

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

Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań

Warszawa, 2019

Autorzy raportu:

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Adres do korespondencji:

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.

ul. Mickiewicza 63, 01-625 Warszawa

tel./fax +48 22 468 05 34, kontakt@healthquest.pl

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez AstraZeneca Pharma Poland.

Zleciłodawca raportu/finansowanie projektu:

AstraZeneca Pharma Poland

ul. Postępu 14

02-676 Warszawa

tel. +48 (22) 874 35 00

fax +48 (22) 874 35 10

Spis treści

Spis treści	1
1 Uwaga nr 1	2
2 Uwaga nr 2	4
3 Uwaga nr 3	5
4 Uwaga nr 4	7
5 Uwaga nr 5	9
6 Uwaga dodatkowa	11
Spis rysunków	12
Spis tabel	13
Bibliografia	14

1 Uwaga nr 1

Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w § 4. ust. 1 pkt 4 Rozporządzenia (§ 4. ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia). W analizie klinicznej wnioskodawcy nie uwzględniono:

- *Antonia, S. J. 2018. A comparative safety analysis for durvalumab in patients with locally advanced, unresectable NSCLC: PACIFIC versus pooled durvalumab monotherapy studies. Journal of Clinical Oncology, Conference(15 Supplement 1): no.*
- *Faivre-Finn, C. 2018. Efficacy and safety evaluation based on time from completion of radiotherapy to randomization with Durvalumab or placebo in pts from PACIFIC. Annals of Oncology, Conference(Supplement 8): viii488.*
- *de Wit M. 2018. PACIFIC: A double-blind, placebo-controlled phase III study of durvalumab after chemoradiation therapy in patients with stage III, locally advanced, unresectable NSCLC. Strahlentherapie und Onkologie, Conference(1 Supplement 1): 24.*
- *Faehling, M. 2019. PACIFIC subgroup analysis: Pneumonitis with durvalumab vs. placebo after CRT in stage III, unresectable NSCLC patients treated. Pneumologie, Conference(SUPPPL. 1): no.*

Abstrakt **Antonia 2018** nie został włączony do przeglądu systematycznego, ponieważ jest opracowaniem wtórnym niespełniającym kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego badań pierwotnych (patrz rozdz. 3.1 w Analizie klinicznej) - jest on zestawieniem wyników z różnych badań klinicznych (w tym PACIFIC), dotyczących nie tylko niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), ale i innych nowotworów. Co więcej, abstrakt ten nie został włączony także do przeglądu systematycznego badań wtórnych, ponieważ nie spełniał kryteriów włączenia ze względu na typ badania¹ - brak jest w tym abstrakcie informacji, na jakiej podstawie wybrano badania kliniczne do analizy (nie ma informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego w tym celu).

Abstrakt **Faivre-Finn 2018** nie został włączony do przeglądu, ponieważ jest indeksowany w bazie EMBASE dopiero od 23 lipca 2019 r., czyli po dacie odcięcia wykonanego przeglądu systematycznego (tj. 30 kwietnia 2019 r.). Co więcej, w abstrakcie tym zaprezentowano wyniki dotyczące subpopulacji chorych z badania PACIFIC w zależności od czasu zakończenia radioterapii (RT) do randomizacji, która nie stanowi przedmiotu analizy niniejszego raportu.

Abstrakt **de Wit 2018** został włączony do przeglądu - patrz rozdz. 13. 4 (Spis badań włączonych) w Analizie klinicznej (abstrakt z numerem 10 w tabeli ze spisem badań włączonych do przeglądu). W abstrakcie tym prezentowane są wyniki dla mediany obserwacji

¹ Do przeglądu badań 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.

14,5 mies., pokrywające się z wynikami zaprezentowanymi w publikacji pełnotekstowej z badania PACIFIC - Antonia 2017.

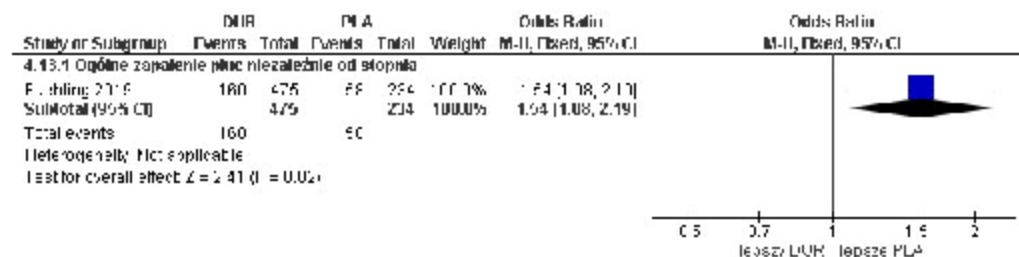
Abstrakt **Faehling 2019** nie został włączony do przeglądu, ponieważ jest indeksowany w bazie EMBASE dopiero od 16 lipca 2019 r., czyli po dacie odcięcia wykonanego przeglądu systematycznego (tj. 30 kwietnia 2019 r.). W abstrakcie nie podano jakiego okresu obserwacji dotyczą wyniki. Ogólne zapalenie płuc lub radiologiczne zapalenie płuc w stopniu 3-4 raportowano u 16 (3,4%) chorych w grupie DUR i 6 (2,6%) chorych w grupie PLA (wyniki te pokrywają się z wynikami z publikacji Antonia 2017, patrz rozdz. 6 w Analizie klinicznej). W abstrakcie podano jednakże również wyniki dla ogólnego zapalenia płuc niezależnie od stopnia ciężkości, zgodnie z którymi było ono raportowane u 160 (33,6%) chorych w grupie DUR i 58 (24,9%) chorych w grupie PLA, a więc u większej liczby chorych niż w publikacji Antonia 2018, w związku z czym wyniki te przedstawiono poniżej.

Zgodnie z wynikami abstraktu Faehling 2019 istotnie statystycznie częściej w grupie durwalumabu występowało ogólne zapalenie płuc niezależnie od stopnia w porównaniu z placebo (33,6% vs 24,9%). Uzyskano następujące wyniki: OR=1,54 [95%CI: 1,08; 2,19], p=0,02; RD=0,09 [95%CI: 0,02; 0,16], p=0,01; NNH= 11 [95%CI: 6; 52].

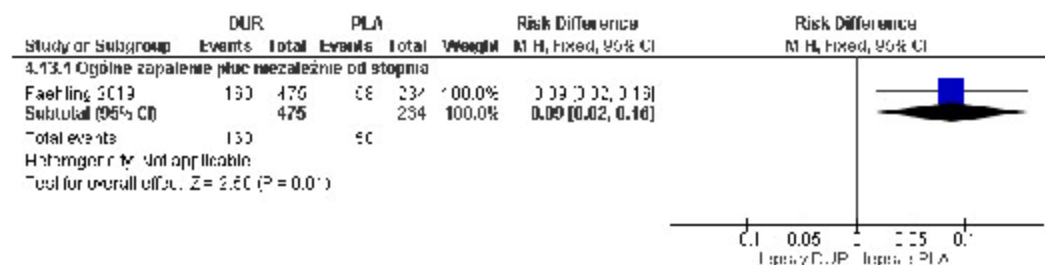
Tab. 1. Analiza bezpieczeństwa w Faehling 2019 (abstrakt): DUR vs PLA. Ogólne zapalenie płuc niezależnie od stopnia.

Punkt końcowy	ni/(%)/ nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Ogólne zapalenie płuc niezależnie od stopnia	160 (33,6%)/ 58 (24,9%)	475/234	1,54 [1,08; 2,19]	0,02	0,09 [0,02; 0,16]	0,01	11 [6; 52]

Ryc. 1. Analiza bezpieczeństwa w Faehling 2019 (abstrakt): DUR vs PLA. Ogólne zapalenie płuc niezależnie od stopnia (OR).



Ryc. 2. Analiza bezpieczeństwa w Faehling 2019 (abstrakt): DUR vs PLA. Ogólne zapalenie płuc niezależnie od stopnia (RD).



2 Uwaga nr 2

Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu (§ 4. ust. 3 pkt 5f Rozporządzenia). Zgodnie z publikacją Antonia 2018, w badaniu PACIFIC oceniano więcej drugorzędowych punktów końcowych niż wskazano w przeglądzie badań pierwotnych: czas do wystąpienia drugiej progresji, ciężkie zdarzenia niepożądane, parametry życiowe, badania fizykalne i laboratoryjne oraz zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu i zdarzenia niepożądane związane z układem odpornościowym.

Poniżej przedstawiono uzupełnienie punktów końcowych ocenianych w badaniu PACIFIC (w oparciu o protokół z badania dostępny online wraz z publikacjami pełnotekstowymi Antonia 2017 i Antonia 2018). Należy mieć na uwadze, że poniższe zestawienie zawiera więcej punktów końcowych niż określono w predefiniowanych kryteriach selekcji badań pierwotnych do przeglądu w zakresie parametrów skuteczności i bezpieczeństwa (§4 ust. 1 pkt 4 lit c Rozporządzenia MZ ws. wymagań minimalnych), jakkolwiek wykonany przegląd systematyczny zawiera zestawienie wyników uzyskanych w badaniu PACIFIC w zakresie zgodnym z tymi kryteriami, zatem uzupełnienie ww. niezgodności ma charakter formalny.

Tab. 2. 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"> Przeżycie całkowite w ciągu 12 i 24 miesięcy od randomizacji; Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR),* całkowita odpowiedź na leczenie, częściowa odpowiedź na leczenie, choroba stabilna, progresja choroby, Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR),* Odsetek pacjentów spośród chorych z odpowiedzią, u których obserwowano odpowiedź na leczenie po 12 i 18 miesiącach; Odsetek pacjentów, którzy przeżyli bez progresji choroby w ciągu 12 i 18 miesięcy;* Czas do zgonu lub odległych przerzutów*; Występowanie: przerzutów odległych, przerzutów do płuc, do węzłów chłonnych, do mózgu, do wątroby, do kości, do nadnerczy i innych; Czas od randomizacji do drugiej progresji (PFS2);** Głęboka trwała odpowiedź (DSR),** Czas do pierwszego dalszego leczenia lub zgonu (TFST); Jakość życia; Charakterystyka farmakokinetyczna; Immunogenność; Zdarzenia niepożądane (w tym 3-4 stopnia); Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (w tym 3-4 stopnia); Ciężkie zdarzenia niepożądane; Zdarzenia niepożądane powodujące zgon; Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia; Zdarzenia niepożądane zależne od układu odpornościowego; Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu; Poszczególne zdarzenia niepożądane w tym 3-4 stopnia; Inne istotne zdarzenia niepożądane, parametry życiowe, badania fizykalne i laboratoryjne, wyniki ECG.

* oceniane przez niezależną zaślepioną komisję (ang. BICR: *blinded independent central review*); ** data drugiej progresji i DSR (ang. *deep sustained response*) oceniane wg badacza; ECG - elektrokardiogram.

3 Uwaga nr 3

Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy podstawowej (§ 5. ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia) w związku z:

- przyjęciem nieodpowiedniego horyzontu czasowego (to jest 40 lat), znacznie dłuższego niż dotychczas zakładane dla leków stosowanych w leczeniu NDRP (ok. 20 lat) i znacznie przekraczającego średnią życia zdrowej populacji w Polsce. W ocenach ekonomicznych dotyczących wnioskowanej technologii lekowej przyjmowano krótsze horyzonty czasowe, np. w SMC 2019¹ według tej organizacji zasadny jest 20 lat (choć wnioskodawca przyjął 40 lat), CADTH 2019² - 15 lat, PBAC 2018³ - 10 lat.

- przyjęciem niezgodnego z dostępnymi danymi klinicznymi okresu dla zanikania efektu terapeutycznego durwalumabu, który według założenia wnioskodawcy wynosi ██████████. Natomiast dane kliniczne pochodzące z badania PACIFIC dostępne są dla mediany okresu obserwacji 25,2 miesiąca.

- przyjęciem nieprawidłowej masy ciała pacjenta w sytuacji dostępności danych z badania PACIFIC, w którym oceniano wnioskowaną technologię lekową. W analizie podstawowej wnioskodawca zaczerpnął wartość dla tego parametru z AWA dla produktów Keytruda i Opdivo, które dotyczyły pacjentów w cięższych stanach (m.in. po nieskuteczności ≥1 linii leczenia zaawansowanego nowotworu) niż wnioskowany (a takie postępowanie zaniża koszty ocenianej technologii lekowej). Tym samym nie są spełnione zapisy § 6 ust. 5-6, 8 Rozporządzenia.

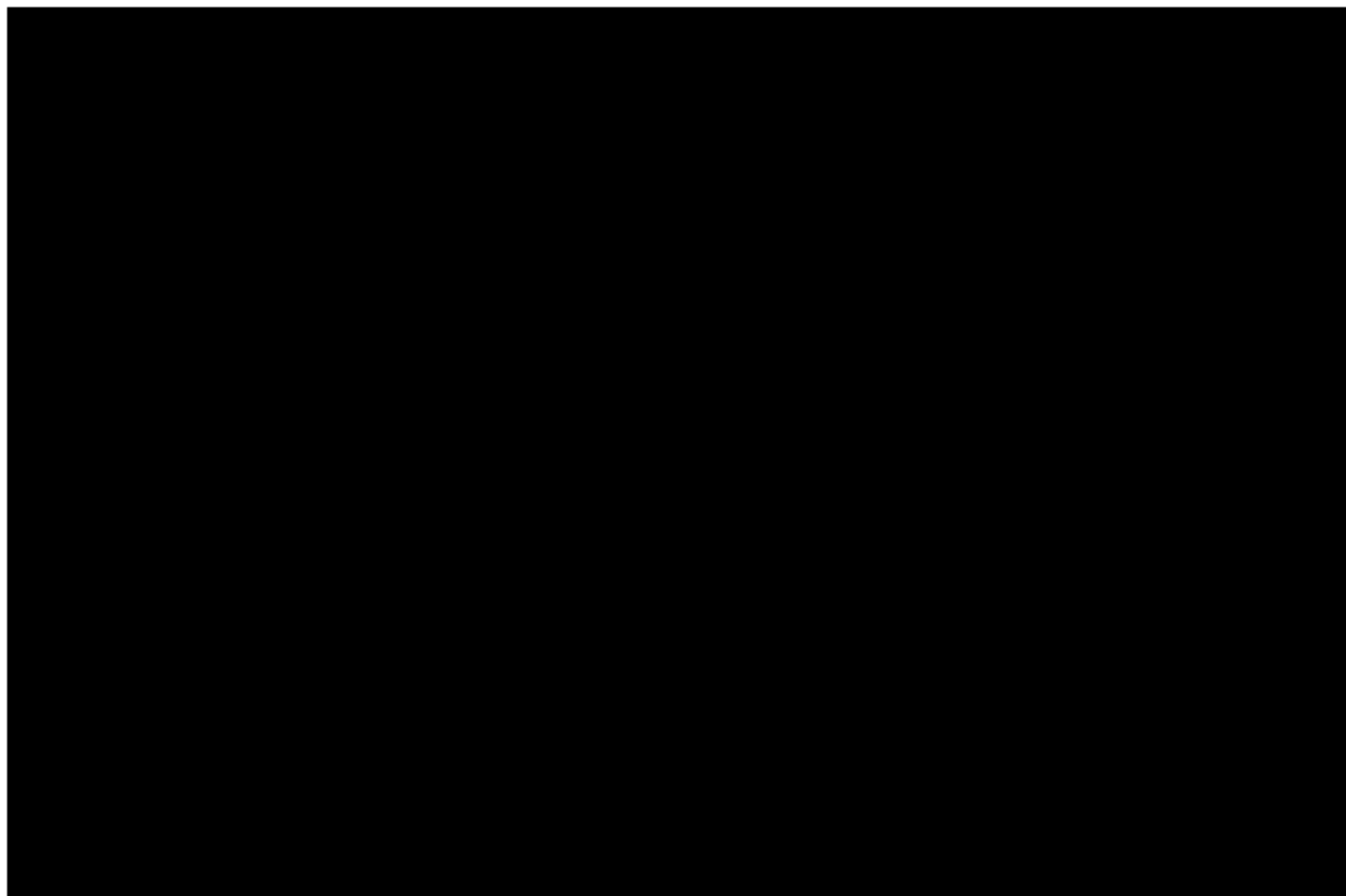
W opinii analityków Agencji w analizie podstawowej powinno się uwzględnić najbardziej prawdopodobne dane, natomiast dane alternatywne i niepewne założenia powinny się testować w analizie wrażliwości (§ 5. ust. 1 pkt 2, ust. 9 Rozporządzenia).

Odpowiadając na uwagi AOTMiT poniżej przedstawiono uzasadnienie przyjętych wartości parametrów: horyzontu czasowego, zanikania efektu stosowania durwalumabu i masy ciała w analizie podstawowej analizy ekonomicznej.

Horyzont czasowy

Należy podkreślić, że durwalumab jest stosowany w lokalnie zaawansowanym nieprzerzutowym NDRP (III stadium) i jest to leczenie o założeniu radykalnym tj. dające szansę na wyleczenie raka płuca. Potwierdzają to najnowsze dane nt. **wpływu leczenia durwalumabem na przeżycie całkowite (OS) opublikowane na kongresie ASCO 2019 (vide Ryc. 3 na następnej stronie)**. Co istotne, inne agencje HTA (na które powołuje się AOTMiT w uwadze dotyczącej horyzontu), tj. SMC, CADTH, PBAC, nie dysponowały jeszcze danymi OS z ASCO 2019. Należy jednak zauważyć, że w modelu dla durwalumabu złożonym do NICE założono horyzont czasowy długości **40 lat** i NICE w trakcie oceny nie zgłosił zastrzeżeń do wybranej długości horyzontu (NICE), a dodatkowo - w momencie oceny nie dysponował jeszcze najnowszymi danymi z ASCO 2019.

Ryc. 3. Zaktualizowane wyniki badania PACIFIC w odniesieniu do przeżycia całkowitego (ASCO 2019).



Ponadto, w modelu złożonym do agencji holenderskiej horyzont czasowy również wynosił **40 lat** (Holandia) i Zorginstituut Nederland nie zgłosił zastrzeżeń do takiego horyzontu (Holandia), a podobnie jak NICE w momencie oceny nie dysponował najnowszymi danymi z ASCO 2019.

W modelu złożonym do agencji SMC (agencja szkocka) horyzont czasowy również wynosił 40 lat, jednakże SMC zgłosiło uwagi do długości horyzontu, sugerując 20-letni jako wystarczająco długi. Agencja powołała się na wcześniej opublikowane oceny technologii medycznych w NDRP, ocenione przez NICE i SMC, w których uwzględniono 20-letnie horyzonty czasowe, ale bez sprecyzowania o jakie dokładnie leki chodzi. **Pomimo założonego 40-letniego horyzontu czasowego SMC wydało rekomendację pozytywną (SMC).**

Analogicznie jak w przypadku SMC, również pozostałe agencje, na które powołuje się AOTMiT, tj. CADTH (horyzont czasowy 15 lat) i PBAC (horyzont czasowy 10 lat) nie dysponowały jeszcze danymi z ASCO dla mediany obserwacji 33,3 mies. z badania PACIFIC (CADTH, PBAC, ASCO 2019).

Dodatkowo, dla potwierdzenia słuszności przyjęcia 40-letniego horyzontu czasowego, Wnioskodawca przeszukał dotychczasowe oceny agencji HTA dla pembrolizumabu, niwolumabu i atezolizumabu w leczeniu NDRP.

Należy zauważyć, że dotychczasowe oceny agencji HTA dla wyżej wymienionych leków dotyczyły ich zastosowania w bardziej zaawansowanym stadium NDRP niż durwalumab tj. w stadium IIB lub IV czyli w chorobie z przerzutami, gdzie oczekiwana dalsza długość trwania życia jest krótsza niż w populacji durwalumabu tj. z lokalnie zaawansowanym nieprzerzutowym NDRP. Pomimo różnic w stopniu zaawansowania choroby wybrany dla tych leków horyzont czasowy wynosił minimum 20 lat.

Na przykład:

- Dla atezolizumabu w **II linii leczenia miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego (IV stadium zaawansowania)** NDRP po chemioterapii przyjęto horyzont czasowy 25 lat i SMC nie zgłosił zastrzeżeń odnośnie takiej długości horyzontu (SMC ATE).
- Dla niwolumabu również w drugiej linii leczenia **miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP** po wcześniejszej chemioterapii w przedłożonej analizie ekonomicznej do SMC przyjęto horyzont 20-letni i SMC także nie zgłosił zastrzeżeń odnośnie do horyzontu (SMC NIV).
- Dla pembrolizumabu w **I linii leczenia przerzutowego NDRP** oraz **miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP po wcześniejszej chemioterapii** również przyjęto 20 lat i nie zgłoszono uwag odnośnie do horyzontu czasowego (SMC PEM).

Długości horyzontów czasowych przyjętych dla leków pembrolizumabu, niwolumabu i atezolizumabu w analizach złożonych do AOTMiT i NICE oraz SMC zebrano poniżej. Wyniosły one 20 lat i były **takie same w AOTMiT i w NICE oraz SMC** (wyjątek stanowi atezolizumab, w którym w jednej z analiz złożonych do NICE i SMC przyjęto dłuższy horyzont czasowy niż przyjęty przez AOTMiT, jednakże różnica ta była nieznaczna - 25 vs 20 lat).

Podsumowując należy zaznaczyć, że Durwalumab jest stosowany na wcześniejszym etapie zaawansowania choroby (bez przerzutów) oraz jest to leczenie stosowane z intencją wyleczenia, więc uzasadnione jest przyjęcie dłuższego horyzontu czasowego niż w przypadku dotychczas ocenianych leków immunokompetentnych w NDRP. Jest to zgodne z wytycznym AOTMiT, które w przypadku technologii, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego zalecają wybór dożywotniego horyzontu.

Tab. 3. Horyzonty czasowe przyjęte dla leków pembrolizumabu, niwolumabu i atezolizumabu w analizach złożonych do AOTMiT i NICE (AOTMiT PEM, AOTMiT ATE, AOTMiT NIV, NICE PEM, NICE ATE, NICE NIV, SMC PEM, SMC ATE, SMC NIV).

AOTMiT wskazanie	Horyzont czasowy	NICE wskazanie	Horyzont czasowy	SMC wskazanie	Horyzont czasowy
PEMBROLIZUMAB					
NDRP w stopniu IV zaawansowania, leczenie skojarzone (Zlecenie 131/2019)*	20 lat	W leczeniu skojarzonym z pemetreksedem i pochodną platyny we wcześniej nieleczonym przerzutowym NDRP nieptaskonabłkowym (TA 557)	20 lat	W leczeniu skojarzonym z pemetreksedem i pochodną platyny we wcześniej nieleczonym przerzutowym NDRP nieptaskonabłkowym, bez mutacji EGFR lub ALK**	20 lat
NDRP w stopniu IIIB lub IV, po co najmniej 1 chemioterapii (Zlecenie 124/2017)**	20 lat	Leczenie NDRP z ekspresją PD-LA, po chemioterapii (TA 428)	20 lat	NDRP miejscowo zaawansowany lub z przerzutami o typie nieptaskonabłkowym z ekspresją PD-L1 po co najmniej 1 chemioterapii	20 lat
NDRP w stopniu IIIB lub IV (Zlecenie 207/2016)*	20 lat				
NDRP w stopniu IV zaawansowania (Zlecenie 62/2017)***	20 lat	Wcześniej nieleczony przerzutowy NDRP z ekspresją PD-L1 (TA 531)	20 lat	I linia leczenia przerzutowego NDRP nieptaskonabłkowego z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej $\geq 50\%$, bez mutacji EGFR lub ALK	20 lat
ATEZOLIZUMAB					
NDRP miejscowo zaawansowany lub z przerzutami (IIB lub IV), po przebytej chemioterapii (Zlecenie 16/2018)	20 lat	NDRP miejscowo zaawansowany lub z przerzutami, po przebytej chemioterapii (TA 520)	25 lat	II linia leczenia miejscowo zaawansowanego NDRP lub z przerzutami (IV stadium) po chemioterapii	25 lat

AOTMiT wskazanie	Horyzont czasowy	NICE wskazanie	Horyzont czasowy	SMC wskazanie	Horyzont czasowy
		W leczeniu skojarzonym w przerzutowym NDRP nieptaskonabtonkowym (TA 584)	20 lat		
NIWOLUMAB					
Miejscowo zaawansowany lub przerzutowy NDRP o typie innym niż ptaskonabtonkowy po wcześniejszej chemioterapii (Zlecenie 20/2017)	20 lat	Wcześniej leczony miejscowo-zaawansowany lub przerzutowy NDRP nieptaskonabtonkowy (TA 484)	20 lat	II linia leczenia miejscowo zaawansowanego NDRP lub z przerzutami, o typie innym niż ptaskonabtonkowy, po chemioterapii	20 lat
Miejscowo zaawansowany lub przerzutowy NDRP o typie ptaskonabtonkowym po wcześniejszej chemioterapii (Zlecenie 107/2016)	20 lat	Wcześniej leczony miejscowo-zaawansowany lub przerzutowy NDRP ptaskonabtonkowy (TA 483)	20 lat	II linia leczenia miejscowo zaawansowanego NDRP lub z przerzutami, o typie ptaskonabtonkowym, po chemioterapii	20 lat
Zaawansowany NDRP wcześniej leczony, z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ (Zlecenie 207/2016)	20 lat				

* w leczeniu skojarzonym z pemetreksedem i pochodną platyny w ramach terapii indukcyjnej oraz skojarzonym z pemetreksedem w ramach terapii podtrzymującej, stosowanych w terapii dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) o typie nieptaskonabtonkowym, którzy spełniają następujące kryteria: IV stopień zaawansowania, brak mutacji w genie EGFR, brak rearanżacji genu ALK, brak rearanżacji genu ROS-1, brak wcześniejszego farmakologicznego leczenia systemowego z powodu NDRP o typie nieptaskonabtonkowym w stadium uogólnienia (obecność przerzutów), określony odsetek ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych w zakresie następujących poziomów: $\geq 50\%$, 1-49%, $<1\%$; **w terapii dorosłych pacjentów po przebytej nieskutecznej przynajmniej jednej linii leczenia zaawansowanego (stopień IIIB lub IV) niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z obecnością ekspresji ligandu receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1, ang. *programmed death protein 1 ligand*) w przynajmniej 50% komórek nowotworu; *** w terapii w II linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością ekspresji ligandu receptora programowanej śmierci komórki 1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu (PD-L1 TPS $\geq 50\%$), bez obecności mutacji EGFR oraz bez rearanżacji ALK; * po przebytej nieskutecznej przynajmniej jednej linii leczenia zaawansowanego (stopień IIIB lub IV) niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu; ** niezalecany wg SMC.

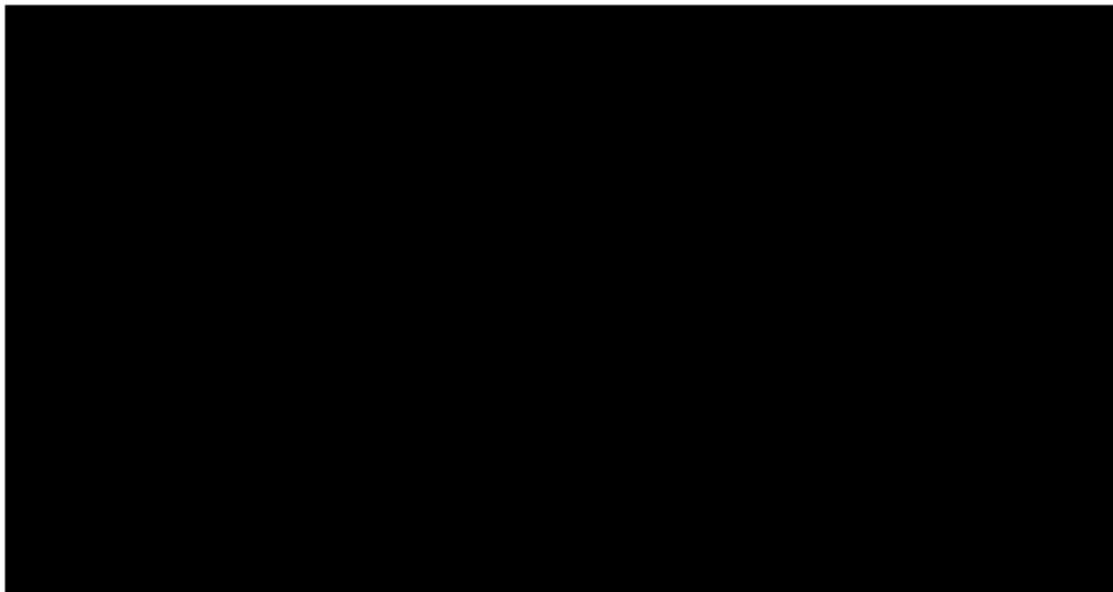
Potwierdza to również agencja NICE, która zaakceptowała 5-letni okres, po którym zanika efekt stosowania durwalumabu, mimo, że w momencie oceny nie dysponowała jeszcze danymi z badania PACIFIC opublikowanymi na konferencji ASCO w 2019 r. (utrzymanie przewagi DUR vs PLA w odniesieniu do przeżycia całkowitego dla mediany obserwacji 33,3 mies. [zakres 0,2-51,3 mies.] w porównaniu z wynikami wcześniejszymi, tj. po 25,2 mies.; NICE, ASCO 2019). W związku z tym, że efekt leczenia względem OS jest większy niż oceniany przez NICE (zwiększenie bezwzględnej różnicy OS między DUR a PLA pomiędzy 24 a 36 miesiącem z ██████████%) to uznano, że moment zanikania efektu następuje później niż po 5 latach przyjętych przez NICE.

Tym bardziej, nieuzasadnione byłoby przyjęcie, że działanie leku jest wykazywane jedynie przez czas równy medianie okresu obserwacji 25 mies. (Antonia 2018) czy 33 mies. (ASCO 2019), zaś potem efekty leczenia stają się zerowe - bez stopniowego wygaszania efektów działania.

Modelowanie efektów i kosztów w analizie ekonomicznej wymaga wyjścia poza okres obserwacji w badaniu i jest ogólnie przyjętą i uznaną praktyką, że dla potrzeb modelowania przyjmuje się pewne założenia (a biorąc pod uwagę najnowsze dane kliniczne [z ASCO] te założenia są uzasadnione - obserwowane jest utrzymywanie przewagi DUR vs PLA w odniesieniu do przeżycia całkowitego; ASCO 2019).

Estymacje przedłożonego do AOTM/T modelu zostały potwierdzone w ww. najnowszej publikacji ASCO - wykres powyżej (ASCO 2019) oraz ryc. 3., gdzie wykazano utrzymywanie się efektu durwalumabu odnośnie do przeżycia całkowitego w dłuższej medianie obserwacji (vide ryc. 4)

Ryc. 4. OS w porównaniu do przeżycia w populacji ogólnej (w populacji polskiej) oraz badania PACIFIC.



Masa ciała

Średnią masę ciała pacjentów stosujących lek Imfinzi przyjęto zgodnie z wartościami przyjętymi w dotychczasowych analizach dla innych leków immunokompetentnych - niwolumabu i pembrolizumabu ocenionych w leczeniu NDRP przez AOTMiT (AE Opdivo, AE Keytruda).

Na przykład w analizie ekonomicznej leku Keytruda (opublikowanej pod nr 124/2017 w BIP AOTMiT), za bardziej wiarygodne niż dane z badania KEYNOTE 010, uznano dane na temat masy ciała zebrane z badania ankietowego przeprowadzonego dla leku Opdivo (AE Opdivo). W przytoczonej analizie ekonomicznej dla leku pembrolizumab (Keytruda) w terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (AE Keytruda) przyjęto masę ciała 65 kg (z AE Opdivo) pomimo większej masy ciała pacjentów z badania klinicznego KEYNOTE-010 (73,1 kg; AE Keytruda)². Co istotne pacjenci z badania KEYNOTE-010 byli w wyższym stadium zaawansowania nowotworu, niż pacjenci z badania PACIFIC, a mimo to ich masa ciała wynosiła 73,1 kg, a nie 65 kg. **Podejście to nie zostało zakwestionowane przez AOTMiT, stąd założono, że przyjęte podejście w złożonej analizie dla durvalumabu jest słuszne.**

Dodatkowo, w analizie wrażliwości testowano wpływ zmiany parametru m.c. na wynik analizy - masę ciała odchyłono go w górę i w dół o 6,1 kg – różnica między średnią masą ciała z badania PACIFIC dla populacji ITT (71,1 kg, NICE) oraz masą ciała przyjętą w analizie podstawowej (65 kg), także wpływ zmienności tego parametru na wynik analiz został oszacowany w dokumentacji.

² „Średnia masa ciała Polaków wynosi 72,81 kg na podstawie danych GUS oraz około 72 kg na podstawie wyników badania ankietowego. Średnia masa ciała pacjentów z NDRP na podstawie analizy dla leku Keytruda® wynosi 73,1 kg [...] (tabela 64), natomiast w Polsce jest niższa i wynosi około 65 kg (na podstawie analizy Opdivo®). W związku z powyższym w analizie podstawowej przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu wartości odpowiadającej polskim danym o populacji rozważanej w niniejszej analizie.” (AE Keytruda).

4 Uwaga nr 4

Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (§ 6 ust. 1 pkt 1a Rozporządzenia). W analizie wpływu na budżet w oszacowaniach tej populacji nie uwzględniono zapisów w ChPL Imfinzi dotyczących zawężenia populacji do osób, u których stwierdza się ekspresję PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek guza.

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

Fakt, iż populacja wnioskowana w programie lekowym całkowicie odpowiada populacji z badania PACIFIC, oznacza, że kryteria włączenia do programu lekowego umożliwią leczenie z intencją wyleczenia takiej populacji, dla której istnieją dowody naukowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.

Pomimo wątpliwości odnośnie do zapisów odnoszących się do wskazania zarejestrowanego przez EMA (opisanych w APD), finalnie to lekarz podejmie ostateczną decyzję, u jakiej populacji wnioskowana technologia może być zastosowana, nawet jeśli miałoby to być wskazanie wykraczające poza rejestrację. Mając na uwadze, że lekarze winni w praktyce lekarskiej kierować się aktualną wiedzą medyczną (ustawa o zawodach lekarza i lekarza dentyisty (art. 4) i ustawa o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta (art. 6 ust. 1)), opartą za zasadach *evidence-based medicine* (EBM), zaś pacjenci mają prawa oczekiwać terapii zgodnej z aktualną wiedzą medyczną, można wnioskować, że wiarygodne dowody naukowe dot. skuteczności i bezpieczeństwa durwalumabu pochodzące z badania PACIFIC będą czynnikiem krytycznym przy podejmowaniu decyzji, jakiej populacji dedykować lek (czy w populacji zgodnej z ChPL, czy też populacji zgodnej z badaniem PACIFIC - dla której dostępne są wiarygodne dowody). Dodatkowo w polskiej praktyce, w przypadku nowych leków onkologicznych, to kryteria programów lekowych określają populacją w której lek jest stosowany.

Ponadto należy mieć na uwadze, że populacja zgodna z badaniem PACIFIC, jest w polskich warunkach populacją mniej liczną niż populacja zarejestrowana (patrz tabela poniżej). W zarejestrowanym wskazaniu jest dopuszczone stosowanie durwalumabu w przypadku każdej radio-chemioterapii, tj. zarówno sekwencyjnej, jak i jednoczasowej. Z kolei w badaniu PACIFIC dopuszczone było zastosowanie jedynie jednoczasowej radio-chemioterapii, która w polskich warunkach stosowana jest jedynie w 16% przypadków, w których możliwie jest jej zastosowanie (Krzakowski 2019). Z kolei poziom ekspresji PD-L1 $\geq 1\%$, zgodnie z wynikami badania PACIFIC, stwierdza się u ok. 70% chorych (spośród chorych z możliwą do oceny ekspresją PD-L1; Antonia 2018).

Tab. 5. Porównanie liczebności populacji we wskazaniu zarejestrowanym i wnioskowanym.

Populacja	Zarejestrowane wskazanie	Wnioskowane wskazanie (BC)
Liczba pacjentów z nieoperacyjnym NDRP leczonych radio-chemioterapią	3000	3000
Odsetek pacjentów z nieoperacyjnym NDRP leczonych wymaganą radio-chemioterapią	I rok - 100% II rok - 100% (radiochemioterapia jednoczasowa i sekwencyjna)	██████████ ██████████ (radioterapia jednoczasowa)
Liczba pacjentów z nieoperacyjnym NDRP leczonych wymaganą radio-chemioterapią	I rok - 3000 II rok - 3000 (radiochemioterapia jednoczasowa i sekwencyjna)	██████████ ██████████ (radioterapia jednoczasowa)
Odsetek pacjentów, u których nie doszło do progresji po wymaganej radio-chemioterapii	██████████	
Liczba pacjentów, u których nie doszło do progresji po wymaganej radio-chemioterapii	██████████ ██████████	██████████ ██████████
Odsetek pacjentów leczonych DURVA docelowo	██████████ ██████████	
Liczba pacjentów leczonych DURVA docelowo	██████████ ██████████	██████████ ██████████
Odsetek chorych z wymaganym poziomem ekspresji PD-L1	70% (PD-L1 \geq 1%)	100%
Docelowa liczebność populacji	██████████ ██████████	██████████ ██████████

Źródła: patrz rozdz. 3.1.2 w Analizie wpływu na budżet, opis w tekście.

W oszacowaniu rocznej liczebności populacji, obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (wymóg formalny, nieuwzględniany w obliczeniach) faktycznie brak jest zawężenia do poziomu ekspresji PD-L1 \geq 1% oraz rozszerzenia o każdą radio-chemioterapię. Biorąc pod uwagę powyższe argumenty oraz fakt, że oceniany program lekowy ██████████ ██████████ uznano, że populacja, u której wnioskowana technologia może być zastosowana jest tożsama z liczebnością populacji docelowej wskazanej we wniosku.

5 Uwaga nr 5

Oszacowania, o których mowa w § 6 ust. 1 pkt 1c (to jest: roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana) i 3 (to jest: oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku) nie są dokonywane w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet (§ 6 ust. 2 Rozporządzenia).

Roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana, została określona na podstawie danych wewnętrznych Wnioskodawcy na [REDAKTOWANE] (patrz rozdz. 3.1.3 Analizy wpływu na budżet). [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Po tym okresie już żaden pacjent nie będzie leczony w programie wczesnego dostępu i **szacuje się, że liczba pacjentów, którzy będą leczeni przy braku refundacji durwalumabu będzie zerowa**. Koszty leczenia chorych leczonych [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] pokrywa Wnioskodawca przez cały okres trwania terapii durwalumabem, zatem przy braku refundacji płatnik nie poniesie kosztów durwalumabu u tych osób.

Oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych dotyczą roku obecnego (aktualnego, tj. 2019 r.), podczas gdy prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją lub wyda decyzję o objęciu refundacją odpowiadającą oszacowaniom na kolejne lata analizy (2020 i 2021). W przypadku szacowania „aktualnych” rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku na lata 2020 i 2021, odpowiadające horyzontowi czasowemu analizy wpływu na budżet, będą one odpowiadać scenariuszowi istniejącemu w latach 2020 i 2021, a zatem wyniosą [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] odpowiednio w I i II roku analizy (patrz tabela poniżej).

Tab. 6. Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku w latach 2020 i 2021.

Koszty, PLN	2020*	2021**
nabycia durvalumabu	0	0
podania durvalumabu	0	0
monitorowania choroby	██████	██████
leczenia zdarzeń niepożądanych	██████	██████
kolejnych linii leczenia (nabycia i podania)	██████	██████
opieki końca życia	██████	██████
Koszty łącznie	██████	██████

6 Uwaga dodatkowa

Jednocześnie proszę o wyjaśnienie przyjętego założenia w analizie ekonomicznej i wpływu na budżet dotyczącego szacowania prawdopodobieństwa, a następnie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych, które są niższe w grupie aktywnego leczenia niż w grupie bez leczenia, pomimo że w analizie klinicznej wykazano istotne statystyczne większe ryzyko wystąpienia, np. zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem niezależnie od stopnia ciężkości czy zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w 3-4. stopniu ciężkości na niekorzyść ocenianej interwencji.

Należy zwrócić uwagę, że w analizie ekonomicznej uwzględniono **liczbę wystąpień** zdarzeń niepożądanych (ZN) w badaniu (w analizie ekonomicznej zakładamy, że dane zdarzenie może wystąpić wielokrotnie u danego pacjenta, co jest bliższe realnemu stanowi, gdyż takie zdarzenie będzie wielokrotnie, tj. zawsze kiedy wystąpi, leczone), a nie **liczbę pacjentów** z danym ZN (bez wyszczególnienia, ile razy dane ZN wystąpiło u pojedynczej osoby), tak jak to ma miejsce w Analizie klinicznej, stąd wynikają różnice między dwoma dokumentami. Jest to standardowe i uznane podejście w analizach ekonomicznych, jednakże wymaga przeliczenia na prawdopodobieństwo wystąpienia w cyklu, zatem liczbę wystąpień zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia ciężkości z badania klinicznego PACIFIC (Antonia 2018), występujących z częstością $\geq 2\%$ w każdym z ramion badania, przeliczono na prawdopodobieństwo roczne a następnie na prawdopodobieństwo wystąpienia w cyklu. W tym celu poza liczbą wystąpień ZN w grupie DUR i PLA potrzebna była również liczba pacjentolat w grupie DUR i PLA z badania klinicznego. Liczba pacjentolat wyniosła [REDACTED] lat w ramieniu DUR i [REDACTED] roku w ramieniu PLA zgodnie z modelem dostarczonym przez Wnioskodawcę. Należy podkreślić także, że żadna z agencji HTA, do której przedkładany był model globalny nie zgłosiła zastrzeżeń do takiego sposobu podejścia do leczenia zdarzeń niepożądanych.

Odsetek roczny w danym ramieniu obliczany jest jako iloraz liczby wystąpień zdarzenia niepożądanego w danym ramieniu i liczby pacjentolat w danym ramieniu. Prawdopodobieństwo na cykl w modelu w danym ramieniu obliczany jest ze wzoru: $=1 - \exp(-(\ln(1 - \text{odsetek roczny w danym ramieniu})/1)^{\text{długość cyklu w latach}^3})$.

W związku z powyższym, mimo iż np. liczba wystąpień zapalenia płuc (o podłożu infekcyjnym) jest większa w grupie DUR niż PLA (28 vs 14, patrz rozdz. 5.2.4 w Analizie ekonomicznej), to już odsetek zdarzeń na rok jest niższy w grupie DUR niż PLA (28/[REDACTED] vs 14/[REDACTED]), a co za tym idzie - prawdopodobieństwo wystąpienia tego zdarzenia w cyklu również jest mniejsze w grupie DUR.

Co więcej, należy pamiętać, że w ramach deterministycznej analizy wrażliwości wykazano niewielki wpływ ZN na wyniki analizy (badano odchylenie kosztów leczenia ZN o $\pm 20\%$ oraz uwzględnienie użyteczności w związku z wystąpieniem ZN).

³ Czyli 0,04 roku (14 dni/365,25 dni).

Spis rysunków

Ryc. 1. Analiza bezpieczeństwa w Faehling 2019 (abstrakt): DUR vs PLA. Ogólne zapalenie płuc niezależnie od stopnia (OR).	3
Ryc. 2. Analiza bezpieczeństwa w Faehling 2019 (abstrakt): DUR vs PLA. Ogólne zapalenie płuc niezależnie od stopnia (RD).	3
Ryc. 3. Zaktualizowane wyniki badania PACIFIC w odniesieniu do przeżycia całkowitego (ASCO 2019).	0
Ryc. 4. OS w porównaniu do przeżycia w populacji ogólnej (w populacji polskiej) oraz badania PACIFIC.	5

Spis tabel

Tab. 1. Analiza bezpieczeństwa w Faehling 2019 (abstrakt): DUR vs PLA. Ogólne zapalenie płuc niezależnie od stopnia.....	3
Tab. 2. Zestawienie punktów końcowych badań włączonych do analizy.....	4
Tab. 3. Horyzonty czasowe przyjęte dla leków pembrolizumabu, niwolumabu i atezolizumabu w analizach złożonych do AOTMiT i NICE (AOTMiT PEM, AOTMiT ATE, AOTMiT NIV, NICE PEM, NICE ATE, NICE NIV, SMC PEM, SMC ATE, SMC NIV).	1
Tab. 4. Liczba osób żywych po określonym czasie w modelu (wiek początkowy 62,9 roku).	3
Tab. 5. Porównanie liczebności populacji we wskazaniu zarejestrowanym i wnioskowanym.	8
Tab. 6. Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku w latach 2020 i 2021.	10

Bibliografia

- AE Keytruda** Keytruda® (pembrolizumab) w terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. Analiza ekonomiczna.
a http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/124/AW/124_AW_3_OT_4351_40_Keytruda_NDRP_AE_2017.11.22.pdf, dostęp: 06.02.2019 r.
- AE Opdivo** Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym. Analiza ekonomiczna.
a http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/107/AW/107_AW_OT_4351_16_Opdivo_rak_pluc_AE_2016.07.01.pdf, dostęp: 06.02.2019 r.
- Analiza ekonomiczna** ██████████ Durwalumab (Imfinzi®) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2018.
- Analiza kliniczna** ██████████ Imfinzi® (durwalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii. Analiza kliniczna. Warszawa, 2019.
- Analiza wpływu na budżet** ██████████ Durwalumab (Imfinzi®) w leczeniu chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, 2018.
- Antonia 2017 (PACIFIC)** 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 (PACIFIC)** 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. *The New England Journal of Medicine*. DOI: 10.1056/NEJMoa1809697.
- Antonia 2018** Antonia, S.J. 2018. A comparative safety analysis for durvalumab in patients with locally advanced, unresectable NSCLC: PACIFIC versus pooled durvalumab monotherapy studies. *Journal of Clinical Oncology, Conference(15 Supplement 1)*: no.
- AOTMiT ATE** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, atezolizumab, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5374-16-2018-zlc> (dostęp 02.09.2019 r.).
- AOTMiT NIV** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, niwolumab, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4865-020-2017-zlc>, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4783-207-2016-zlc>, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4573-107-2016-zlc> (dostęp 02.09.2019 r.).
- AOTMiT PEM** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, pembrolizumab, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6127-131->
-

- 2019-zlc, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materiały-2017/5132-124-2017-zlc>, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materiały-2017/4985-062-2017-zlc>, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materiały-2016/4783-207-2016-zlc> (dostęp 02.09.2019 r.).
- ASCO 2019** Gray JE, Villegas AE, Daniel DB, et al. Three-year overall survival update from the PACIFIC trial. *Journal of Clinical Oncology* 2019;37(15_suppl):8526 - abstrakt: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.8526 (dostęp 17.08.2019 r.). oraz plakat konferencyjny udostępniony przez Wniioskodawcę).
- CADTH** Institut national d'excellence en santé et services sociaux. IMFINZI (CANCER POUUMON). <https://www.inesss.qc.ca/> (dostęp 17.07.2019 r.).
- de Wit 2018** de Wit M. 2018. PACIFIC: A double-blind, placebo-controlled phase III study of durvalumab after chemoradiation therapy in patients with stage III, locally advanced, unresectable NSCLC. *Strahlentherapie und Onkologie, Conference(1 Supplement 1)*: 24.
- Faehling 2019** Faehling, M. 2019. PACIFIC subgroup analysis: Pneumonitis with durvalumab vs. placebo after CRT in stage III, unresectable NSCLC patients treated. *Pneumologie, Conference(SUPPPL. 1)*: no.
- Faivre-Finn 2018** Faivre-Finn, C. 2018. Efficacy and safety evaluation based on time from completion of radiotherapy to randomization with Durvalumab or placebo in pts from PACIFIC. *Annals of Oncology, Conference(Supplement 8)*: viii488.
- GUS** Główny Urząd Statystyczny, Trwanie życia w 2018 r., https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2018-r_2,13.html (dostęp 02.09.2019 r.).
- Holandia** Zorginstituut Nederland. Imfinzi. <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2019/04/01/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-durvalumab-imfinzi-voor-volwassenen-met-lokaal-gevorderd-irresectabel-niet-kleincellig-longcarcinoom> (dostęp 17.09.2019 r.).
- Krzakowski 2019** Krzakowski M. Rak płuca: rozpoznawanie i leczenie dzisiaj i jutro. Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. 25.02.2019. <http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Prezentacja%20Pana%20Profesora%20Macieja%20Krzakowskiego.pdf> (dostęp 06.02.2019 r.).
- NICE** Durvalumab for maintenance treatment of unresectable non-small-cell lung cancer after platinum-based chemoradiation [TA 578]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta578/history> (dostęp 17.07.2019 r.).
- NICE ATE** National Institute for Health and Care Excellence, atezolizumab, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta584>, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta520> (dostęp 02.09.2019 r.).
- NICE NIV** National Institute for Health and Care Excellence, atezolizumab, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta484>, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta483> (dostęp 02.09.2019 r.).
- NICE PEM** National Institute for Health and Care Excellence, atezolizumab, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta531>, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta557>, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta428> (dostęp 02.09.2019 r.).
- SMC** Scottish Medicines Consortium. Durvalumab (Imfinzi), <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4438/decision-explained-durvalumab-imfinzi-final.pdf>, <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4450/durvalumab-imfinzi-final-may-2019-amended-14519-for-website.pdf> (dostęp 17.07.2019 r.).
- SMC ATE** Scottish Medicines Consortium. Atezolizumab (Tecentriq), <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3554/atezolizumab-tecentriq-final-june-2018-for-website.pdf> (dostęp 02.09.2019 r.).
- SMC NIV** Scottish Medicines Consortium. Nivolumab (Opdivo), https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2052/nivolumab_opdivo_final_sept_2016_final_amended_150916_for_website.pdf,
-

https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2047/nivolumab_opdivo_final_june_2016_for_website.pdf (dostęp 02.09.2019 r.).

SMC PEM Scottish Medicines Consortium. Pembrolizumab (Keytruda),
https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2141/pembrolizumab_keytruda_final_dec_2016_ended_020117_for_website.pdf,
https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2142/pembrolizumab_keytruda_final_june_2017_for_website.pdf,
<https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4167/pembrolizumab-keytruda-final-jan-2019-ended-120219-for-website.pdf> (dostęp 02.09.2019 r.).

PBAC PBAC, durwolumab, <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-11/files/durwolumab-psd-november-2018.pdf> (dostęp 02.09.2019 r.).