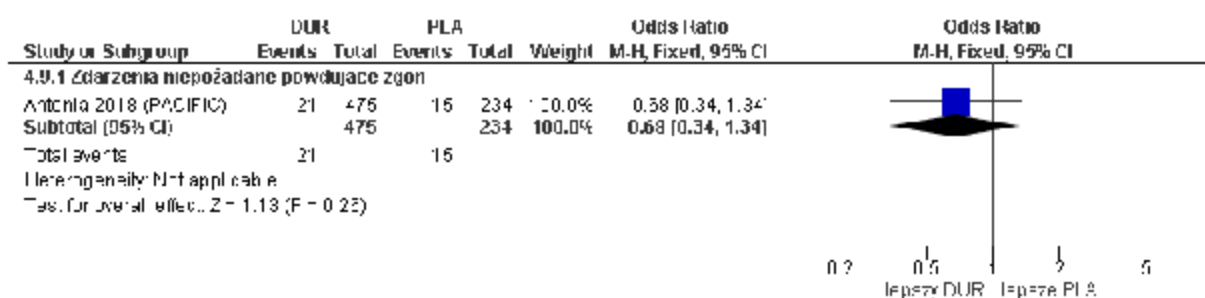
6.1.4.1.1 Antonia 2018 (PACIFIC)

W publikacji Antonia 2018 (badanie PACIFIC) częstość występowania zdarzeń niepożądanych powodujących zgon była porównywalna w grupach durwalumabu i placebo.

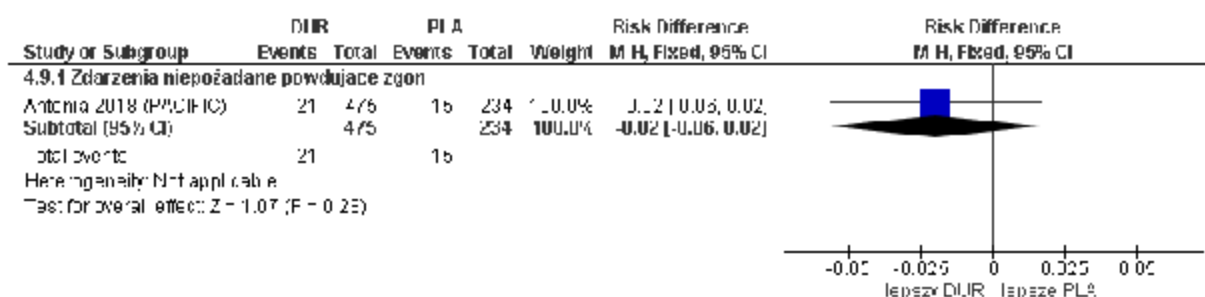
Tab. 69. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Zdarzenia niepożądane powodujące zgon.

Punkt końcowy	ni/(%)/ nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane powodujące zgon	21 (4,4)/ 15 (6,4)	475/234	0,68 [0,34; 1,34]	ns	-0,02 [-0,06; 0,02]	ns	na

Ryc 23. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Zdarzenia niepożądane powodujące zgon (OR).



Ryc 24. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Zdarzenia niepożądane powodujące zgon (RD).



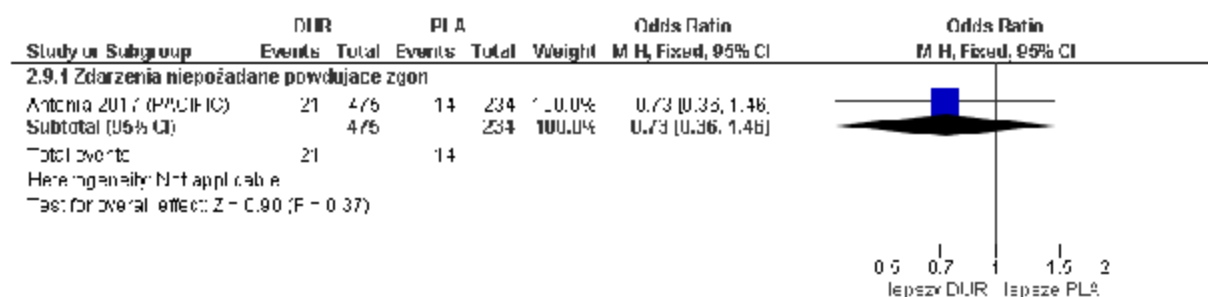
6.1.4.1.2 Antonia 2017 (PACIFIC)

W publikacji Antonia 2017 (badanie PACIFIC) częstość występowania zdarzeń niepożądanych powodujących zgon była porównywalna w grupach durwalumabu i placebo.

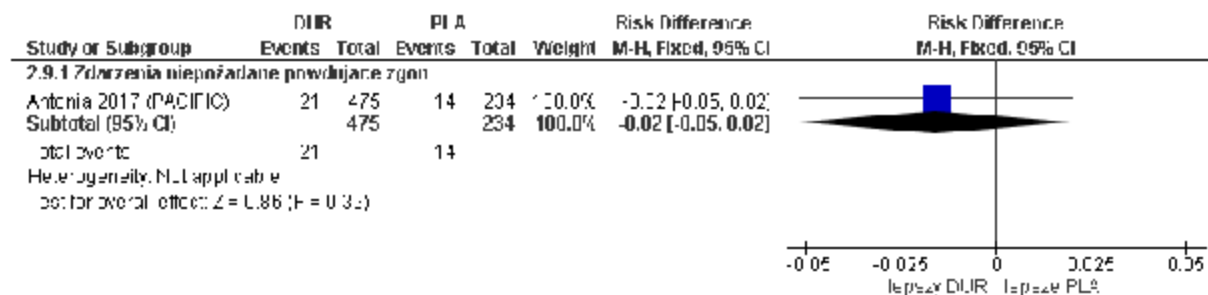
Tab. 70. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Zdarzenia niepożądane powodujące zgon.

Punkt końcowy	ni/(%) / nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane powodujące zgon	21 (4,4) / 13 (5,6)	475/234	0,73 [0,36; 1,46]	ns	-0,02 [-0,05; 0,02]	ns	na

Ryc 25. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Zdarzenia niepożądane powodujące zgon (OR).



Ryc 26. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Zdarzenia niepożądane powodujące zgon (RD).



6.1.5 Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia

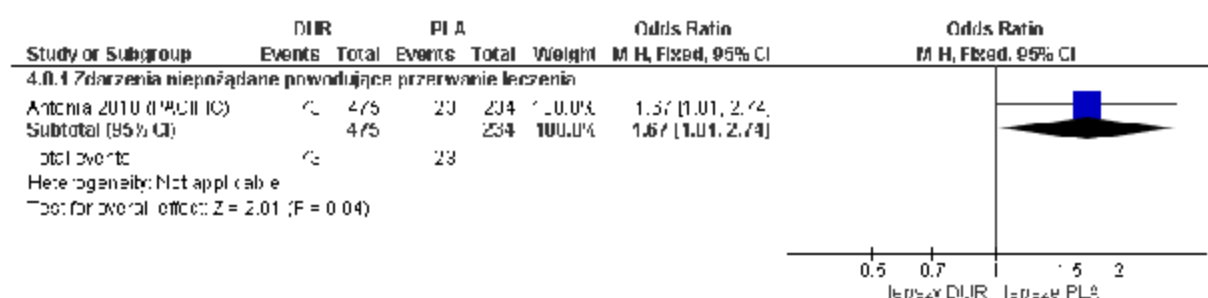
6.1.5.1.1 Antonia 2018 (PACIFIC)

W publikacji Antonia 2018 (badanie PACIFIC) istotnie statystycznie częściej w grupie durwalumabu występowały zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia w porównaniu z placebo (15,4% vs 9,8%). Uzyskano następujące wyniki: OR=1,67 [95%CI: 1,01; 2,74], p=0,04; RD=0,06 [95%CI: 0,01; 0,11]; p=0,03; NNH_{25,2 mies.} = 18 [95%CI: 9; 187].

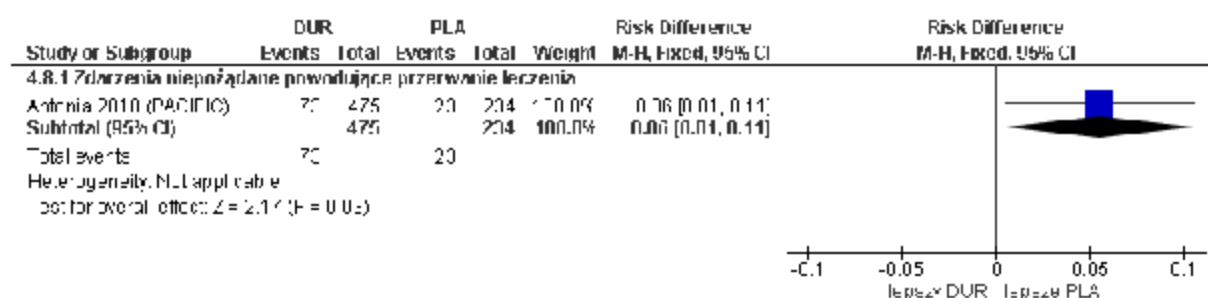
Tab. 71. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.

Punkt końcowy	ni/(%)/ nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	P	RD [95%CI]	P	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia	73 (15,4)/ 23 (9,8)	475/234	1,67 [1,01; 2,74]	p=0,04	0,06 [0,01; 0,11]	p=0,03	18 [9; 187]

Ryc 27. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (OR).



Ryc 28. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RD).



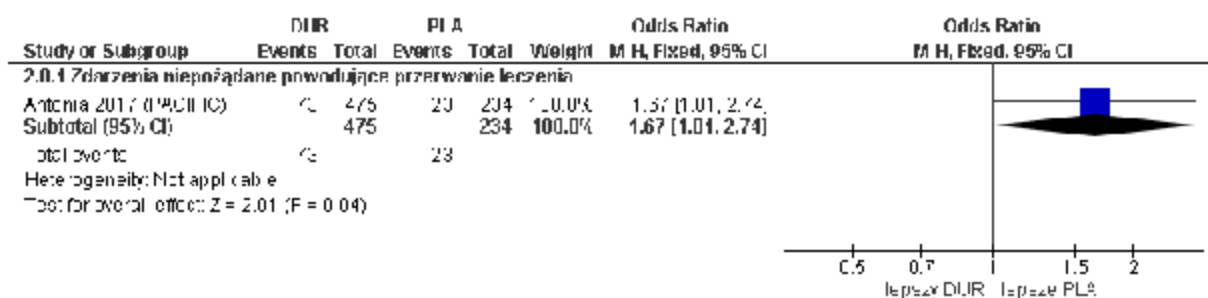
6.1.5.1.2 Antonia 2017 (PACIFIC)

W publikacji Antonia 2017 (badanie PACIFIC) istotnie statystycznie częściej w grupie durwalumabu występowały zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia w porównaniu z placebo (15,4% vs 9,8%). Uzyskano następujące wyniki: OR=1,67 [95%CI: 1,01; 2,74], p=0,04; RD=0,06 [95%CI: 0,01; 0,11]; p=0,03; NNH_{14,5 mies.}=18 [95%CI: 9; 187].

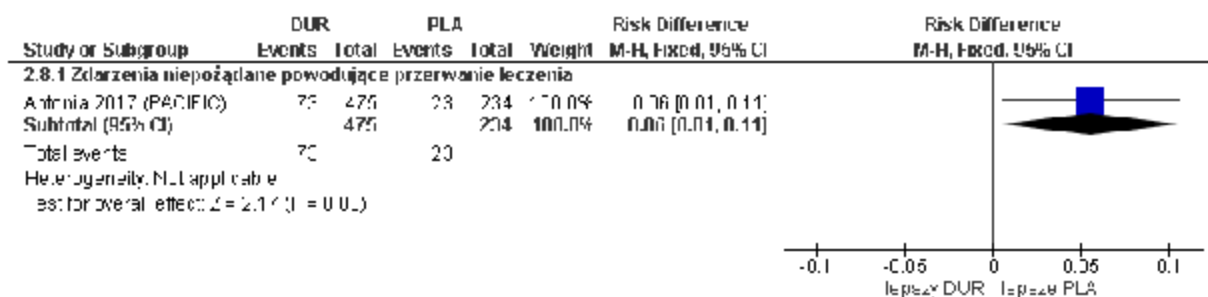
Tab. 72. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.

Punkt końcowy	ni/(%)/ nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	P	RD [95%CI]	P	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia	73 (15,4)/ 23 (9,8)	475/234	1,67 [1,01; 2,74]	p=0,04	0,06 [0,01; 0,11]	p=0,03	18 [9; 187]

Ryc 29. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (OR).



Ryc 30. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RD).



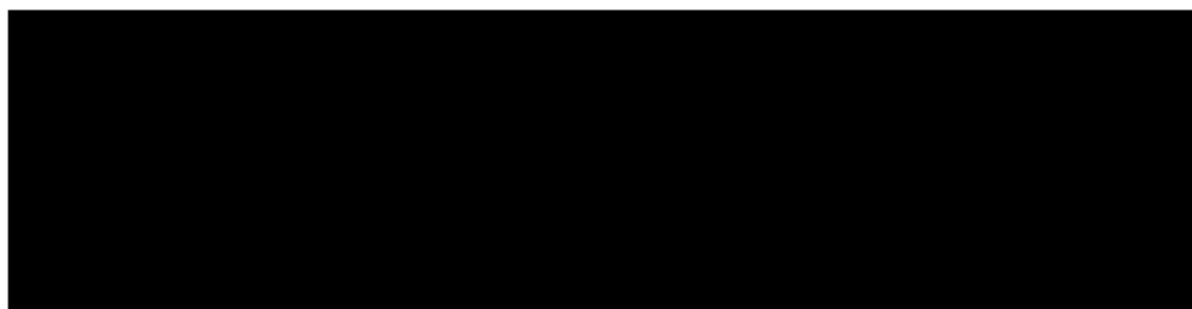
6.1.6 Zdarzenia niepożądane zależne od układu odpornościowego

6.1.6.1 Antonia 2018 (PACIFIC)

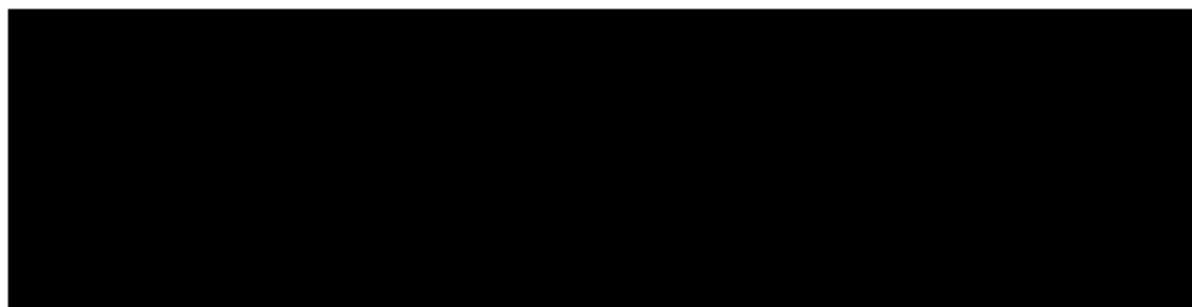
Tab. 73. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Zdarzenia niepożądane zależne od układu odpornościowego.

Punkt końcowy	ni/(%)/ nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]

Ryc 31. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Zdarzenia niepożądane zależne od układu odpornościowego (OR).



Ryc 32. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Zdarzenia niepożądane zależne od układu odpornościowego (RD).



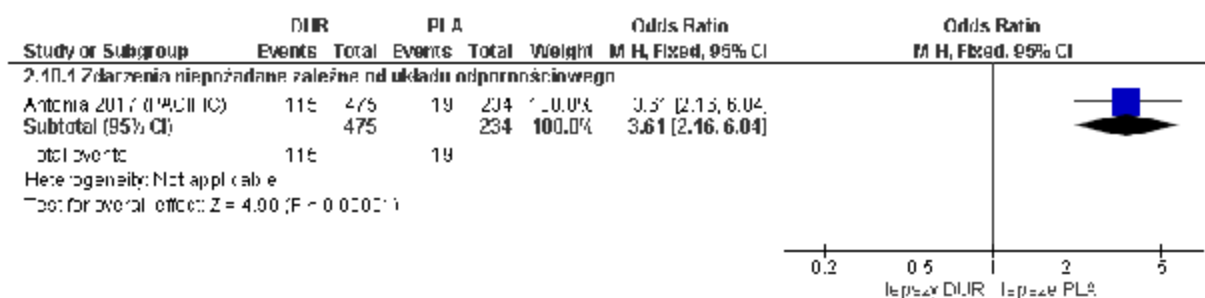
6.1.6.1.2 Antonia 2017 (PACIFIC)

W publikacji Antonia 2017 (badanie PACIFIC) istotnie statystycznie częściej w grupie durwalumabu występowały zdarzenia niepożądane zależne od układu odpornościowego w porównaniu z placebo (24,2% vs 8,1%). Uzyskano następujące wyniki: OR=3,61 [95%CI: 2,16; 6,04], $p < 0,00001$; RD=0,16 [95%CI: 0,11; 0,21]; $p < 0,00001$; NNH_{14,5} mies. =6 [95%CI: 4; 9].

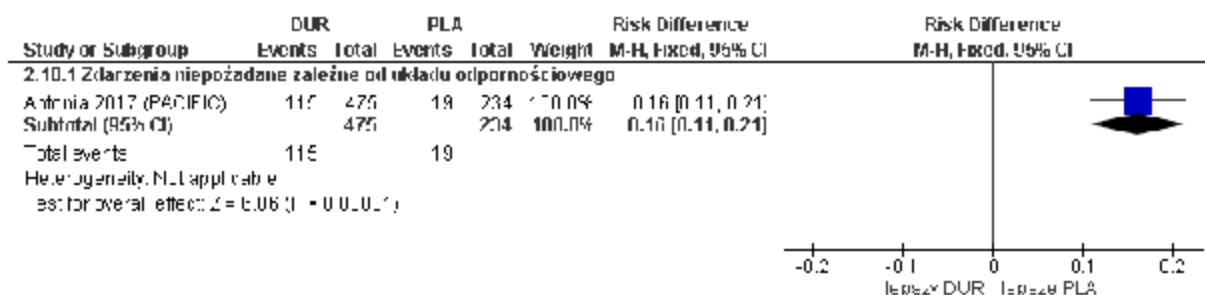
Tab. 74. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Zdarzenia niepożądane zależne od układu odpornościowego.

Punkt końcowy	ni/(%)/ nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane zależne od układu odpornościowego	116 (24,4)/ 19 (8,1)	475/234	3,61 [2,16; 6,04]	<0,00001	0,16 [0,11; 0,21]	<0,00001	6 [4; 9]

Ryc 33. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Zdarzenia niepożądane zależne od układu odpornościowego (OR).



Ryc 34. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Zdarzenia niepożądane zależne od układu odpornościowego (RD).



6.1.7 Poszczególne zdarzenia niepożądane

6.1.7.1 Poszczególne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia

6.1.7.1.1 Antonia 2018 (PACIFIC)

W publikacji Antonia 2018 (badanie PACIFIC) częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych niezależnie od stopnia była porównywalna w grupach durwalumabu i placebo za wyjątkiem takich działań niepożądanych jak:

- Kaszel - istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych w grupie placebo w porównaniu do durwalumabu (DUR 35,2% vs PLA 25,2%; OR=1,61 [95%CI: 1,13; 2,28], p=0,008, RD=0,10 [95%CI: 0,03; 0,17], p=0,006, NNH_{25,2 mies.} = 10 [95%CI: 5; 34];
- Gorączka - istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych w grupie placebo w porównaniu do durwalumabu (DUR 15,2% vs PLA 9,4%; OR=1,72 [95%CI: 1,04; 2,85], p=0,04, RD=0,06 [95%CI: 0,01; 0,11], p=0,02, NNH_{25,2 mies.} = 17 [95%CI: 9; 122];
- Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym - istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych w grupie placebo w porównaniu do durwalumabu (DUR 13,3% vs PLA 7,7%; OR=1,83 [95%CI: 1,06; 3,18], p=0,03, RD=0,06 [95%CI: 0,01; 0,10], p=0,02, NNH_{25,2 mies.} = 17 [95%CI: 9; 100];
- Ogólne zapalenie płuc - mniejszy odsetek chorych w grupie placebo w porównaniu do durwalumabu - wynik istotny statystycznie w odniesieniu do RD i na granicy istotności statystycznej w odniesieniu do OR (DUR 12,6% vs PLA 7,7%; OR=1,73 [95%CI: 0,9992;

3,01], $p=0,0503$, $RD=0,05$ [95%CI: 0,004; 0,09], $p=0,03$, $NNH_{25,2 \text{ mies.}} = 20$ [95%CI: 10; 248];

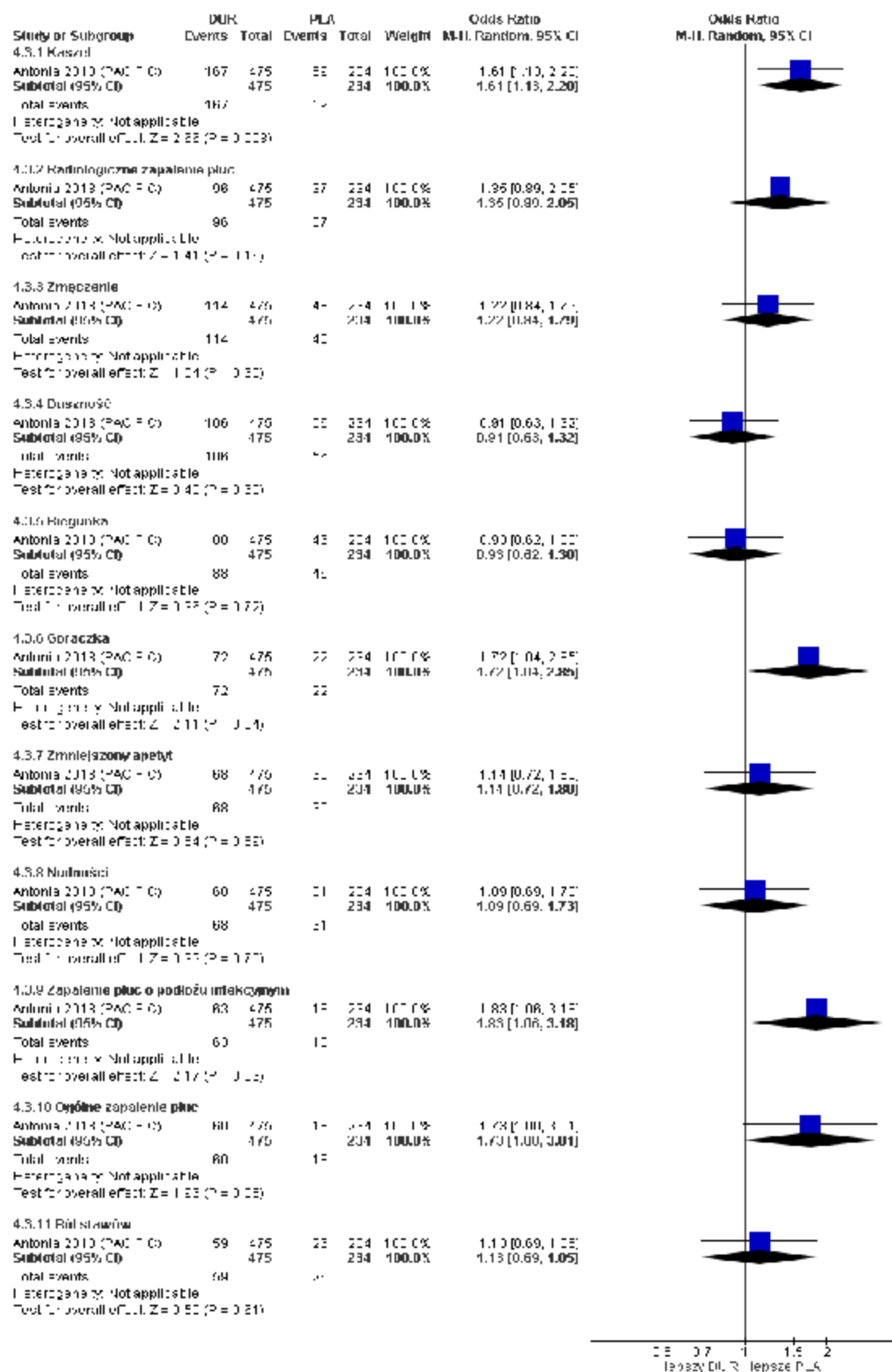
- Świąd - istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych w grupie placebo w porównaniu do durwalumabu (DUR 12,4% vs PLA 5,1%: $OR=2,62$ [95%CI: 1,38; 4,98], $p=0,003$, $RD=0,07$ [95%CI: 0,03; 0,11], $p=0,0005$, $NNH_{25,2 \text{ mies.}} = 13$ [95%CI: 8; 31];
- Wysypka - mniejszy odsetek chorych w grupie placebo w porównaniu do durwalumabu - wynik na granicy istotności statystycznej w przypadku RD (brak istotności statystycznej w przypadku OR; DUR 12,2% vs PLA 7,7%: $OR=1,67$ [95%CI: 0,96; 2,90], $p=0,07$, $RD=0,05$ [95%CI: 0,0001; 0,09], $p=0,049$, $NNH_{25,2 \text{ mies.}} = 22$ [95%CI: 11; 10296];
- Niedoczynność tarczycy - istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych w grupie placebo w porównaniu do durwalumabu (DUR 11,6% vs PLA 1,7%: $OR=7,53$ [95%CI: 2,69; 21,04], $p=0,0001$, $RD=0,10$ [95%CI: 0,07; 0,13], $p<0,0001$, $NNH_{25,2 \text{ mies.}} = 10$ [95%CI: 7; 15].

Tab. 75. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia.

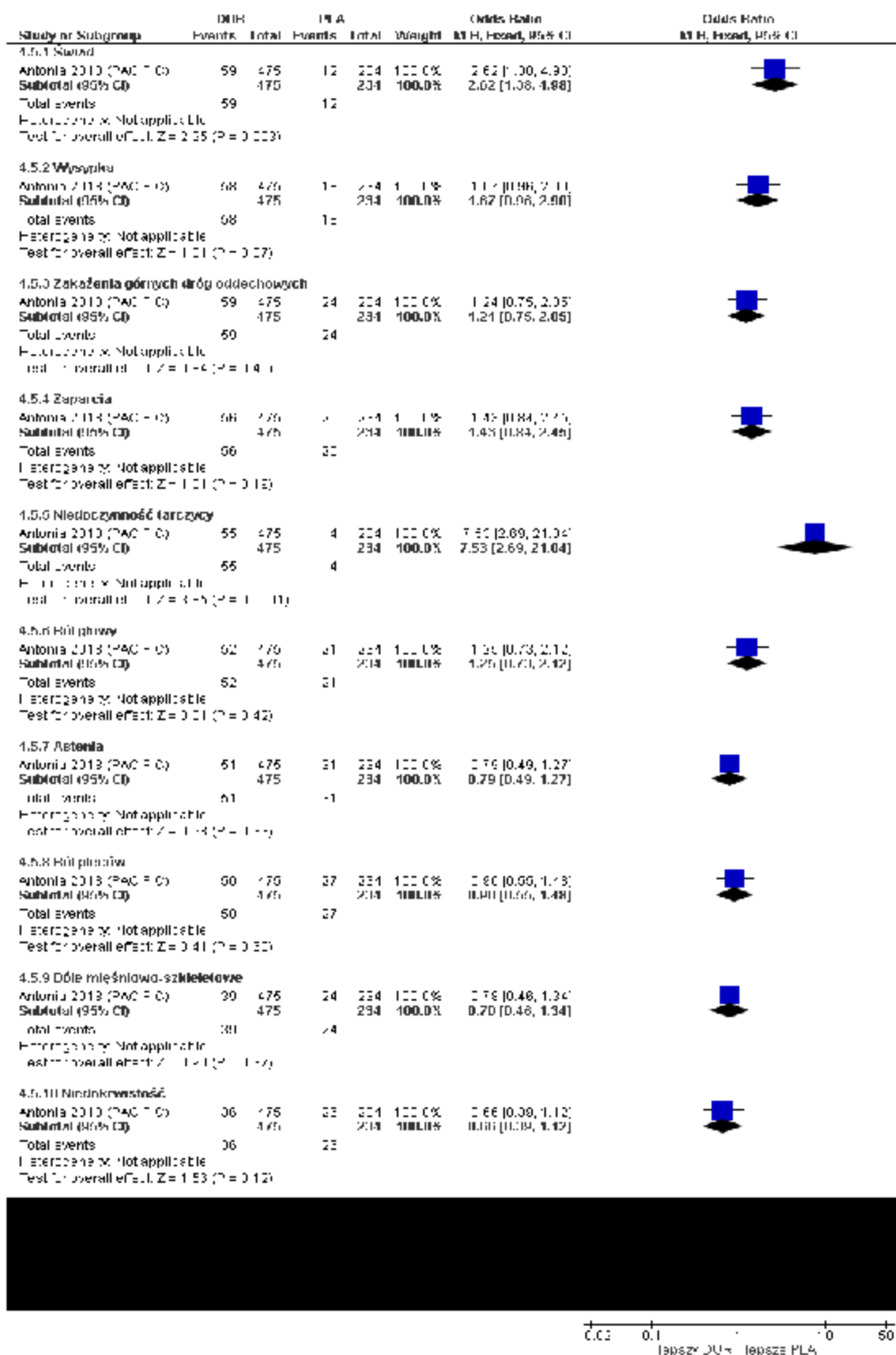
Punkt końcowy	ni/(%)/ nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	P	RD [95%CI]	P	NNH [95%CI]
Kaszel	167 (35,2)/ 59 (25,2)	475/234	1,61 [1,13; 2,28]	$p=0,008$	0,10 [0,03; 0,17]	$p=0,006$	10 [5;34]
Radiologiczne zapalenie płuc	96 (20,2)/ 37 (15,8)	475/234	1,35 [0,89; 2,05]	ns	0,04 [-0,02; 0,10]	ns	na
Zmęczenie	114 (24,0)/ 48 (20,5)	475/234	1,22 [0,84; 1,79]	ns	0,03 [-0,03; 0,10]	ns	na
Duszność	106 (22,3)/ 56 (23,9)	475/234	0,91 [0,63; 1,32]	ns	-0,02 [-0,08; 0,05]	ns	na
Biegunka	88 (18,5) / 46 (19,7)	475/234	0,93 [0,62; 1,38]	ns	-0,01 [-0,07; 0,05]	ns	na
Gorączka	72 (15,2)/ 22 (9,4)	475/234	1,72 [1,04; 2,85]	$p=0,04$	0,06 [0,01; 0,11]	$p=0,02$	17 [9;122]
Zmniejszony apetyt	68 (14,3)/ 30 (12,8)	475/234	1,14 [0,72; 1,80]	ns	0,01 [-0,04; 0,07]	ns	na
Nudności	68 (14,3)/ 31 (13,2)	475/234	1,09 [0,69; 1,73]	ns	0,01 [-0,04; 0,06]	ns	na

Punkt końcowy	ni/(%)/ nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	P	RD [95%CI]	P	NNH [95%CI]
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym	63 (13,3)/ 18 (7,7)	475/234	1,83 [1,06; 3,18]	p=0,03	0,06 [0,01; 0,10]	p=0,02	17 [9;100]
Ogólne zapalenie płuc	60 (12,6)/ 18 (7,7)	475/234	1,73 [0,9992; 3,01]	p=0,0503	0,05 [0,004; 0,09]	p=0,03	20 [10;248]
Ból stawów	59 (12,4)/ 26 (11,1)	475/234	1,13 [0,69; 1,85]	ns	0,01 [-0,04; 0,06]	ns	na
Świąd	59 (12,4)/ 12 (5,1)	475/234	2,62 [1,38; 4,98]	p=0,003	0,07 [0,03; 0,11]	p=0,0005	13 [8;31]
Wysypka	58 (12,2)/ 18 (7,7)	475/234	1,67 [0,96; 2,90]	p=0,07	0,05 [0,0001; 0,09]	p=0,049	22 [11; 10296]
Zakażenia górnych dróg oddechowych	59 (12,4)/ 24 (10,3)	475/234	1,24 [0,75; 2,05]	ns	0,02 [-0,03; 0,07]	ns	na
Zaparcia	56 (11,8)/ 20 (8,5)	475/234	1,43 [0,84; 2,45]	ns	0,03 [-0,01; 0,08]	ns	na
Nie doczynność tarczycy	55 (11,6)/ 4 (1,7)	475/234	7,53 [2,69; 21,04]	p=0,0001	0,10 [0,07; 0,13]	p<0,00001	10 [7;15]
Ból głowy	52 (10,9)/ 21 (9,0)	475/234	1,25 [0,73; 2,12]	ns	0,02 [-0,03; 0,07]	ns	na
Astenia	51 (10,7)/ 31 (13,2)	475/234	0,79 [0,49; 1,27]	ns	-0,03 [-0,08; 0,03]	ns	na
Ból pleców	50 (10,5)/ 27 (11,5)	475/234	0,90 [0,55; 1,48]	ns	-0,01 [-0,06; 0,04]	ns	na
Bóle mięśniowo-szkieletowe	39 (8,2)/ 24 (10,3)	475/234	0,78 [0,46; 1,34]	ns	-0,02 [-0,07; 0,03]	ns	na
Niedokrwistość	36 (7,6)/ 26 (11,1)	475/234	0,66 [0,39; 1,12]	ns	-0,04 [-0,08; 0,01]	ns	na

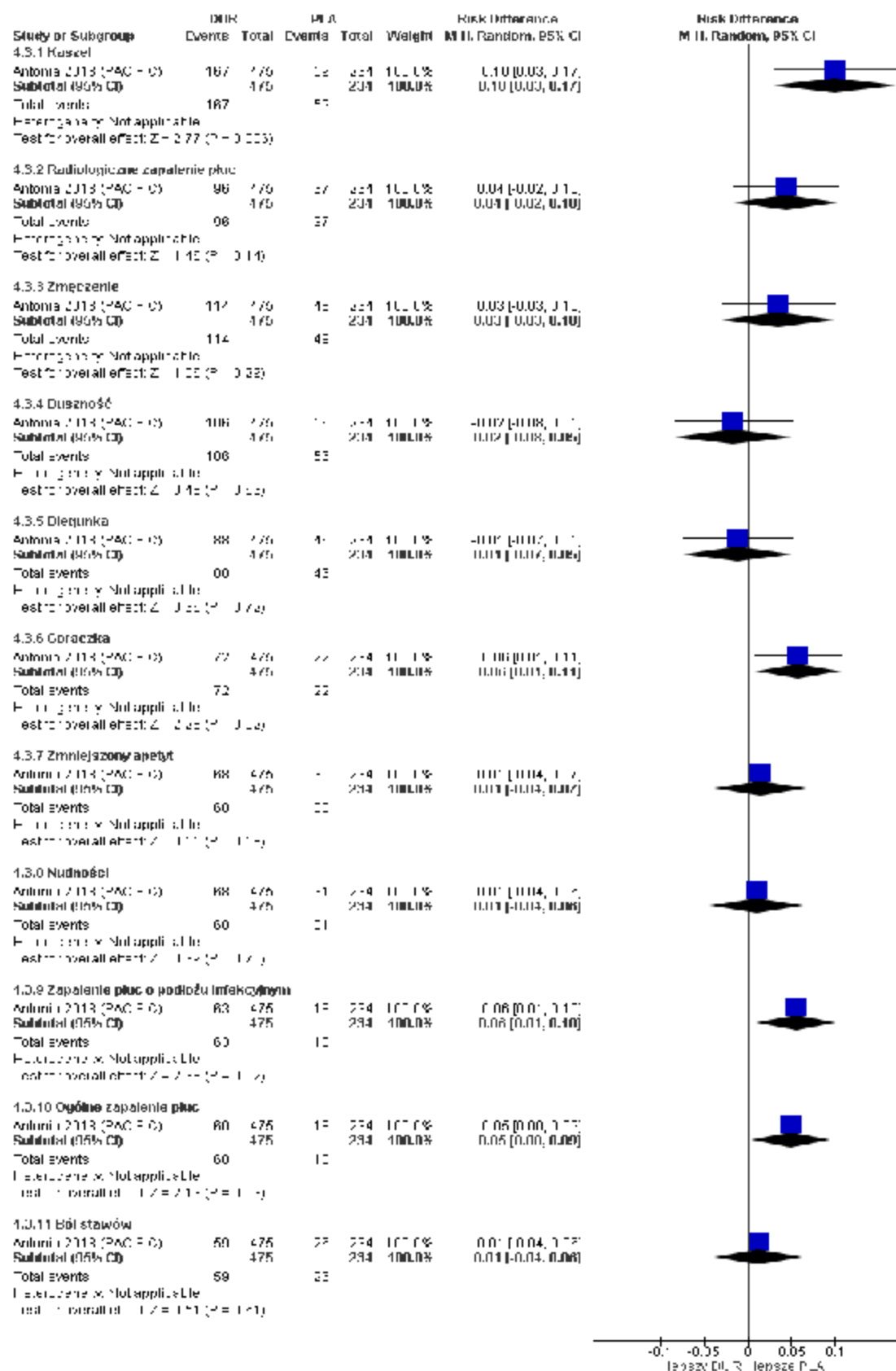
Ryc 35. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia - część 1 (OR).



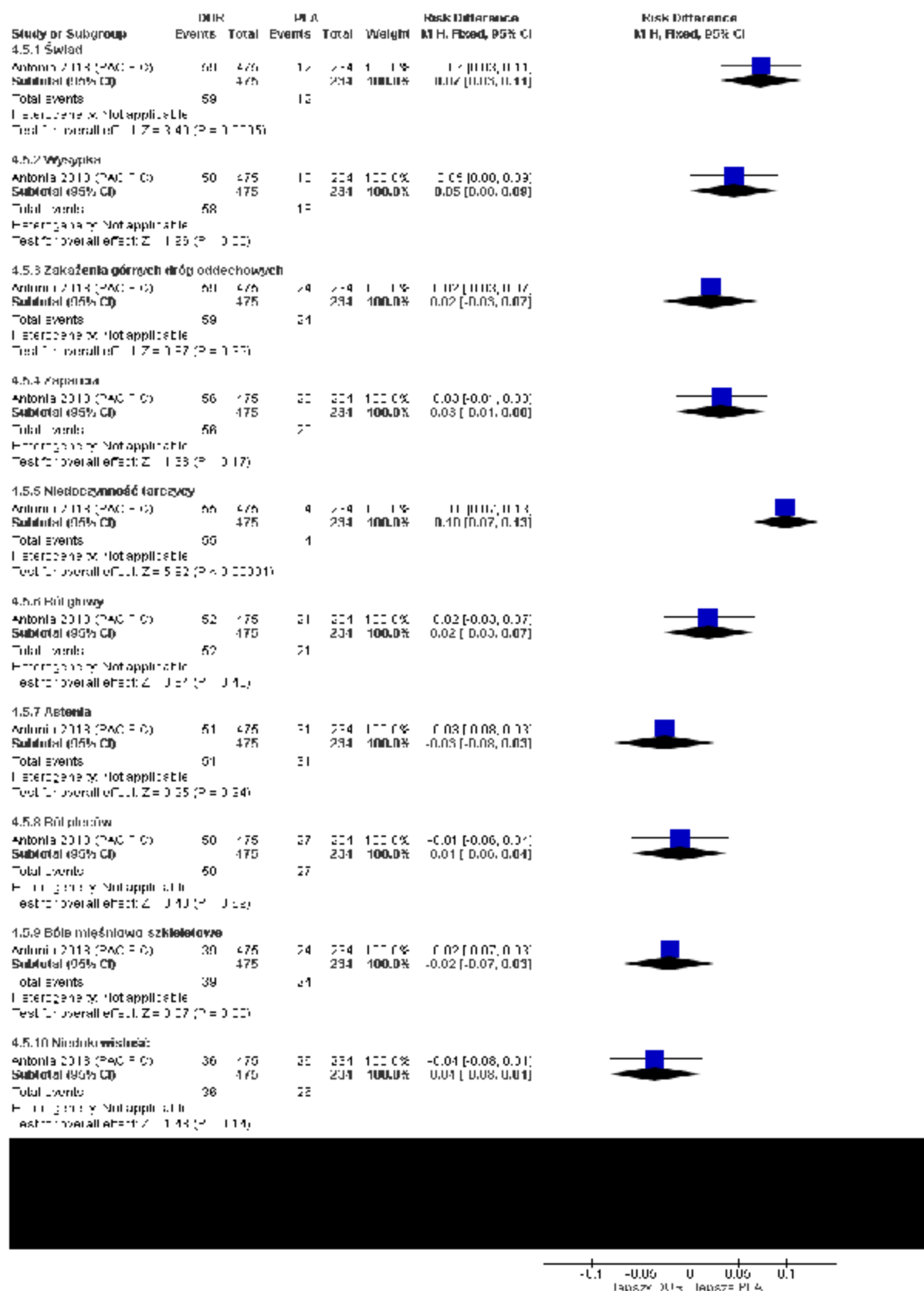
Ryc 36. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia - część 2 (OR).



Ryc 37. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia - część 1 (RD).



Ryc 38. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia - część 2 (RD).



6.1.7.1.2 Antonia 2017 (PACIFIC)

W publikacji Antonia 2017 (badanie PACIFIC) częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych niezależnie od stopnia była porównywalna w grupach durwalumabu i placebo za wyjątkiem takich działań niepożądanych jak:

- Kaszel - istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych w grupie placebo w porównaniu do durwalumabu (DUR 35,4% vs PLA 25,2%: OR=1,62 [95%CI: 1,14; 2,30], p=0,007, RD=0,10 [95%CI: 0,03; 0,17], p=0,005, NNH_{14,5 mies.} = 9 [95%CI: 5; 32];
- Ogólne zapalenie płuc lub radiologiczne zapalenie płuc - istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych w grupie placebo w porównaniu do durwalumabu (DUR 33,9% vs PLA 24,8%: OR=1,56 [95%CI: 1,09; 2,21], p=0,01, RD=0,09 [95%CI: 0,02; 0,16], p=0,01, NNH_{14,5 mies.} = 10 [95%CI: 6; 46];
- Gorączka - istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych w grupie placebo w porównaniu do durwalumabu (DUR 14,7% vs PLA 9,0%: OR=1,75 [95%CI: 1,05; 2,93], p=0,03, RD=0,06 [95%CI: 0,01; 0,11], p=0,02, NNH_{14,5 mies.} = 17 [95%CI: 9; 110];
- Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym - istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych w grupie placebo w porównaniu do durwalumabu (DUR 13,1% vs PLA 7,7%: OR=1,80 [95%CI: 1,04; 3,12], p=0,04, RD=0,05 [95%CI: 0,01; 0,10], p=0,02, NNH_{14,5 mies.} = 18 [95%CI: 10; 125];
- Świąd - istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych w grupie placebo w porównaniu do durwalumabu (DUR 12,2% vs PLA 4,7%: OR=2,82 [95%CI: 1,45; 5,48], p=0,002, RD=0,08 [95%CI: 0,04; 0,12], p=0,0002, NNH_{14,5 mies.} = 13 [95%CI: 8; 28];
- Wysypka - mniejszy odsetek chorych w grupie placebo w porównaniu do durwalumabu -- wynik istotny statystycznie w odniesieniu do RD i na granicy istotności statystycznej w odniesieniu do OR (DUR 12,2% vs PLA 7,3%: OR=1,78 [95%CI: 1,01; 3,12], p=0,046, RD=0,05 [95%CI: 0,01; 0,09], p=0,03, NNH_{14,5 mies.} = 20 [95%CI: 10; 198];
- Niedoczynność tarczycy - istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych w grupie placebo w porównaniu do durwalumabu (DUR 11,6% vs PLA 1,7%: OR=7,53 [95%CI: 2,69; 21,04], p=0,0001, RD=0,10 [95%CI: 0,07; 0,13], p<0,0001, NNH_{14,5 mies.} = 10 [95%CI: 7; 15].

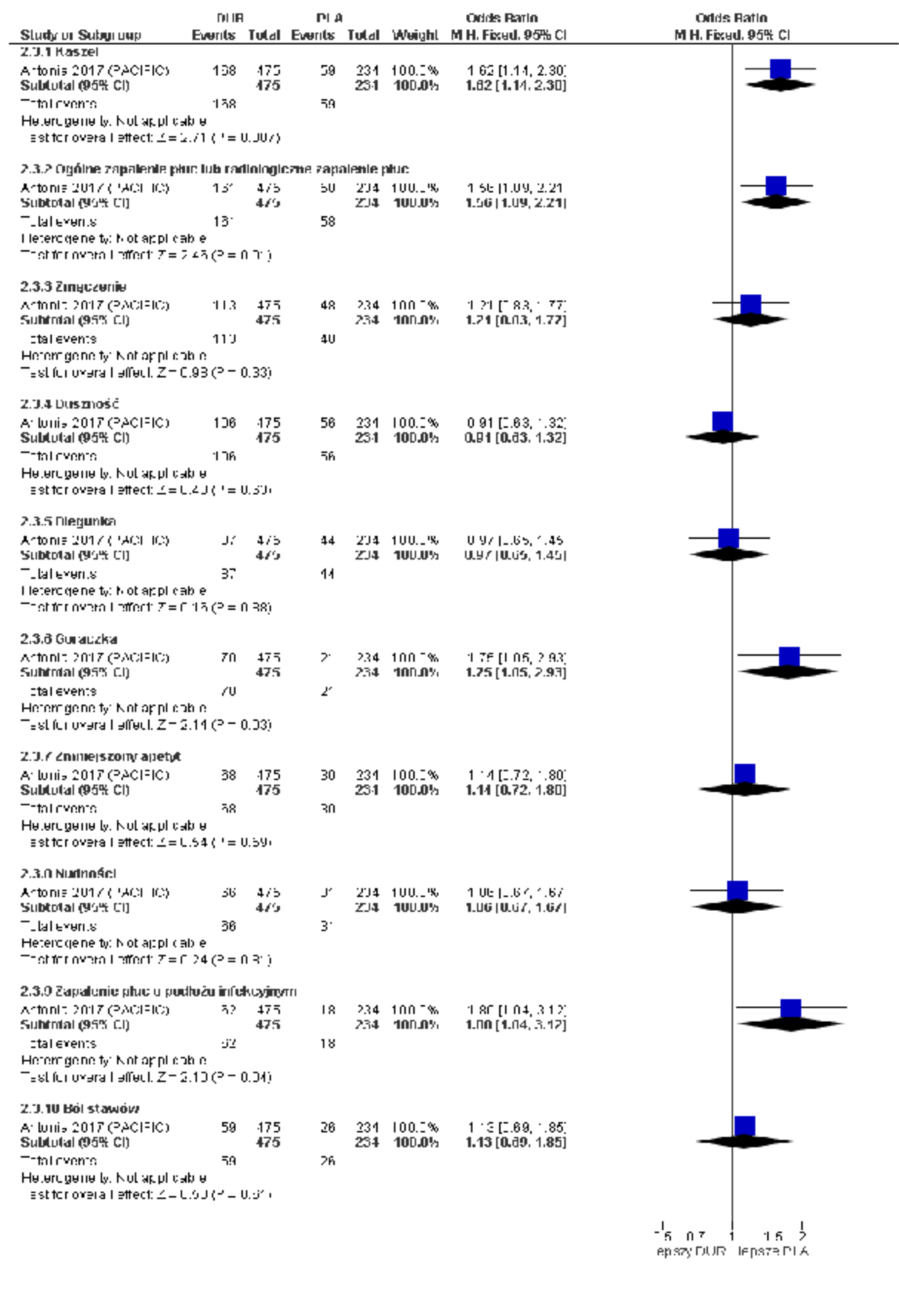
Tab. 76. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia.

Punkt końcowy	ni/(%)/ nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Kaszel	168 (35,4)/ 59 (25,2)	475/234	1,62 [1,14; 2,30]	p=0,007	0,10 [0,03; 0,17]	p=0,005	9 [5;32]
Ogólne zapalenie płuc lub	161 (33,9)/ 58 (24,8)	475/234	1,56 [1,09; 2,21]	p=0,01	0,09 [0,02; 0,16]	p=0,01	10 [6;46]

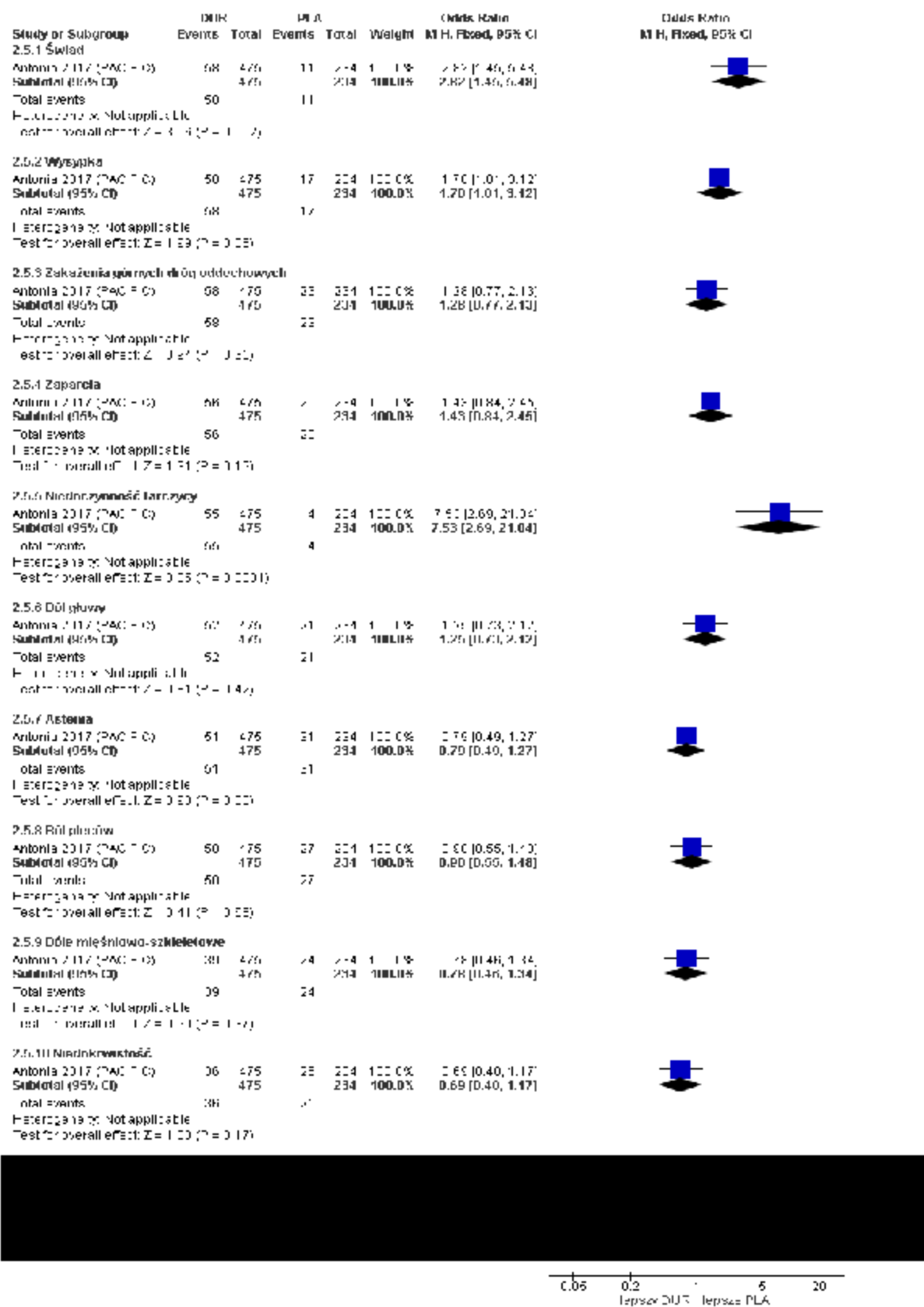
Punkt końcowy	ni/(%)/ nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	P	RD [95%CI]	P	NNH [95%CI]
radiologiczne zapalenie płuc							
Zmęczenie	113 (23,8)/ 48 (20,5)	475/234	1,21 [0,83; 1,77]	ns	0,03 [-0,03; 0,10]	ns	na
Duszność	106 (22,3)/ 56 (23,9)	475/234	0,91 [0,63; 1,32]	ns	-0,02 [-0,08; 0,05]	ns	na
Biegunka	87 (18,3)/ 44 (18,8)	475/234	0,97 [0,65; 1,45]	ns	-0,005 [-0,07; 0,06]	ns	na
Gorączka	70 (14,7)/ 21 (9,0)	475/234	1,75 [1,05; 2,93]	p=0,03	0,06 [0,01; 0,11]	p=0,02	17 [9;110]
Zmniejszony apetyt	68 (14,3)/ 30 (12,8)	475/234	1,14 [0,72; 1,80]	ns	0,01 [-0,04; 0,07]	ns	na
Nudności	66 (13,9)/ 31 (13,2)	475/234	1,06 [0,67; 1,67]	ns	0,01 [-0,05; 0,06]	ns	na
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym	62 (13,1)/ 18 (7,7)	475/234	1,80 [1,04; 3,12]	p=0,04	0,05 [0,01; 0,10]	p=0,02	18 [10;125]
Ból stawów	59 (12,4)/ 26 (11,1)	475/234	1,13 [0,69; 1,85]	ns	0,01 [-0,04; 0,06]	ns	na
Świąd	58 (12,2)/ 11 (4,7)	475/234	2,82 [1,45; 5,48]	p=0,002	0,08 [0,04; 0,12]	p=0,0002	13 [8;28]
Wysypka	58 (12,2)/ 17 (7,3)	475/234	1,78 [1,01; 3,12]	p=0,046	0,05 [0,01; 0,09]	p=0,03	20 [10;198]
Zakażenia górnych dróg oddechowych	58 (12,2)/ 23 (9,8)	475/234	1,28 [0,77; 2,13]	ns	0,02 [-0,02; 0,07]	ns	na
Zaparcia	56 (11,8)/ 20 (8,5)	475/234	1,43 [0,84; 2,45]	ns	0,03 [-0,01; 0,08]	ns	na
Nie doczynność tarczycy	55 (11,6)/ 4 (1,7)	475/234	7,53 [2,69; 21,04]	p=0,0001	0,10 [0,07; 0,13]	p<0,00001	10 [7;15]

Punkt końcowy	ni/(%)/ nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	P	RD [95%CI]	P	NNH [95%CI]
Ból głowy	52 (10,9)/ 21 (9,0)	475/234	1,25 [0,73; 2,12]	ns	0,02 [-0,03; 0,07]	ns	na
Astenia	51 (10,7)/ 31 (13,2)	475/234	0,79 [0,49; 1,27]	ns	-0,03 [-0,08; 0,03]	ns	na
Ból pleców	50 (10,5)/ 27 (11,5)	475/234	0,90 [0,55; 1,48]	ns	-0,01 [-0,06; 0,04]	ns	na
Bóle mięśniowo- szkieletowe	39 (8,2)/ 24 (10,3)	475/234	0,78 [0,46; 1,34]	ns	-0,02 [-0,07; 0,03]	ns	na
Niedokrwistość	36 (7,6)/ 25 (10,7)	475/234	0,69 [0,40; 1,17]	ns	-0,03 [-0,08; 0,02]	ns	Na

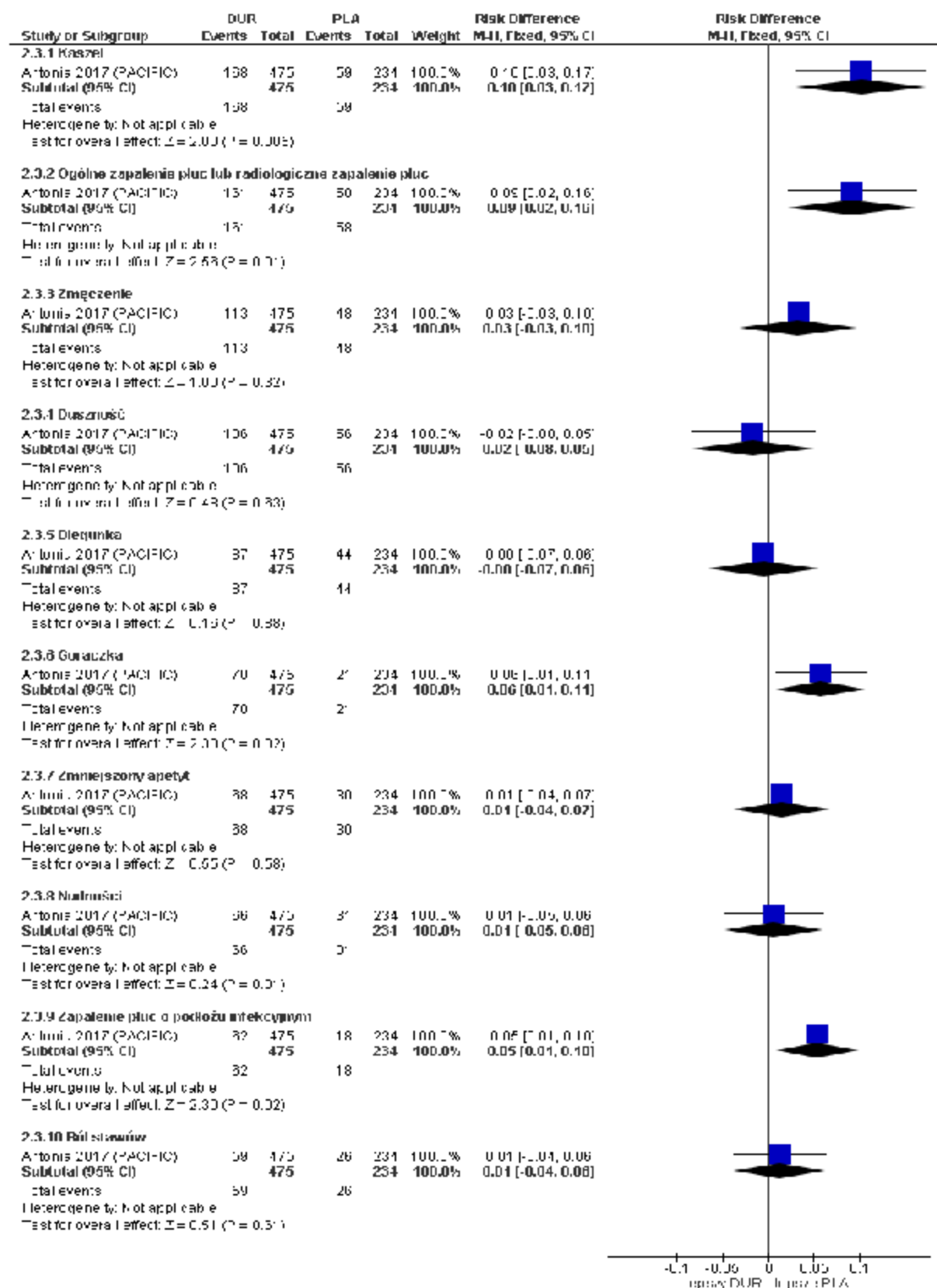
Ryc 39. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia - część 1 (OR).



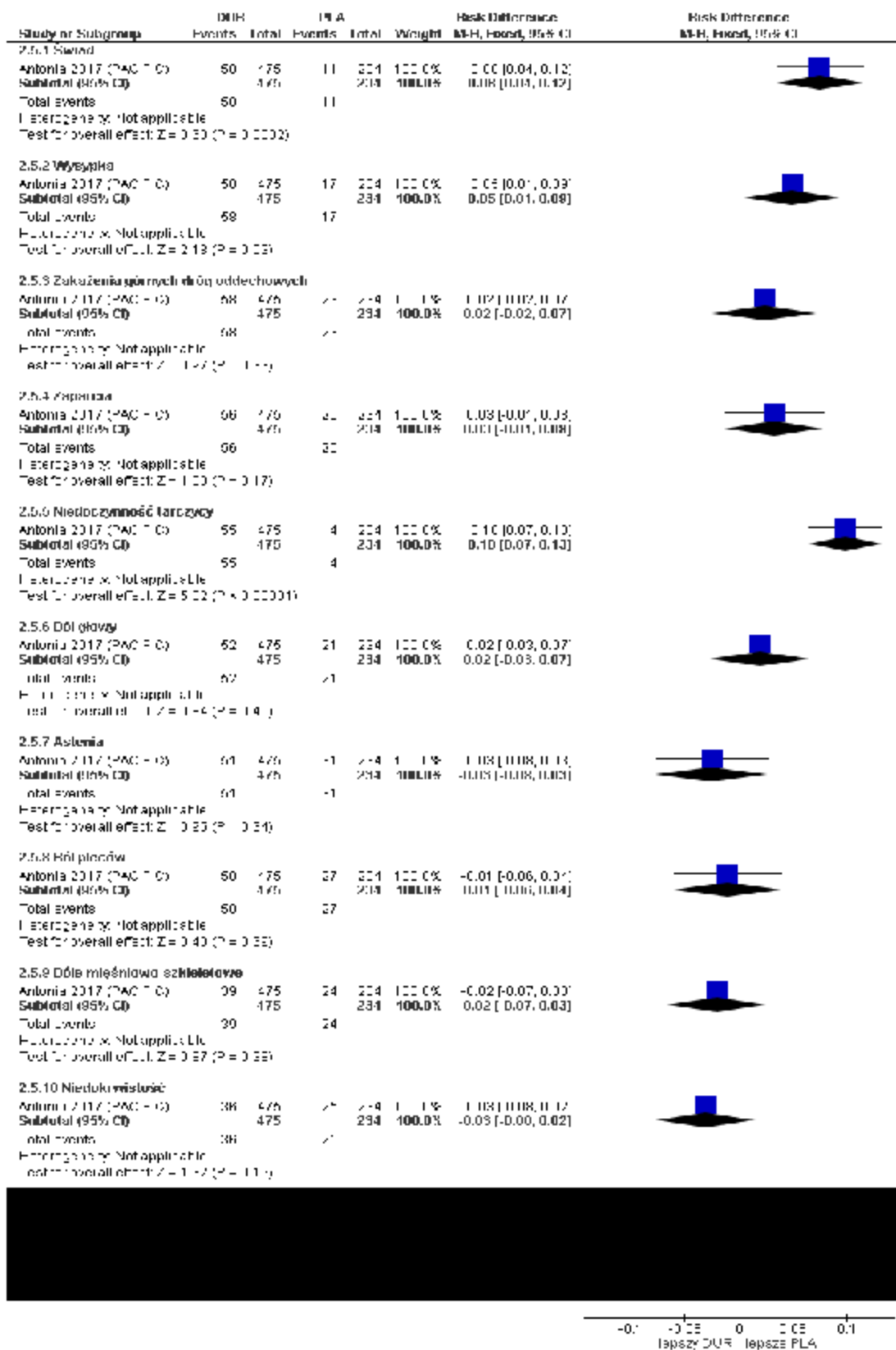
Ryc 40. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia - część 2 (OR).



Ryc 41. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia - część 1 (RD).



Ryc 42. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia - część 2 (RD).



6.1.7.2 Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4

6.1.7.2.1 Antonia 2018 (PACIFIC)

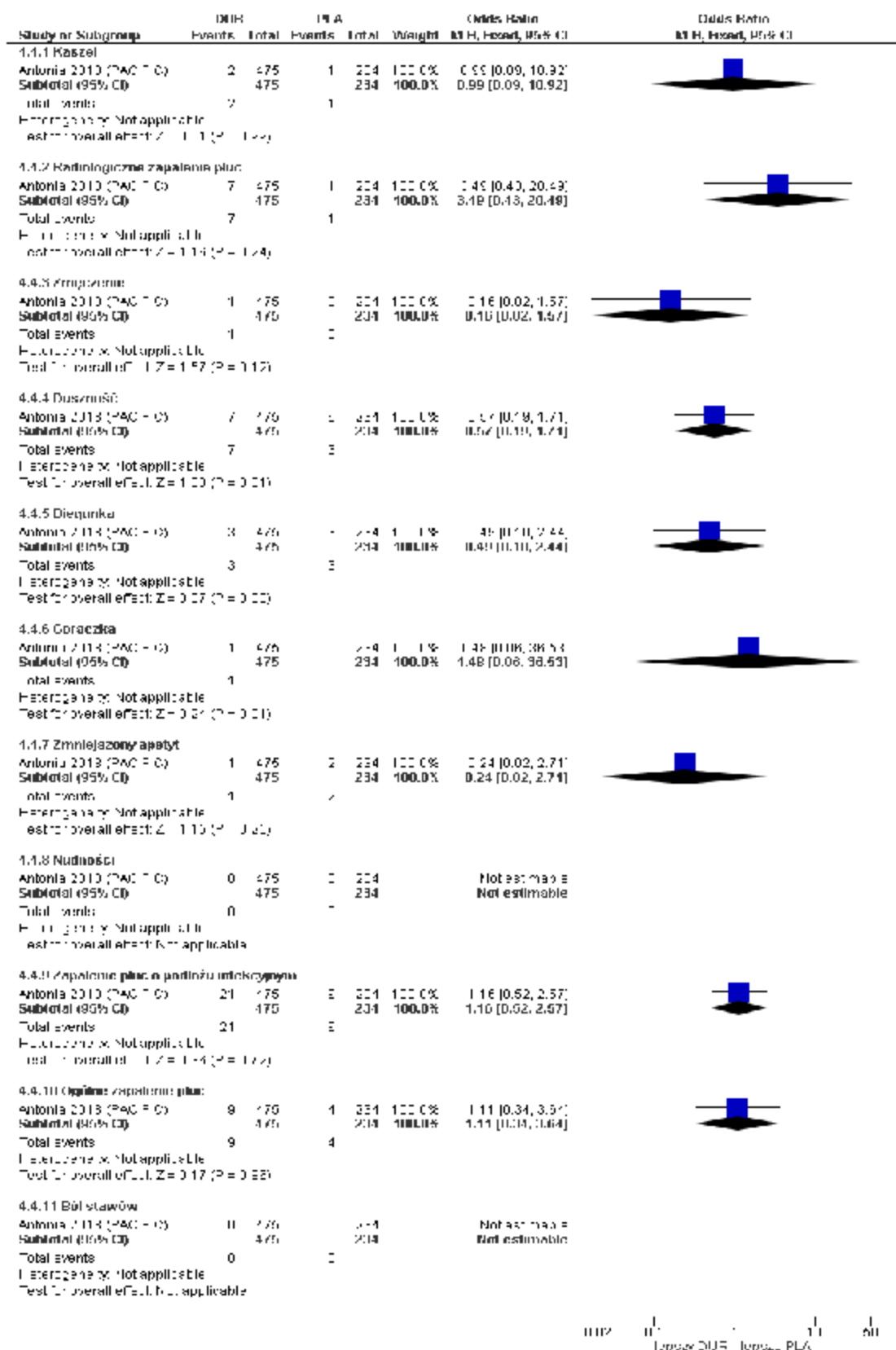
W publikacji Antonia 2018 (badanie PACIFIC) częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 była porównywalna w grupach durwalumabu i placebo.

Tab. 77. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4.

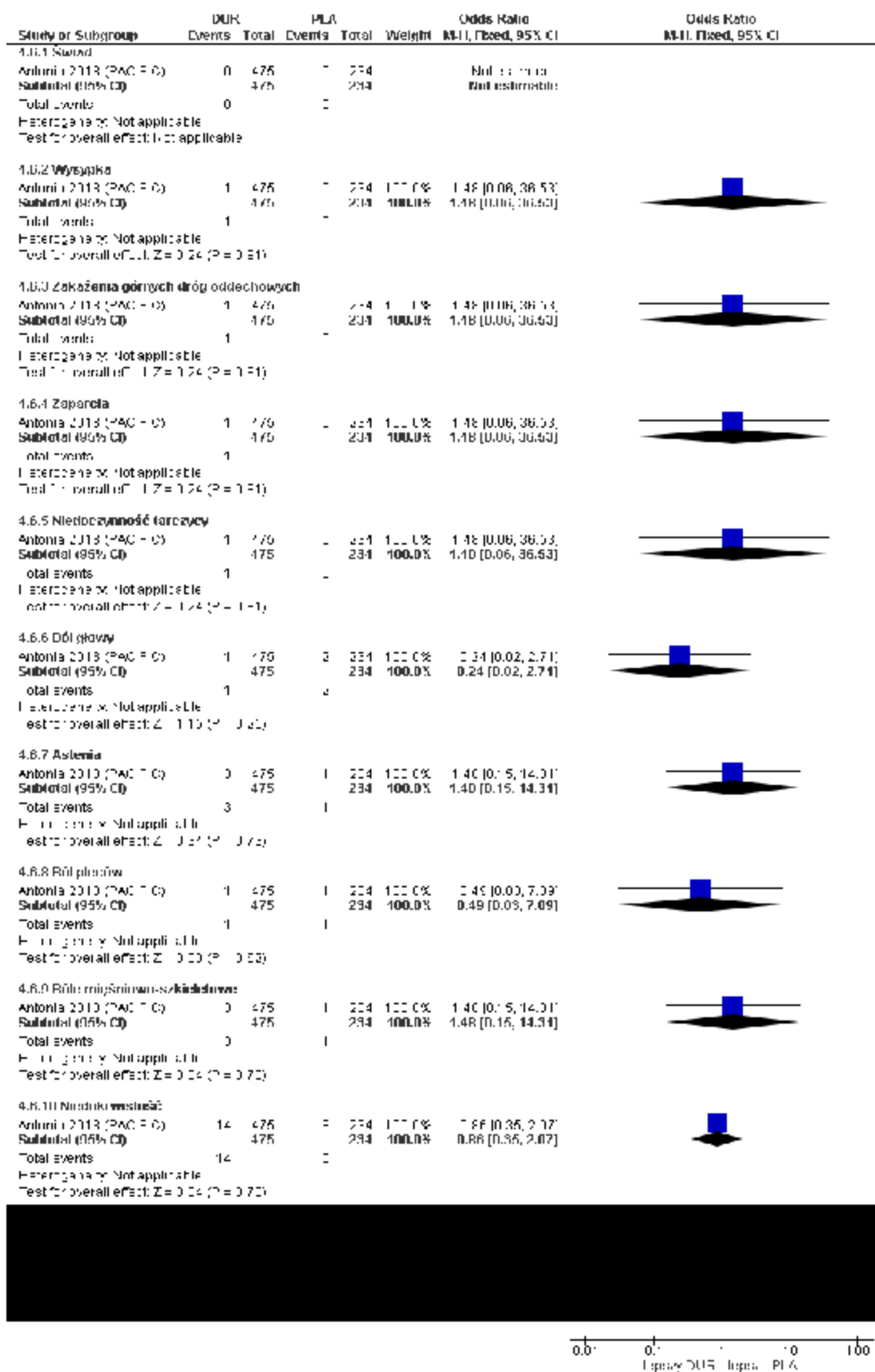
Punkt końcowy	ni/(%)/ nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Kaszel	2 (0,4)/ 1 (0,4)	475/234	0,99 [0,09; 10,92]	ns	-0,0001 [-0,01; 0,01]	ns	na
Radiologiczne zapalenie płuc	7 (1,5)/ 1 (0,4)	475/234	3,49 [0,43; 28,49]	ns	0,01 [-0,003; 0,02]	ns	na
Zmęczenie	1 (0,2)/ 3 (1,3)	475/234	0,16 [0,02; 1,57]	ns	-0,01 [-0,03; 0,004]	ns	na
Duszność	7 (1,5)/ 6 (2,6)	475/234	0,57 [0,19; 1,71]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na
Biegunka	3 (0,6)/ 3 (1,3)	475/234	0,49 [0,10; 2,44]	ns	-0,01 [-0,02; 0,01]	ns	na
Gorączka	1 (0,2)/ 0	475/234	1,48 [0,06; 36,53]	ns	0,002 [-0,01; 0,01]	ns	na
Zmniejszony apetyt	1 (0,2)/ 2 (0,9)	475/234	0,24 [0,02; 2,71]	ns	-0,01 [-0,02; 0,01]	ns	na
Nudności	0/ 0	475/234	nie oszacowano	na	0,00 [-0,01; 0,01]	ns	na
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym	21 (4,4)/ 9 (3,8)	475/234	1,16 [0,52; 2,57]	ns	0,01 [-0,03; 0,04]	ns	na
Ogólne zapalenie płuc	9 (1,9)/ 4 (1,7)	475/234	1,11 [0,34; 3,64]	ns	0,002 [-0,02; 0,02]	ns	na
Ból stawów	0/ 0	475/234	nie oszacowano	na	0,00 [-0,01; 0,01]	ns	na
Świąd	0/ 0	475/234	nie oszacowano	na	0,00 [-0,01; 0,01]	ns	na
Wysypka	1 (0,2)/ 0	475/234	1,48 [0,06; 36,53]	ns	0,002 [-0,01; 0,01]	ns	na
Zakażenia górnych dróg oddechowych	1 (0,2)/ 0	475/234	1,48 [0,06; 36,53]	ns	0,002 [-0,01; 0,01]	ns	na
Zaparcia	1 (0,2)/ 0	475/234	1,48 [0,06; 36,53]	ns	0,002 [-0,01; 0,01]	ns	na

Punkt końcowy	ni/(%)/ nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Nie doczynność tarczycy	1 (0,2) / 0	475/234	1,48 [0,06; 36,53]	ns	0,002 [-0,01; 0,01]	ns	na
Ból głowy	1 (0,2) / 2 (0,9)	475/234	0,24 [0,02; 2,71]	ns	-0,01 [-0,02; 0,01]	ns	na
Astenia	3 (0,6) / 1 (0,4)	475/234	1,48 [0,15; 14,31]	ns	0,002 [-0,01; 0,01]	ns	na
Ból pleców	1 (0,2) / 1 (0,4)	475/234	0,49 [0,03; 7,89]	ns	-0,002 [-0,01; 0,01]	ns	na
Bóle mięśniowo-szkieletowe	3 (0,6) / 1 (0,4)	475/234	1,48 [0,15; 14,31]	ns	0,002 [-0,01; 0,01]	ns	na
Nie dokrwistość	14 (2,9) / 8 (3,4)	475/234	0,86 [0,35; 2,07]	ns	-0,005 [-0,03; 0,02]	ns	na
██████████	██████████ ██████████	██████████	██████████ ██████████	█	██████████ ██████████	█	█

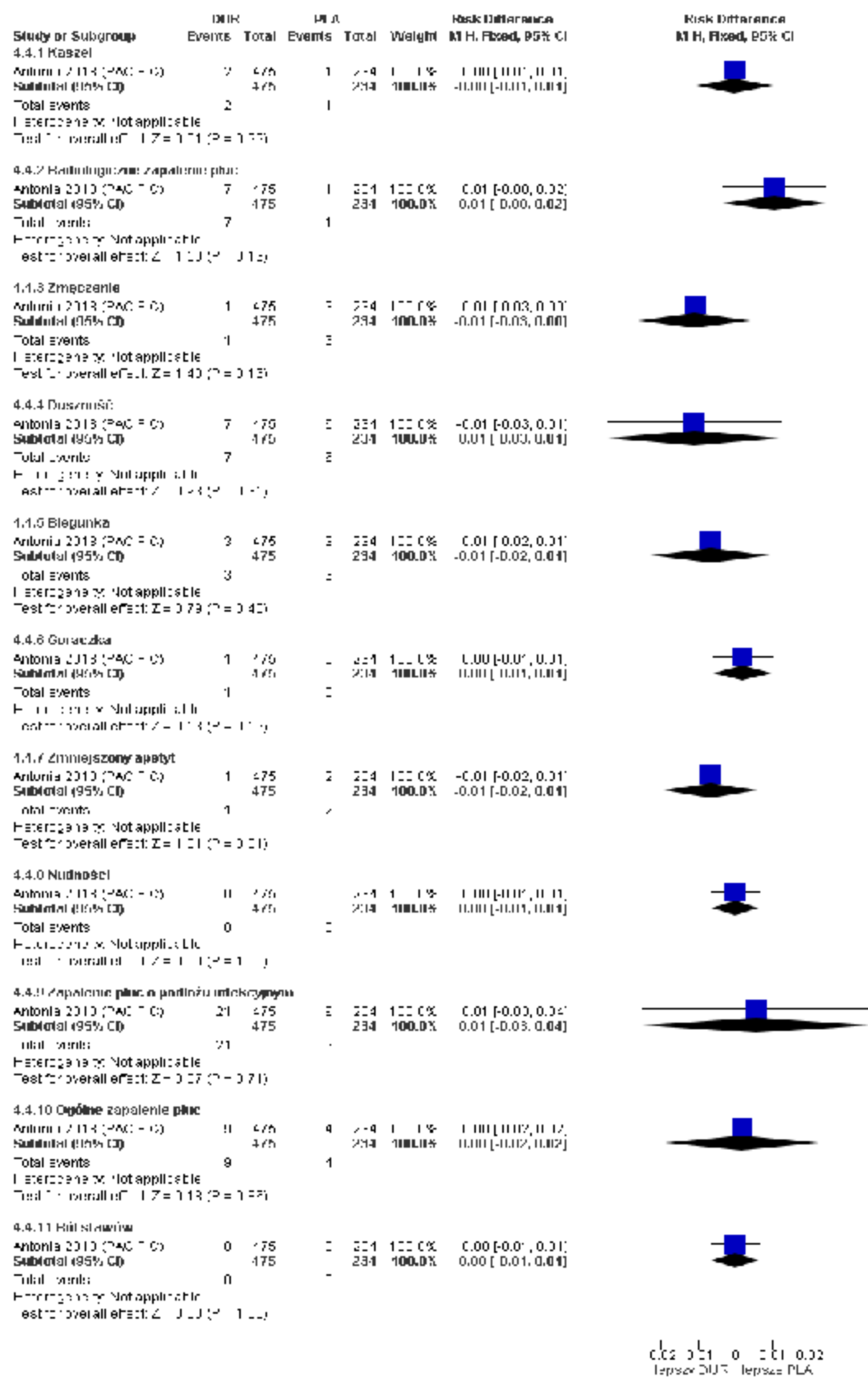
Ryc 43. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 - część 1 (OR).



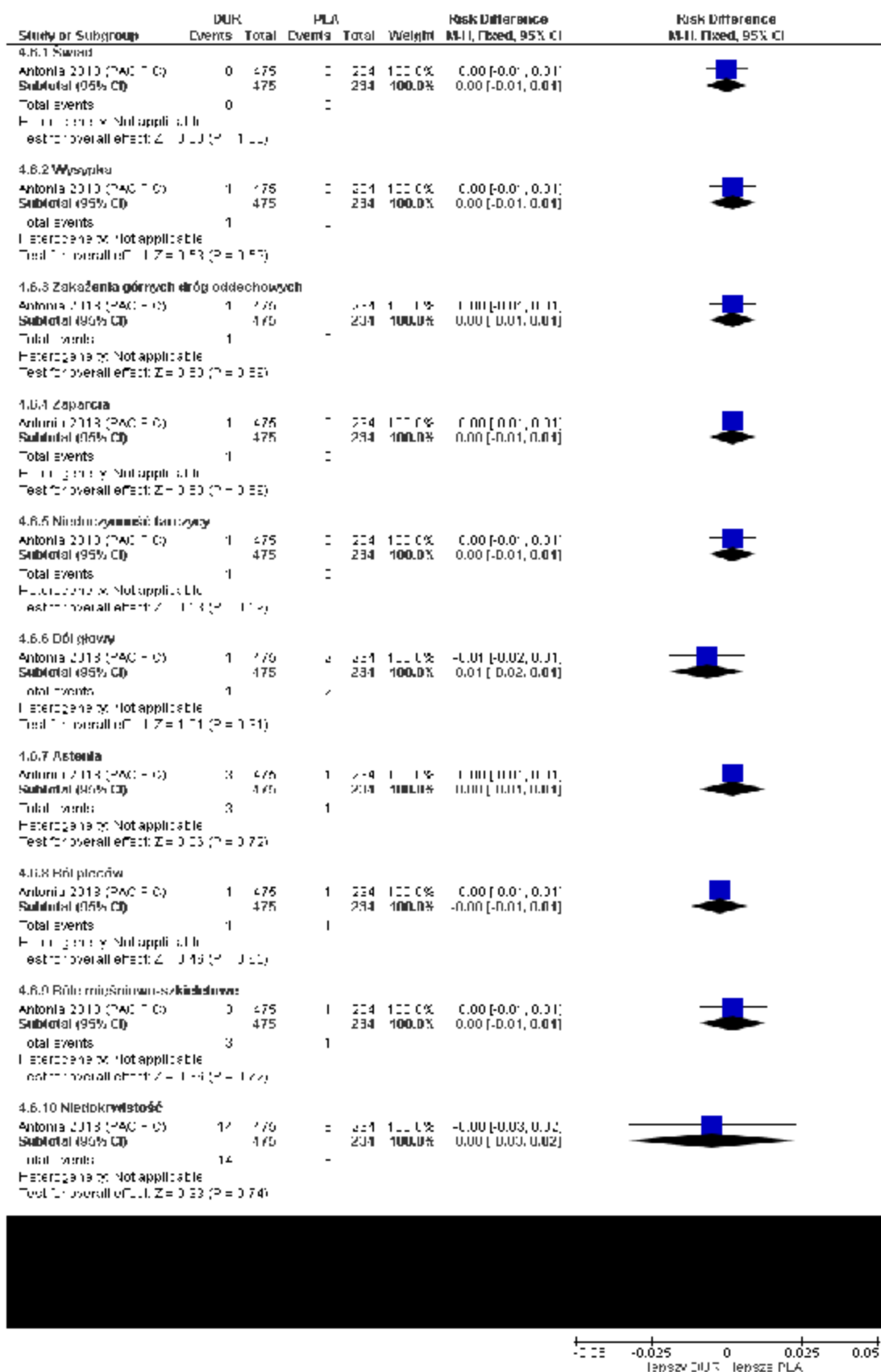
Ryc 44. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 - część 2 (OR).



Ryc 45. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 - część 1 (RD).



Ryc 46. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 - część 2 (RD).



6.1.7.2.2 Antonia 2017 (PACIFIC)

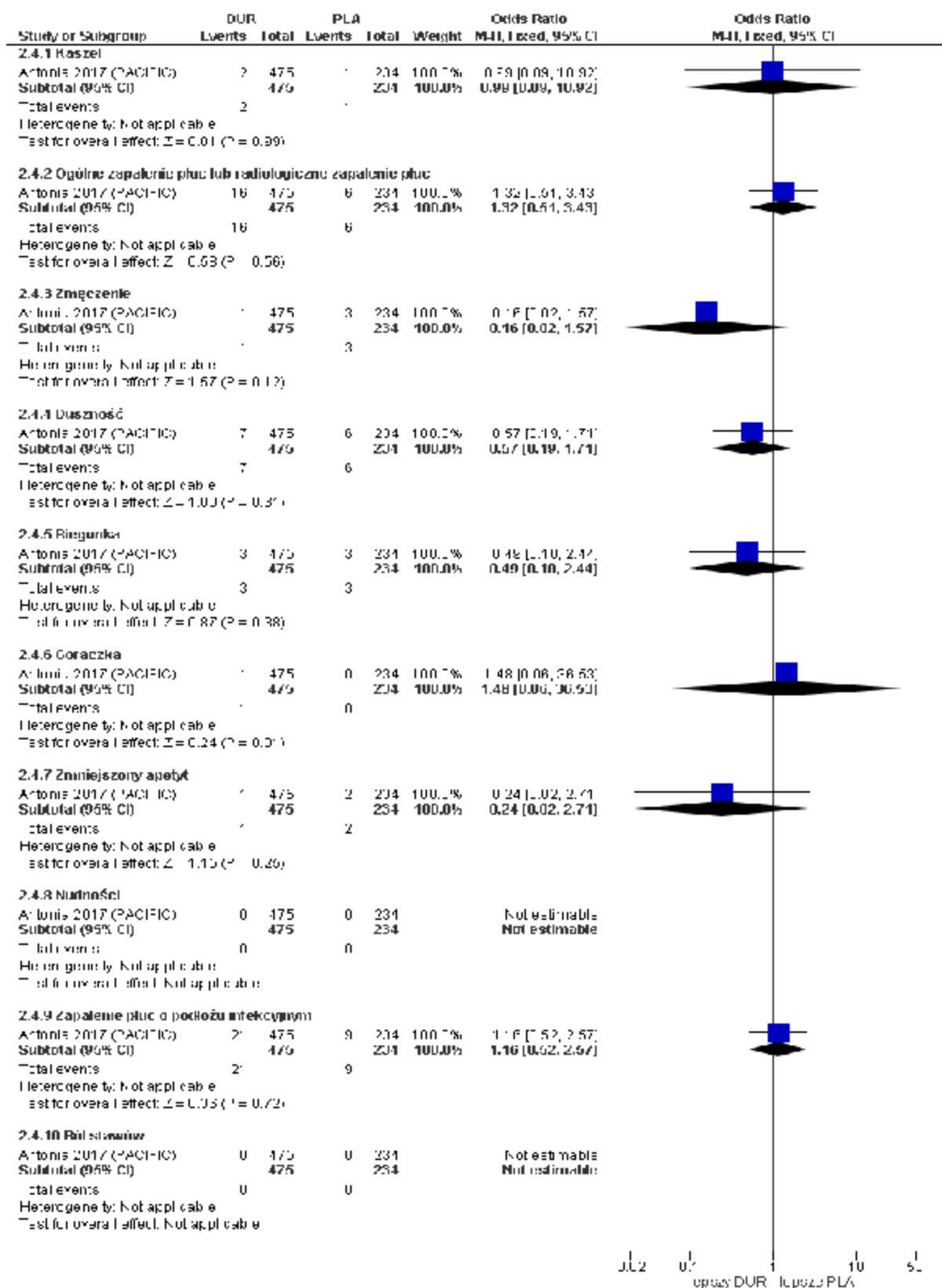
W publikacji Antonia 2017 (badanie PACIFIC) częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 była porównywalna w grupach durwalumabu i placebo.

Tab. 78. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4.

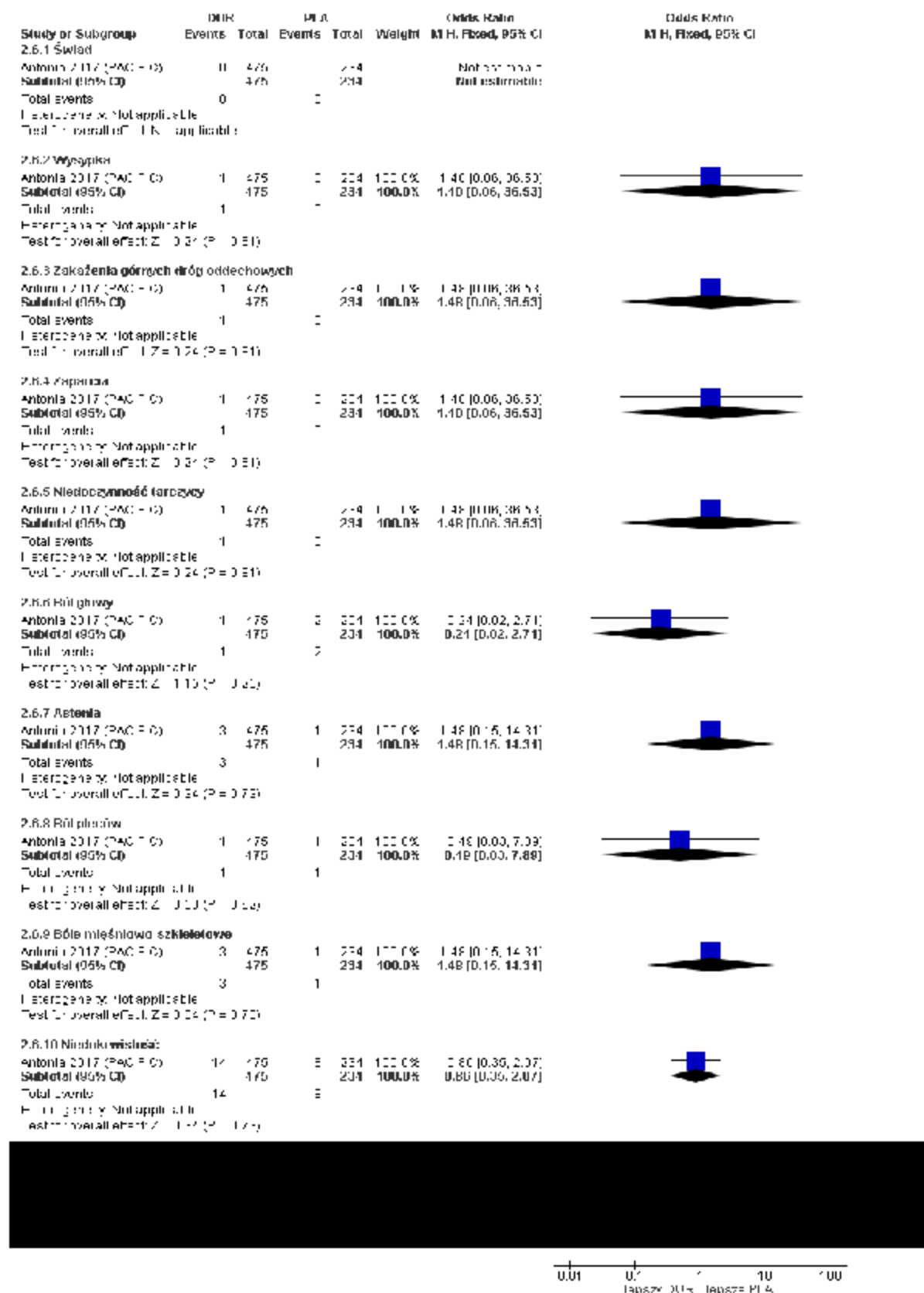
Punkt końcowy	ni/(%) / rk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Kaszel	2 (0,4) / 1 (0,4)	475/234	0,99 [0,09; 10,92]	ns	-0,0001 [-0,01; 0,01]	ns	na
Ogólne zapalenie płuc lub radiologiczne zapalenie płuc	16 (3,4) / 6 (2,6)	475/234	1,32 [0,51; 3,43]	ns	0,01 [-0,02; 0,03]	ns	na
Zmęczenie	1 (0,2) / 3 (1,3)	475/234	0,16 [0,02; 1,57]	ns	-0,01 [-0,03; 0,004]	ns	na
Duszność	7 (1,5) / 6 (2,6)	475/234	0,57 [0,19; 1,71]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na
Biegunka	3 (0,6) / 3 (1,3)	475/234	0,49 [0,10; 2,44]	ns	-0,01 [-0,02; 0,01]	ns	na
Gorączka	1 (0,2) / 0	475/234	1,48 [0,06; 36,53]	ns	0,002 [-0,01; 0,01]	ns	na
Zmniejszony apetyt	1 (0,2) / 2 (0,9)	475/234	0,24 [0,02; 2,71]	ns	-0,01 [-0,02; 0,01]	ns	na
Nudności	0 / 0	475/234	nie oszacowano	na	0,00 [-0,01; 0,01]	ns	na
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym	21 (4,4) / 9 (3,8)	475/234	1,16 [0,52; 2,57]	ns	0,01 [-0,03; 0,04]	ns	na
Ból stawów	0 / 0	475/234	nie oszacowano	na	0,00 [-0,01; 0,01]	ns	na
Świąd	0 / 0	475/234	nie oszacowano	na	0,00 [-0,01; 0,01]	ns	na
Wysypka	1 (0,2) / 0	475/234	1,48 [0,06; 36,53]	ns	0,002 [-0,01; 0,01]	ns	na
Zakażenia górnych dróg oddechowych	1 (0,2) / 0	475/234	1,48 [0,06; 36,53]	ns	0,002 [-0,01; 0,01]	ns	na
Zaparcia	1 (0,2) / 0	475/234	1,48 [0,06; 36,53]	ns	0,002 [-0,01; 0,01]	ns	na
Niedoczynność tarczycy	1 (0,2) / 0	475/234	1,48 [0,06; 36,53]	ns	0,002 [-0,01; 0,01]	ns	na
Ból głowy	1 (0,2) / 2 (0,9)	475/234	0,24 [0,02; 2,71]	ns	-0,01 [-0,02; 0,01]	ns	na

Punkt końcowy	ni/(%)/ nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Astenia	3 (0,6)/ 1 (0,4)	475/234	1,48 [0,15; 14,31]	ns	0,002 [-0,01; 0,01]	ns	na
Ból pleców	1 (0,2)/ 1 (0,4)	475/234	0,49 [0,03; 7,89]	ns	-0,002 [-0,01; 0,01]	ns	na
Bóle mięśniowo- szkieletowe	3 (0,6)/ 1 (0,4)	475/234	1,48 [0,15; 14,31]	ns	0,002 [-0,01; 0,01]	ns	na
Niedokrwistość	14 (2,9)/ 8 (3,4)	475/234	0,86 [0,35; 2,07]	ns	-0,005 [-0,03; 0,02]	ns	na
██████████	██████████ ██████████	██████████	██████████ ██████████	█	██████████ ██████████	█	█

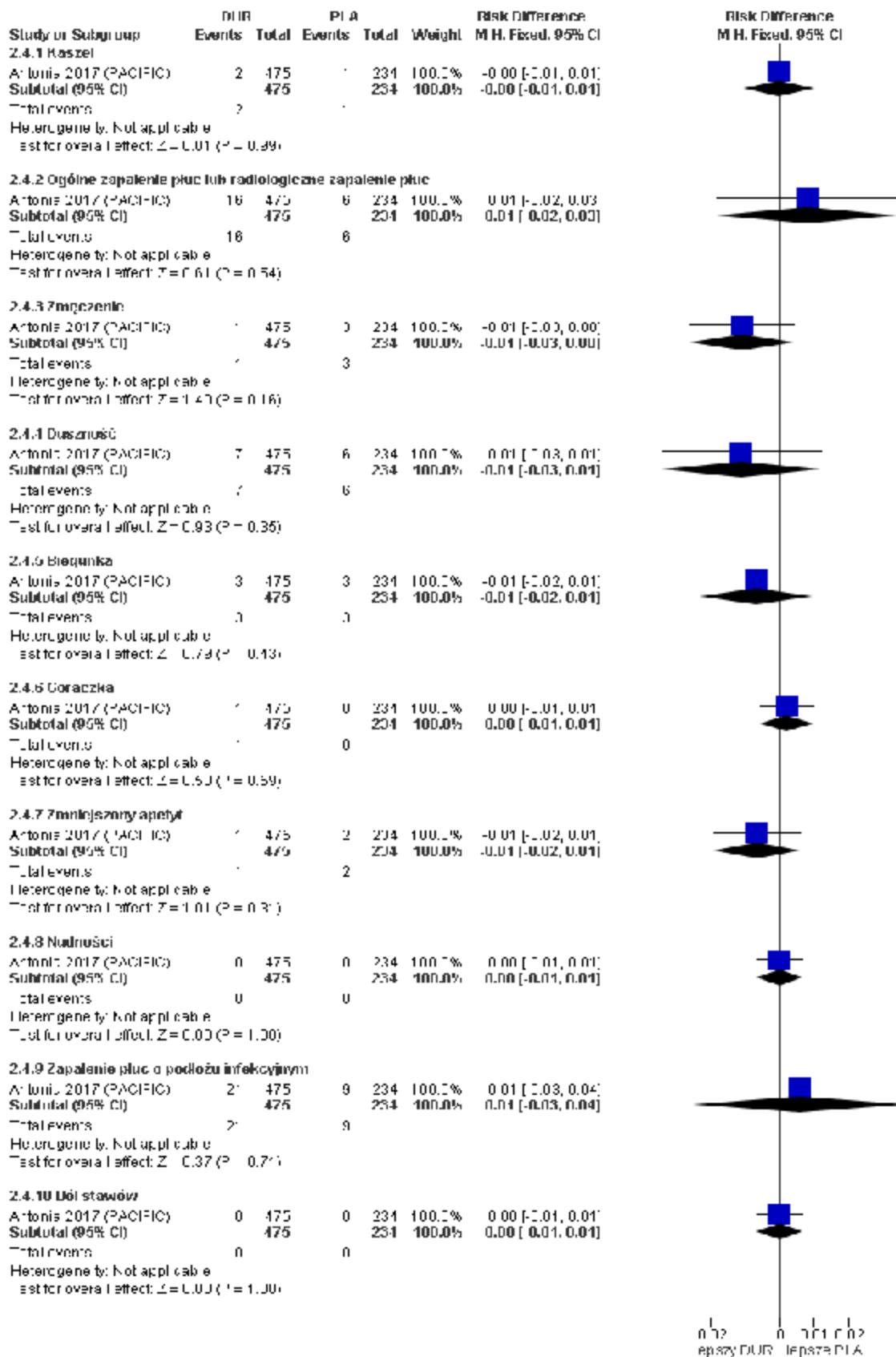
Ryc 47. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 - część 1 (OR).



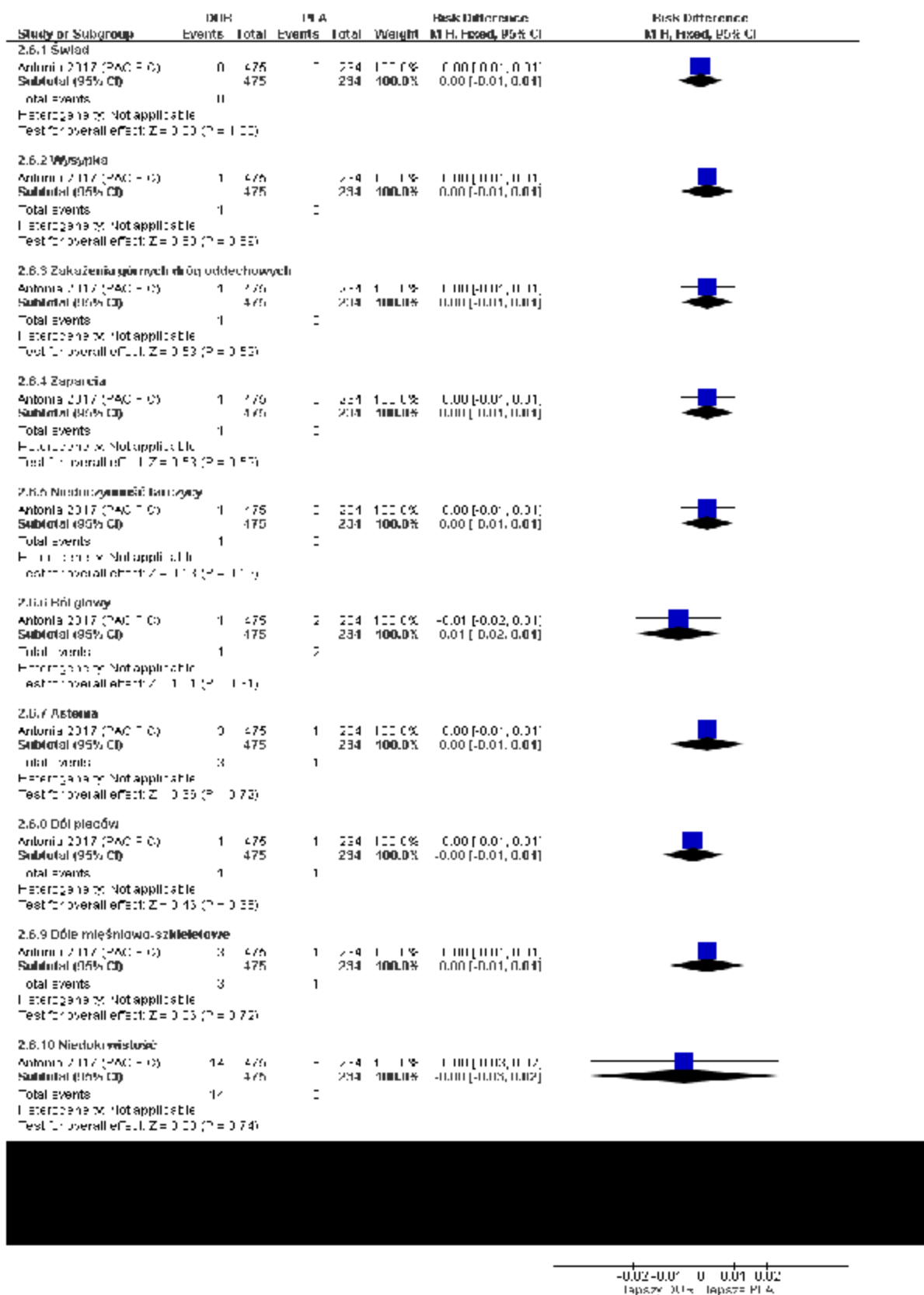
Ryc 48. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 - część 2 (OR).



Ryc 49. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 - część 1 (RD).



Ryc 50. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 - część 2 (RD).



7 Analiza efektywności praktycznej

W celu oceny **efektywności praktycznej** poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie durwalumabu w analizowanej populacji chorych (dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny).

Przegląd dowodów naukowych przeprowadzono w bazach MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 30 kwietnia 2019 r. (patrz rozdz. 3.1.1).

Ostatecznie do analizy nie włączono żadnych badań skuteczności praktycznej dla durwalumabu w analizowanym wskazaniu.

Listę publikacji włączonych do opracowania przedstawiono w aneksie 13.4. (brak badań oceny efektywności praktycznej).

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 13.5.

8 Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

8.1 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Na stronie internetowej Urzędu do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania durwalumabu (URPL) – dostęp 19.07.2019 r.

8.2 Europejska Agencja Leków

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla durwalumabu (EMA) – dostęp 19.07.2019 r.

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących durwalumab odnalezione w bazie *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance 2019) prowadzonej przez EMA - dostęp 19.07.2019 r.

Tab. 79. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących durwalumab.

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	15	1	16
Zaburzenia serca	32	1	33
Zaburzenia ucha i błędnika	1	1	1
Zaburzenia endokrynologiczne	43	0	43
Zaburzenia oka	0	1	1
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	45	4	49
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	94	12	106
Zaburzenia wątroby	25	1	26
Zaburzenia układu immunologicznego	2	0	2
Infekcje	63	9	72

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Zranienia, zatrucia i powiktania związane z procedurami	185	4	189
Nieprawidłowe wyniki badań	41	7	48
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	16	4	20
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	36	6	42
Choroby nowotworowe	87	7	94
Zaburzenia układu nerwowego	27	8	35
Zaburzenia psychiczne	6	5	11
Zaburzenia nerek i układu moczowego	15	2	17
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	3	0	3
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	415	15	430
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	29	3	32
Okoliczności społeczne	0	1	1
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	2	0	2
Zaburzenia naczyniowe	16	3	19
Łącznie	749	26	775

Źródło: EMA European Database of ADR; dostęp 19.07.2019 r.

8.3 Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

Na stronie internetowej Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania durwalumabu (FDA) – dostęp 19.07.2019 r.

8.4 Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących preparat durwalumab odnalezione w bazie *VigiAccess*[™] (WHO-UMC 2019) prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center - dostęp 19.07.2019 r.

Tab. 80. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzanych działaniach niepożądanych u osób stosujących durwalumab.

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	81
Zaburzenia serca	88
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	1
Zaburzenia ucha i błędnika	11
Zaburzenia endokrynologiczne	109
Zaburzenia oka	18
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	207
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	300
Zaburzenia wątroby	58
Zaburzenia układu immunologicznego	15
Infekcje	223
Zranienia, zatrucia i powiktania związane z procedurami	172
Nieprawidłowe wyniki badań	186
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	79
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	112
Choroby nowotworowe	123
Zaburzenia układu nerwowego	127
Problemy związane z produktem	2
Zaburzenia psychiczne	34
Zaburzenia nerek i układu moczowego	37
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	5
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	559
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	132
Okoliczności społeczne	1
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	7
Zaburzenia naczyniowe	66
Łącznie	1 660

Źródło: WHO Uppsala Monitoring Center; dostęp 19.07.2019 r.

Na stronie internetowej francuskiej Krajowej Agencji ds. Bezpieczeństwa Leków i Produktów Zdrowotnych - *l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé* odnaleziono kwartalne sprawozdanie za okres od 26 marca 2018 r. do 25 czerwca 2018 r. dotyczące bezpieczeństwa stosowania durwalumabu w ramach Zgody na Tymczasowe Stosowanie (fr. *d'Autorisations Temporaires d'Utilisation*) wśród chorych z nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji choroby po chemioterapii opartej na platynie (ANSM 2018).

Od początku stosowania durwalumabu w ramach Zgody na Tymczasowe Stosowanie spośród 270 pacjentów leczonych durwalumabem, 23 pacjentów doświadczyło jednego lub więcej zdarzeń niepożądanych (ANSM 2018).

U pacjentów nie zgłaszano żadnych specjalnych ostrzeżeń. Analiza danych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wskazuje, że durwalumab ma profil tolerancji zgodny z opisanym w ChPL. Do tej pory nie ma zmian w profilu bezpieczeństwa durwalumabu ani jego stosunku korzyści do ryzyka (ANSM 2018).

9 Ograniczenia

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej, efektywności praktycznej i bezpieczeństwa stosowania durwalumabu (Imfinzi®) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem.

Durwalumab stanowi jedyną opcję leczniczą wymienianą w wytycznych klinicznych (patrz [REDAKTOWANE] Raport HTA dla Imfinzi® (durwalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2019) jako leczenie uzupełniające u chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.

W analizowanym wskazaniu, tj. w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii, **nie jest obecnie refundowana żadna substancja czynna.**

Z uwagi na brak refundowanych substancji w analizowanym wskazaniu, uznano, że odpowiednim komparatorem dla durwalumabu jest placebo.

Do dnia 30 kwietnia 2019 r. (pierwotnie przegląd wykonano 06.02, jednakże w związku z długim okresem między datą złożenia wniosku a jego rozpatrywaniem przez AOTMiT zaktualizowano przegląd badań klinicznych w wymienionych bazach) zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne PACIFIC (2 publikacje: Antonia 2017, Antonia 2018, 15 abstraktów konferencyjnych, uzupełnione o dane Wnioskodawcy, tj. raport z badania klinicznego PACIFIC stanowiący załącznik do tego raportu) bezpośrednio porównujące durwalumab vs placebo w populacji chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny. Do kryteriów włączenia należały również: pacjenci ze stanem sprawności wg WHO od 0 do 1; szacunkowa oczekiwana długość życia wynosiła 12 tygodni lub dłużej; ukończenie ostatniej dawki promieniowania w granicach od 1 do 14 dni przed randomizacją (po aktualizacji protokołu zmieniono to kryterium na: od 1 do 42 dni przed randomizacją). Charakterystyka pacjentów w zakresie profilu demograficznego i klinicznego była podobna przed podaniem leku w obu grupach (patrz 4.2.4).

Badanie włączone do analizy charakteryzowało się wysoką jakością (5 pkt w skali Jadad; niskie ryzyko błędu systematycznego wg skali Cochrane).

W publikacji Antonia 2017 z badania PACIFIC przedstawiono wyniki uzyskane przed zakończeniem badania (stanowi ona wcześniej zaplanowaną analizę przejściową po wystąpieniu ok. 367 zdarzeń PFS), a mediana okresu obserwacji chorych w publikacji Antonia 2017 wyniosła 14,5 miesiąca (zakres od 0,2 do 29,9). W publikacji Antonia 2018 z badania PACIFIC przedstawiono wyniki z drugiej analizy okresowej, po wystąpieniu 299 zgonów, tj. 61% z oczekiwanych 491 zdarzeń. Mediana okresu obserwacji chorych w publikacji Antonia

2017 wyniosła 25,2 miesiąca (zakres od 0,2 do 43,1 miesiąca). Końcowa analiza zaplanowana jest po wystąpieniu 458 zdarzeń PFS i 491 zgonów.

Ponadto część wyników uwzględnionych w niniejszej analizie pochodzi z danych wewnętrznych Wnioskodawcy (tj. raport z badania klinicznego PACIFIC stanowiący załącznik do tego raportu), w tym między innymi dane dotyczące [REDAKTOWANE] pacjentów biorących udział w badaniu PACIFIC.

Parametr HR dla czasu trwania odpowiedzi na leczenie dotyczy pierwszej analizy okresowej (brak dostępnych wyników z drugiej analizy okresowej).

Dodatkowym ograniczeniem analizy jest brak badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie durwalumabu w analizowanej populacji chorych (dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny). W ramach przeglądu opracowań wtórnych włączono 3 raporty HTA zawierające przeglądy systematyczne: Ludwig Boltzmann Institut HTA 2017, NICE 2019 i CADTH 2019. We wspomnianych opracowaniach wtórnych wyniki dla durwalumabu w analizowanym wskazaniu przedstawiono również na podstawie badania PACIFIC, a zatem są spójne z wynikami przedstawionymi w niniejszej analizie. Brak badań efektywności praktycznej jest spowodowany tym, iż durwalumab jest nową molekułą (rejestracja FDA 16.02.2018, EMA 21.09.2018).

16 lutego 2018 r. amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) zatwierdziła stosowanie durwalumabu w leczeniu pacjentów chorych na nieoperacyjnego NDRP w stopniu III zaawansowania, bez progresji choroby po jednoczasowej radiochemio terapii (z zastosowaniem pochodnych platyny) oraz bez względu na status ekspresji PD-L1. (FDA).

26 lipca 2018 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. *Committee on Medicinal Products for Human Use*, CHMP) wydał pozytywną decyzję na temat dopuszczenia do obrotu durwalumabu w ograniczonej populacji w stosunku do wskazania zarejestrowanego w FDA i analizowanego w badaniu rejestracyjnym PACIFIC, tj. w monoterapii w leczeniu miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) u pacjentów dorosłych, u których stwierdza się ekspresję PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek guza oraz u których nie nastąpiła progresja choroby po chemioradioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny (data pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 wrzesień 2018 r.; EMA).

Wnioskowana populacja jest w pełni zgodna z kryteriami włączenia pacjentów do badania rejestracyjnego PACIFIC, przez co różni się od zarejestrowanej przez EMA zawężeniem do chorych uprzednio leczonych jednoczasową radiochemioterapią oraz brakiem ograniczenia do poziomu ekspresji białka liganda programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-L1) $\geq 1\%$.

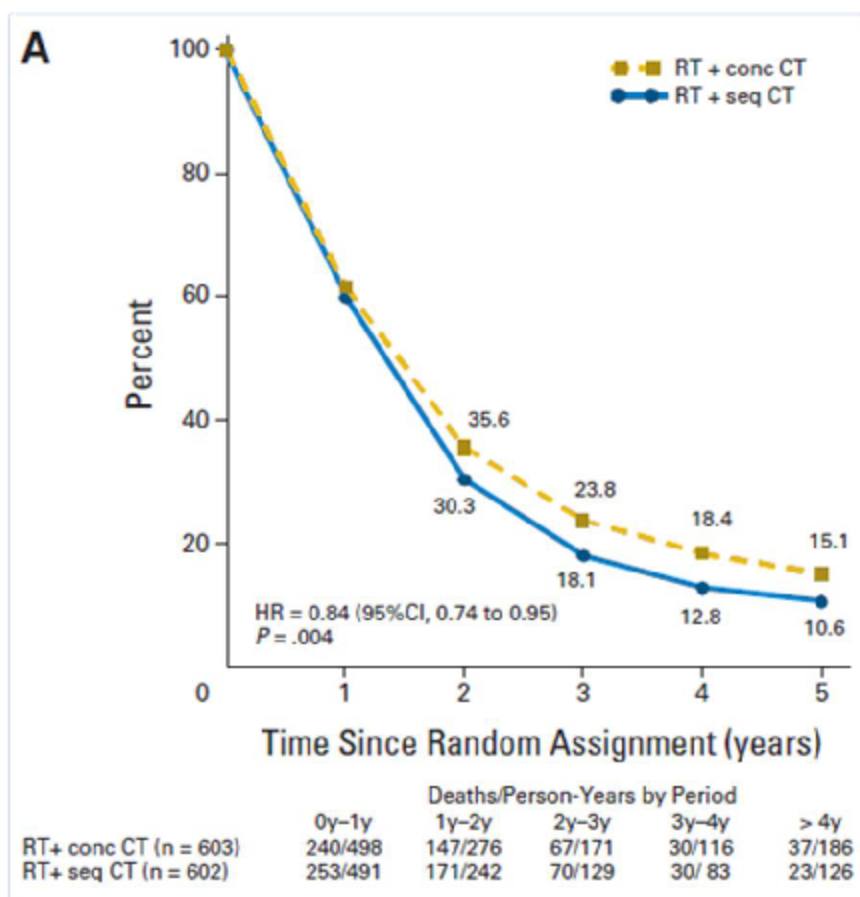
Należy podkreślić, iż zawężenie populacji do chorych uprzednio leczonych jednoczasową radiochemioterapią jako kryterium włączenia do wnioskowanego programu lekowego, jest zgodne z kryteriami włączenia do badania PACIFIC oraz z rekomendacjami klinicznymi (PTOK 2019, ESMO 2017, NCCN 2019), które wskazują, że u chorych na miejscowo zaawansowanego

NDRP postępowaniem z wyboru jest jednoczesna radiochemioterapia, ponieważ takie postępowanie u chorych nieoperacyjnym NDRP jest najbardziej skutecznym postępowaniem radykalnym tj. z największą szansą na wyleczenie. Zgodnie z wytycznymi ESMO 2017 **jednoczasowa radiochemioterapia (z minimum dwoma cyklami chemioterapii) jest złotym standardem** w nieoperacyjnym NDRP w III stopniu zaawansowania.

Ponadto, wyniki metaanalizy Auperin 2010 przeprowadzonej na podstawie oceny wyników 6 badań z randomizacją wykazały poprawę w zakresie wskaźnika 5-letniego przeżycia całkowitego na poziomie 4,5% po zastosowaniu jednoczasowej radiochemioterapii w stosunku do sekwencyjnego leczenia ($p=0,004$) - patrz rycina poniżej.

Jednoczasowa radiochemioterapia jest terapią z wyboru u chorych na NDRP, zapewniającą wyższy wskaźnik długoletnich przeżyć niż sekwencyjna radiochemioterapia. Zgodnie z opinią prof. Krzakowskiego oraz prof. Dziadziuszko (Krzakowski Dziadziuszko 2019): „ U chorych, którzy ukończyli radykalną równoczesową radiochemioterapię na obszar klatki piersiowej należy rozważyć zastosowanie konsolidującej immunoterapii. Obecnie jedynym lekiem, który uzyskał rejestrację w tym wskazaniu jest durwalumab.”

Ryc. 5. Krzywe przeżywalności po leczeniu jednoczasową (żółta linia) i sekwencyjną (niebieska linia) radiochemioterapią w czasie obserwacji 5 lat.



Z kolei brak ograniczenia do chorych, u których stwierdza się ekspresję PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek guza, jest słuszny biorąc pod uwagę następujące argumenty (Peters 2019, Peters 2019b, Antonia 2018):

Ograniczenie do PD-L1 \geq 1% nie wynika z zasad EBM⁴ ponieważ ekspresja PD-L1 nie była czynnikiem stratyfikacyjnym w badaniu PACIFIC. Ponadto dokonana przez EMA ocena skuteczności leku u chorych z PD-L1 <1% została przeprowadzona na podstawie nieplanowanej retrospektywnej analizy, w stosunkowo niewielkiej podgrupie chorych, co oznacza brak mocy statystycznej oraz brak zachowania randomizacji i w efekcie zaburzoną charakterystykę populacji na korzyść populacji placebo.

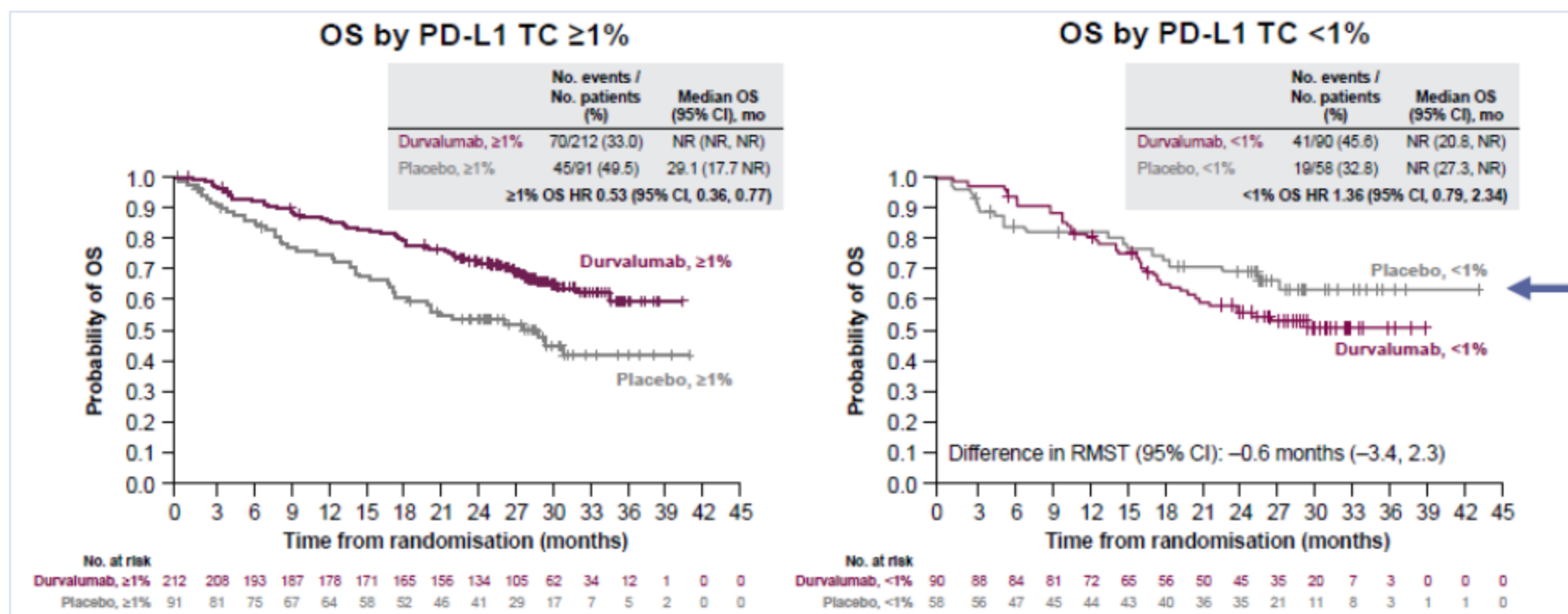
W związku z tym, że w badaniu PACIFIC nie przeprowadzono stratyfikacji w odniesieniu do PD-L1, charakterystyki w podgrupach chorych z różnym poziomem PD-L1 mogą się różnić i możliwa jest obecność czynników zakłócających. **Obserwuje się nadmierny efekt (ang. *over-performance*) w grupie kontrolnej w podgrupie z PD-L1 negatywnym w porównaniu z ITT**, co jest prawdopodobnie konsekwencją braku równowagi czynników rokowniczych/ prognostycznych, nieplanowanej analizy retrospektywnej i małej liczebności podgrupy (patrz rycina i tabela poniżej).

Tab. 81. Charakterystyka kliniczna populacji w badaniu PACIFIC (Antonia 2017, NICE i [REDACTED])

Charakterystyka pacjentów	ITT		PD-L1 \geq 1%		PD-L1 < 1%	
	Durwalumab (N=476)	Placebo (N=237)	Durwalumab (N=212)	Placebo (N=91)	Durwalumab (N=90)	Placebo (N=58)
Mężczyźni, n (%)	334 (70,2)	166 (70,0)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Średnia wieku, lata	63,0	62,6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Charakterystyka choroby, n (%)						
Stopień IIIA	252 (52,9)	125 (52,7)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Stopień IIIB	212 (44,5)	107 (45,1)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Histologia, n (%)						
Płaskonabłonkowy	224 (47,1)	102 (43,0)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Niepłaskonabłonkowy	252 (52,9)	135 (57,0)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

⁴ medycyna oparta na dowodach (naukowych; ang. *evidence-based medicine*).

Ryc. 6. Wyniki badania PACIFIC w odniesieniu do przeżycia całkowitego dla podgrup chorych z PD-L1 $\geq 1\%$ i PD-L1 $< 1\%$ (Faivre-Finn 2018).



- **W analizie wykonanej dla EMA istnieje również wysokie prawdopodobieństwo wyników fałszywie ujemnych.** Projekt badania miał na celu osiągnięcie korzyści w odniesieniu do OS na poziomie 27% (HR=0,73) w populacji ITT (moc 85%, alfa w teście dwustronnym = 0,025). Moc wykrywania korzyści w odniesieniu do OS w podgrupie PD-L1 negatywnej, z tylko 60 obserwowanymi zdarzeniami, jest niewystarczająca. W rzeczywistości, przy tej liczbie zdarzeń, przy użyciu alfa 0,025, moc 80% zostaje osiągnięta tylko dla korzyści wynoszącej co najmniej 57% (HR=0,43), co jest nieuzasadnionym wysokim celem (Peters 2019).
- **Potwierdzenie braku zasadności ograniczania wskazania do PD-L1 \geq 1% w rekomendacjach HTA z Francji i Kanady, oraz w stanowisku holenderskich władz, gdzie uznano skuteczność durwalumabu w populacji zgodnej z badaniem PACIFIC tj. nieograniczonej ze względu na ekspresję PD-L1.**

Francuski HAS stwierdził umiarkowaną korzyść dodaną dla wskazania durwalumab w monoterapii w leczeniu miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca u pacjentów dorosłych, u których stwierdza się ekspresję PD-L1 na \geq 1% komórek guza oraz u których nie nastąpiła progresja choroby po chemioradioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny. Co istotne, HAS zwraca uwagę na wyższość preparatu Imfinzi® w populacji ITT, tj. niezależnie od progu ekspresji PD-L1, w odniesieniu do pierwszorzędných punktów końcowych, OS i PFS w porównaniu z placebo i akceptowalny profil bezpieczeństwa, pomimo braku danych długoterminowych. HAS stwierdza również, że dane kliniczne dedykowane były populacji nieograniczonej ze względu na ekspresję PD-L1 (pochodzą od pacjentów włączonych do badania niezależnie od ich statusu PD-L1) i dlatego niemożliwe było oszacowanie skuteczności durwalumabu w podgrupach z ekspresją PD-L1, w analizach typu post-hoc (HAS Imfinzi). **W odniesieniu do chorych z poziomem ekspresji PD-L1 <1%, HAS podkreślił, że ze względu na ograniczenia metodologiczne (nieplanowana analiza typu post-hoc w podgrupie pacjentów z PD-L1 <1%) nie jest możliwe stwierdzenia, że leczenie durwalumabem nie przynosi korzyści w podgrupie pacjentów z PD-L1 <1%.**

W podsumowaniu rekomendacji HAS stwierdza, że ze względu na istnienie niezaspokojonej potrzeby medycznej, należy rozważyć celowość wprowadzenia tymczasowego stosowania (fr. *Recommandation Temporaire d'Utilisation* (RTU)) dla durwalumabu w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, bez zmian molekularnych (np. EGFR, ALK), u których nie doszło do progresji po radiochemioterapii opartej na platynie, w przypadku ekspresji PD-L1 <1% lub gdy wynik tego oznaczenia nie jest dostępny. W związku z powyższym HAS zwrócił się o wydanie rekomendacji dla populacji z PD-L1 <1% oraz nieznanym poziomem ekspresji PD-L1.

Podobnie jak HAS we Francji, INESSS w Kanadzie uznał, że dostępne dane z badania PACIFIC nie uzasadniają wykluczenia populacji ze względu na ich stan ekspresji PD-L1 i pozytywna rekomendacja (uwarunkowana zmniejszeniem obciążeń ekonomicznych) dla durwalumabu w monoterapii miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego NDRP u chorych, u których choroba nie postępowała w następstwie

chemioterapii opartej na platynie nie została ograniczona do poziomu ekspresji PD-L1 (INESSS Imfinzi).

Z kolei w Holandii uznano skuteczność durwalumabu w populacji ITT (tj. nieograniczonej ze względu na ekspresję PD-L1; wnioskowane wskazanie: leczenie dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po chemioterapii na bazie platyny i radioterapii) oraz wiarygodność i jakość przeprowadzonej analizy ekonomicznej (Zorginstituut Nederland Imfinzi).

Z kolei NICE wydało pozytywną rekomendację dla durwalumabu w monoterapii miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego NDRP u chorych, u których choroba nie postępowała w następstwie chemioterapii opartej na platynie w zawężonej populacji chorych do ekspresji PD-L1 \geq 1% i stosowanej wcześniej jednoczasowej chemioradioterapii. Należy zauważyć, że w przypadku rekomendacji pozytywnej NICE do kryteriów włączenia należą nie tylko chorzy z PD-L1 \geq 1%, ale również chorzy, u których wynik ekspresji PD-L1 nie był możliwy do ustalenia pomimo wykonania testu oraz u których wynik PD-L1 nie był możliwy do ustalenia pomimo zamiaru i chęci wykonania testu (NICE).

- **Decyzja rejestracyjna EMA nie jest zgodna z decyzjami władz rejestracyjnych w innych krajach:** durwalumab został zatwierdzony we wskazaniu zgodnym z badaniem PACIFIC przez USA, Kanadę, Japonię, Australię, Szwajcarię, Malezję, Singapur, Indie i Zjednoczone Emiraty Arabskie.



- Wytyczne kliniczne *National Comprehensive Cancer Network* z 2019 r. rekomendują durwalumab niezależnie od ekspresji PD-L1 (NCCN 2019). Również wytyczne *National Cancer Institute* z 2019 r. wskazują na skuteczność durwalumabu bez zawężenia ze względu na ekspresję PD-L1 (NCI 2019).
- **Stanowisko ekspertów w sprawie radiochemioterapii o założeniu radykalnym wskazuje miejsce terapii konsolidującej durwalumabem bez ograniczenia ze względu na poziom ekspresji PD-L1 (Krzakowski Dziadziuszko 2019).**

10 Dyskusja

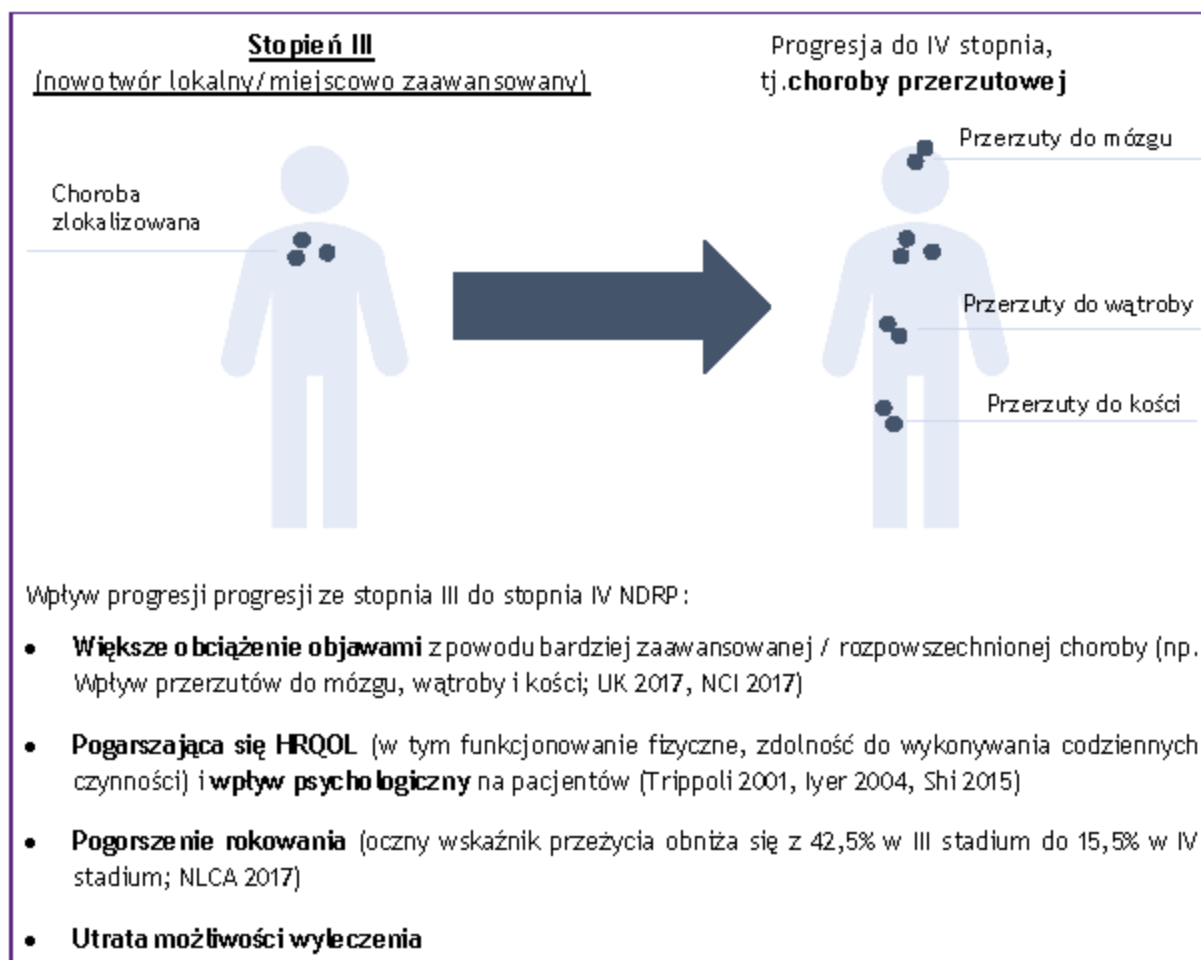
Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej, efektywności praktycznej i bezpieczeństwa stosowania durwalumabu (Imfinzi®) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem.

Rak płuca jest najczęściej diagnozowanym nowotworem złośliwym oraz najczęstszą przyczyną zgonu z powodu nowotworu złośliwego w Polsce.

Prawidłowe określenie stopnia zaawansowania jest niezwykle istotne, ponieważ w dużym stopniu określa ścieżkę leczenia. **W tym kontekście należy podkreślić, że wnioskowana populacja dla durwalumabu tj. pacjenci z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym NDRP w III stopniu zaawansowania, może być nadal leczona z zamiarem wyleczenia (tzw. leczenie radykalne; NICE).** W przypadku progresji choroby do zaawansowanego przerzutowego NDRP możliwość wyleczenia jest tracona, następuje pogorszenie jakości życia i rokowania (patrz rysunek poniżej). Po progresji do choroby przerzutowej (stadium IV) zamiar leczenia staje się paliatywny, pogarsza się jakość życia związana ze zdrowiem, a 5-letnie przeżycie spada do ok. 5% (ok. 6-krotnie w porównaniu do stadium III; SEER).

Stosowanie durwalumabu u chorych z nieresekcyjnym NDRP w stopniu III po radiochemioterapii ma potencjał leczenia radyklanego, które przedłuża przeżycie chorych, opóźniając progresję do nieuleczalnej choroby przerzutowej i związane jest z [redacted] (Antonia 2017, Antonia 2018, dane Wnioskodawcy).

Ryc. 7. Wpływ progresji choroby - progresja ze stopnia III (nowotwór lokalny/miejscowo zaawansowany) do stopnia IV (choroby przerzutowej).



Źródło: NICE. HRQOL - jakość życia zależna od zdrowia (ang. *health-related quality of life*).

Leczenie chorych na NDRP zależne jest od możliwości operacji i sprawności fizycznej chorych, z lobektomią określaną jako leczenie pierwszego wyboru (NICE, NICE 2011). Jednakże z różnych względów nie wszyscy mogą poddać się operacji. Odsetek pacjentów w Polsce z nowotworem w stadium III wynosi jedynie ok. 30% (MPZ). Zgodnie z wytycznymi europejskimi w nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym NDRP (stopień III) leczeniem z wyboru jest jednoczasowa chemioradioterapia (w przypadku braku możliwości zastosowania jednoczasowej chemioradioterapii skuteczną alternatywą jest leczenie sekwencyjne; ESMO 2017). Z kolei u chorych po radiochemioterapii nie wskazywano do niedawna żadnej aktywnej opcji leczniczej a jedynie aktywny nadzór / aktywna obserwacja.

Durwalumab jest jedynym leczeniem aktywnym możliwym do zastosowania po chemioradioterapii w nieoperacyjnym NDRP w III stopniu zaawansowania zgodnie z wytycznymi klinicznymi.

Leki aktualnie refundowane w ramach programów lekowych, tj. potrójny inhibitor angiokinazy nintedanib albo inhibitory tyrozynowej kinazy EGFR – erlotynib, gefitynib, ozymertynib, afatynib – lub ALK/ROS1 – kryzotynib lub alektynib – oraz inhibitory PD1 –

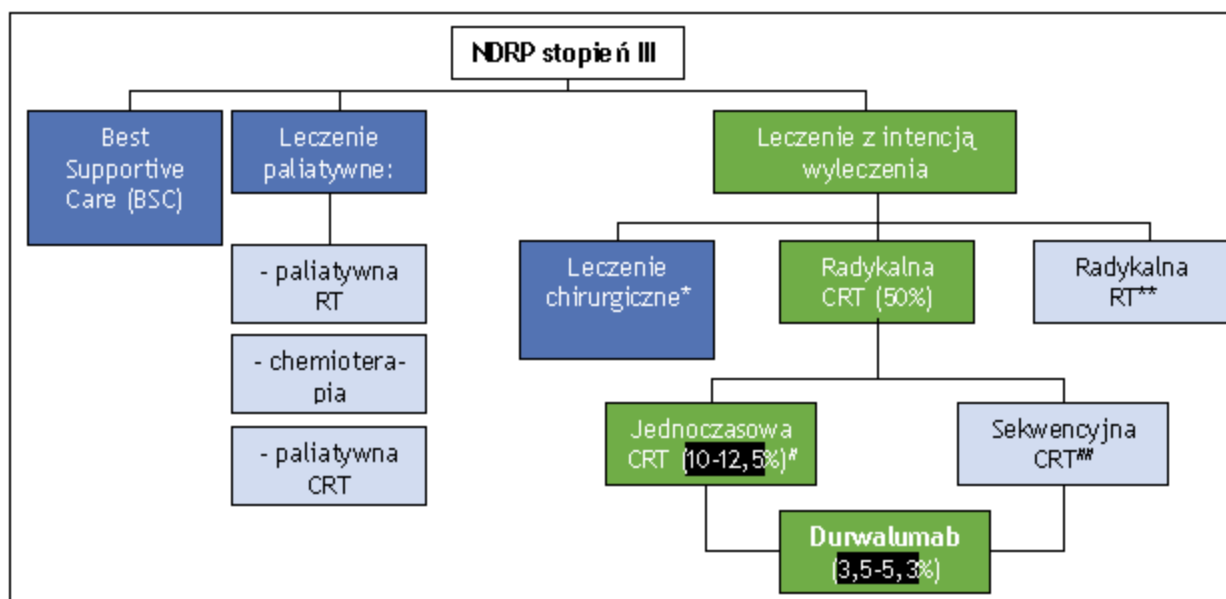
pembrolizumab, niwolumab – lub PDL1 – atezolizumab, stosowane są w innych populacjach chorych (patrz dalej, oraz rozdz. 2.8 i 2.7 w *Analizie problemu decyzyjnego*; NCCN 2017, Obwieszczenie MZ), stąd **durwalumab stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów i lekarzy, którzy nie mają innej opcji terapeutycznej.**

Durwalumab jest pierwszą i jedyną immunoterapią, która wykazała istotną statystycznie i klinicznie korzyść w odniesieniu do przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w porównaniu z obecnym standardem leczenia (tj. brakiem aktywnego leczenia) u pacjentów z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym NDRP w III stopniu zaawansowania, bez progresji po radiochemioterapii (NICE, Antonia 2017, Antonia 2018). W badaniu klinicznym wykazano akceptowalny profil bezpieczeństwa leku ██████████ (Antonia 2017, Antonia 2018, CSR).

Stosowanie durwalumabu jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub maksymalnie przez 12 miesięcy zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego oraz zapisami wnioskowanego programu lekowego (EMA). Pomimo ograniczenia w czasie stosowania durwalumabu do maksymalnie 12 miesięcy, efekty leczenia obserwowane są znacznie dłużej (mediana PFS zgodnie z wynikami drugiej analizy okresowej badania PACIFIC wyniosła 17,2 miesiąca w ramieniu durwalumabu; Antonia 2018). Ograniczenie czasu leczenia durwalumabem przekłada się na przewidywalny maksymalny wpływ na budżet płatnika.

Miejsce durwalumabu w leczeniu III stopnia obrazuje poniższy rysunek. **Leki refundowane obecnie w ramach programów lekowych leczenia NDRP, tj. potrójny inhibitor angiokinazy nintedanib albo inhibitory tyrozynowej kinazy EGFR – erlotynib, gefitynib, ozymertynib, afatynib – lub ALK/ROS1 – kryzotynib lub alektynib – oraz inhibitory PD1 – pembrolizumab, niwolumab – lub PDL1 – atezolizumab, stosowane są w innych populacjach – stopniu III, ale z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia, albo w stopniu IV.**

Ryc. 8. Leczenie NDRP w stopniu III (NICE, Krzakowski 2019, dane Wnioskodawcy).



Na zielono ścieżka terapeutyczna chorych leczonych durwalumabem docelowo, odsetki przyjęto wg liczebności populacji docelowej w Polsce (patrz rozdz. 2.9.1 w Analizie problemu decyzyjnego); BSC - najlepsze leczenie objawowe (ang. *best supportive care*); CRT - chemioradioterapia; CT - chemioterapia; RT - radioterapia; *leczenie z wyboru u chorych w dobrym stanie zdrowia i z guzami nadającymi się do wycięcia; ** chorzy, którzy nie mogą / nie chcą przyjmować chemioterapii; # leczenie z wyboru u chorych z nieoperacyjnym NDRP; *** zalecane w przypadku braku możliwości zastosowania jednoczasowej CRT.

Wnioskowana populacja dla durwalumabu

, stąd analizy HTA odnoszą się do tej populacji. Populacja ta jest w pełni zgodna z kryteriami włączenia pacjentów do badania rejestracyjnego PACIFIC, przez co różni się od zarejestrowanej przez EMA zawężeniem do chorych uprzednio leczonych jednoczasową radiochemioterapią oraz brakiem ograniczenia do poziomu ekspresji białka liganda programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-L1) $\geq 1\%$.

Należy podkreślić, zawężenie populacji do chorych uprzednio leczonych jednoczasową radiochemioterapią jest zgodne z badaniem rejestracyjnym (PACIFIC) dla durwalumabu oraz z najnowszymi rekomendacjami klinicznymi (PTOK 2019, ESMO 2017, NCCN 2019), które u chorych na miejscowo zaawansowanego NDRP jako postępowanie z wyboru wskazują jednoczesną radiochemioterapię, natomiast leczenie sekwencyjne jest dopuszczalne tylko w przypadku braku możliwości przeprowadzenia równoczesnej radiochemioterapii.

Z kolei brak ograniczenia do chorych, u których stwierdza się ekspresję PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek guza, jest słuszny biorąc pod uwagę następujące argumenty (Peters 2019, Peters 2019b, Antonia 2018):

- **ograniczenie do PD-L1 $\geq 1\%$ nie wynika z zasad EBM⁵** ponieważ ekspresja PD-L1 nie była czynnikiem stratyfikacyjnym w badaniu PACIFIC. Ponadto dokonana przez EMA ocena skuteczności leku u chorych z PD-L1 $<1\%$ została przeprowadzona na podstawie

⁵ medycyna oparta na dowodach (naukowych; ang. *evidence-based medicine*).

nieplanowanej retrospektywnej analizy, w stosunkowo niewielkiej podgrupie chorych, co oznacza brak mocy statystycznej oraz brak zachowania randomizacji i w efekcie zaburzoną charakterystykę populacji na korzyść populacji placebo;

- **potwierdzenie braku zasadności ograniczania wskazania do PD-L1 \geq 1% w rekomendacjach HTA z Francji i Kanady, oraz w stanowisku holenderskich władz, gdzie uznano skuteczność durwalumabu w populacji zgodnej z badaniem PACIFIC tj. nieograniczonej ze względu na ekspresję PD-L1;**
- **decyzja rejestracyjna EMA nie jest zgodna z decyzjami władz rejestracyjnych w innych krajach:** durwalumab został zatwierdzony we wskazaniu zgodnym z badaniem PACIFIC przez USA, Kanadę, Japonię, Australię, Szwajcarię, Malezję, Singapur, Indie i Zjednoczone Emiraty Arabskie;



- wytyczne kliniczne *National Comprehensive Cancer Network* z 2019 r. rekomendują durwalumab niezależnie od ekspresji PD-L1 (NCCN 2019). Również wytyczne *National Cancer Institute* z 2019 r. wskazują na skuteczność durwalumabu bez zawężenia ze względu na ekspresję PD-L1 (NCI 2019).

Z uwagi na brak refundowanych substancji w analizowanym wskazaniu, uznano, że odpowiednim komparatorem dla durwalumabu jest placebo.

Do dnia 30 kwietnia 2019 r. zidentyfikowano jedno opublikowane randomizowane badanie kliniczne (**PACIFIC**) bezpośrednio porównujące **durwalumab vs placebo** w populacji chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny. Dostępne wyniki badania PACIFIC dotyczą pierwszej i drugiej analizy okresowej - odpowiednio publikacje Antonia 2017 i Antonia 2018.

Badanie to jest badaniem wieloośrodkowym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. Pacjentów randomizowano (N=713) w czasie od 1 do 42 dni po chemioradioterapii w stosunku 2:1 do ramienia durwalumabu (N=476) lub placebo (N=237) co 2 tygodnie w ramach terapii konsolidacyjnej przez okres do 12 miesięcy.

Pacjenci w ramieniu interwencji otrzymywali durwalumab w dawce 10 mg na kilogram masy ciała dożylnie. Leczenie durwalumabem przerywano, jeśli w trakcie badania odnotowano postęp choroby, rozpoczęcie alternatywnej terapii przeciwnowotworowej lub wystąpienie niedopuszczalnych zdarzeń niepożądanych, lub pacjent wycofał zgodę na udział w badaniu.

Charakterystyka pacjentów w zakresie profilu demograficznego i klinicznego była podobna przed podaniem leku w obu grupach (patrz 4.2.4).

Mediana okresu obserwacji chorych w badaniu PACIFIC w przypadku publikacji Antonia 2017, tj. dla pierwszej analizy okresowej, wyniosła 14,5 miesiąca (zakres od 0,2 do 29,9), a w

przypadku publikacji Antonia 2018, tj. dla drugiej analizy okresowej, wyniosła 25,2 miesiąca (zakres od 0,2 do 43,1).

Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji ITT (ang. *intention-to-treat*), określonej jako wszyscy chorzy randomizowani. Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali leczenie.

W badaniu PACIFIC wykazano korzyść durwalumabu w porównaniu z placebo w populacji chorych z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, poddawanych radykalnej radiochemioterapii, m.in. w zakresie następujących punktów końcowych:

- Przeżycia całkowitego (OS):

Durwalumab **istotnie statystycznie** wydłużył przeżycie całkowite w porównaniu z placebo - zmniejszył ryzyko wystąpienia zgonu o 32% (HR=0,68 [95%CI: 0,47; 0,997]; p=0,0025).

- Przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS):

Durwalumab **istotnie statystycznie** wydłużył przeżycie wolne od progresji choroby w porównaniu z placebo - zmniejszył ryzyko wystąpienia zgonu lub progresji choroby o 49% (HR=0,51 [95%CI: 0,41; 0,63], p<0,05). Mediana PFS w grupie durwalumabu była 3-krotnie większa niż w grupie placebo (17,2 mies. vs 5,6 mies.).

- Obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR):

Istotnie statystycznie większe odsetki chorych z obiektywną odpowiedzią na leczenie w grupie durwalumabu w porównaniu z placebo (30,0% vs 17,8%): OR=1,98 [95%CI: 1,32; 2,96], p=0,001, RD=0,12 [95%CI: 0,05; 0,19], p=0,0004, NNT_{25,2 mies.}=8 [95%CI: 5; 18]).

- Częściowej odpowiedzi na leczenie (PR):

Istotnie statystycznie większe odsetki chorych z częściową odpowiedzią na leczenie w grupie z durwalumabem w porównaniu do placebo (28,2% vs 17,4%): OR=1,87 [95%CI: 1,24; 2,82]; p=0,003; RD=0,11 [95%CI: 0,04; 0,17]; p=0,001; NNT_{25,2 mies.}=9 [95%CI: 5; 23].

- Progresji choroby (PD):

Istotnie statystycznie mniejsze odsetki chorych z progresją choroby w grupie durwalumabu w porównaniu z placebo (16,5% vs 27,7%): OR=0,51 [95%CI: 0,35; 0,76], p=0,0009, RD=-0,11 [95%CI: -0,18; -0,04], p=0,002, NNT_{25,2 mies.}=8 [95%CI: 5; 23].

- Czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DoR):

Czas trwania odpowiedzi na leczenie był **dłuższy** w grupie durwalumabu w porównaniu z placebo (wyniki pierwszej analizy okresowej: HR=0,43 [95%CI: 0,22; 0,84] - wynik **istotny statystycznie**; wyniki drugiej analizy okresowej dostępne jedynie w postaci median - mediana DoR wyniosła 18,4 mies. w grupie PLA, podczas gdy w grupie DUR nie została jeszcze osiągnięta).

- Czasu do zgonu lub odległych przerzutów (TTDM):

Istotnie statystycznie dłuższy czas do wystąpienia zgonu lub odległych przerzutów u pacjentów w porównaniu z placebo (mediana TTDM w grupie durwalumabu była ponad 1,5-krotnie większa niż w grupie placebo): mediana TTDM: 28,3 miesiąca vs 16,2 miesiąca, HR=0,53 [95%CI: 0,41; 0,68], [REDACTED].

- Czasu do pierwszego dalszego leczenia lub zgonu (TFST):

Istotnie statystycznie dłuższy czas do wystąpienia pierwszego dalszego leczenia lub zgonu w porównaniu z placebo (mediana TFST w grupie durwalumabu była ponad 2-krotnie większa niż w grupie placebo): mediana TFST: 21,0 miesiąca vs 10,4 miesiąca, HR=0,58 [95%CI: 0,47; 0,72], [REDACTED].

- Odsetka pacjentów z przerzutami:

W grupie pacjentów przyjmujących durwalumab zaobserwowano **istotnie statystycznie** mniejsze odsetki pacjentów, u których występowały przerzuty odległe (22,5% vs 33,8%), przerzuty do płuc (12,6% vs 18,6%), przerzuty do węzłów chłonnych (6,5% vs 11,4%) oraz przerzuty do mózgu (6,3% vs 11,8%).

- Odległe przerzuty: OR=0,57 [95%CI: 0,40; 0,80], p=0,001; RD=-0,11 [95%CI: -0,18; -0,04], p=0,002; NNH_{25,2 mies.} =8 [95%CI: 5; 23];
- Przerzuty do płuc: OR=0,63 [95%CI: 0,41; 0,97], p=0,03; RD=-0,06 [95%CI: -0,12; -0,00]; p=0,04; NNH_{25,2 mies.} =16 [95%CI: 8; 551];
- Przerzuty do węzłów chłonnych: OR=0,54 [95%CI: 0,32; 0,93], p=0,03; RD=-0,05 [95%CI: -0,09; -0,00]; p=0,04; NNH_{25,2 mies.} =20 [95%CI: 10; 374];
- Przerzuty do mózgu: OR=0,50 [95%CI: 0,29; 0,86], p=0,01; RD=-0,06 [-0,10; -0,01]; p=0,02; NNH_{25,2 mies.} =18 [95%CI: 9; 116].

[REDACTED]

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie (w tym zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 łącznie) i ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych powodujących zgon była porównywalna w grupach durwalumabu i placebo.

W grupie durwalumabu raportowano istotnie statystycznie częściej w porównaniu z placebo występowanie: [REDACTED] zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia [REDACTED] oraz części poszczególnych zdarzeń niepożądanych (ale nie w stopniu 3-4).

Profil bezpieczeństwa durwalumabu w analizowanej populacji był zgodny z profilem innych immunoterapii i znanym profilem bezpieczeństwa jako monoterapia u pacjentów z bardziej zaawansowaną chorobą (NDRP stopnia IIIB lub IV). Chociaż częstości występowania niektórych zdarzeń niepożądanych, takich jak ogólne zapalenie płuc lub radiologiczne zapalenie płuc, w badaniu PACIFIC były zwiększone zarówno w grupie durwalumabu, jak i placebo, oczekiwano tego u chorych po radykalnej chemioradioterapii. Ponadto ogólne zapalenie płuc lub radiologiczne zapalenie płuc u pacjentów, którzy otrzymali durwalumab było w większości niskiego stopnia a częstości występowania klinicznie istotnych zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub 4 były porównywalne między grupami (3,4% w grupie durwalumabu i 2,6% w grupie placebo) i niższe niż w innych badaniach dla tej samej jednostki chorobowej. Podsumowując, dane te sugerują, że durwalumab ma możliwe do opanowania działania niepożądane po chemioradioterapii (Antonia 2017).

Powyższe wyniki porównania stosowania durwalumabu świadczą o przewadze skuteczności tego leku nad placebo we wnioskowanym wskazaniu przy porównywalnym profilu bezpieczeństwa.

W ramach przeglądu opracowań wtórnych włączono 3 raporty HTA (Ludwig Boltzmann Institut HTA 2017, CADTH 2019, NICE 2019), do których również włączono badanie PACIFIC, w związku z czym wyniki tego raportu są spójne z wynikami przedstawionymi w niniejszej analizie.

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych, durwalumab (Imfinzi®) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej może być uznany za terapię o udowodnionej większej skuteczności w stosunku do placebo, przy korzyściach klinicznych znacznie przewyższających ryzyko jego stosowania.

Wyniki badania fazy III PACIFIC są obiecujące dla grupy chorych, dla których do tej pory możliwości leczenia były ograniczone. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi oraz zapisami dostępnych programów lekowych, u chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (III stopnia), u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii, durwalumab jest jedyną opcją leczenia.

Należy podkreślić, iż durwalumab to pierwszy i jedyny lek we wnioskowanym wskazaniu o udowodnionym istotnym statystycznie oraz klinicznie korzystnym wpływie na przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa oraz ██████████ życia. Co istotne, terapia durwalumabem we wnioskowanym wskazaniu ma potencjał leczenia radyklanego, dzięki czemu chorzy mają szansę na wyleczenie, która to szansa jest tracona po progresji do choroby przerzutowej (stopień IV NDRP). Podsumowując, durwalumab jest terapią o wysokiej skuteczności i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa oraz ██████████. Ze względu na wysoką skuteczność oraz wobec braku jakiegokolwiek alternatywy terapeutycznej, durwalumab ma szansę stać się nowym standardem leczenia chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej radiochemioterapii.

11 Wyniki końcowe z przeglądu badań

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych i wtórnych, w których oceniono skuteczność kliniczną, efektywność praktyczną i bezpieczeństwo durwalumabu w chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem, tj. placebo. Przy pomocy zastosowanej strategii poszukiwano także badań dotyczących efektywności praktycznej durwalumabu w analizowanej populacji chorych oraz opracowań wtórnych.

Do dnia 30 kwietnia 2019 r. w bazach: Pubmed, Embase, *the Cochrane Library* i CRD zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące skuteczność i bezpieczeństwo **durwalumabu vs placebo** w populacji chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny (badanie PACIFIC - 2 publikacje: Antonia 2017 i Antonia 2018 + 15 abstraktów oraz dane Wnioskodawcy, tj. raport z badania klinicznego PACIFIC i załącznik do tego raportu dostarczone przez Wnioskodawcę).

Badanie PACIFIC to randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe badanie kliniczne, w którym porównywano zastosowanie durwalumabu w leczeniu sekwencyjnym u chorych z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym raku płuca w III stopniu zaawansowania choroby, u których nie doszło do progresji po chemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny stosowanej z radioterapią.

Pacjentów randomizowano (N=713) w czasie od 1 do 42 dni po chemioradioterapii w stosunku 2:1 do ramienia durwalumabu (N=476) lub placebo (N=237) co 2 tygodnie w ramach terapii konsolidacyjnej przez okres do 12 miesięcy.

W publikacji Antonia 2017 z badania PACIFIC przedstawiono wyniki uzyskane przed zakończeniem badania (stanowi ona wcześniej zaplanowaną analizę przejściową po wystąpieniu ok. 367 zdarzeń PFS), a mediana okresu obserwacji chorych w publikacji Antonia 2017 wyniosła 14,5 miesiąca (zakres od 0,2 do 29,9). W publikacji Antonia 2018 z badania PACIFIC przedstawiono wyniki z drugiej analizy okresowej, po wystąpieniu 299 zgonów, tj. 61% z oczekiwanych 491 zdarzeń. Mediana okresu obserwacji chorych w publikacji Antonia 2017 wyniosła 25,2 miesiąca (zakres od 0,2 do 43,1 miesiąca).

Wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa durwalumabu w porównaniu z placebo na badania PACIFIC przedstawiono w Tab. 82 i Tab. 83.

Tab. 82. Wyniki analizy skuteczności w badaniu PACIFIC: DUR vs PLA.

Punkt końcowy	Wyniki
Przeżycie całkowite (OS)	<p>Antonia 2018</p> <p>Mediana OS</p> <p>Durwalumab istotnie statystycznie wydłużył przeżycie całkowite w porównaniu z placebo - zmniejszył ryzyko wystąpienia zgonu o 32% (HR=0,68 [99,73%CI: 0,47; 0,997]; p=0,0025). Mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta (NR) w analizowanym horyzoncie czasowym (mediana obserwacji 25,2 mies.) w ramieniu durwalumabu ([95%CI: 34,7; NR]) a w ramieniu placebo wyniosła 28,7 miesiąca ([95%CI: 22,9; NR]).</p> <p>Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano OS w poszczególnych okresach obserwacji</p> <p>Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano przeżycie całkowite w poszczególnych okresach obserwacji był istotnie statystycznie większy w grupie durwalumabu w porównaniu z placebo. Uzyskano następujące wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> OS po 12 miesiącach (83,1% vs 75,3%): OR=1,64 [95%CI: 1,12; 2,40], p=0,01; RD=0,08 [95%CI: 0,02; 0,15], p=0,01; NNT_{25,2 mies.}=12 [95%CI: 7; 61]. OS po 24 miesiącach (66,3% vs 55,6%): OR=1,57 [95%CI: 1,14; 2,16], p=0,006; RD=0,11 [95%CI: 0,03; 0,18], p=0,006; NNT_{25,2 mies.}=9 [95%CI: 5; 32].
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	<p>Antonia 2018</p> <p>Mediana PFS</p> <p>Istotnie statystycznie dłuższe przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w grupie durwalumabu w porównaniu z placebo (stosowanie DUR zmniejsza ryzyko wystąpienia zgonu lub progresji choroby o 49% w porównaniu z placebo):</p> <ul style="list-style-type: none"> mediana PFS: 17,2 miesiąca [95%CI: 13,1; 23,9] vs 5,6 miesiąca [95%CI: 4,6; 7,7], HR=0,51 [95%CI: 0,41; 0,63], p<0,05. <p>Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano PFS w poszczególnych okresach obserwacji</p> <p>Istotnie statystycznie większe odsetki pacjentów, u których zaobserwowano przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ciągu 12 i 18 miesięcy od randomizacji w grupie durwalumabu w porównaniu z placebo (odpowiednio 55,7% vs 34,4% po 12 mies. analizy oraz 49,5% vs 26,7% po 18 mies. analizy). Uzyskano następujące wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> PFS po 12 miesiącach: OR=2,37 [95%CI: 1,72; 3,28], p<0,00001, RD=0,21 [95%CI: 0,14; 0,29], p<0,00001, NNT_{25,2 mies.}=5 [95%CI: 4; 8]. PFS po 18 miesiącach: OR=2,72 [95%CI: 1,93; 3,81], p<0,00001, RD=0,23 [95%CI: 0,16; 0,30], p<0,00001, NNT_{25,2 mies.}=5 [95%CI: 4; 7].

Punkt końcowy	Wyniki
	<p><u>Antonia 2017</u></p> <p>Mediana PFS</p> <p>Istotnie statystycznie dłuższe przeżycie wolne od progresji choroby w grupie durwalumabu w porównaniu z placebo.</p> <ul style="list-style-type: none"> • mediana PFS: 16,8 miesiąca [95%CI: 13,0; 18,1] vs 5,6 miesiąca [95%CI: 4,6; 7,8], HR=0,52 [95%CI: 0,42; 0,65], p<0,0001; <p>Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano PFS w poszczególnych okresach obserwacji</p> <p>Istotnie statystycznie większe odsetki pacjentów, u których zaobserwowano przeżycie wolne od progresji choroby w ciągu 12 i 18 miesięcy od randomizacji w grupie durwalumabu w porównaniu z placebo (odpowiednio 55,9% vs 35,3% po 12 mies. analizy oraz 44,2% vs 27,0% po 18 mies. analizy). Uzyskano następujące wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS po 12 miesiącach: OR=2,31 [95%CI: 1,67; 3,18], p<0,00001, RD=0,20 [95%CI: 0,13; 0,28], p<0,00001, NNT_{14,5 mies.}=5 [95%CI: 4; 8], • PFS po 18 miesiącach: OR=2,13 [95%CI: 1,52; 3,00], p<0,00001, RD=0,17 [95%CI: 0,10; 0,24], p<0,00001, NNT_{14,5 mies.}=6 [95%CI: 5; 11].
<p>Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)</p>	<p><u>Antonia 2018</u></p> <p>Istotnie statystycznie większe odsetki chorych z obiektywną odpowiedzią na leczenie w grupie durwalumabu w porównaniu z placebo (30,0% vs 17,8%).</p> <ul style="list-style-type: none"> • OR=1,98 [95%CI: 1,32; 2,96], p=0,001, RD=0,12 [95%CI: 0,05; 0,19], p=0,0004, NNT_{25,2 mies.}=8 [95%CI: 5; 18]. <p><u>Antonia 2017</u></p> <p>Istotnie statystycznie większe odsetki chorych z obiektywną odpowiedzią na leczenie (OR) grupie durwalumabu w porównaniu z placebo (26,5% vs 14,3%).</p> <ul style="list-style-type: none"> • OR=2,09 [95%CI: 1,37; 3,19], p=0,0006, RD=0,12 [95%CI: 0,06; 0,19], p=0,0002, NNT_{14,5 mies.}=8 [95%CI: 5; 17].
<p>Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)</p>	<p><u>Antonia 2017 i Antonia 2018</u></p> <p>Większe odsetki pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie w grupie durwalumabu w porównaniu z placebo (Antonia 2018: 1,8% vs 0,5%, Antonia 2017: 1,4% vs 0,5%). Wyniki, które uzyskano były nieistotne statystycznie zarówno dla parametru względnego jak i bezwzględnego.</p>
<p>Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)</p>	<p><u>Antonia 2018</u></p> <p>Istotnie statystycznie większe odsetki chorych z częściową odpowiedzią na leczenie w grupie durwalumabu w porównaniu z placebo (28,2% vs 17,4%).</p> <ul style="list-style-type: none"> • OR=1,87 [95%CI: 1,24; 2,82]; p=0,003; RD=0,11 [95%CI: 0,04; 0,17]; p=0,001; NNT_{25,2 mies.}=9 [95%CI: 5; 23].

Punkt końcowy	Wyniki
	<p><u>Antonia 2017</u></p> <p>Istotnie statystycznie większe odsetki chorych z częściową odpowiedzią na leczenie (PR) w grupie durwalumabu w porównaniu z placebo (27,1% vs 15,5%).</p> <ul style="list-style-type: none"> OR=2,03 [95%CI: 1,32; 3,10]; p=0,001; RD=0,12 [95%CI: 0,05; 0,18]; p=0,0004; NNT_{14,5 mies.}=9 [95%CI: 6; 20].
<p>Choroba stabilna (SD)</p>	<p><u>Antonia 2017 i Antonia 2018</u></p> <p>Mniejsze odsetki pacjentów z chorobą stabilną w grupie durwalumabu w porównaniu z placebo (Antonia 2018: 51,2% vs 54,0%, Antonia 2017: 52,6% vs 55,9%). Wyniki, które uzyskano były nieistotnie statystycznie zarówno dla parametru względnego jak i bezwzględnego.</p>
<p>Progresja choroby (PD)</p>	<p><u>Antonia 2018</u></p> <p>Istotnie statystycznie mniejsze odsetki chorych z progresją choroby w grupie durwalumabu w porównaniu z placebo (16,5% vs 27,7%). Uzyskano następujące wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> OR=0,51 [95%CI: 0,35; 0,76], p=0,0009, RD=-0,11 [95%CI: -0,18; -0,04], p=0,002, NNT_{25,2 mies.}=8 [95%CI: 5; 23]. <p><u>Antonia 2017</u></p> <p>Istotnie statystycznie mniejsze odsetki chorych z progresją choroby (PD) w grupie durwalumabu w porównaniu z placebo (16,5% vs 27,7%). Uzyskano następujące wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> OR=0,51 [95%CI: 0,35; 0,76], p=0,0009, RD=-0,11 [95%CI: -0,18; -0,04], p=0,002, NNT_{14,5 mies.}=9 [95%CI: 6; 23].
<p>Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR)</p>	<p><u>Antonia 2018</u></p> <p>Mediana DoR</p> <p>Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była dłuższa w grupie durwalumabu w porównaniu z placebo – mediana DoR wyniosła 18,4 [95%CI: 6,7; 24,5] miesięcy w grupie PLA, podczas gdy w grupie DUR nie została jeszcze osiągnięta [95%CI: 27,4; nie osiągnięto]. W badaniu nie podano parametru HR i istotności statystycznej wyniku.</p> <p>Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano odpowiedź na leczenie po 12 i 18 mies.</p> <p>Istotnie statystycznie większe odsetki chorych spośród chorych z odpowiedzią, u których obserwowano odpowiedź na leczenie po 12 i 18 miesiącach od randomizacji w grupie durwalumabu w porównaniu z placebo (odpowiednio 81,3% vs 56,1% i 73,5% vs 52,2%). Uzyskano następujące wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> po 12 mies.: OR=2,82 [95%CI: 1,29; 6,16]; p=0,009; RD=0,21 [95%CI: 0,04; 0,38]; p=0,02; NNT_{25,2 mies.}= 5 [95%CI: 3; 27] oraz


Punkt końcowy	Wyniki
	<ul style="list-style-type: none"> po 18 mies.: OR=2,52 [95%CI: 1,20; 5,31]; p=0,01; RD=0,21 [95%CI: 0,04; 0,39]; p=0,02; NNT_{25,2 mies.} = 5 [95%CI: 3; 29]. <p>Antonia 2017</p> <p>Mediana DoR</p> <p>Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była dłuższa w grupie durwalumabu w porównaniu z placebo – mediana DoR wyniosła 13,8 mies. [95%CI: 6; nie osiągnięto] w grupie PLA, podczas gdy w grupie DUR nie została jeszcze osiągnięta. Czas trwania odpowiedzi na leczenie był istotnie statystycznie dłuższy (HR=0,43 [95%CI: 0,22; 0,84], p<0,05).</p> <p>Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano odpowiedź na leczenie po 12 i 18 mies.</p> <p>Większe odsetki chorych spośród chorych z odpowiedzią, u których obserwowano odpowiedź na leczenie po 12 i 18 miesiącach od randomizacji w grupie durwalumabu w porównaniu z placebo (odpowiednio po 12 mies. 72,8% vs 56,1%, wynik nieistotny statystycznie a po 18 mies. 72,8% vs 46,8%, wynik istotny statystycznie). Uzyskano następujące wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> po 18 mies.: OR=3,04 [95%CI: 1,40; 6,64]; p=0,005; RD=0,26 [95%CI: 0,07; 0,44]; p=0,006; NNT_{14,5 mies.} =4 [95%CI: 3; 14].
<p>Czas do zgonu lub odcległych przerzutów (TTDM)</p>	<p>Antonia 2018</p> <p>Mediana TTDM</p> <p>Istotnie statystycznie dłuższy czas do wystąpienia zgonu lub odcległych przerzutów w grupie durwalumabu w porównaniu z placebo.</p> <ul style="list-style-type: none"> mediana TTDM: DUR 28,3 miesiąca [95%CI: 24,0; 34,9] vs PLA 16,2 miesiąca [95%CI: 12,5; 21,1], HR=0,53 [95%CI: 0,41; 0,68], ██████████. <p>Odsetek pacjentów z przerzutami</p> <p>W grupie pacjentów przyjmujących durwalumab zaobserwowano istotnie statystycznie mniejsze odsetki pacjentów, u których występowały przerzuty odległe (22,5% vs 33,8%), przerzuty do płuc (12,6% vs 18,6%), przerzuty do węzłów chłonnych (6,5% vs 11,4%) oraz przerzuty do mózgu (6,3% vs 11,8%) w porównaniu do grupy placebo. Uzyskano następujące wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> Odległe przerzuty: OR=0,57 [95%CI: 0,40; 0,80], p=0,001; RD=-0,11 [95%CI: -0,18; -0,04], p=0,002; NNH_{25,2 mies.} =8 [95%CI: 5; 23]; Przerzuty do płuc: OR=0,63 [95%CI: 0,41; 0,97], p=0,03; RD=-0,06 [95%CI: -0,12; -0,00]; p=0,04; NNH_{25,2 mies.} =16 [95%CI: 8; 551]; Przerzuty do węzłów chłonnych: OR=0,54 [95%CI: 0,32; 0,93], p=0,03; RD=-0,05 [95%CI: -0,09; -0,00]; p=0,04; NNH_{25,2 mies.} =20 [95%CI: 10; 374]; Przerzuty do mózgu: OR=0,50 [95%CI: 0,29; 0,86], p=0,01; RD=-0,06 [-0,10; -0,01]; p=0,02; NNH_{25,2 mies.} =18 [95%CI: 9; 116].

Punkt końcowy	Wyniki
	<p>Dodatkowo w grupie durwalumabu zaobserwowano mniejsze odsetki pacjentów, u których występowały przerzuty do wątroby, kości i nadnerczy. Jednak wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.</p> <p>Antonia 2017</p> <p>Mediana TTDM</p> <p>Istotnie statystycznie dłuższy czas do wystąpienia zgonu lub odległych przerzutów w grupie durwalumabu w porównaniu z placebo.</p> <ul style="list-style-type: none"> Mediana TTDM: DUR 23,2 miesiąca [95%CI: 23,2; NR] vs PLA 14,6 miesiąca [95%CI: 10,6; 18,6], HR=0,52 [95%CI: 0,39; 0,69], p<0,0001. <p>Odsetek pacjentów z przerzutami</p> <p>W grupie pacjentów przyjmujących durwalumab zaobserwowano istotnie statystycznie mniejsze odsetki pacjentów, u których występowały przerzuty odległe (20,4% vs 32,1%), przerzuty do płuc (11,8% vs 17,3%), węzłów chłonnych (5,7% vs 11,4%) oraz przerzuty do mózgu (5,5% vs 11,0%) w porównaniu do grupy placebo.</p> <ul style="list-style-type: none"> Odległe przerzuty: OR=0,54 [95%CI: 0,38; 0,77], p=0,0007; RD=-0,12 [95%CI: -0,19; -0,05]; p=0,001; NNH_{14,5 mies.} =8 [95%CI: 5; 19]; Przerzuty do płuc: OR=0,64 [95%CI: 0,41; 0,99], p=0,04; RD=-0,06 [95%CI: -0,11; -0,00]; p=0,047; NNH_{14,5 mies.} =17 [95%CI: 8; 1585]; Przerzuty do węzłów chłonnych: OR=0,47 [95%CI: 0,27; 0,82], p=0,008; RD=-0,06 [95%CI: -0,10; -0,01]; p=0,01; NNH_{14,5 mies.} =17 [95%CI: 9; 79]; Przerzuty do mózgu: OR=0,47 [95%CI: 0,27; 0,83], p=0,009; RD=-0,06 [95%CI: -0,10; -0,01]; p=0,02; NNH_{14,5 mies.} =17 [95%CI: 9; 89]. <p>Dodatkowo w grupie durwalumabu zaobserwowano mniejsze odsetki pacjentów, u których występowały przerzuty do wątroby, kości i nadnerczy oraz inne przerzuty. Jednak wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.</p>
<p>Czas do pierwszego dalszego leczenia lub zgonu (TFST)</p>	<p>Antonia 2018</p> <p>Istotnie statystycznie dłuższy czas do wystąpienia pierwszego dalszego leczenia lub zgonu w grupie durwalumabu w porównaniu z placebo.</p> <ul style="list-style-type: none"> Mediana TFST: DUR 21,0 miesiąca [95%CI: 16,6; 25,5] vs PLA 10,4 miesiąca [95%CI: 8,3; 12,5], HR=0,58 [95%CI: 0,47; 0,72], [REDACTED]). <p>Antonia 2017</p> <p>[REDACTED]</p> <ul style="list-style-type: none"> [REDACTED]
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>

Punkt końcowy	Wyniki

Tab. 83. Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu PACIFIC: DUR vs PLA.

Punkt końcowy	Wyniki
Zdarzenia niepożądane łącznie niezależnie od stopnia	<p>Antonia 2018 i Antonia 2017</p> <p>Częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie niezależnie od stopnia była porównywalna w grupach durwalumabu i placebo.</p>
Zdarzenia niepożądane łącznie stopnia 3-4	<p>Antonia 2018 i Antonia 2017</p> <p>Częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie stopnia 3-4 była porównywalna w grupach durwalumabu i placebo.</p>
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem niezależnie od stopnia	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>Antonia 2017</p> <p>Istotnie statystycznie częściej w grupie durwalumabu występowały zdarzenia niepożądane związane z leczeniem niezależnie od stopnia w porównaniu z placebo (67,8% vs 53,4%).</p> <ul style="list-style-type: none"> Uzyskano następujące wyniki: OR=1,84 [95%CI: 1,33; 2,53], p=0,0002; RD=0,14 [95%CI: 0,07; 0,22]; p=0,0002; NMH_{14,5} mies.=6 [95%CI: 4; 14].
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>Antonia 2017</p> <p>Istotnie statystycznie częściej w grupie durwalumabu występowały zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4 w porównaniu z placebo (11,8% vs 4,3%).</p>

Punkt końcowy	Wyniki
	<ul style="list-style-type: none"> Uzyskano następujące wyniki: OR=2,99 [95%CI: 1,50; 5,98], p=0,002; RD=0,07 [95%CI: 0,03; 0,11]; p=0,0002; NNH_{14,5 mies.}=13 [95%CI: 8; 30].
<p>Ciężkie zdarzenia niepożądane</p>	<p><u>Antonia 2018 i Antonia 2017</u></p> <p>Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była porównywalna w grupach durwalumabu i placebo.</p>
<p>Zdarzenia niepożądane powodujące zgon</p>	<p><u>Antonia 2018 i Antonia 2017</u></p> <p>Częstość występowania zdarzeń niepożądanych powodujących zgon była porównywalna w grupach durwalumabu i placebo.</p>
<p>Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia</p>	<p><u>Antonia 2018 i Antonia 2017</u></p> <p>Istotnie statystycznie częściej w grupie durwalumabu występowały zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia w porównaniu z placebo (15,4% vs 9,8%).</p> <ul style="list-style-type: none"> Uzyskano następujące wyniki: OR=1,67 [95%CI: 1,01; 2,74], p=0,04; RD=0,06 [95%CI: 0,01; 0,11]; p=0,03; NNH_{14,5 mies.}=18 [95%CI: 9; 187].
<p>Zdarzenia niepożądane zależne od układu odpornościowego</p>	 <p><u>Antonia 2017</u></p> <p>Istotnie statystycznie częściej w grupie durwalumabu występowały zdarzenia niepożądane zależne od układu odpornościowego w porównaniu z placebo (24,2% vs 8,1%).</p> <ul style="list-style-type: none"> Uzyskano następujące wyniki: OR=3,61 [95%CI: 2,16; 6,04], p<0,00001; RD=0,16 [95%CI: 0,11; 0,21]; p<0,00001; NNH_{14,5 mies.}=6 [95%CI: 4; 9].
<p>Poszczególne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia</p>	<p><u>Antonia 2018</u></p> <p>Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych niezależnie od stopnia była porównywalna w grupach durwalumabu i placebo za wyjątkiem następujących zdarzeń niepożądanych występujących istotnie statystycznie częściej w grupie durwalumabu w porównaniu z placebo :</p>

Punkt końcowy	Wyniki
	<ul style="list-style-type: none"> • Kaszel - DUR 35,2% vs PLA 25,2%: OR=1,61 [95%CI: 1,13; 2,28], p=0,008, RD=0,10 [95%CI: 0,03; 0,17], p=0,006, NNH_{25,2 mies.} = 10 [95%CI: 5; 34]; • Gorączka - DUR 15,2% vs PLA 9,4%: OR=1,72 [95%CI: 1,04; 2,85], p=0,04, RD=0,06 [95%CI: 0,01; 0,11], p=0,02, NNH_{25,2 mies.} = 17 [95%CI: 9; 122]; • Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym- DUR 13,3% vs PLA 7,7%: OR=1,83 [95%CI: 1,06; 3,18], p=0,03, RD=0,06 [95%CI: 0,01; 0,10], p=0,02, NNH_{25,2 mies.} = 17 [95%CI: 9; 100]; • Ogólne zapalenie płuc - DUR 12,6% vs PLA 7,7%: OR=1,73 [95%CI: 0,9992; 3,01], p=0,0503 (wynik na granicy istotności statystycznej), RD=0,05 [95%CI: 0,004; 0,09], p=0,03, NNH_{25,2 mies.} = 20 [95%CI: 10; 248]; • Świąd - DUR 12,4% vs PLA 5,1%: OR=2,62 [95%CI: 1,38; 4,98], p=0,003, RD=0,07 [95%CI: 0,03; 0,11], p=0,0005, NNH_{25,2 mies.} = 13 [95%CI: 8; 31]; • Wysypka - DUR 12,2% vs PLA 7,7%: OR=1,67 [95%CI: 0,96; 2,90], p=0,07, RD=0,05 [95%CI: 0,0001; 0,09], p=0,049 (wynik na granicy istotności statystycznej), NNH_{25,2 mies.} = 22 [95%CI: 11; 10296]; • Niedoczynność tarczycy - DUR 11,6% vs PLA 1,7%: OR=7,53 [95%CI: 2,69; 21,04], p=0,0001, RD=0,10 [95%CI: 0,07; 0,13], p<0,0001, NNH_{25,2 mies.} = 10 [95%CI: 7; 15]. <p>Antonia 2017</p> <p>Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych niezależnie od stopnia była porównywalna w grupach durwalumabu i placebo za wyjątkiem następujących zdarzeń niepożądanych występujących istotnie statystycznie częściej w grupie durwalumabu w porównaniu z placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kaszel - DUR 35,4% vs PLA 25,2%: OR=1,62 [95%CI: 1,14; 2,30], p=0,007, RD=0,10 [95%CI: 0,03; 0,17], p=0,005, NNH_{14,5 mies.} = 9 [95%CI: 5; 32]; • Ogólne zapalenie płuc lub radiologiczne zapalenie płuc - DUR 33,9% vs PLA 24,8%: OR=1,56 [95%CI: 1,09; 2,21], p=0,01, RD=0,09 [95%CI: 0,02; 0,16], p=0,01, NNH_{14,5 mies.} = 10 [95%CI: 6; 46]; • Gorączka - DUR 14,7% vs PLA 9,0%: OR=1,75 [95%CI: 1,05; 2,93], p=0,03, RD=0,06 [95%CI: 0,01; 0,11], p=0,02, NNH_{14,5 mies.} = 17 [95%CI: 9; 110]; • Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym - DUR 13,1% vs PLA 7,7%: OR=1,80 [95%CI: 1,04; 3,12], p=0,04, RD=0,05 [95%CI: 0,01; 0,10], p=0,02, NNH_{14,5 mies.} = 18 [95%CI: 10; 125];

Punkt końcowy	Wyniki
	<ul style="list-style-type: none">• Świąd - DUR 12,2% vs PLA 4,7%: OR=2,82 [95%CI: 1,45; 5,48], p=0,002, RD=0,08 [95%CI: 0,04; 0,12], p=0,0002, NNH_{14,5 mies.} = 13 [95%CI: 8; 28];• Wysypka - DUR 12,2% vs PLA 7,3%: OR=1,78 [95%CI: 1,01; 3,12], p=0,046 (wynik na granicy istotności statystycznej), RD=0,05 [95%CI: 0,01; 0,09], p=0,03, NNH_{14,5 mies.} = 20 [95%CI: 10; 198];• Niedoczynność tarczycy - DUR 11,6% vs PLA 1,7%: OR=7,53 [95%CI: 2,69; 21,04], p=0,0001, RD=0,10 [95%CI: 0,07; 0,13], p<0,0001, NNH_{14,5 mies.} = 10 [95%CI: 7; 15].
Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4	Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 była porównywalna w grupach durwalumabu i placebo.

12 Wnioski

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej, efektywności praktycznej i bezpieczeństwa stosowania durwalumabu (Imfinzi®) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny w porównaniu z placebo.

Do dnia 30 kwietnia 2019 r. w bazach: Pubmed, Embase i *the Cochrane Library* oraz CRD zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące **durwalumab vs placebo** w populacji chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny (badanie PACIFIC).

W przypadku porównania durwalumabu vs placebo wykazano istotną statystycznie korzyść durwalumabu w zakresie następujących punktów końcowych:

- **przeżycia całkowitego (OS) - 32% redukcja ryzyka zgonu**; ponadto istotnie większe odsetki pacjentów, u których zaobserwowano przeżycie całkowite po 12 i 24 miesiącach obserwacji,
- **przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) - 49% redukcja ryzyka progresji lub zgonu, większa mediana PFS (17,2 vs 5,6 miesiąca)**; poza tym korzyść w zakresie odsetka pacjentów, u których zaobserwowano przeżycie wolne od progresji choroby po 12 i 18 miesiącach obserwacji,
- obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR), częściowej odpowiedzi na leczenie (PR), progresji choroby (PD),
- czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DoR), odsetki pacjentów spośród chorych z odpowiedzią, u których obserwowano odpowiedź na leczenie po 12 i 18 miesiącach od randomizacji,
- czasu do zgonu lub odległych przerzutów (TTDM), odsetka pacjentów z odległymi przerzutami, z przerzutami do płuc, z przerzutami do węzłów chłonnych, z przerzutami do mózgu,
- czasu do pierwszego dalszego leczenia lub zgonu (TFST).

oraz częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie (w tym zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 łącznie) i ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych powodujących zgon była porównywalna w grupach durwalumabu i placebo.

Powyższe wyniki porównania stosowania durwalumabu świadczą o przewadze skuteczności tego leku nad placebo we wnioskowanym wskazaniu przy porównywalnym profilu bezpieczeństwa.

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych, durwalumab (Imfinzi®) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny może być uznany za terapię o

udowodnionej większej skuteczności w stosunku do placebo, przy korzyściach klinicznych znacznie przewyższających ryzyko jego stosowania.

Wyniki badania fazy III PACIFIC są obiecujące dla grupy chorych, dla których do tej pory możliwości leczenia były ograniczone. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi oraz zapisami dostępnych programów lekowych, u chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (III stopnia), u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii, durwalumab jest jedyną opcją leczenia.

Należy podkreślić, iż durwalumab to pierwszy i jedyny lek we wnioskowanym wskazaniu o udowodnionym istotnym statystycznie oraz klinicznie korzystnym wpływie na przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa oraz [REDACTED]. Co istotne, terapia durwalumabem we wnioskowanym wskazaniu ma potencjał leczenia radykalnego, dzięki czemu chorzy mają szansę na wyleczenie, która to szansa jest tracona po progresji do choroby przerzutowej (stopień IV NDRP). Podsumowując, durwalumab jest terapią o wysokiej skuteczności i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa oraz [REDACTED]. Ze względu na wysoką skuteczność oraz wobec braku jakiegokolwiek alternatywy terapeutycznej, durwalumab ma szansę stać się nowym standardem leczenia chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej radiochemoterapii.

13 Aneks

13.1 Arkusz oceny badania wg Jadad

Tab. 84. Arkusz oceny badania wg Jadad.

Kryterium	Odpowiedź	Punktacja	Ocena
Randomizacja	Tak/Nie	1 lub 0	
Opisana, poprawna metodologia randomizacji	Tak/Nie	1 lub -1	
Metoda podwójnie ślepej próby	Tak/Nie	1 lub 0	
Poprawna metodologia zaślepienia	Tak/Nie	1 lub -1	
Opis utraty chorych w badaniu	Tak/Nie	1 lub 0	
Suma (max 5)			

Opracowano na podstawie:

Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials, 1996,17:1-12.

13.2 Arkusz oceny badania wg skali Cochrane

Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8:

- Randomizacja
 - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznanie ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznanie ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - badanie opisane jako niezaślepienie, brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych na temat zaślepienia - nieznanie ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów
 - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznanie ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznanie ryzyko błędu systematycznego.
- Selektywne raportowanie
 - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego,

- o niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ogólna jakość
 - o niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen - potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - o niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki - nieznane ryzyko błędu,
 - o wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników - wysokie ryzyko błędu.

13.3 Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR

Tab. 85. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych
<p>Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać:</p> <ul style="list-style-type: none">• populacje,• interwencje,• komparator,• efekty zdrowotne,• ramy czasowe - opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).
<p>Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none">• zapytania,• strategie wyszukiwania,• kryteria włączenia/wyłączenia,• ocena ryzyka błędu. <p>Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić:</p> <ul style="list-style-type: none">• plan meta-analzy/syntezy, jeśli dotyczy, oraz• plan badania przyczyn heterogeniczności,• uzasadnienia wszelkich odchyień od protokołu.
<p>Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących:</p> <ul style="list-style-type: none">• wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych,• wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań,• wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.
<p>Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni:</p>

Ocena jakości badań wtórnych
<ul style="list-style-type: none">• przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego),• przedstawić słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania,• uzasadnić ograniczenia (np. język). Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również: <ul style="list-style-type: none">• przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań,• przeszukać rejestry badań,• skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie,• w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”,• przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesięcy od ukończenia opracowania
<p>Czy selekcja badań została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none">• co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub• dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.
<p>Czy ekstrakcja danych została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none">• co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrahowania z włączonych badań, lub• dwóch badaczy ekstrahowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrahowana przez jednego badacza.
<p>Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.</p>
<p>Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none">• populacje,• interwencje,• komparatory,• efekty zdrowotne,• projekty badań. <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także:</p>

Ocena jakości badań wtórnych
<ul style="list-style-type: none">• szczegółowo opisać populację,• szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy),• opisać warunki badania,• zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).
<p>Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</p> <p>Badania kliniczne z randomizacją.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none">• nieukrytej alokacji, oraz• braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć). <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none">• sekwencji alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz• selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru. <p>Nierandomizowane badania.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none">• czynników zakłócających, oraz• błędu selekcji. <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none">• metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz• selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.
<p>Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie.</p> <p>Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.</p>
<p>Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?</p> <p>Badania kliniczne z randomizacją.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:</p>

<p>Ocena jakości badań wtórnych</p> <ul style="list-style-type: none">• stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz• badali przyczyny heterogeniczności. <p>Nierandomizowane badania.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:</p> <ul style="list-style-type: none">• stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz• statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne,• osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.
<p>Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędów w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none">• wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędów, lub• jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędów, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędów na sumaryczne oszacowanie wyniku.
<p>Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędów w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none">• wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędów, lub• jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędów lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędów na wyniki.
<p>Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak”:</p> <ul style="list-style-type: none">• nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach, lub• jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.
<p>Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędów publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</p>

Ocena jakości badań wtórnych
Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.
Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.
Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?
Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.
Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: <ul style="list-style-type: none">• nie zgłosili żadnego konfliktu interesów, lub• autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.
Interpretacja wyniku: Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu. Krytyczne domeny AMSTAR 2: <ul style="list-style-type: none">• Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2)• Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4)• Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7)• Ryzyko błędów poszczególnych badań włączonych do przeglądu (punkt 9)• Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11)• Uwzględnienie ryzyka błędów podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13)• Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędów publikacji (pozycja 15) Ocena ogólna przeglądu: <ul style="list-style-type: none">• Wysoka - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań.• Umiarkowana - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie*: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie.• Niska - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu.• Krytycznie niska - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i nie zapewnia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań. * Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.

Opracowanie na podstawie: AMSTAR Checklist, http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php [dostęp 06.03.2018 r.]

13.4 Spis badań włączonych

Tab. 86. Spis badań włączonych do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania pierwotne (2 publikacje pełnotekstowe + 15 abstraktów)		
1	PACIFIC - Antonia 2017 i Antonia 2018	<ol style="list-style-type: none"> 1. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, Yokoi T, Chiappori A, Lee KH, de Wit M, Cho BC, Bourhaba M, Quantin X, Tokito T, Mekhail T, Planchard D, Kim YC, Karapetis CS, Hirt S, Ostoros G, Kubota K, Gray JE, Paz-Ares L, de Castro Carpeño J, Wadsworth C, Melillo G, Jiang H, Huang Y, Dennis PA, Özgüroğlu M; PACIFIC Investigators. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>N Engl J Med.</i> 2017 Nov 16;377(20):1919-1929. doi: 10.1056/NEJMoa1709937. Epub 2017 Sep 8. 2. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, Kurata T, Chiappori A, Lee KH, de Wit M, Cho BC, Bourhaba M, Quantin X, Tokito T, Mekhail T, Planchard D, Kim YC, Karapetis CS, Hirt S, Ostoros G, Kubota K, Gray JE, Paz-Ares L, de Castro Carpeño J, Faivre-Finn C, Reck M, Vansteenkiste J, Spigel DR, Wadsworth C, Melillo G, Taboada M, Dennis PA, Özgüroğlu M. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. <i>The New England Journal of Medicine.</i> DOI: 10.1056/NEJMoa1809697. <p>Abstrakty:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hui R., Özgüroğlu M., Villegas A., Daniel D., Vicente D., Murakami S., Rydén A., Zhang Y., Dennis P., Antonia S. Time to Deterioration of Symptoms with Durvalumab in Stage Iii, Locally Advanced, Unresectable Nsclc: Post-Hoc Analysis of Pacific Patient-Reported Outcomes. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> 13(4): S71. 2. Laack, H. E., C. Schulz. Pacific: A Double-Blind, Placebo-Controlled Phase Iii Study of Durvalumab after Chemoradiation Therapy in Patients with Stage Iii, Locally Advanced, Unresectable Nsclc. <i>Oncology Research and Treatment</i> 41 ((Laack H.-E.) Hämatologie-Onkologie Hamburg, Hamburg, Germany): 186-7. 3. Uemura T, Hida T. Durvalumab showed long and durable effects after chemoradiotherapy in stage III non-small cell lung cancer: results of the PACIFIC study. <i>J Thorac Dis.</i> 2018 Apr;10(Suppl 9): S1108-S1112. doi: 10.21037/jtd.2018.03.180. 4. Hui R, Özgüroğlu M, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Yokoi T, Chiappori A, Hyeong KL, Cul Cho B, Gray JE, Ryden A, Viviers L, Poole L, Dennis PA, Antonia SJ. <i>Clinical</i>

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		<p>activity, patient-reported outcomes, and safety with durvalumab after chemoradiation in locally advanced, unresectable NSCLC: PACIFIC study. <i>Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology</i>. http://cosa-2017.p.asnevents.com.au/days/2017-11-13/abstract/47310.</p> <p>5. Hui, R., M. Özgüroğlu. Patient-Reported Outcomes with Durvalumab after Chemoradiation in Locally Advanced, Unresectable Nsclc: Data from Pacific. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> 12(11): S1604.</p> <p>6. Murakami, S., M. Ozguroglu. Pacific: A Double-Blind, Placebo-Controlled Phase Iii Study of Durvalumab as Consolidation Therapy after Chemoradiation in Patients with Locally Advanced, Unresectable Nsclc. <i>Annals of Oncology</i>, Volume 28, Issue suppl_10, 1 November 2017, mdx670, https://doi.org/10.1093/annonc/mdx670.</p> <p>7. Cho, B. C., J. H. Kim. Phase 3, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Medi4736 after Chemoradiation in Stage Iii, Locally Advanced, Unresectable Nsclc (Pacific). <i>Journal of Thoracic Oncology</i> 10(9): S668.</p> <p>8. Antonia, S., N. O. Iannotti, et al. A Phase 3, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, International Study of Medi4736 in Patients with Locally Advanced, Unresectable Nsclc (Stage Iii) Who Have Not Progressed Following Platinum-Based, Concurrent Chemoradiation Therapy (Pacific). <i>Annals of Oncology</i> 2014; 25.</p> <p>9. Antonia, S., A. Villegas, et al. Overall Survival with Durvalumab Versus Placebo after Chemoradiotherapy in Stage Iii Nsclc: Updated Results from PACIFIC. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> 2018;13(10):S184.</p> <p>10. De Wit, M., E. Laack, et al. PACIFIC: A Double-Blind, Placebo-Controlled Phase Iii Study of Durvalumab after Chemoradiation Therapy in Patients with Stage Iii, Locally Advanced, Unresectable Nsclc. <i>Strahlentherapie und Onkologie</i> 2018;194(1):24.</p> <p>11. Socinski, M., M. Özgüroğlu, et al. Outcomes of Patients <70 or ≥70 Years of Age in PACIFIC. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> 2018;13(10):S628-9.</p> <p>12. Spigel, D., J. Vansteenkiste, et al. Effect of Induction Chemotherapy in the PACIFIC Study. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> 2018;13(10):S629.</p> <p>13. Spira, A., D. Planchard, et al. Expanded Efficacy and Safety Analysis of PACIFIC Based on a Pd-L1 Cutpoint of 25%. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> 2018;13(10):S629-30.</p>

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		<p>14. Vansteenkiste, J., J. Naidoo, et al. PACIFIC Subgroup Analysis: Pneumonitis in Stage Iii, Unresectable Nsclc Patients Treated with Durvalumab Vs. Placebo after Crt. Journal of Thoracic Oncology 2018;13(10):S370-1.</p> <p>15. Schulz, C., E. Laack, et al. (2018). Pacific: A Double-Blind, Placebo-Controlled Phase Iii Study of Durvalumab as Consolidation Therapy after Chemoradiation in Patients with Locally Advanced, Unresectable Nsclc. Oncology Research and Treatment 41:270.</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
Opracowania wtórne, raporty HTA (3 raporty HTA)		
1	Ludwig Boltzmann Institut HTA 2017	Lynda McGahan, MSc. Durvalumab (Imfinzi™) for the treatment of patients with stage III non-small-cell lung cancer after prior chemoradiotherapy. Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment (LBI-HTA) Garnisongasse 7/20, A-1090 Vienna.
2	NICE 2019	National Institute for Health and Care Excellence. Single Technology Appraisal. Durvalumab for maintenance treatment of unresectable non-small-cell lung cancer after platinum-based chemoradiation [ID1175]. Committee Papers. 2019.
3	CADTH 2019	pan-Canadian Oncology Drug Review. Initial Clinical Guidance Report. Durvalumab (Imfinzi) for Non-Small Cell Lung Cancer. March 7,2019.

13.5 Spis badań wykluczonych

Tab. 87. Spis badań wykluczonych z przeglądu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Badania pierwotne (1 publikacja pełnotekstowa)		
1	Garassino MC, Cho BC, Kim JH, Mazières J, Vansteenkiste J, Lena H, Corral Jaime J, Gray JE, Powderly J, Chouaid C, Bidoli P, Wheatley-Price P, Park K, Soo RA, Huang Y, Wadsworth C, Dennis PA, Rizvi NA17; ATLANTIC Investigators. Durvalumab as third-line or later treatment for advanced non-small-cell lung cancer (ATLANTIC): an open-label, single-arm, phase 2 study. <i>Lancet Oncol.</i> 2018 Apr;19(4):521-536. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30144-X. Epub 2018 Mar 12.	Badanie dotyczy raka przerzutowego a nie miejscowo zaawansowanego
Efektywność praktyczna (8 opracowań)		
1	Virik, K., B. Basulaiman, et al. Immune Checkpoint Inhibitors (IcIs) in Nsclc: Immune Related Adverse Events (Iraes) and Outcomes. A Canadian Single Institution Experience. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> 2018;13(10):S868.	Brak oddzielnych wyników dla durwalumabu
2	Boeri, M., M. Milione, et al. (2019). Circulating Mirnas and Pd-L1 Tumor Expression Are Associated with Survival in Advanced Nsclc Patients Treated with Immunotherapy: A Prospective Study. <i>Clinical Cancer Research</i> 25(7): 2166-2173.	Zbyt mała liczebność chorych (6 chorych leczonych było durwalumabem)
3	Chae, Y. K., A. A. Davis, et al. (2019). Association of Tumor Mutational Burden with DNA Repair Mutations and Response to Anti-Pd-1/Pd-L1 Therapy in Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>Clinical Lung Cancer</i> 20(2): 88-96.e86.	Zbyt mała liczebność chorych (2 chorych leczonych było durwalumabem)
4	Conroy, J. M., S. Pabla, et al. (2019). Next Generation Sequencing of Pd-L1 for Predicting Response to Immune Checkpoint Inhibitors. <i>Journal for ImmunoTherapy of Cancer</i> 7(1).	Brak wyników dla durwalumabu
5	Garcia, C. R., R. Jayswal, et al. (2019). Multiple Sclerosis Outcomes after Cancer Immunotherapy. <i>Clin Transl Oncol.</i>	Brak wyników (niezerowych) dla durwalumabu
6	Katsurada, M., T. Nagano, et al. (2019). Baseline Tumor Size as a Predictive and Prognostic Factor of Immune Checkpoint Inhibitor Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer. <i>Anticancer Res</i> 39(2): 815-825.	Brak wyników dla durwalumabu

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
7	Tan, M. H., R. Iyengar, et al. (2019). Spectrum of Immune Checkpoint Inhibitors-Induced Endocrinopathies in Cancer Patients: A Scoping Review of Case Reports 11 Medical and Health Sciences 1103 Clinical Sciences. Clinical Diabetes and Endocrinology 5 (1).	Brak wyników dla durwalumabu
8	Tunali, I., J. E. Gray, et al. (2019). Novel Clinical and Radiomic Predictors of Rapid Disease Progression Phenotypes among Lung Cancer Patients Treated with Immunotherapy: An Early Report. Lung Cancer 129((Tunali I.; Qi J.; Abdalah M.; Gillies R.J.) Department of Cancer Physiology, H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute, Tampa, FL, United States): 75-79.	Brak oddzielnych wyników dla durwalumabu
Opracowania wtórne (11 opracowań)		
1	Jeanson, A. and F. Barlesi. Medi 4736 (Durvalumab) in Non-Small Cell Lung Cancer. Expert Opin Biol Ther 17(10): 1317-1323.	Brak cech przeglądu systematycznego
2	Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2017; 377:1919-29.	Komentarz do badania PACIFIC
3	Chiramel J., Tay R., Califano R. Durvalumab after chemo-radiotherapy in stage III non-small cell lung Cancer. J Thorac Dis. 2018 Apr; 10(Suppl 9): S991-S994. doi: 10.21037/jtd.2018.04.29	Artykuł poglądowy
4	Tomasini P, Greillier L, Boyer A, Jeanson A, Barlesi F. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage Iii Non-Small Cell Lung Cancer. J Thorac Dis. 2018 Apr; 10(Suppl 9): S1032-S1036. doi: 10.21037/jtd.2018.04.61	Artykuł poglądowy
5	Husain, F., O. Harari, et al. Comparative Efficacy of Consolidation Therapy after Chemoradiation Therapy (Crt) in Patients with Unresectable, Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (La-Nsclc): A Network Meta-Analysis. Value in Health 21((Husain F.; Fazeli M.S.) Doctor Evidence, Santa Monica, CA, United States): 2018;S15.	Doniesienie konferencyjne - nieznane są badania włączone do przeglądu
6	Kaufman, H. L., L. H. Schwartz, et al. Evaluation of Classical Clinical Endpoints as Surrogates for Overall Survival in Patients Treated with Immune Checkpoint Blockers: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology 2018;144(11):2245-61.	Brak badań włączonych dla durwalumabu
7	Santoni, M., A. Conti, et al. Risk of Fatigue in Cancer Patients Treated with Anti Programmed Cell Death-1/Anti Programmed Cell Death Ligand-1 Agents: A Systematic Review and Meta-Analysis. Immunotherapy 2018;10(15):1303-13.	Brak cech przeglądu systematycznego (przeanalizowano 1 bazę)

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
8	Yang, H., K. Shen, et al. Safety and Efficacy of Durvalumab (Medi4736) in Various Solid Tumors. Drug Design, Development and Therapy 12((Yang H.) Cancer Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, China):2018;2085-96.	Brak wydzielonych wyników dla analizowanej populacji
9	Khunger, M., A. V. Hernandez, et al. Programmed Cell Death 1 (Pd-1) Ligand (Pd-L1) Expression in Solid Tumors as a Predictive Biomarker of Benefit from Pd-1/Pd-L1 Axis Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. JCO Precision Oncology 2017(1):1-15.	Brak wyników dla analizowanej populacji
10	Shen, X. and B. Zhao (2018). Efficacy of Pd-1 or Pd-L1 Inhibitors and Pd-L1 Expression Status in Cancer: Meta-Analysis. BMJ 362: k3529.	Brak badań włączonych dla durwalumabu
11	Jiang, T., Y. Bai, et al. (2019). Clinical Value of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer Treated with Pd-1/ Pd-L1 Inhibitors. Lung Cancer 130:76-83.	Brak wyników dla durwalumabu

13.6 Kwestionariusz stosowany w badaniu pierwotnym

Kwestionariusz EORTC QLQ C30 (wersja 3.0) z modułem dla raka płuca QLQ-LC13 został utworzony przez Europejską Organizację Badań i Leczenia Raka (EORTC). Skala ta została zaadoptowana przez EORTC w ponad 80 wersjach językowych, w tym również w polskiej.

Standaryzowany kwestionariusz EORTC QLQ-C30 służy do badania sumarycznego poczucia zdrowia, oceny funkcjonowania w różnych wymiarach (fizycznym, emocjonalnym i społecznym). Składa się z 30 pytań (5 skal dotyczących funkcjonowania, 3 skale objawów, 1 skala ogólnej oceny stanu zdrowia oraz pojedyncze pytania służące do oceny natężenia objawów). Pytania dotyczące ogólnej oceny jakości życia i zdrowia punktowane są w zakresie 1-7, gdzie 1 oznaczała bardzo zły stan zdrowia i bardzo złą jakość życia. Pozostałe pytania mają zakres 1-4 (1 – „nigdy”, 2 – „czasami”, 3 – „często”, 4 – „bardzo często”).

Kwestionariusz EORTC QLQ-LC13 to moduł przeznaczony dla chorych na raka płuc służący do oceny nasilenia objawów specyficznych dla nowotworu w 4-punktowej skali Likerta. Do oceny funkcjonalnej wykorzystano transformację liniową od 0 do 100, tak aby wszystkie pozycje miały jednakowy zakres. Wyższy wynik oznacza lepszy stan zdrowia, lepszą jakość życia i lepsze funkcjonowanie oraz większe nasilenie objawów. Narzędzie zostało zaadaptowane do warunków polskich (Leppert 2010).

13.7 Krytyczna ocena badań pierwotnych i opracowań wtórnych

Tab. 88. Krytyczna ocena badania Antonia 2017, PACIFIC.

Antonia 2017/Antonia 2018 (PACIFIC)					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Randomizowane badanie podwójnie zaślepienie	235 ośrodków klinicznych w 26 krajach	dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny (≥2 cykle)	Durwalumab, placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite (OS) • Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) • Odsetek pacjentów, którzy przeżyli bez progresji choroby w ciągu 12 i 18 miesięcy; • Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR); • Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR); • Czas do zgonu lub odległych przerzutów; • przeżycie całkowite w ciągu 24 miesięcy od randomizacji; • Jakość życia; • Charakterystyka farmakokinetyczna; • Immunogenność; • Zdarzenia niepożądane. 	AOTMIT: IIA JADAD: 5 Cochrane: niskie ryzyko błędu systematycznego
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci w wieku 18 lat lub więcej, którzy mieli histologicznie i cytologicznie potwierdzony stopień III, miejscowo zaawansowany nieoperacyjny niedrobnokomórkowy rak płuca oraz którzy otrzymywali dwa lub więcej cykli chemioterapii opartej na platynie (zawierającej etopozyd, 			<ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsza ekspozycja na przeciwciała anti-PD-1 lub PD-L1; • otrzymanie immunoterapii lub badanego leku w ciągu 4 tygodni przed pierwszą dawką (6 tygodni w przypadku przeciwciał monoklonalnych); • aktywna lub wcześniejsza choroba autoimmunologiczna (w ciągu ostatnich 2 lat) lub historia pierwotnego niedoboru odporności; • dowody na niekontrolowaną, współistniejącą chorobę lub trwające lub aktywne infekcje; 		

Antonia 2017/Antonia 2018 (PACIFIC)	
<p>winblastynę, winorelbinę, taksan [paklitaksel lub docetaksel] lub pemetreksed) jednocześnie z ostateczną radioterapią a także brak progresji choroby po tym leczeniu;</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci ze stanem sprawności wg WHO od 0 do 1. 	<ul style="list-style-type: none"> • zapalenie płuc stopnia 2 lub wyższego po poprzedniej chemio-radioterapii
Komentarz:	
-	

Tab. 89. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Ludwig Boltzmann Institut HTA 2017.

Ludwig Boltzmann Institut HTA 2017				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Raport HTA	randomizowane i nierandomizowane	dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii	Durwalumab, placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) • Odsetek pacjentów, którzy przeżyli bez progresji choroby w ciągu 12 i 18 miesięcy; • Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR); • Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR); • Czas do zgonu lub odległe przerzuty; • Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano przeżycie całkowite w ciągu 24 miesięcy od randomizacji; • Jakość życia; • Charakterystyka farmakokinetyczna; • Immunogenność; • Zdarzenia niepożądane.
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
Cochrane Library, Embase, Pubmed, CRD, Ovid Medline (19.10.2017)			PACIFIC, ATLANTIC, badanie 1108.	

Tab. 90. Krytyczna ocena opracowania wtórnego NICE 2019.

NICE 2019				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Raport HTA	randomizowane	chorzy z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w III stopniu zaawansowania, u których stwierdza się ekspresję PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek guza oraz u których nie nastąpiła progresja choroby po chemioradioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny	Durwalumab, placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) • Odsetek pacjentów, którzy przeżyli bez progresji choroby w ciągu 12 i 18 miesięcy; • Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR); • Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR); • Czas do zgonu lub odległe przerzuty; • Czas od randomizacji do drugiej progresji; • Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano przeżycie całkowite w ciągu 24 miesięcy od randomizacji; • Jakość życia; • Zdarzenia niepożądane.
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
Medline, Medline in Process, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, CDSR oraz DARE z datą odcięcia 24 stycznia 2018 r			PACIFIC	

Tab. 91. Krytyczna ocena opracowania wtórnego CADTH 2019.

CADTH 2019				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Raport HTA, przegląd systematyczny	randomizowane	chorzy z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których	Durwalumab, placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) • Odsetek pacjentów, którzy przeżyli bez progresji choroby w ciągu 12 i 18 miesięcy;

CADTH 2019				
		nie nastąpiła progresja progresji po chemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny stosowanej z radioterapią przez okres maksymalnie 12 miesięcy		<ul style="list-style-type: none"> • Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR); • Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR); • Czas do zgonu lub odległe przerzuty; • Czas od randomizacji do drugiej progresji; • Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano przeżycie całkowite w ciągu 24 miesięcy od randomizacji; • Jakość życia; • Zdarzenia niepożądane.
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
Ovid Medline, Medline Daily, Medline In-Process & Other Non-Indexed Citations, Embase, PubMed (wszystkie wymienione z datą odcięcia 28 września 2018 r.), oraz Cochrane Central Register of Controlled Trials (do sierpnia 2018 r.)			PACIFIC	

13.8 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 92. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Minimalne wymagania MZ).

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	2.1	
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	0	
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	3, 4	
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	3.1	
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1	
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	3.1	
	metodyki badań?	3.1	
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.1, 13.4	
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	4.2	
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	4.2	Tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią opcjonalną lub inną technologią opcjonalną, jeżeli nie istnieje refundowana technologia opcjonalna,	2, 0, 4.3,	
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	13.4	
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	3.3	
	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	4.2	
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	4.2	
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:	0	
	- wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,		
	- równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,		
	- wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,		

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	4.2.3	
	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	4.2.2	
	charakterystyki grupy osób badanych,	4.2.4	
	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	0	
	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	4.2.5	
	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	0	
	wskazanie źródeł finansowania badania,	0	
	zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	4.3,	
	informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	8	
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	-	Nie dotyczy
	Ogólne adnotacje		
9	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	Tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Bibliografia, w tekście	Tak

Spis rysunków

Ryc 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla durwalumabu (diagram QUOROM/PRISMA)	37
Ryc 2. Schemat prowadzenia badania PACIFIC.	39
Ryc 3. Chorzy, którzy przegrali leczenie wg Antonia 2018 (PACIFIC) (OR)	49
Ryc 4. Chorzy, którzy przegrali leczenie wg Antonia 2018 (PACIFIC) (RD)	49
Ryc 5. Chorzy, którzy przegrali leczenie wg Antonia 2017 (PACIFIC) (OR)	50
Ryc 6. Chorzy, którzy przegrali leczenie wg Antonia 2017 (PACIFIC) (RD)	50
Ryc 7. Analiza skuteczności w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Przeżycie całkowite (OS) - wykres Kaplana Meiera.	59
Ryc 8. Analiza skuteczności w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	61
Ryc 9. Analiza skuteczności w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)* - wykres Kaplana Meiera.	62
Ryc 10. Analiza skuteczności w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ciągu 12 i 18 miesięcy od randomizacji (OR)	63
Ryc 11. Analiza skuteczności w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ciągu 12 i 18 miesięcy od randomizacji (RD)	64
Ryc 12. Analiza skuteczności w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ciągu 12 i 18 miesięcy od randomizacji (OR)	65
Ryc 13. Analiza skuteczności w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ciągu 12 i 18 miesięcy od randomizacji (RD)	65
Ryc 14. Analiza skuteczności w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Obiektywna odpowiedź na leczenie (OR)	66
Ryc 15. Analiza skuteczności w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Obiektywna odpowiedź na leczenie (RD)	66
Ryc 16. Analiza skuteczności w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Obiektywna odpowiedź na leczenie (OR)	67
Ryc 17. Analiza skuteczności w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Obiektywna odpowiedź na leczenie (RD)	67
Ryc 18. Analiza skuteczności w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Całkowita odpowiedź na leczenie (CR) (OR)	68
Ryc 19. Analiza skuteczności w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Całkowita odpowiedź na leczenie (CR) (RD)	68
Ryc 20. Analiza skuteczności w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Całkowita odpowiedź na leczenie (CR) (OR)	69

Ryc 21. Analiza skuteczności w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Całkowita odpowiedź na leczenie (CR) (RD).	69
Ryc 22. Analiza skuteczności w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Częściowa odpowiedź na leczenie (PR) (OR).	70
Ryc 23. Analiza skuteczności w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Częściowa odpowiedź na leczenie (PR) (RD).	70
Ryc 24. Analiza skuteczności w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Częściowa odpowiedź na leczenie (PR) (OR).	70
Ryc 25. Analiza skuteczności w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Częściowa odpowiedź na leczenie (PR) (RD).	71
Ryc 26. Analiza skuteczności w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Stabilna choroba (SD) (OR).	71
Ryc 27. Analiza skuteczności w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Stabilna choroba (SD) (RD).	71
Ryc 28. Analiza skuteczności w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Stabilna choroba (SD) (OR).	72
Ryc 29. Analiza skuteczności w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Stabilna choroba (SD) (RD).	72
Ryc 30. Analiza skuteczności w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Progresja choroby (PD) (OR).	73
Ryc 31. Analiza skuteczności w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Progresja choroby (PD) (RD).	73
Ryc 32. Analiza skuteczności w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Progresja choroby (PD) (OR).	74
Ryc 33. Analiza skuteczności w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Progresja choroby (PD) (RD).	74
Ryc 34. Analiza skuteczności w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DoR)- wykres Kaplana Meiera.	75
Ryc 35. Analiza skuteczności w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) * - wykres Kaplana Meiera.	76
Ryc 36. Analiza skuteczności w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Odsetek pacjentów spośród chorych z odpowiedzią, u których obserwowano odpowiedź na leczenie po 12 i 18 miesiącach (od randomizacji) (OR).	77
Ryc 37. Analiza skuteczności w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Odsetek pacjentów spośród chorych z odpowiedzią, u których obserwowano odpowiedź na leczenie po 12 i 18 miesiącach (od randomizacji) (RD).	78
Ryc 38. Analiza skuteczności w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Odsetek pacjentów spośród chorych z odpowiedzią, u których obserwowano odpowiedź na leczenie po 12 i 18 miesiącach (od randomizacji) (OR).	79
Ryc 39. Analiza skuteczności w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Odsetek pacjentów spośród chorych z odpowiedzią, u których obserwowano odpowiedź na leczenie po 12 i 18 miesiącach (od randomizacji) (RD).	79
Ryc 40. Analiza skuteczności w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Mediana czasu do wystąpienia zgonu lub odległych przerzutów (TTDM)- wykres Kaplana Meiera.	80

Ryc 41. Analiza skuteczności w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Mediana czasu do wystąpienia zgonu lub odległych przerzutów (TTDM) * - wykres Kaplana Meiera.	81
Ryc 42. Analiza skuteczności w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano przerzuty (OR)	83
Ryc 43. Analiza skuteczności w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano przerzuty (RD)	84
Ryc 44. Analiza skuteczności w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano przerzuty (OR)	86
Ryc 45. Analiza skuteczności w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano przerzuty (RD)	87
Ryc 46. Analiza skuteczności w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Mediana czasu do pierwszego dalszego leczenia lub zgonu (TFST) - wykres Kaplana Meiera.	88
Ryc 47. Analiza skuteczności w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Mediana czasu do pierwszego dalszego leczenia lub zgonu (TFST) - wykres Kaplana Meiera.	90

.....	94
.....	95
.....	96
.....	97
.....	98
.....	99
.....	100
.....	101
.....	104
.....	105
.....	106

[Redacted]	107
[Redacted]	108
[Redacted]	109

Spis tabel

Tab. 1. Wybrane wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa durwalumabu w porównaniu z placebo z badania PACIFIC w populacji ITT, która odpowiada wnioskowanej populacji chorych (na podstawie wyników drugiej analizy okresowej)	9
Tab. 2. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S)	15
Tab. 3. Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: C34 w latach 2012-2017 w Polsce według danych NFZ (AWA Alektynib)	17
Tab. 4. Współczynniki zachorowań i umieralności na raka płuca (ICD-10: C34) w 2016 r. (KRN)	18
Tab. 5. Liczba zachorowań na raka płuca (ICD-10: C34) w latach 2008-2016 (KRN)	19
Tab. 6. Liczba zgonów na raka płuca (ICD-10: C34) w latach 2008-2016 (KRN)	19
Tab. 7. Łączny rozkład zachorowalności względem stopnia zaawansowania nowotworu dla lat 2010-2012 (MPZ)	20
Tab. 8. Odsetek pacjentów poddawanych różnym rodzajom terapii w zależności od stadium zaawansowania nowotworu (MPZ)	21
Tab. 9. Odsetek osób leczonych poszczególnymi terapiami w Polsce (MPZ)	21
Tab. 10. Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa durwalumabu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 30.04.2019 r.	27
Tab. 11. Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa durwalumabu w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 30.04.2019 r.	28
Tab. 12. Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa durwalumabu w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 30.04.2019 r.	28
Tab. 13. Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa durwalumabu w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> (CRD); dane na dzień 30.04.2019 r.	29
Tab. 14. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2	34
Tab. 15. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz.1.	41
Tab. 16. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz.2.	42
Tab. 17. Ocena jakości badania pierwotnego włączonego do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMI.T.	43
Tab. 18. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane	43
Tab. 19. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych	44
Tab. 20. Charakterystyka kliniczna populacji w badaniu PACIFIC (Antonia 2017, Antonia 2018)	45
Tab. 21. Zestawienie punktów końcowych badań włączonych do analizy	47
Tab. 22. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia	48

Tab. 23. Chorzy, którzy przerwali leczenie wg Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA.	49
Tab. 24. Chorzy, którzy przerwali leczenie wg Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA.	50
Tab. 25. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu PACIFIC z drugiej analizy okresowej (Antonia 2018, CSR): DUR vs PLA.	53
.....	54
Tab. 27. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu PACIFIC z pierwszej analizy okresowej (Antonia 2017, CSR): DUR vs PLA.	56
.....	57
Tab. 29. Analiza skuteczności w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Mediana przeżycia całkowitego (OS).....	58
Tab. 30. Analiza skuteczności w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano przeżycie całkowite w poszczególnych okresach obserwacji (OS).....	60
Tab. 31. Analiza skuteczności w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Przeżycie wolne od progresji (PFS).	61
Tab. 32. Analiza skuteczności w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Przeżycie wolne od progresji (PFS).	62
Tab. 33. Analiza skuteczności w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ciągu 12 i 18 miesięcy od randomizacji.....	63
Tab. 34. Analiza skuteczności w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ciągu 12 i 18 miesięcy od randomizacji.....	64
Tab. 35. Analiza skuteczności w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Obiektywna odpowiedź na leczenie.	66
Tab. 36. Analiza skuteczności w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Obiektywna odpowiedź na leczenie.	66
Tab. 37. Analiza skuteczności w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Całkowita odpowiedź na leczenie (CR).....	67
Tab. 38. Analiza skuteczności w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Całkowita odpowiedź na leczenie (CR).....	68
Tab. 39. Analiza skuteczności w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Częściowa odpowiedź na leczenie (PR).....	69
Tab. 40. Analiza skuteczności w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Częściowa odpowiedź na leczenie (PR).....	70
Tab. 41. Analiza skuteczności w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Stabilna choroba (SD).	71
Tab. 42. Analiza skuteczności w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Stabilna choroba (SD).	72

Tab. 43. Analiza skuteczności w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Progresja choroby (PD).	73
Tab. 44. Analiza skuteczności w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Progresja choroby (PD).	73
Tab. 45. Analiza skuteczności w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR).	74
Tab. 46. Analiza skuteczności w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR).	76
Tab. 47. Analiza skuteczności w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Odsetek pacjentów spośród chorych z odpowiedzią, u których obserwowano odpowiedź na leczenie po 12 i 18 miesiącach (od randomizacji).	77
Tab. 48. Analiza skuteczności w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Odsetek pacjentów spośród chorych z odpowiedzią, u których obserwowano odpowiedź na leczenie po 12 i 18 miesiącach (od randomizacji).	78
Tab. 49. Analiza skuteczności w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Czas do zgonu lub odległych przerzutów (TTDM).	80
Tab. 50. Analiza skuteczności w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Czas do zgonu lub odległych przerzutów (TTDM).	81
Tab. 51. Analiza skuteczności w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano przerzuty.	82
Tab. 52. Analiza skuteczności w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano przerzuty.	85
Tab. 53. Analiza skuteczności w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Czas do pierwszego dalszego leczenia lub zgonu (TFST).	88
Tab. 54. Analiza skuteczności w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Czas do pierwszego dalszego leczenia lub zgonu (TFST).	89
.....	91
.....	102
Tab. 57. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu PACIFIC (Antonia 2018, Antonia 2017 i CSR) – zdarzenia niepożądane łącznie, n (%): DUR vs PLA.	110
Tab. 58. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu PACIFIC (Antonia 2018, Antonia 2017 i CSR) – poszczególne zdarzenia niepożądane: DUR vs PLA.	111
Tab. 59. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Zdarzenia niepożądane łącznie niezależnie od stopnia.	114
Tab. 60. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Zdarzenia niepożądane łącznie niezależnie od stopnia.	115
Tab. 61. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Zdarzenia niepożądane łącznie stopnia 3-4.	116
Tab. 62. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Zdarzenia niepożądane łącznie stopnia 3-4.	117

Tab. 63. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem niezależnie od stopnia.	118
Tab. 64. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem niezależnie od stopnia.	119
Tab. 65. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4.	120
Tab. 66. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4.	120
Tab. 67. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane.	121
Tab. 68. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane.	122
Tab. 69. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Zdarzenia niepożądane powodujące zgon.	123
Tab. 70. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Zdarzenia niepożądane powodujące zgon.	124
Tab. 71. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.	125
Tab. 72. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.	125
Tab. 73. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Zdarzenia niepożądane zależne od układu odpornościowego.	126
Tab. 74. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Zdarzenia niepożądane zależne od układu odpornościowego.	127
Tab. 75. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia.	129
Tab. 76. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia.	135
Tab. 77. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2018 (PACIFIC): DUR vs PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4.	142
Tab. 78. Analiza bezpieczeństwa w Antonia 2017 (PACIFIC): DUR vs PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4.	148
Tab. 79. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących durwalumab.	155
Tab. 80. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących durwalumab.	157
Tab. 81. Charakterystyka kliniczna populacji w badaniu PACIFIC (Antonia 2017, NICE i ██████████)	162
Tab. 82. Wyniki analizy skuteczności w badaniu PACIFIC: DUR vs PLA.	175
Tab. 83. Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu PACIFIC: DUR vs PLA.	181
Tab. 84. Arkusz oceny badania wg Jadad.	187
Tab. 85. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.	190

Tab. 86. Spis badań włączonych do przeglądu.....	195
Tab. 87. Spis badań wykluczonych z przeglądu.....	198
Tab. 88. Krytyczna ocena badania Antonia 2017, PACIFIC.....	201
Tab. 89. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Ludwig Boltzmann Institut HTA 2017.	202
Tab. 90. Krytyczna ocena opracowania wtórnego NICE 2019.	203
Tab. 91. Krytyczna ocena opracowania wtórnego CADTH 2019.....	203
Tab. 92. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Minimalne wymagania MZ).	205

Bibliografia

- Agustoni 2018** Agustoni, F. Hirsch F. R. Pacific Trial: New Perspectives for Immunotherapy in Lung Cancer. *Translational Lung Cancer Research*. DOI: 10.21037/tlcr.2017.12.12.
- American Cancer Society 2016** Lung Cancer (Non-Small Cell). 2016. <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003115-pdf.pdf> (dostęp 10.05.2018 r.).
- Analiza problemu decyzyjnego** [redacted] Imfinzi® (durwalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2019.
- ANSM 2018** L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTERÉSUMÉ DU RAPPORT DE SYNTHÈSE, TRIMESTRIEL N°1, DURVALUMAB 50 mg/mL, solution à diluer pour perfusion, Période du 26 mars 2018 au 25 juin 2018, https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/76e1aec1af3f74e61aa3236eddb8b23b.pdf (dostęp 05.08.2019 r.)
- Antonia 2017** Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, Yokoi T, Chiappori A, Lee KH, de Wit M, Cho BC, Bourhaba M, Quantin X, Tokito T, Mekhail T, Planchard D, Kim YC, Karapetis CS, Hirt S, Ostoros G, Kubota K, Gray JE, Paz-Ares L, de Castro Carpeño J, Wadsworth C, Melillo G, Jiang H, Huang Y, Dennis PA, Özgüroğlu M; PACIFIC Investigators. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Nov 16;377(20):1919-1929. doi: 10.1056/NEJMoa1709937. Epub 2017 Sep 8.
- Antonia 2018** Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, Kurata T, A. Chiappori A, Lee KH, de Wit M, Cho BC, Bourhaba M, Quantin X, Tokito T, Mekhail T, Planchard D, Kim YC, Karapetis CS, Hirt S, Ostoros G, Kubota K, Gray JE, Paz-Ares L, de Castro Carpeño J, Faivre-Finn C, Reck M, Vansteenkiste J, Spigel DR, Wadsworth C, Melillo G, Taboada M, Dennis PA, Özgüroğlu M. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *The New England Journal of Medicine*. DOI: 10.1056/NEJMoa1809697.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016
- AWA Alektynib** Wniosek o objęcie refundacją leku Alecensa (alektynib) w wskazaniu w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem kryzotynibu (ICD-10 C34)”. Nr: OT.4331.28.2018.
- AWA Tecentriq** Wniosek o objęcie refundacją leku Tecentriq (atezolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)”. Nr: OT.4331.3.2018.
- AWB Keytruda** Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Keytruda, http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/124/AW/124_AW_4_OT_4351_40_Keytruda_NDRP_AWB_207.11.22.pdf (dostęp 06.02.2019).

- EMA European Medicines Agency (EMA): <http://www.ema.europa.eu/ema/> [dostęp: 19.07.2019].
- EMA report European Medicines Agency. Imfinzi, Assessment report <https://www.ema.europa.eu/> (dostęp 06.02.2019 r.).
- ESMO 2017 Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, Escriu C, Peters S; ESMO Guidelines Committee. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv1-iv21.
- Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, Mok TS, Reck M, Van Schil PE, Hellmann MD, Peters S; ESMO Guidelines Committee. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018 Oct 1;29(Supplement_4):iv192-iv237. doi: 10.1093/annonc/mdy275.
- EudraVigilance 2019 EMA European Database of ADR; <http://www.adrreports.eu/> [stan na 19.07.2019].
- Faivre-Finn 2018 Faivre-Finn C, Spigel DR, Senan S, et al. Exploratory analyses of overall survival in PACIFIC. ESMO congress 2018.
- FDA Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) <http://www.adrreports.eu/en/index.html> [dostęp: 19.07.2019].
- GLOBOCAN 2012 Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. http://globocan.iarc.fr/Pages/summary_table_site_sel.aspx (dostęp 17.05.2018 r.).
- GUS demografia Główny Urząd Statystyczny (GUS). Rocznik Demograficzny 2018. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2018,3,12.html> (dostęp 11.01.2019 r.).
- HAS Imfinzi Haute Autorité de Santé. Imfinzi. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2908478/fr/imfinzi?xtmc=&xtcr=18 (dostęp 25.04.2019 r.).
- Healthquest 2016 HealthQuest. Obraz raka płuca w Polsce. Leczenie dziś i jutro. Warszawa, styczeń 2016.
- Healthquest 2017 HealthQuest. Obraz raka płuca w Polsce. Leczenie dziś i jutro. Warszawa, marzec 2017.
- Imfinzi ChPL European Medicines Agency. Charakterystyka Produktu Leczniczego, Imfinzi. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/imfizi-epar-product-information_pl.pdf (dostęp 11.01.2019 r.).
- NESSS Imfinzi Institut national d'excellence en santé et services sociaux. IMFINZI (CANCER POUMON). <https://www.inesss.qc.ca/> (dostęp 25.04.2019 r.).
- KRN Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN). <http://onkologia.org.pl/> (dostęp 06.02.2019 r.).
- Krzakowski 2019 Krzakowski M. Rak płuca: rozpoznawanie i leczenie dzisiaj i jutro. Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. 25.02.2019.
-

- Krzakowski** Łazarz-Poniatowska M.: Radiochemioterapia niedrobnokomórkowego raka płuca - zasady planowania i leczenia [W:] Niedrobnokomórkowy rak płuca.
- Dziadziuszko 2019** Radiochemioterapia o założeniu radykalnym, Krzakowski M., Dziadziuszko R. [red], Wyd. Primopro, Warszawa 2019, str.35-54
- Leppert 2010** Leppert W. Jakość życia chorych na zaawansowanego raka płuca objętych opieką paliatywną stacjonarną i domową. Med. Paliat. 2010; 1: 25-34.
- MPZ** Włückowska B. Proces leczenia w Polsce - analizy i modele. Tom I: Onkologia.
- NCCN 2019** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Small Cell Lung Cancer. Version 5.2019 – June 26, 2019.
- NCI 2019** National Cancer Institute. Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®)-Health Professional Version. 2019. (aktualizacja 13.06.2019 r.)
<https://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq> (dostęp 16.07.2019 r.)
- NICE** Durvalumab for maintenance treatment of unresectable non-small-cell lung cancer after platinum-based chemoradiation [ID1175].
<https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10187/documents> (dostęp 25.04.2019 r.).
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2019 r.
<https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych> [dostęp 11.01.2019 r.]
- Peters 2019** Peters S, Dafni U, Boyer M, et al. Position of a panel of international lung cancer experts on the approval decision for use of durvalumab in stage III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) by the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2019, published by Oxford University Press on behalf of the European Society for Medical Oncology.
- Peters 2019b** Peters S, Dafni U, Boyer M, et al. Position of a panel of international lung cancer experts on the approval decision for use of durvalumab in stage III non-small-cell lung cancer (NSCLC) by the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Ann Oncol. 2019 Feb 1;30(2):161-165. doi: 10.1093/annonc/mdy553.
- PTOK 2019** Krzakowski M, Jassem J. (red.), Nowotwory płuca i oskrzeli oraz śródpiersia, aktualizacja na dzień 17.05.2019, <http://onkologia.zalecenia.med.pl/> (dostęp 16.07.2019 r.).
- Rozporządzenie MZ 2012** Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- SEER** SEER. Cancer Stat Facts: Lung and Bronchus Cancer 2018.
<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html> (dostęp 09.07.2018 r.).
- Skrzypski 2018** Skrzypski, M, Jassem, J. Consolidation Systemic Treatment after Radiochemotherapy for Unresectable Stage Iii Non-Small Cell Lung Cancer. Cancer Treat Rev. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.04.001>
- Szczeklik 2016** Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2016.
-

URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL): http://www.urpl.gov.pl/ [dostęp: 19.07.2019].
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
WHO-UMC 2019	WHO Uppsala Monitoring Centre; http://www.vigiaccess.org/ [dostęp: 19.07.2019].
Wojciechowska 2018	Wojciechowska U, Czaderny K, Ciuba A, Olasek P, Didkowska J. Nowotwory Złośliwe w Polsce w 2016 Roku. Centrum Onkologii - Instytut Marii Skłodowskiej-Curie. Krajowy Rejestr Nowotworów. http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2016.pdf (dostęp 17.05.2018 r.).
Zorginstituut Nederland Imfinzi	Zorginstituut Nederland. Imfinzi. https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/vergaderstuk/2019/02/22/agenda-en-vergaderstukken-adviescommissie-pakket-acp-1-maart-2019 , https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2019/03/01/acp-advies-over-drvalumab (dostęp 25.04.2019 r.).