



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku IMFINZI (durwalumab)  
w ramach programu lekowego:  
„Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca  
(ICD-10: C34)”  
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.4331.46.2019

Data ukończenia: 18 października 2019 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. 2018 poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. 2019 poz. 1010 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz. 1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016, poz. 922 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ADCC</b>	cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (ang. antibody dependent cell-mediated cytotoxicity)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>ANSM</b>	l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
<b>APD</b>	analiza problemu decyzyjnego
<b>ASCO</b>	American Society of Clinical Oncology
<b>AW</b>	analiza wrażliwości
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>BICR</b>	zaślepiąca niezależna ocena centralna (ang. blinded independent central reviewa)
<b>BIP</b>	Biuletyn Informacji Publicznej
<b>BSC</b>	najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care)
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CD80</b>	białko występujące przede wszystkim na powierzchni aktywowanych komórek prezentujących antygen (ang. cluster of differentiation 80)
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CR</b>	całkowita odpowiedź na leczenie (ang. complete response)
<b>CRT, RCTH</b>	radiochemioterapia
<b>CTC-AE</b>	kryteria klasyfikacji dotyczące działań niepożądanych (ang. common terminology criteria for adverse events)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DGL</b>	Departament Polityki Lekowej
<b>DoR</b>	czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. duration of response)
<b>DSOZ</b>	Departament Świadczeń Opieki Zdrowotnej
<b>DUR</b>	durwalumab
<b>ECOG</b>	Eastern Cooperative Oncology Group
<b>EFTA</b>	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu
<b>EKG</b>	elektrokardiografia
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>EORTC QLQ C30</b>	kwestionariusz oceny jakości życia (ang. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30)
<b>EORTC QLQ-LC13</b>	kwestionariusz oceny jakości życia (ang. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13)
<b>EQ-5D-5L</b>	kwestionariusz oceny jakości życia (ang. 5-level Euro-Quality of Life Questionnaire version) życia EuroQoL-5D wersja 5L
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology

<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>IgG1κ</b>	immunoglobuliny G1 kappa
<b>JGP</b>	jednorodne grupy pacjentów
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>N</b>	liczba pacjentów w grupie / badaniu
<b>n</b>	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NCI</b>	National Cancer Institute
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NDRP, NSCLC</b>	niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. non-small-cell lung carcinoma)
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NGC</b>	National Guideline Clearinghouse
<b>NHS</b>	National Health Service
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>ORR</b>	obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. objective response)
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
<b>PBAC</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
<b>PCI</b>	profilaktyczne napromieniowanie mózgowia (ang. prophylactic cranial irradiation)
<b>pCODR</b>	pan-Canadian Oncology Drug Review
<b>PD</b>	progresja choroby (ang. progressive disease)
<b>PD-L1</b>	ligand receptora programowanej śmierci komórki 1 (ang. programmed death protein 1 ligand)
<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival)
<b>PFS2</b>	czas od randomizacji do wystąpienia drugiej progresji
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC, PLA</b>	placebo
<b>PPS</b>	przeżycie po progresji (ang. post-progression survival)

<b>PR</b>	częściowa odpowiedź na leczenie (ang. partial response)
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>RD</b>	różnica ryzyka (ang. risk difference)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia 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 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>RTH</b>	radioterapia
<b>SBU</b>	The Swedish Council on Health Technology
<b>SD</b>	choroba stabilna (ang. stable disease)
<b>SEOM</b>	Sociedad Española de Oncología Médica (ang. Spanish Society of Medical Oncology)
<b>SIGN</b>	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>T3</b>	trójiodotyronina
<b>T4</b>	tyroksyna
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TFST</b>	czas do pierwszego dalszego leczenia lub zgonu (ang. time to first subsequent therapy or death)
<b>TK</b>	tomografia komputerowa
<b>TSH</b>	tyreotropina
<b>TTD</b>	czas do przerwania leczenia
<b>TTDM</b>	czas do zgonu lub odległych przerzutów (ang. time to death or distant metastasis)
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>UE</b>	Unia Europejska
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373, z późn. zm.)
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>WTP</b>	gotowość do płacenia (ang. willingness to pay)
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	13
3.2. Problem zdrowotny .....	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	18
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	18
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	19
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>20</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	20
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	20
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	22
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	22
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	22
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	23
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	24
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	24
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	24
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	24
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	33
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	34
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	34

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	36
4.3.	Komentarz Agencji .....	37
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>38</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	38
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	38
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	39
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	42
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	42
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	43
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	43
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	44
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	45
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	46
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	46
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	47
5.4.	Komentarz Agencji .....	47
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>48</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	48
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	48
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	48
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	49
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	50
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	51
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	51
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	52
6.4.	Komentarz Agencji .....	53
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>54</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>55</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>56</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>58</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>59</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>62</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>63</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>64</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>66</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 12.08.2019 r.  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.207.2019.PB.IV  
PLR.4600.206.2019.PB.IV

---

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Imfinzi (durwalumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1, fiol. 2,4 ml, zawierająca 120 mg durwalumabu, kod EAN: 05000456031486;
    - Imfinzi (durwalumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, zawierająca 500 mg durwalumabu, kod EAN: 05000456031493
  - Wnioskowane wskazanie:
    - zgodnie z zapisami programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”
- 

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- Imfinzi (durwalumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1, fiol. 2,4 ml, kod EAN: 05000456031486: ██████████
  - Imfinzi (durwalumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN: 05000456031493: ██████████
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

██████████

---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
  - analiza racjonalizacyjna
  - inne: analiza problemu decyzyjnego
- 

Podmiot odpowiedzialny

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Szwecja

---

Wnioskodawca

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.  
ul. Postępu 14  
02-676 Warszawa

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 12.08.2019 r., znak PLR.4600.207.2019.PB.IV, PLR.4600.206.2019.PB.IV (data wpływu do AOTMiT 12.08.2019 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 784, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Imfinzi (durwalumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1, fiol. 2,4 ml, kod EAN: 05000456031486;
- Imfinzi (durwalumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN: 05000456031493.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 29.08.2019 r., znak OT.4331.46.2019.KMu.3., Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 19.09.2019 pismem znak OT.4331.46.2019.KP.15 z dnia 19.09.2019.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Imfinzi stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, [REDACTED], Warszawa, 2019 r.
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Imfinzi stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, [REDACTED], Warszawa, 2019 r.
- Analiza ekonomiczna dla leku Imfinzi stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, [REDACTED], Warszawa, 2019 r.
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Imfinzi stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, [REDACTED], Warszawa, 2018 r.
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Imfinzi stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, [REDACTED], Warszawa, 2018 r.
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Imfinzi zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia OT.4331.46.2019.KMu.3.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [ChPL Imfinzi]

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Imfinzi (durwalumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1, fiol. 2,4 ml, kod EAN: 05000456031486;</li> <li>Imfinzi (durwalumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN: 05000456031493</li> </ul>
<b>Kod ATC</b>	L01XC28 (leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne)
<b>Substancja czynna</b>	durwalumab
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Zgodne z kryteriami włączenia do programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”
<b>Dawkowanie</b>	<p>Leczenie musi być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu przeciwnowotworowym.</p> <p>Pacjenci z miejscowo zaawansowanym NDRP powinni być kwalifikowani do leczenia na podstawie ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych potwierdzonej testem walidowanym.</p> <p>Zalecana dawka produktu leczniczego Imfinzi wynosi 10 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylną przez 60 minut co 2 tygodnie, do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub maksymalnie przez 12 miesięcy.</p> <p>Zaleca się kontynuowanie leczenia u klinicznie stabilnych pacjentów z podejrzeniem progresji do czasu potwierdzenia progresji choroby.</p> <p>Nie zaleca się zwiększania lub zmniejszania dawki. Może zajść konieczność wstrzymania podawania leku lub zakończenia leczenia w zależności od indywidualnie określanego bezpieczeństwa stosowania i tolerancji.</p>
<b>Droga podania</b>	dożylna
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Ekspresja białka liganda programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-L1) to adaptacyjna odpowiedź immunologiczna, która pomaga nowotworowi uniknąć wykrycia i eliminacji przez układ immunologiczny. Ekspresja PD-L1 może być indukowana przez sygnały zapalne (np. interferon gamma) i może ulegać ekspresji zarówno na komórkach nowotworowych, jak i komórkach układu immunologicznego związanych z nowotworem w mikrośrodowisku guza. PD-L1 blokuje działanie limfocytów T i ich aktywację poprzez interakcję z PD-1 i CD80 (B7.1). Wiążąc się ze swoimi receptorami, PD-L1 redukuje cytotoksyczne działanie limfocytów T, proliferację i wytwarzanie cytokin. Durwalumab jest całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 kappa (IgG1k), które selektywnie blokuje interakcję PD-L1 z PD-1 i CD80 (B7.1). Durwalumab nie indukuje cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. antibody dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC). Selektywna blokada interakcji PD-L1/PD-1 i PD-L1/CD80 wzmacnia odpowiedzi przeciwnowotworowe układu immunologicznego i zwiększa aktywację limfocytów T.</p>

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [ChPL Imfinzi, EMA<sup>1</sup>]

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 września 2018 r.
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt leczniczy Imfinzi w monoterapii jest wskazany 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.
<b>Status leku sierocego</b>	nie dotyczy
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Podmiot odpowiedzialny został zobligowany do przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu. Pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu powinien przedłożyć w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. Produkt leczniczy Imfinzi będzie ponadto dodatkowo monitorowany (został oznaczony czarnym trójkątem).

Produkt leczniczy Imfinzi (durwalumab) został zarejestrowany w węższym wskazaniu niż wnioskowane. W związku z tym, w odniesieniu do pacjentów z ekspresją PD-L1 < 1% wnioskowane wskazanie jest niezgodnie ze statusem rejestracyjnym EMA (off-label).

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Imfinzi (durwalumab) nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

## 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Imfinzi (durwalumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1, fiol. 2,4 ml, kod EAN: 05000456031486: [redacted]</li> <li>Imfinzi (durwalumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN: 05000456031493: [redacted]</li> </ul>
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	program lekowy
<b>Poziom odpłatności</b>	bezpłatny
<b>Grupa limitowa</b>	nowa grupa limitowa
[redacted]	[redacted]

<sup>1</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imfinzi> (dostęp dnia: 28.08.2019 r.)

--	--

### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	Zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1.1. rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca;</li> <li>1.2. zaawansowanie kliniczne w stopniu III, chorzy poddani radykalnej jednoczasowej radioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny;</li> <li>1.3. chorzy, u których nie nastąpiła progresja choroby po radiochemioterapii – stan potwierdzony w badaniu TK klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza wykonanym w okresie do 6 tygodni po zakończeniu napromieniowania;</li> <li>1.4. ustąpienie lub zmniejszenie do 1. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem (wyjątek – utrata włosów);</li> <li>1.5. stan sprawności 0 lub 1 wg WHO lub ECOG;</li> <li>1.6. wiek powyżej 18 roku życia;</li> <li>1.7. wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu bez możliwości kontroli za pomocą właściwego leczenia;</li> <li>1.8. nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1., niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa;</li> <li>1.9. czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</li> <li>1.10. czynność nerek umożliwiająca leczenie (stężenie kreatyny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy norm);</li> <li>1.11. czynność wątroby umożliwiająca leczenie: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy;</li> <li>b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 2,5-krotnie górnej granicy normy;</li> </ol> </li> <li>1.12. nieobecność przeciwwskazań do stosowania durwalumabu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;</li> <li>1.13. wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz leków ukierunkowanych molekularnie;</li> <li>1.14. wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym.</li> </ol> <p>Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.</p>
<b>Określenie czasu leczenia w programie</b>	<p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1). zasadami określonymi w punktach 2.1, 2.2 i 2.3;</li> <li>oraz</li> <li>(2). kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w punkcie 3.</li> </ol> <ol style="list-style-type: none"> <li>2.1 Stosowanie durwalumabu jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia nie akceptowalnej toksyczności lub maksymalnie przez 12 miesięcy. Podczas stosowania durwalumabu możliwe jest okresowe przerwanie leczenia zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego w przypadkach wystąpienia działań niepożądanych wymienionych w sekcji 4.2 Charakterystyki Produktu Leczniczego.</li> <li>2.2 W czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej): <ol style="list-style-type: none"> <li>1) przed leczeniem – w okresie do 6 tygodni od zakończenia radiochemioterapii;</li> <li>2) w czasie leczenia – co 3 miesiące (ważność badania – 14 dni).</li> </ol> </li> </ol>

	2.3 Badania obrazowe obejmują ocenę według kryteriów RECIST 1.1.: a) zmiany pierwotnej – badanie tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza.
<b>Kryteria wyłączenia z programu</b>	3.1 Wystąpienie progresji choroby – potwierdzonej w badaniu obrazowym – i ocenionej według kryteriów skali RECIST 1.1.: a) powiększenie się istniejących zmian o przynajmniej 20% lub b) pojawienie się przynajmniej jednej nowej zmiany; 3.2 Pogorszenie – istotne klinicznie – stanu chorego bez cech progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym; 3.3 Wystąpienie klinicznie istotnej toksyczności leczenia lub wystąpienie przynajmniej jednego działania niepożądanego będącego zagrożeniem życia według kryteriów klasyfikacji CTC-AE w wersji 4.03. (ang. <i>common terminology criteria for adverse events</i> – version 4.03.); 3.4 Wystąpienie nawracającej lub nieakceptowalnej toksyczności leczenia w stopniu 3. lub 4. według kryteriów klasyfikacji CTC-AE w wersji 4.03. (wznowienie leczenia możliwe po ustąpieniu objawów toksyczności lub zmniejszeniu nasilenia do stopnia 1. lub 2. według kryteriów CTC-AE w wersji 4.03.); 3.5 Wystąpienie nadwrażliwości na lek lub na substancję pomocniczą; 3.6 Wystąpienie działań niepożądanych o podłożu immunologicznym o nasileniu w stopniach wyższych niż wymienione w punkcie 2.1.; 3.7 Obniżenie sprawności do stopnia 3-4 według kryteriów WHO lub ECOG; 3.8 Wycofanie zgody na udział w programie (rezygnacja chorego); 3.9 Po upływie 12 miesięcznego okresu leczenia (maksymalnie 26 podań leku).
<b>Badania przy kwalifikowaniu do leczenia</b>	1) histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie niedrobnokomórkowego raka płuca; 2) morfologia krwi z rozmazem; 3) oznaczenie stężenia glukozy; 4) oznaczenie stężenia kreatyniny; 5) oznaczenie stężenia bilirubiny; 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 8) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej; 9) oznaczenie T3, T4 i TSH; 10) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym; 11) elektrokardiografia (EKG); 12) badanie TK klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza.
<b>Badania w celu monitorowania bezpieczeństwa leczenia</b>	1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie stężenia glukozy; 3) oznaczenie stężenia kreatyniny; 4) oznaczenie stężenia bilirubiny; 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 7) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej; 8) oznaczenie T3, T4 i TSH; 9) EKG.
<b>Badania w celu monitorowania skuteczności leczenia</b>	1) badanie TK klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza – wykonywane co 3 miesiące; 2) inne badania obrazowe w zależności od sytuacji klinicznej.

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy włączenia do refundacji produktu leczniczego Imfinzi w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”.

W przedłożonych przez wnioskodawcę analizach uwzględniono populację chorych, która została określona zgodnie z treścią przedmiotowego programu lekowego.

Produkt leczniczy Imfinzi miałby być dostępny w ramach programu lekowego, co pozwoli na włączenie/wyłączenie z niego dokładnie określonej populacji, która potencjalnie może osiągnąć największą korzyść z jego stosowania oraz ogranicza możliwości jego nadużywania. Program lekowy umożliwia także systematyczne monitorowanie leczenia. Ze względu na kategorię dostępności refundacyjnej oceniany lek, jak i większość świadczeń realizowanych w ramach programu lekowego, będą bezpłatne dla pacjenta.

Wnioskodawca proponuje finansowanie leku w ramach nowej grupy limitowej,

Ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję (dr n. med. Wiesław Bal, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej) jako potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii lekowej wskazał: „zbyt szczegółowe zapisy programu lekowego dotyczące badań krwi w polu - monitorowanie”.

Jako rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów z wnioskowanej populacji eksperci wskazali:

- „Zwiększenie liczby chorych z rozpoznaniem nie drobnokomórkowego raka płuca w stadium miejscowego zaawansowania otrzymujących jednoczesną chemioradioterapię (leczenie zgodne z wytycznymi postępowania) można osiągnąć przez utworzenie ośrodków kompetencji (ośrodki kompleksowego postępowania) z możliwością stosowania leczenia skojarzonego.” - prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej;
- „Powołanie do życia ośrodków referencyjnych, które zapewnia tej grupie chorych dostęp do jednoczesnego leczenia” - dr n. med. Wiesław Bal, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej.

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

Terminem raka płuca (ICD-10: C34) określa się raka tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) i mięszu płucnego (pęcherzyków płucnych).

Pierwotne nowotwory płuca ze względu na postaci morfologiczne, cechy biologiczne, przebieg kliniczny i sposoby leczenia dzieli się na:

- raki niedrobnokomórkowe (NDRP) – grupa nowotworów płuca rozpoznawana u 80-85% przypadków,
- raki drobnokomórkowe – nowotwory płuca rozpoznawane w 15% przypadków,
- rzadkie nowotwory płuca – rozpoznawane w < 5% przypadków.

Raki niedrobnokomórkowe rozwijają się wolniej i charakteryzują się ograniczoną chemiowrażliwością.

[Szczeklik 2018]

### Epidemiologia

Rak płuca stanowi ~95% wszystkich pierwotnych nowotworów płuca i jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. Średnia wieku zachorowania wynosi ~60 lat. [Szczeklik 2018]

W Polsce rak płuca stanowi 20% u mężczyzn i 10% u kobiet wszystkich nowotworów i jest przyczyną 30% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 17% u kobiet. [PTOK 2019, KRN 2018]

**Tabela 5. Dane epidemiologiczne KRN za 2016 r. obejmujące pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C34 [KRN 2018]**

	Zachorowania		Zgony	
	liczba bezwzględna	współczynnik standaryzowany per 100 000	liczba bezwzględna	współczynnik standaryzowany per 100 000
mężczyźni	14 466	44,4	16 177	48,5
kobiety	7 730	19,1	7 635	17,7

W 2014 r. standaryzowane współczynniki umieralności z powodu raka płuca w Polsce wynosiły u mężczyzn 49,8 na 100 000, natomiast u kobiet – 18,0 na 100 000. [AWA Keytruda OT.4351.40.2017]

### Rokowanie

Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów. Ocenia się, że odsetek 5-letnich przeżyć ogółu chorych wynosi ~10%. W raku niedrobnokomórkowym najważniejszym czynnikiem rokowniczym jest wyjściowe zaawansowanie nowotworu, a w zaawansowanym stadium – stan sprawności i ubytek masy ciała. Jedyną skuteczną formą leczenia pozostaje doszczętna resekcja mięszu płucnego, jednak tylko ~20% chorych kwalifikuje się do operacji. W tej grupie 5 lat przeżywa jedynie ~40% pacjentów. Wśród chorych z rozsiewem NDRP (stopień IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, a przeżycia ponad 2-letnie należą do rzadkości. [Szczeklik 2018]

## Postępowanie

W leczeniu rak płuca stosuje się następujące strategie:

- radykalną – której celem jest wyleczenie chorego,
- paliatywną (w tym objawową) – której celem jest poprawę komfortu życia.

Wybór metody jest uzależniony od zaawansowania nowotworu. Duże znaczenie ma również wydolność poszczególnych narządów i stan ogólny.

U pacjentów w III stadium zaawansowania (populacja docelowa przedmiotowego wniosku refundacyjnego) stosuje się:

- leczenie operacyjne metodą otwartą lub wideotorakoskopową;
- leczenie skojarzone (radioterapię przedoperacyjną zwykle w skojarzeniu z chemioterapią, radioterapię pooperacyjną, chemioterapię przedoperacyjną, chemioterapię pooperacyjną);
- radioterapię (rutynowo u chorych niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego z powodu zaawansowania);
- chemioterapię;
- terapie celowane (uzależnione od profilu molekularnego nowotworu)
- immunoterapie.

„Chorzy z rozpoznaniem NDRP w stopniu IIIA, u których nie można wykonać pierwotnej doszczętej resekcji z powodu zaawansowania nowotworu lub innych przyczyn, powinni otrzymać radioterapię (RTH) lub radiochemioterapię (RCTH) według zasad leczenia obowiązujących w stopniu IIIB.”

[Szczeklik 2018, PTOK 2019, APD wnioskodawcy]

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania liczebności populacji według ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję.

Tabela 6. Liczebność populacji według ekspertów klinicznych

Oceniana populacja	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	dr hab. n. med. Wiesław Bał Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
Obecna liczba chorych w Polsce	„300 rocznie otrzymuje jednoczasową radiochemioterapię w przedmiotowym wskazaniu, a u 250 uzyskiwana jest stabilizacja choroby lub obiektywna odpowiedź całkowita lub częściowa (liczba 300 chorych jest znacznie niższa od oczekiwanej na podstawie charakterystyki epidemiologicznej i klinicznej – własna ocena wskazuje na liczbę około 1500 chorych z wskazaniami do jednoczasowej radiochemioterapii)”	„10 000”
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	„3 000 chorych – rozpoznanie miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca poza możliwościami leczenia chirurgicznego z wskazaniami do radiochemioterapii (w tym – około 50% z wskazaniami do jednoczasowej radiochemioterapii)”	„6 000”
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	„Obecnie – 250”	„400-500”
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	„Oszacowania własne”	„Nowotwory klatki piersiowej pod red. J. Jassema i M. Krzakowskiego. Viamedica. Gdańsk 2018”

Zgodnie z danymi NFZ liczba dorosłych ( $\geq 18$  lat) pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejących ICD-10: C34 (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca) wraz z rozszerzeniami, którzy w latach 2017-2019 (w podziale na poszczególne lata), byli leczeni jednoczasową chemioradioterapią wynosi:

- 156 w 2017 roku;
- 201 w 2018 roku.

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 2.09.2019 r. przeprowadzono wyszukiwanie w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym rakiem płuca, u których nie nastąpiła progresja po radiochemioterapii:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), [www.ptok.pl](http://www.ptok.pl);
- European Society for Medical Oncology (ESMO), [www.esmo.org](http://www.esmo.org);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), [www.nccn.org](http://www.nccn.org);
- National Guideline Clearinghouse (NGC), [www.guideline.gov](http://www.guideline.gov);
- Trip, [www.tripdatabase.com](http://www.tripdatabase.com);
- strony towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 2.09.2019 r. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 7 wytycznych: polskie z 2019 r., europejskie z 2017 r., hiszpańskie z 2018 r. oraz 2 amerykańskie z 2019 r. W wytycznych NICE 2019<sup>2</sup> i SIGN 2014<sup>3</sup> leczenia raka płuc nie odniesiono się do sposobów terapii pacjentów po zastosowaniu chemioradioterapii, w związku z czym wytyczne te nie zostały uwzględnione w niniejszej AWA.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>PTOK 2019</b> (Polska)</p>	<p><b><u>Zalecenia dotyczące leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniach IIIA (chorzy nieoperacyjni) oraz IIIB</u></b></p> <p>U pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP leczeniem z wyboru jest radykalna radiochemioterapia. W przypadku występowania przeciwwskazań do jej zastosowania zaleca się wyłączną radioterapię. (I, A) Natomiast leczenie chirurgiczne (pierwotne lub poprzedzone wstępną chemioterapią) można rozważyć wyłącznie u wybranych chorych na miejscowo zaawansowanego NDRP. (II, B)</p> <p>Stosowanie chemioterapii przed lub po równoczesnej radiochemioterapii (leczenie indukujące lub konsolidujące) nie zwiększa skuteczności terapii, natomiast wiąże się z nasileniem działań niepożądanych i nie jest zalecane. Nie ma uzasadnienia stosowanie konsolidującej chemioterapii po zakończeniu radiochemioterapii. (I, A)</p> <p>Powołując się na wyniki badania III fazy (Antonia 2018), w wytycznych wskazano, iż u chorych poddanych radykalnej równoczesnej radiochemioterapii, u których stwierdza się ekspresję PD-L1 w komórkach nowotworu, istnieją wskazania do zastosowania uzupełniającej immunoterapii <b>durwalumabem</b> (I, A)</p> <p><i>Jakość dowodów naukowych: I – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją; II – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru); III – dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych; IV – dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opinii ekspertów;</i></p> <p><i>Kategorie rekomendacji: A – wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce; B – wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce; C – wskazania określone</i></p>

<sup>2</sup> NICE. Nationale Institute for Health and Care Excellence. Lung cancer: diagnosis and management. NICE guideline. Published: 28 March 2019 [www.nice.org.uk/guidance/ng122](http://www.nice.org.uk/guidance/ng122)

<sup>3</sup> SIGN 137, Management of lung cancer, A national clinical guideline, 2014



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<i>indywidualnie.</i>
<b>NCCN 2019</b> (USA)	<p><b><u>Zalecenia dotyczące postępowania u pacjentów z nieoperacyjnym NDRP po radykalnej chemioradioterapii</u></b></p> <p>U pacjentów z nieoperacyjnym NDRP stopnia III, w stopniu sprawności 0-1, u których nie nastąpiła progresja po 2 lub większej ilości cykli radykalnej chemioradioterapii można zastosować <b>durwalumab</b> w dawce 10 mg/kg podawane co 2 tygodnie przez okres do 12 miesięcy. (kategoria 1) Durwalumab może być podawany po dowolnym schemacie chemioradioterapii.</p> <p>U pacjentów, którzy nie otrzymują durwalumabu z powodu medycznych przeciwwskazań lub innych powodów, opcją terapeutyczną może być konsolidująca chemioterapia.</p> <p><i>Poziom dowodów: 1: w oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 2A: w oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 2B: w oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 3: w oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.</i></p>
<b>NCI 2019</b> (USA)	<p><b><u>Zalecenia dotyczące leczenia nieresekcyjnego NDRP stopnia IIIA po radiochemioterapii</u></b></p> <p>W ramach dodatkowej terapii systemowej u pacjentów z NDRP stopnia III, u których nie wystąpiła progresja po <math>\geq 2</math> cyklach radiochemioterapii opartej na platynie, można zastosować <b>durwalumab</b>. W wytycznych przywołano wyniki badania PACIFIC, m.in. dotyczące przeżycia wolnego od progresji (ang. progression-free survival, PFS) (1iiDiii).</p> <p>Randomizowane badania dotyczące zastosowania innych systemowych konsolidacyjnych terapii, obejmujących docetaksel, gefitynib i tekemotyld (swoista immunoterapia dla antygenu MUC1) nie wykazały poprawy w przeżyciu całkowitym (ang. overall survival, OS) (1iiA).</p> <p><i>Poziom dowodów: 1 – badania RCT: i – podwójnie zaślepienie, ii – bez zaślepienia; 2 – nierandomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną; 3 – serie przypadków i badania obserwacyjne: i – badania populacyjne, pacjenci włączani kolejno, ii – badania, w których pacjentów włączano kolejno (nie populacyjne), iii – badania, w których nie włączano pacjentów kolejno lub inne badania obserwacyjne (np. kohortowe lub kliniczno-kontrolne).</i></p> <p>Siła punktów końcowych: A - całkowita śmiertelność (lub przeżycie całkowite w określonym czasie); B – śmiertelność z określonej przyczyny (lub śmiertelność z określonej przyczyny w określonym czasie); C – starannie oceniona jakość życia; D – surogaty: i – przeżycie wolne od zdarzenia, ii – przeżycie wolne od choroby, iii – przeżycie wolne od progresji, iv – wskaźnik odpowiedzi nowotworu.</p>
<b>SEOM 2018</b> (Hiszpania)	<p><b><u>Zalecenia dotyczące leczenia nieresekcyjnego NDRP w stopniu III</u></b></p> <p>Nieresekcyjne NDRP obejmują stadia III N2 (z zajęciem dużych lub wielu węzłów), IIIB oraz IIIC.</p> <p>Leczeniem z wyboru jest jednoczasowa radiochemioterapia (I, A). W przypadku stopnia III profilaktyczne napromieniowanie mózgowia (ang. prophylactic cranial irradiation, PCI) nie ma zastosowania (II, A).</p> <p>U pacjentów bez progresji choroby po jednoczasowej radiochemioterapii, leczenie konsolidacyjne <b>durwalumabem</b> przez okres 1 roku poprawia PFS i OS (I, A). Europejska Agencja Leków (EMA), na podstawie nieplanowanej analizy post hoc, zatwierdziła leczenie konsolidacyjne durwalumabem u pacjentów z ekspresją PD-L1 <math>\geq 1\%</math>.</p> <p><i>Poziom dowodów i stopień rekomendacji według: The Infectious Diseases Society of America (patrz: ESMO 2018, CSCO-ESMO 2018).</i></p>
<b>ESMO 2017</b> (Europa)	<p><b><u>Zalecenia dotyczące miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego NDRP w stopniu III</u></b></p> <p>U pacjentów w stadium IIIA i IIIB ocenionych jako nieoperacyjnych leczeniem z wyboru jest jednoczasowa radiochemioterapia (CRT) (I, A). Jeśli jednoczasowa CRT nie jest możliwa – z jakiegokolwiek powodu – należy zastosować sekwencyjną chemioterapię, po której następuje radykalna radioterapia.</p> <p>W przypadku stopnia III profilaktyczne napromieniowanie mózgowia nie ma zastosowania (I, A).</p> <p>Aktualnie, poza badaniami klinicznymi, nie ma substancji czynnych skierowanych w kierunku leczenia NDRP w stopniu III (I, A).</p> <p>Immunoterapia jest przedmiotem badań we wczesnych stadiach NDRP jako terapia (neo)adjuwantowa i konsolidująca po CRT, przed zastosowaniem jej w praktyce klinicznej należy zaczekać na wyniki badań (I, A).</p> <p><i>Poziom dowodów i stopień rekomendacji według: The Infectious Diseases Society of America-United States Public Health Service Grading System</i></p> <p><i>Poziom dowodów naukowych: I – przynajmniej duże randomizowane badanie kontrolne z dobrej jakości metodyką lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności; II – małe badania randomizowane lub duże badania randomizowane z ryzykiem błędu (o niższej jakości metodycznej) lub metaanalizy takich badań lub badań z przedstawioną heterogenicznością; III – badania kohortowe prospektywne, IV – badania kohortowe retrospektywne lub kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej; opisy przypadków; opinie eksperckie.</i></p> <p><i>Stopień rekomendacji: A: silne dowody dotyczące skuteczności ze znaczną kliniczną korzyścią (silna rekomendacja); B: silne lub umiarkowane dowody dotyczące skuteczności z ograniczoną kliniczną korzyścią (generalnie rekomendowane); C: niewystarczające dowody dotyczące skuteczności lub kliniczna korzyść nie</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<i>przeważa nad ryzykiem (opcjonalne); D: umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub dowodzące zdarzeń niepożądanych (generalnie nierekomendowane); E: silne dowody przeczące skuteczności lub dowodzące zdarzeń niepożądanych (nigdy nierekomendowane)</i>

W większości odnalezionych wytycznych (PTOK 2019, NCCN 2019, NCI 2019, SEOM 2018) wskazano, iż u pacjentów z nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie wystąpiła progresja po radiochemioterapii można zastosować durwalumab. Ponadto, w jednych amerykańskich wytycznych (NCI 2019) wskazano na brak zastosowania innych systemowych konsolidacyjnych terapii (obejmujących docetaksel, gefitynib i tekemotyld). Zgodnie z polskimi wytycznymi po zakończeniu radiochemioterapii nie ma uzasadnienia na stosowanie konsolidującej chemioterapii, natomiast według jednych wytycznych amerykańskich (NCCN 2019) konsolidująca chemioterapia może być opcją terapeutyczną u pacjentów, którzy nie otrzymują durwalumabu z powodu medycznych przeciwwskazań lub innych powodów.

W wytycznych europejskich odnotowano trwające badania nad immunoterapią stosowaną jako terapią (neo)adjuwantową i konsolidacyjną po radiochemioterapii.

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 4 ekspertów klinicznych. Otrzymano 2 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Przedstawione w niniejszej AWA opinie ekspertów przygotowano bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	dr hab. n. med. Wiesław Bal Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
<b>Aktualnie stosowane technologie medyczne</b>	„Radiochemioterapia jednoczasowa lub sekwencyjna bez leczenia konsolidującego”	<ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie objawowe (chorzy w stopniu III, którzy nie kwalifikują się do leczenia przyczynowego);</li> <li>samodzielna chemioterapia lub sekwencyjna radiochemioterapia (chorzy w stopniu III, którzy kwalifikują się jedynie do paliatywnej chemioterapii lub do leczenia sekwencyjnego);</li> <li>radiochemioterapia jednoczasowa (chorzy w stopniu III, którzy kwalifikują się do tej terapii)</li> </ul>
<b>Technologia najtańsza</b>	x	leczenie objawowe
<b>Technologia najskuteczniejsza</b>	x	radiochemioterapia jednoczasowa

Zgodnie z opinią prof. Macieja Krzakowskiego, „zastosowanie konsolidującego leczenia durwalumabem po jednoczasowej radiochemioterapii wydłuża o ponad 11 miesięcy czas przeżycia wolnego od progresji choroby i o 13% zwiększa odsetek 3-letniego”.

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

We wnioskowanym wskazaniu (leczenie chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii) nie są refundowane żadne technologie medyczne.

Wnioskodawca w rozdz. 3.1.2.5 APD przedstawił sposób i poziom finansowania lekowych technologii medycznych które są finansowane dla pacjentów z nowotworami płuca.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Aktualnie w Polsce nie jest finansowane żadne aktywne leczenie pacjentów z populacji docelowej przedmiotowego wniosku refundacyjnego. Wszystkie leki finansowane w leczeniu tej populacji stanowią leczenie wspomagające (ang. best supportive care, BSC).

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
placebo	<p>„Durwalumab stanowi jedyną opcję leczniczą wymienianą w wytycznych klinicznych (...) jako leczenie uzupełniające u chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny.</p> <p>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 (...).</p> <p>Z uwagi na brak refundowanych substancji w analizowanym wskazaniu, uznano, że odpowiednim komparatorem dla durwalumabu jest placebo.</p> <p>Zgodnie z aktualnymi zapisami dostępnego programu lekowego po radiochemioterapii nie można stosować leków takich jak (...):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• erlotyn b lub gefitynib lub afatyn b,</li> <li>• ozymertynib,</li> <li>• kryzotynib lub alektynib,</li> <li>• pembrolizumab,</li> <li>• niwolumab lub atezolizumab,</li> <li>• nintedanib.</li> </ul> <p>Brak jest więc nowych opcji terapeutycznych dla chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii. Dodatkowo w kolejnych liniach leczenia mogą być jedynie stosowane leki z katalogu chemioterapii.”</p>	<p>W związku z charakterem aktualnie prowadzonego leczenia pacjentów z populacji docelowej (indywidualnie dobrane BSC, np. leki przeciwbólowe) nie jest możliwe jednoznaczne określenie stosowanych w ramach BSC leków. Dodatkowo należy zauważyć, iż leczenie to może być również stosowane u chorych leczonych wnioskowaną technologią medyczną</p>

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

„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.”

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	„dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny”	nie określono	Populacja określona w kryteriach włączenia jest nieco szersza od populacji wnioskowanej – nie wskazano stopnia zaawansowania klinicznego (zgodnie z wnioskowanym programem lekowym: pacjenci w III stopniu zaawansowania).
Interwencja	„durwalumab (Imfinzi) w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego”	„badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia durwalumabem albo ponowne leczenie durwalumabem”	brak uwag
Komparatory	placebo	nie określono	brak uwag
Punkty końcowe	<p><u>ocena skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS),               <ul style="list-style-type: none"> <li>- mediana OS,</li> <li>- odsetek pacjentów, u których zaobserwowano OS po 12 i 24 miesiącach obserwacji;</li> </ul> </li> <li>• przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival, PFS),               <ul style="list-style-type: none"> <li>- mediana PFS,</li> <li>- odsetek pacjentów, u których zaobserwowano PFS w ciągu 12 i 18 miesięcy od randomizacji;</li> </ul> </li> <li>• odpowiedź na leczenie:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. objective response, ORR),</li> <li>- całkowita odpowiedź na leczenie (ang. complete response, CR),</li> <li>- częściowa odpowiedź na leczenie (ang. partial response, PR),</li> <li>- choroba stabilna (ang. stable disease, SD);</li> <li>- progresja choroby (ang. Progressive disease, PD);</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych;</li> <li>• badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia;</li> <li>• brak wydzielonych wyników uzyskanych w wyniku stosowania durwalumabu w analizowanej populacji</li> </ul>	brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. duration of response, DoR):               <ul style="list-style-type: none"> <li>- mediana DoR,</li> <li>- odsetek pacjentów, u których zaobserwowano DoR po 12 i 18 miesiącach od randomizacji;</li> </ul> </li> <li>• czas do zgonu lub odległych przerzutów (ang. time to death or distant metastasis, TTDM):               <ul style="list-style-type: none"> <li>- mediana TTDM,</li> <li>- odsetek pacjentów z przeżutami (różnymi typami);</li> </ul> </li> <li>• czas do pierwszego dalszego leczenia lub zgonu (ang. time to first subsequent therapy or death, TFST);</li> <li>• jakość życia;</li> </ul> <p><u>ocena bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane łącznie niezależnie od stopnia;</li> <li>• zdarzenia niepożądane łącznie stopnia 3-4;</li> <li>• zdarzenia niepożądane związane z leczeniem niezależnie od stopnia;</li> <li>• zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4;</li> <li>• ciężkie zdarzenia niepożądane;</li> <li>• zdarzenia niepożądane powodujące zgon;</li> <li>• zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia;</li> <li>• zdarzenia niepożądane zależne od układu odpornościowego;</li> <li>• poszczególne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia;</li> <li>• poszczególne zdarzenia niepożądane.</li> </ul>		
<b>Typ badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania randomizowane z grupą kontrolną,</li> <li>• badania wtórne,</li> <li>• badania oceniające efektywność praktyczną</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• poglądowy i przeglądowy charakter publikacji;</li> <li>• serie i opisy przypadków, mniej niż 20 osób w ramieniu durwalumabu</li> </ul>	brak uwag
<b>Inne kryteria</b>	publikacje w języku angielskim, polskim	zbyt mało informacji w ramach opracowania wtórnego (doniesienie konferencyjne) pozwalających na zidentyfikowanie włączonych badań i analizowanego problemu decyzyjnego	brak uwag

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy, w celu odnalezienia badań pierwotnych, przeszukano bazy informacji medycznej (MEDLINE (via PubMed), EMBASE, The Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination), strony wybranych agencji oceny technologii medycznych (NICE, SBU, CADTH, SMC, AWMSG), a także wykorzystano bibliografie odnalezionych doniesień pierwotnych, wyszukiwarki internetowe oraz rejestry badań klinicznych (clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu).

Przeszukanie baz informacji medycznej wykonano 6 lutego 2019 r., a następnie zaktualizowano przegląd badań klinicznych w wymienionych powyżej bazach (jako datę odciążenia wskazano 30 kwietnia 2019 r.).

Strategię wyszukiwania opracowano poprawnie poprzez połączenie słów kluczowych dla interwencji i populacji. Nie stosowano ograniczeń dotyczących punktów końcowych ani języka publikacji, nie stosowano filtrów automatycznych.

Selekcję badań prowadzono w 2 etapach: w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie – pełnych tekstów publikacji. Selekcję badań przeprowadziły dwie niezależnie pracujące osoby, które rozbieżności rozwiązywały w drodze konsensusu („osiągnięto pełną zgodność między analitykami”), co jest zgodne z polskimi wytycznymi HTA.

W Agencji 22 sierpnia 2019 r. przeprowadzono przeszukanie weryfikacyjno-aktualizujące dotyczące ocenianej technologii lekowej. W jego wyniku odnaleziono publikację do badania PACIFIC (abstrakt Faehling 2019), opublikowaną po dacie złożenia przedmiotowego wniosku refundacyjnego.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją (PACIFIC), oceniające durwalumab w porównaniu z placebo (opisane w 2 publikacjach pełnotekstowych i 15 abstraktach konferencyjnych oraz raporcie z badania klinicznego i załączniku do tego raportu).

Włączono również 3 opracowania wtórne: przegląd systematyczny Ludwig Boltzmann Institut HTA 2017 oraz 2 analizy HTA: NICE 2019 i CADTH 2019.

##### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>PACIFIC</b> NCT02125461</p> <p>Antonia 2017, Antonia 2018 – publikacje pełnotekstowe, raport z badania</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> <u>AstraZeneca</u></p>	<p>Międzynarodowe (26 krajów, w tym Polska), wieloośrodkowe (235 ośrodków klinicznych), kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, w układzie grup równoległych.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>14,5 mies. – pierwsza analiza okresowa (Antonia 2017),</li> <li>25,2 mies. – druga analiza okresowa (Antonia 2018): faza badań przesiewowych, randomizacja, faza leczenia, faza obserwacji.</li> </ul> <p>Badanie PACIFIC jest badaniem trwającym (planowany termin zakończenia: 2021 r.).</p> <p><u>Typ hipotezy:</u> nie wskazano;</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Grupa A: durwalumab (DUR): w dawce 10 mg/kg m.c. podawany dożylnie;</li> <li>Grupa B: placebo (PLC): podawane co 2 tyg. przez maksymalnie 12 miesięcy.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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, winorelbina, taksan (paklitaksel lub docetaksel) lub pemetreksed) jednocześnie z radykalną radioterapią a także brak progresji choroby po tym leczeniu;</li> <li>pacjenci ze stanem sprawności wg WHO od 0 do 1;</li> <li>szacunkowa oczekiwana długość życia wynosiła 12 tygodni lub dłużej;</li> <li>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).</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wcześniejsza ekspozycja na</li> </ul>	<p><u>Pierwszorządowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie wolne od progresji (PFS),</li> <li>przeżycie całkowite (OS)</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie całkowite w ciągu 12 i 24 miesięcy od randomizacji,</li> <li>wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR),</li> <li>czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR),</li> <li>odsetek pacjentów, którzy przeżyli bez progresji choroby w ciągu 12 i 18 miesięcy,</li> <li>czas do zgonu lub odległych przerzutów,</li> <li>czas od randomizacji do wystąpienia drugiej progresji (PFS2),</li> <li>czas do pierwszego leczenia lub zgonu,</li> <li>występowanie odległych</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		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; • nierozwiązane efekty toksyczne stopnia 2 lub wyższego; • zapalenie płuc stopnia 2 lub wyższego po poprzedniej chemio- radioterapii.	przerzutów, przerzutów do poszczególnych narządów, • jakość życia, • zdarzenia niepożądane (w tym 3-4 stopnia), • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (w tym 3-4 stopnia), • zdarzenia niepożądane powodujące zgon, • ciężkie zdarzenia niepożądane, • poszczególne zdarzenia niepożądane.
		Liczba pacjentów: 713: • DUR: 476* • PLC: 237*	

\* Do analizy skuteczności włączono wszystkich zrandomizowanych pacjentów (DUR: N=476; PLC: N=237), do analizy bezpieczeństwa – wszystkich pacjentów poddanych leczeniu (DUR: N=475; PLC: N=234).

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania znajduje się w rozdziałach 4.2.1., 4.2.3. AKL wnioskodawcy. Pozostałe publikacje włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (opracowania wtórne) zostały opisane w rozdziale 4.1. AKL wnioskodawcy.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Jakość badania RCT włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy oceniono narzędziem Cochrane Handbook oraz z wykorzystaniem skali Jadad.

Podana poniżej ocena została przeprowadzona przez analityków Agencji.

Tabela 12. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Handbook

Badanie	Błąd selekcji		Błąd wykonania	Błąd wykrycia	Błąd wykluczenia	Błąd raportowania	Inne błędy
	Randomizacja	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Kompletność danych	Selektywne raportowane wyników	
PACIFIC	niskie	niskie	niskie	niskie	niejasne	niejasne	niejasne

W analizie wnioskodawcy ryzyko błędu systematycznego wg skali Cochrane w badaniu RCT oceniono na niskie, nie wskazano jednak czy we wszystkich obszarach. Należy jednak zwrócić uwagę, iż badanie PACIFIC jest badaniem niezakończonym, a część wyników, np. [redacted], jest niepublikowana, w związku z tym w opinii analityków Agencji ryzyko błędu związanego z wykluczeniem, związanego z raportowaniem oraz inne błędy należy uznać za niejasne dopóki badanie PACIFIC nie zostanie zakończone i nie będą przedstawione ostateczne jego wyniki.

W skali Jadad badanie PACIFIC zostało przez wnioskodawcę ocenione na 5 pkt.

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (na podst. rozdz. 9 AKL wnioskodawcy):

- „W publikacji Antonia 2017 z badania PACIFIC przedstawiono wyniki uzyskane przed zakończeniem badania (stanowi 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.”;

- „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 [redacted] 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)”;
- „brak badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie durwalumabu w analizowanej populacji chorych (...) Brak badań efektywności praktycznej jest spowodowany tym, iż durwalumab jest nową molekułą (rejestracja FDA 16.02.2018, EMA 21.09.2018)”.

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- brak dowodów naukowych pozwalających na długoterminową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania durwalumabu we wnioskowanym wskazaniu, szczególnie w perspektywie długości horyzontu czasowego przyjętego w analizie ekonomicznej wnioskodawcy. Dane z najdłuższego okresu obserwacji (mediana: 33,3 mies.) pochodzą z abstraktu konferencyjnego (niska jakość publikacji) opublikowanego po dacie odcięcia wykonanego przeglądu systematycznego wnioskodawcy;
- dostępne dane z badania PACIFIC odnoszące się OS są danymi niedojrzałymi;
- mediana PFS dla ramienia PLC w badaniu PACIFIC jest krótsza niż mediana PFS w ramieniu PLC w innych badaniach, w których pacjenci mieli jednoczasową chemoradioterapię. Na te różnice zwrócono uwagę w dokumencie NICE 2019, wskazując, iż w badaniu RTOG-0617 dotyczącym cetuksymabu mediana PFS w grupie PLC wyniosła 10,7 miesięcy, a w badaniu START: 11,4 miesięcy.

#### **4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**

##### **Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (na podst. rozdz. 9 ALK wnioskodawcy):**

Nie wskazano.

##### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- część wyników z badania PACIFIC przedstawiona w AKL wnioskodawcy pochodzi z materiałów niepublikowanych, w tym wyniki odnoszące się do [redacted];
- wnioskodawca wskazał, iż wyniki z pierwszej analizy okresowej (Antonia 2017) dotyczące czasu do pierwszego dalszego leczenia lub zgonu (TFST) pochodzą z niepublikowanego raportu z badania, natomiast dostarczona przez wnioskodawcę wersja raportu do badania dotyczyła drugiej analizy okresowej (Antonia 2018), w związku z tym, nie było możliwości weryfikacji poprawności implementacji danych.

Nie zidentyfikowano błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań w analizie wnioskodawcy.

## **4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa**

### **4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

#### **4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności**

Wszystkie poniższe dane sprawdzono z publikacjami źródłowymi, a ich wyniki zweryfikowano przez analityka Agencji. W przypadku rozbieżności podawano wynik oszacowany przez analityka Agencji.

Wyniki, dla których między porównywanymi technologiami wykazano różnice istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

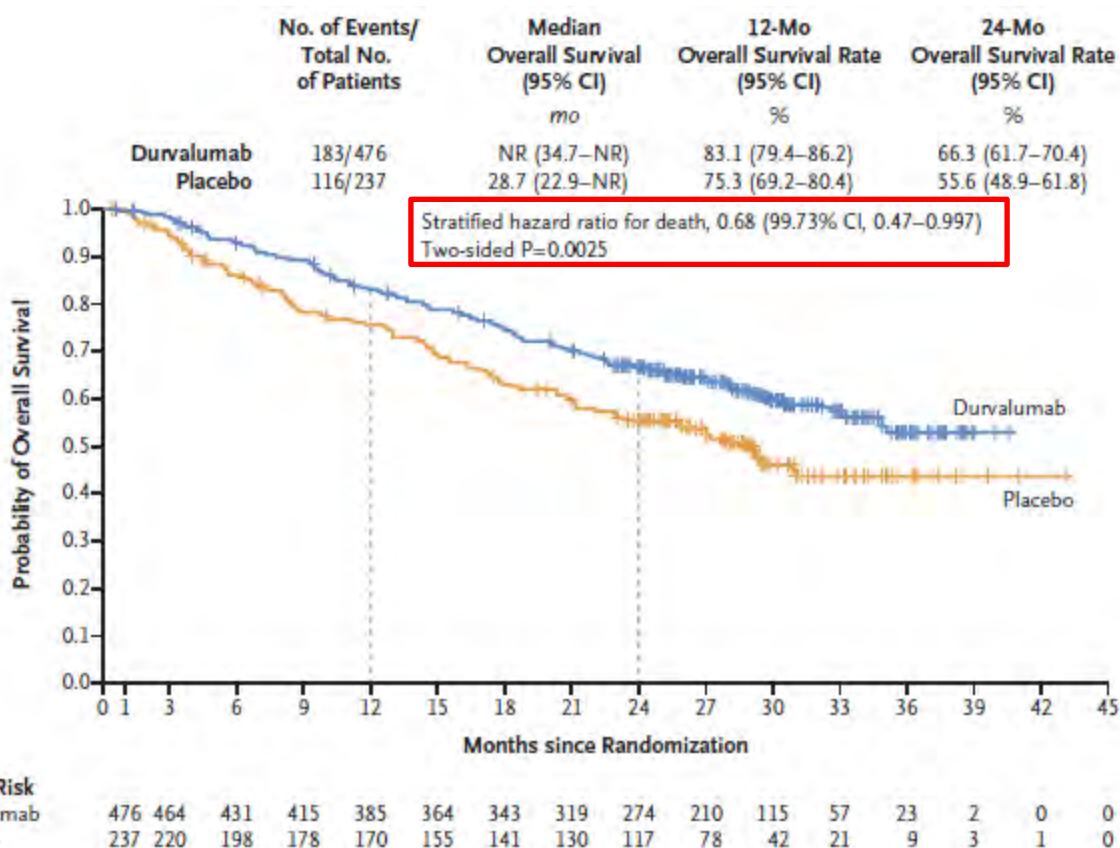
##### Przeżycie całkowite (OS)



Wykazano, iż w 25,2 miesięcznym okresie obserwacji (mediana) stosowanie DUR w porównaniu z PLC istotnie statystycznie wydłużało przeżycie całkowite: zmniejszał ryzyko zgonu o 32% (HR=0,68). Szczegóły przedstawiono w tabeli i na rycinie poniżej.

**Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności – przeżycie całkowite (OS), DUR vs PLC (badanie PACIFIC: Antonia 2018)**

Punkt końcowy	Okres obserwacji	N (95% CI)		HR (99,73% CI)	Wartość p
		DUR N=476	PLC N=237		
OS (mediana) [mies.]	25,2 mies. (mediana)	nie osiągnięto (34,7; nie osiągnięto)	28,7 (22,9; nie osiągnięto)	<b>0,68 (0,47; 0,997)</b>	<b>0,0025</b>



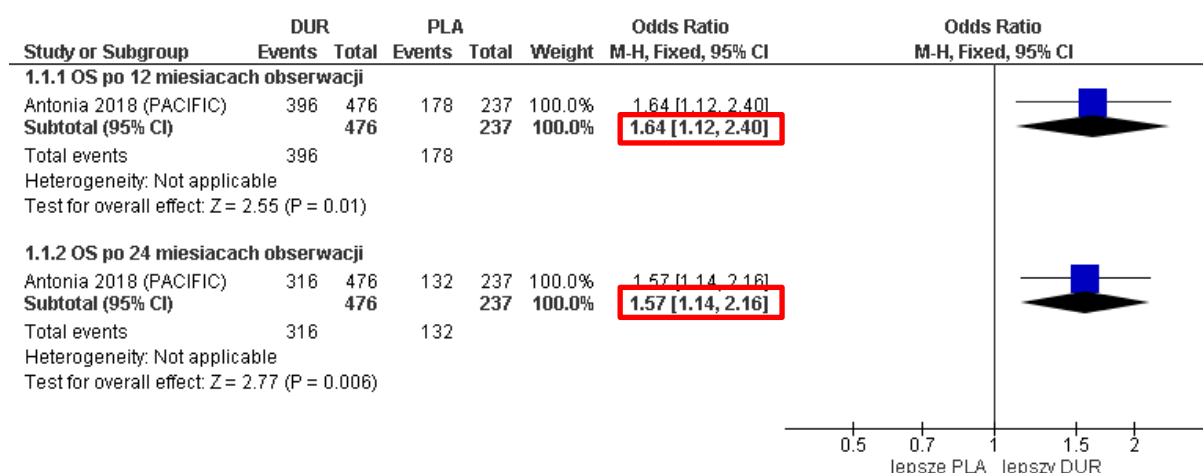
**Ryc. 1. Przeżycie całkowite (OS), DUR vs PLC – wykres Kaplana Meiera (badanie PACIFIC: Antonia 2018)**

Odsetek pacjentów, u których stwierdzono przeżycie całkowite zarówno po 12. i 24. miesiącach był wyższy w grupie DUR niż w grupie PLC, różnice te były istotne statystycznie. Szczegóły przedstawiono w tabeli i na rycinach poniżej.

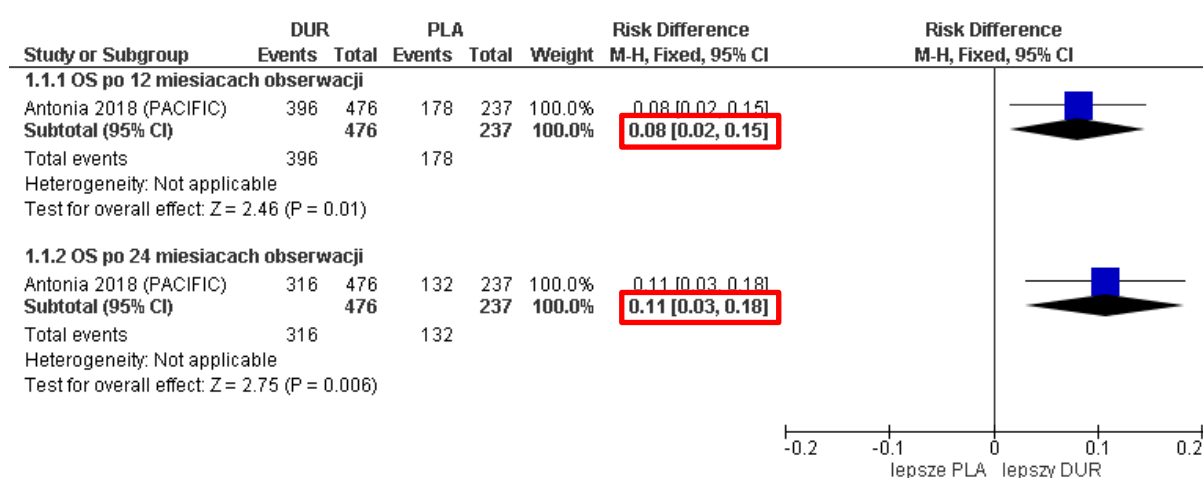
**Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności – odsetek pacjentów, u których stwierdzono OS, DUR vs PLC (badanie PACIFIC: Antonia 2018)**

Punkt końcowy	Okres obserwacji	n (%)		OR (95% CI)*	Wartość p	RD (95% CI)*	Wartość p	NNT (95% CI)*
		DUR N=476	PLC N=237					
OS po 12. mies.	25,2 mies. (mediana)	396 (83,1)	178 (75,3)	<b>1,64 (1,12; 2,40)</b>	<b>0,01</b>	<b>0,08 (0,02; 0,15)</b>	<b>0,01</b>	12 (7; 61)
OS po 24. mies.		316 (66,3)	132 (55,6)	<b>1,57 (1,14; 2,16)</b>	<b>0,006</b>	<b>0,11 (0,03; 0,18)</b>	<b>0,006</b>	9 (5; 32)

\* Obliczenia własne wnioskodawcy



Ryc. 2. Przeżycie całkowite: iloraz szans (OR), DUR vs PLC (badanie PACIFIC: Antonia 2018)



Ryc. 3. Przeżycie całkowite: różnica ryzyka (RD), DUR vs PLC (badanie PACIFIC: Antonia 2018)

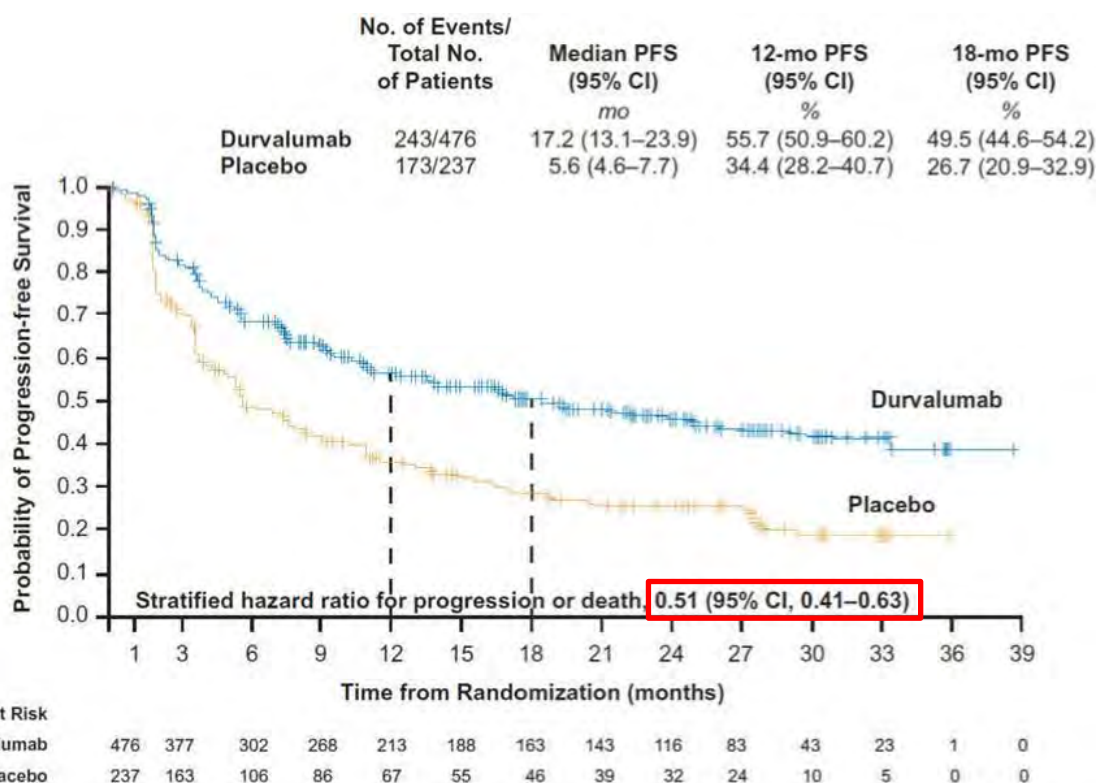
Przeżycie wolne od progresji (PSF)

Stosowanie DUR, zarówno w dłuższym i krótszym okresie obserwacji, wiązało się z dłuższym (mediana) przeżyciem wolnym od progresji choroby w porównaniu z placebo, różnice były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli oraz na rycinie poniżej.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności – przeżycie wolne od progresji (PFS), DUR vs PLC (badanie PACIFIC: Antonia 2018, Antonia 2017)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Mies., mediana (95% CI)		HR (95% CI)	Wartość p
			DUR N=476	PLC N=237		
PFS	Antonia 2018	25,2 mies. (mediana)	17,2 (13,1; 23,9)	5,6 (4,6; 7,7)	<b>0,51 (0,41; 0,63)</b>	<b>&lt;0,05</b>
	Antonia 2017	14,5 mies. (mediana)	16,8 (13,0; 18,1)	5,6 (4,6; 7,8)	<b>0,52 (0,42; 0,65)</b>	<b>&lt; 0,001</b>



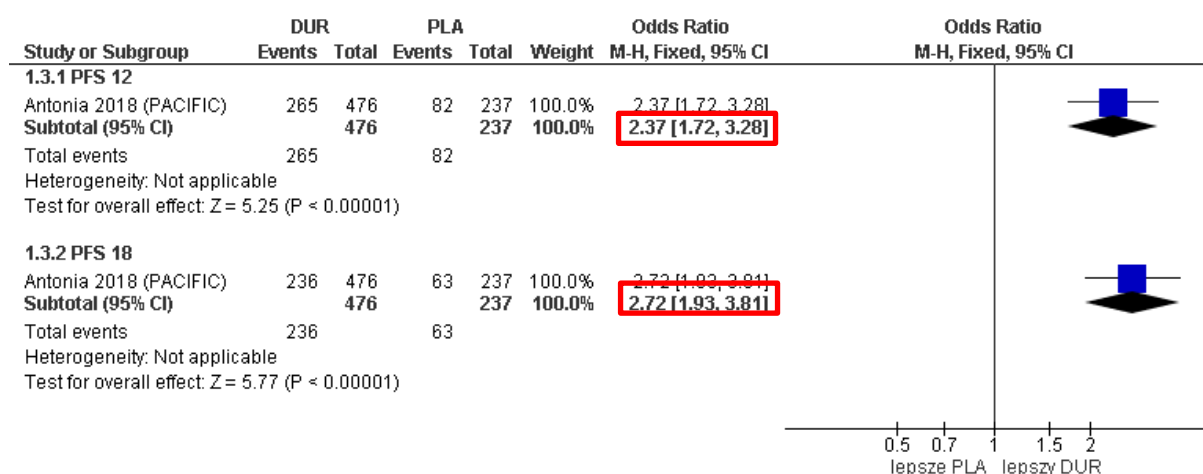
Ryc. 4. Przeżycie wolne od progresji (PFS): hazard względny (HR): DUR vs PLC (badanie PACIFIC: Antonia 2018)

Odsetek pacjentów, u których stwierdzono PFS w ciągu 12. i 18. miesięcy był istotnie statystycznie wyższy w grupie stosującej DUR niż w grupie otrzymującej PLC. Szczegóły przedstawiono w tabeli oraz rycinach przedstawionych poniżej.

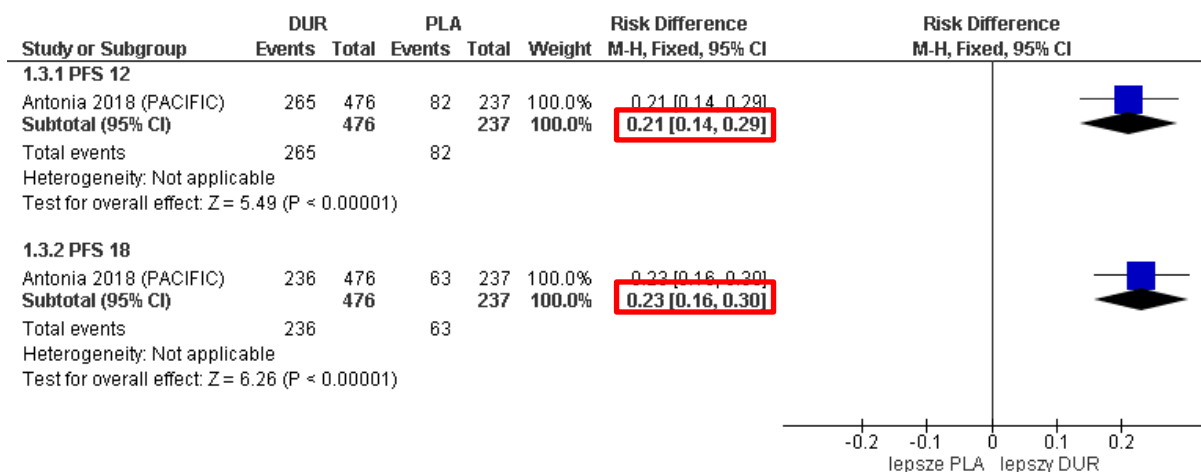
Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności – odsetek pacjentów, u których stwierdzono PFS, DUR vs PLC (badanie PACIFIC: Antonia 2018)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	n (%)		OR (95% CI)*	Wartość p	RD (95% CI)*	Wartość p	NNT (95% CI)*
		DUR N=476	PLC N=237					
PFS po 12. mies.	25,2 mies. (mediana)	265* (55,7)	82* (34,4)	2,37 (1,72; 3,28)	<0,00001	0,21 (0,14; 0,29)	<0,00001	5 (4; 8)
PFS po 18. mies.		236* (49,5)	63* (26,7)	2,72 (1,93; 3,81)	<0,00001	0,23 (0,16; 0,30)	<0,00001	5 (4; 7)

\* Obliczenia własne wnioskodawcy



Ryc. 5. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli PFS: iloraz szans (OR), DUR vs PLC (badanie PACIFIC: Antonia 2018)



Ryc. 6. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli PFS: różnica ryzyka (RD), DUR vs PLC (badanie PACIFIC: Antonia 2018)

Wyniki z krótszego okresu obserwacji (mediana = 14,5 mies.) odnoszące się do odsetka pacjentów, którzy uzyskali PFS w ciągu 12. i 18. miesięcy od randomizacji, przedstawione w badaniu Antonia 2017, były zbliżone z wynikami przedstawionymi w publikacji Antonia 2018 (patrz rozdz. 5.1.2.2. AKL wnioskodawcy).

#### Odpowiedź na leczenie

W ramach odpowiedzi na leczenie, w AKL wnioskodawcy oceniano: obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR), całkowitą odpowiedź na leczenie (CR), częściową odpowiedź na leczenie (PR), chorobę stabilną (SD) oraz progresję choroby (PD).

Stwierdzono, iż istotnie statystycznie więcej pacjentów, niezależnie od okresu obserwacji, osiągnęło ORR lub PR w grupie DUR niż w grupie PLC. Ponadto, w grupie DUR u istotnie statystycznie mniejszego odsetka pacjentów dochodziło do PD niż w grupie otrzymującej PLC. Dla pozostałych parametrów (CR i SD) różnice pomiędzy porównywanymi grupami nie osiągnęły istotności statystycznej. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności – odpowiedź na leczenie, DUR vs PLC (badanie PACIFIC: Antonia 2018, Antonia 2017)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	n (%)		OR (95% CI)*	Wartość p	RD (95% CI)*	Wartość p	NNT (95% CI)*
		DUR N=443	PLC N=213					
ORR	25,2 mies. (mediana)	133 (30,0)	38 (17,8)	<b>1,98 (1,32; 2,96)</b>	<b>0,001</b>	<b>0,12 (0,05; 0,19)</b>	<b>0,0004</b>	<b>8 (5; 18)</b>
	14,5 mies. (mediana)	126 (26,5)	34 (14,3)	<b>2,09 (1,37; 3,19)</b>	<b>0,0006</b>	<b>0,12 (0,06; 0,19)</b>	<b>0,0002</b>	<b>8 (5; 17)</b>
CR	25,2 mies. (mediana)	8 (1,8)	1 (0,5)	3,90 (0,48; 31,37)	NS	0,01 (-0,00; 0,03)	NS	nd
	14,5 mies. (mediana)	6 (1,4)	1 (0,5)	2,91 (0,35; 24,33)	NS	0,01 (-0,01; 0,02)	NS	nd
PR	25,2 mies. (mediana)	125 (28,2)	37 (17,4)	<b>1,87 (1,24; 2,82)</b>	<b>0,003</b>	<b>0,11 (0,04; 0,17)</b>	<b>0,001</b>	<b>9 (5; 23)</b>
	14,5 mies. (mediana)	120 (27,1)	33 (15,5)	<b>2,03 (1,32; 3,10)</b>	<b>0,001</b>	<b>0,12 (0,05; 0,18)</b>	<b>0,0004</b>	<b>9 (6; 20)</b>
SD	25,2 mies. (mediana)	227 (51,2)	115 (54,0)	0,90 (0,65; 1,24)	NS	-0,03 (-0,11; 0,05)	NS	nd
	14,5 mies. (mediana)	233 (52,6)	119 (55,9)	0,88 (0,63; 1,22)	NS	-0,03 (-0,11; 0,05)	NS	nd
PD	25,2 mies. (mediana)	73 (16,5)	59 (27,7)	<b>0,51 (0,35; 0,76)</b>	<b>0,0009</b>	<b>-0,11 (-0,18; -0,04)</b>	<b>0,002</b>	<b>8 (5; 23)</b>
	14,5 mies. (mediana)	73 (16,5)	59 (27,7)	<b>0,51 (0,35; 0,76)</b>	<b>0,0009</b>	<b>-0,11 (-0,18; -0,04)</b>	<b>0,002</b>	<b>9 (6; 23)</b>

\* Obliczenia wnioskodawcy; Skróty: NS – wynik nieistotny statystycznie

Wykresy forest-plot dla powyższych punktów końcowych znajdują się w rozdz. 5.1.3. AKL wnioskodawcy.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR)

Mediana DoR w dłuższym okresie obserwacji była dłuższa w grupie DUR (nie została osiągnięta) niż w grupie PLC (18,4 miesiąca). Natomiast w krótszym okresie obserwacji DoR był istotnie statystycznie dłuższy w grupie DUR niż w grupie PLC. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności – czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR), DUR vs PLC (badanie PACIFIC: Antonia 2018, Antonia 2017)**

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji [mediana]	Liczba pacjentów		Mies., mediana (95% CI)		HR (95% CI)	Wartość p
			DUR	PLC	DUR	PLC		
DoR	Antonia 2018	25,2 mies.	443	213	nie osiągnięto (27,4; nie osiągnięto)	18,4 (6,7; 24,5)	bd	bd
	Antonia 2017	14,5 mies.	126	34	nie osiągnięto	13,8 (6,0; nie osiągnięto)	<b>0,43 (0,22; 0,84)</b>	<b>&lt;0,05</b>

Krzywe Kaplana Meiera dotyczące DoR z badań Antonia 2018 i Antonia 2017 znajdują się w rozdz. 5.1.4.1. AKL wnioskodawcy.

Odsetki pacjentów, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie po 12. oraz po 18. miesiącu, w okresie obserwacji wynoszącym 25,2 miesiąca były istotnie statystycznie wyższe w grupie DUR w porównaniu z PLC. W krótszym okresie obserwacji (14,5 miesiąca) istotnie statystycznie więcej pacjentów w grupie DUR niż w grupie PLC odpowiedziało na leczenie po 18. miesiącach, natomiast różnice między porównywanymi grupami odnoszące się do odsetków pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie po 12. miesiącach nie osiągnęły istotności statystycznej. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności – odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie po 12 i 18 miesiącach od randomizacji, DUR vs PLC (badanie PACIFIC: Antonia 2018, Antonia 2017)**

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mediana]	n*/N (%)		OR (95% CI)*	Wartość p	RD (95% CI)*	Wartość p	NNT (95% CI)*
		DUR	PLC					
Odsetek pacjentów spośród chorych z odpowiedzią, u których obserwowano odp. na leczenie po 12 mies.	25,2 mies.	108/133 (81,3)	23/38 (60,2)	<b>2,82 (1,29; 6,16)</b>	<b>0,009</b>	<b>0,21 (0,04; 0,38)</b>	<b>0,02</b>	<b>5 (3; 27)</b>
	14,5 mies.	92/126 (72,8)	19/34 (56,1)	2,14 (0,98; 4,67)	NS	0,17 (-0,01; 0,36)	NS	nd
Odsetek pacjentów spośród chorych z odpowiedzią, u których obserwowano odp. na leczenie po 18 mies.	25,2 mies.	98/133 (73,5)	20/38 (52,2)	<b>2,52 (1,20; 5,31)</b>	<b>0,01</b>	<b>0,21 (0,04; 0,39)</b>	<b>0,02</b>	<b>5 (3; 29)</b>
	14,5 mies.	92/126 (72,8)	16/34 (46,8)	<b>3,04 (1,40; 6,64)</b>	<b>0,005</b>	<b>0,26 (0,07; 0,44)</b>	<b>0,006</b>	<b>4 (3; 14)</b>

\* Obliczenia wnioskodawcy

Wykresy forest-plot dla powyższych punktów końcowych znajdują się w rozdz. 5.1.4.2. AKL wnioskodawcy.

Czas do zgonu lub odległych przerzutów (TTDM)

Zarówno w krótszym i dłuższym okresie obserwacji wykazano, iż stosowanie DUR wiąże się z istotnie statystycznie dłuższym czasem do wystąpienia zgonu lub odległych przerzutów w porównaniu z grupą otrzymującą PLC. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności – czas do zgonu lub odległych przerzutów (TTDM), DUR vs PLC (badanie PACIFIC: Antonia 2018, Antonia 2017)**

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji [mediana]	Mies., mediana (95% CI)		HR (95% CI)	Wartość p
			DUR N=476	PLC N=237		
TTDM	Antonia 2018	25,2 mies.	28,3 (24,0-34,9)	16,2 (12,5-21,1)	<b>0,53 (0,41-0,68)</b>	
	Antonia 2017	14,5 mies.	23,2 (23,2; nie osiągnięto)	14,6 (10,6; 18,6)	<b>0,52 (0,39; 0,69)</b>	<b>&lt;0,0001</b>

Krzywe Kaplana Meiera dotyczące TTDM z badań Antonia 2018 i Antonia 2017 znajdują się w rozdz. 5.1.5.1. AKL wnioskodawcy.

W grupie DUR w porównaniu do grupy PLC (zarówno w krótszym i dłuższym okresie obserwacji) stwierdzono istotnie statystycznie mniejsze odsetki pacjentów, u których wystąpiły odległe przerzuty, a także przerzuty do: płuc, węzłów chłonnych lub do mózgu. W odniesieniu do przerzutów do innych narządów (do wątroby, kości, nadnerczy i innych przerzutów) różnice między porównywanymi grupami nie osiągnęły istotności statystycznej.

**Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności – odsetek pacjentów z przerzutami, DUR vs PLC (badanie PACIFIC: Antonia 2018, Antonia 2017)**

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mediana]	n (%)		OR (95% CI)*	Wartość p	RD (95% CI)*	Wartość p	NNT (95% CI)*
		DUR N=476	PLC N=237					
Odległe przerzuty	25,2 mies.	107 (22,5)	80 (33,8)	<b>0,57</b> (0,40; 0,80)	<b>0,001</b>	<b>-0,11</b> (-0,18; -0,04)	<b>0,002</b>	<b>8 (5; 23)</b>
	14,5 mies.	97 (20,4)	76 (32,1)	<b>0,54</b> (0,38; 0,77)	<b>0,0007</b>	<b>-0,12</b> (-0,19; -0,05)	<b>0,001</b>	<b>8 (5;19)</b>
Przerzuty do płuc	25,2 mies.	60 (12,6)	44 (18,6)	<b>0,63</b> (0,41; 0,97)	<b>0,03</b>	<b>-0,06</b> (-0,12; -0,00)	<b>0,04</b>	<b>16 (8; 551)</b>
	14,5 mies.	56 (11,8)	41 (17,3)	<b>0,64</b> (0,41; 0,99)	<b>0,04</b>	<b>-0,06</b> (-0,11; 0,00)	<b>0,047</b>	<b>17 (8;1585)</b>
Przerzuty do węzłów chłonnych	25,2 mies.	31 (6,5)	27 (11,4)	<b>0,54</b> (0,32; 0,93)	<b>0,03</b>	<b>-0,05</b> (-0,09; -0,00)	<b>0,04</b>	<b>20 (10; 374)</b>
	14,5 mies.	27 (5,7)	27 (11,4)	<b>0,47</b> (0,27; 0,82)	<b>0,008</b>	<b>-0,06</b> (-0,10; -0,01)	<b>0,01</b>	<b>17 [9;79]</b>
Przerzuty do mózgu	25,2 mies.	30 (6,3)	28 (11,8)	<b>0,50</b> (0,29; 0,86)	<b>0,01</b>	<b>-0,06</b> (-0,10; -0,01)	<b>0,02</b>	<b>18 (9; 116)</b>
	14,5 mies.	26 (5,5)	26 (11,0)	<b>0,47</b> (0,27; 0,83)	<b>0,009</b>	<b>-0,06</b> (-0,10; -0,01)	<b>0,02</b>	<b>17 [9;89]</b>
Przerzuty do wątroby	25,2 mies.	9 (1,9)	8 (3,4)	0,55 (0,21; 1,45)	NS	-0,01 (-0,04; 0,01)	NS	nd
	14,5 mies.	9 (1,9)	8 (3,4)	0,55 (0,21; 1,45)	NS	-0,01 (-0,04; 0,01)	NS	nd
Przerzuty do kości	25,2 mies.	8 (1,7)	7 (3,0)	0,56 (0,20; 1,57)	NS	-0,01 (-0,04; 0,01)	NS	nd
	14,5 mies.	8 (1,7)	6 (2,5)	0,66 (0,23; 1,92)	NS	-0,01 (-0,03; 0,01)	NS	nd
Przerzuty do nadnerczy	25,2 mies.	3 (0,6)	5 (2,1)	0,29 (0,07; 1,24)	NS	-0,01 (-0,03; 0,00)	NS	nd
	14,5 mies.	3 (0,6)	5 (2,1)	0,29 (0,07, 1,24)	NS	-0,01 (-0,03; 0,005)	NS	nd
Inne przerzuty	25,2 mies.	10 (2,1)	5 (2,1)	1,002 (0,34; 2,95)	NS	0,0001 (-0,02; 0,02)	NS	nd
	14,5 mies.	9 (1,9)	5 (2,1)	0,89 (0,30, 2,70)	NS	-0,002 (-0,02; 0,02)	NS	nd

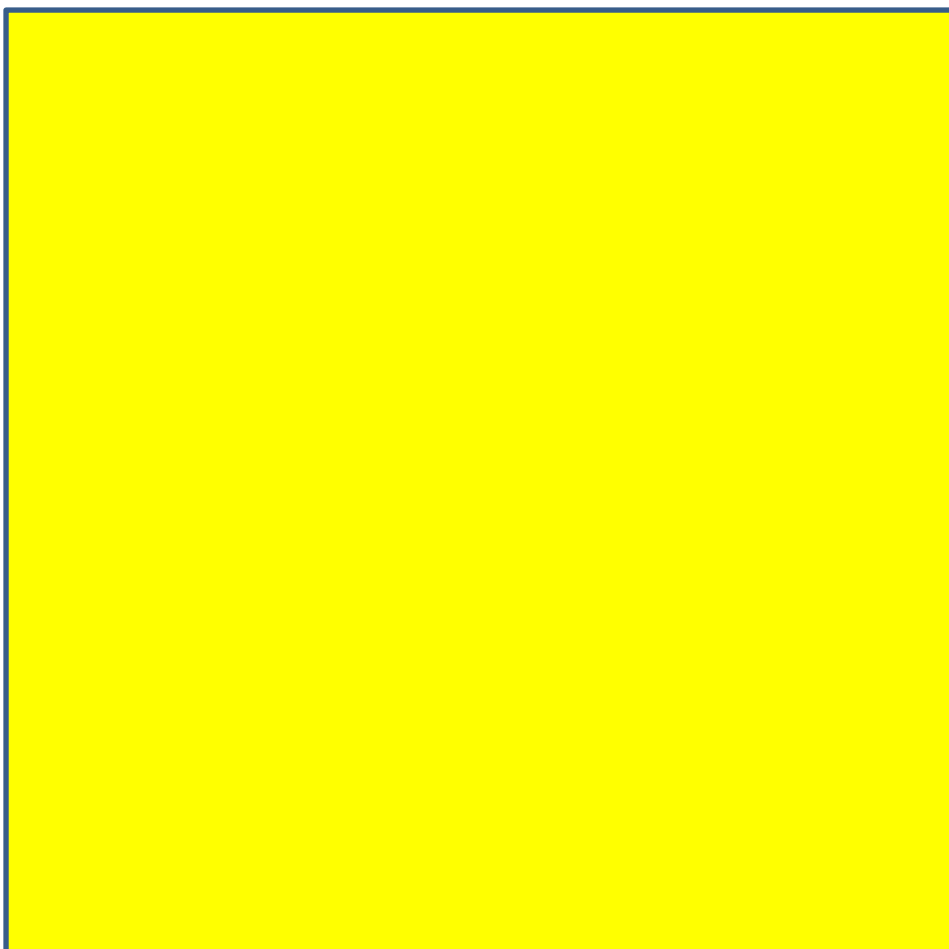
\* Obliczenia wnioskodawcy

Wykresy forest-plot dla powyższych punktów końcowych znajdują się w rozdz. 5.1.5.2. AKL wnioskodawcy.

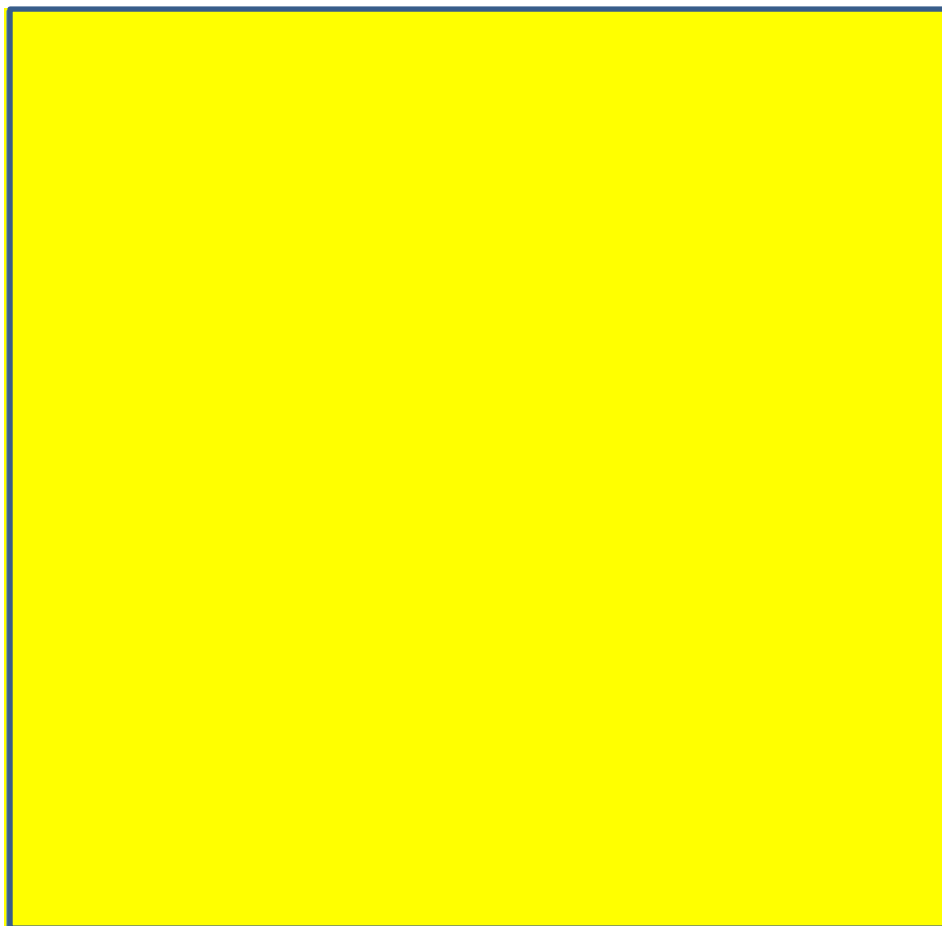
#### Czas do pierwszego dalszego leczenia lub zgonu (TFST)

Wykazano, iż w okresie obserwacji wynoszącym 25,2 miesiąca (mediana), [redacted], stosowanie DUR wiązało się z dłuższym czasem do wystąpienia dalszego leczenia lub zgonu w porównaniu do PLC, różnice były istotne statystycznie. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.









(patrz rozdz. 5.1.7.1.2. AKL wnioskodawcy).

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa wykazały iż w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem (zarówno niezależnie od stopnia i w stopniu 3.4.), ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych powodujących zgon nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy DUR a PLC. Natomiast w grupie leczonej DUR istotnie statystycznie częściej niż w grupie PLC stwierdzano zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3.4., zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia oraz zdarzenia niepożądane zależne od układu odpornościowego. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 24. Wyniki analizy bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane, DUR vs PLC (badanie PACIFIC: Antonia 2018, Antonia 2017, raport z badania Antonia 2018)**

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mediana]	n (%)		OR (95% CI)*	Wartość p	RD (95% CI)*	Wartość p	NNH (95% CI)*
		DUR N=475	PLC N=234					
Zdarzenia niepożądane ogółem	25,2 mies.	460 (96,8)	222 (94,9)	1,66 (0,76; 3,60)	NS	0,02 (-0,01; 0,05)	NS	nd
	14,5 mies.	460 (96,8)	222 (94,9)	1,66 (0,76; 3,60)	NS	0,02 (-0,01; 0,05)	NS	nd
Zdarzenia niepożądane ogółem stopnia 3.-4.	25,2 mies.	145 (30,5)	61 (26,1)	1,25 (0,88; 1,77)	NS	0,04 (-0,03; 0,11)	NS	nd
	14,5 mies.	142 (29,9 <sup>^</sup> )	61 (26,1)	1,21 (0,85; 1,72)	NS	0,04 (-0,03; 0,11)	NS	nd

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mediana]	n (%)		OR (95% CI)*	Wartość p	RD (95% CI)*	Wartość p	NNH (95% CI)*
		DUR N=475	PLC N=234					
[redacted]	25,2 mies.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	14,5 mies.	322 (67,8)	125 (53,4)	1,84 (1,33; 2,53)	0,0002	0,14 (0,07; 0,22)	0,0002	6 (4; 14)
[redacted]	25,2 mies.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	14,5 mies.	56 (11,8)	10 (4,3)	2,99 (1,50; 5,98)	0,003	0,07 (0,03; 0,11)	0,0002	13 (8; 30)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	25,2 mies.	138 (29,1)	54 (23,1)	1,36 (0,95; 1,96)	NS	0,06 (-0,01; 0,13)	NS	nd
	14,5 mies.	136 (28,6)	53 (22,6)	1,37 (0,95; 1,97)	NS	0,06 (-0,01; 0,13)	NS	nd
Zdarzenia niepożądane powodujące zgon	25,2 mies.	21 (4,4)	15 (6,4)	0,68 (0,34; 1,34)	NS	-0,02 (-0,06; 0,02)	NS	nd
	14,5 mies.	21 (4,4)	13 (5,6)	0,73 (0,36; 1,46)	NS	-0,02 (-0,05; 0,02)	NS	nd
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia	25,2 mies.	73 (15,4)	23 (9,8)	1,67 (1,01; 2,74)	0,04	0,06 (0,01; 0,11)	0,03	18 (9; 187)
	14,5 mies.	73 (15,4)	23 (9,8)	1,67 (1,01; 2,74)	0,04	0,06 (0,01; 0,11)	0,03	18 (9; 187)
[redacted]	25,2 mies.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	14,5 mies.	116 (24,4)	19 (8,1)	3,61 (2,16; 6,04)	<0,00001	0,16 (0,11; 0,21)	<0,00001	6 (4; 9)

\* Obliczenia wnioskodawcy; ^ W AKL wnioskodawcy wskazano 29,9%, natomiast w publikacji Antonia 2018 podano wartość 30,5%.

Spośród poszczególnych zdarzeń niepożądanych (niezależnie od stopnia), zarówno w 25,2 i 14,5 miesięcznym okresie obserwacji, w grupie DUR w porównaniu do grupy PLC istotnie statystycznie częściej występowały: kaszel, gorączka, zapalenie płuc, ogólne zapalenie płuc, świąd, wysypka oraz niedoczynność tarczycy. Szczegóły znajdują się w rozdz. 6.1.7. AKL wnioskodawcy.

#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

##### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego wnioskodawcy odnaleziono abstrakt konferencyjny Faehling 2019, dotyczący badania PACIFIC, opublikowany po dacie złożenia przedmiotowego wniosku refundacyjnego. W ramach przekazanych przez wnioskodawcę uzupełnień analiz HTA względem wymagań minimalnych zostały przedstawione wyniki z publikacji Faehling 2019.

W abstrakcie nie wskazano jakiego okresu obserwacji dotyczą prezentowane w nim wyniki. W abstrakcie Faehling 2019 wskazano, że zapalenie płuc lub radiologiczne zapalenie płuc w stopniu 3-4 stwierdzono u 3,4% chorych w grupie DUR i 2,6% chorych w grupie PLC (wyniki te są spójne z wynikami z publikacji Antonia 2017 (14,5 mies. obserwacji)). Natomiast ogólne zapalenie płuc niezależnie od jego stopnia ciężkości raportowano u 33,6% pacjentów stosujących DUR i 24,9% w grupie PLC. Odsetki te są wyższe niż przedstawione w publikacji Antonia 2018 (25,2 mies. obserwacji). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Wyniki analizy bezpieczeństwa, DUR vs PLC (badanie PACIFIC: Faehling 2019)

Punkt końcowy	n* (%)		OR (95% CI)*	Wartość p	RD (95% CI)*	Wartość p	NNH (95% CI)*
	DUR N=475	PLC N=234					
Ogólne zapalenie płuc, niezależnie od stopnia ciężkości	160 (33,6)	58 (24,9)	1,54 (1,08; 2,19)	0,02	0,09 (0,02; 0,16)	0,01	11 (6; 52)

\* Obliczenia wnioskodawcy



Ryc. 9.



Ryc. 10.

W ramach przekazanych przez wnioskodawcę uzupełnień analiz HTA względem wymagań minimalnych, w części dotyczącej analizy ekonomicznej powoływano się na abstrakt konferencyjny ASCO 2019, w którym przedstawiono wyniki badania PACIFIC dla dłuższego okresu obserwacji (mediana: 33,3 mies.), niż przedstawiono w ramach AKL wnioskodawcy.

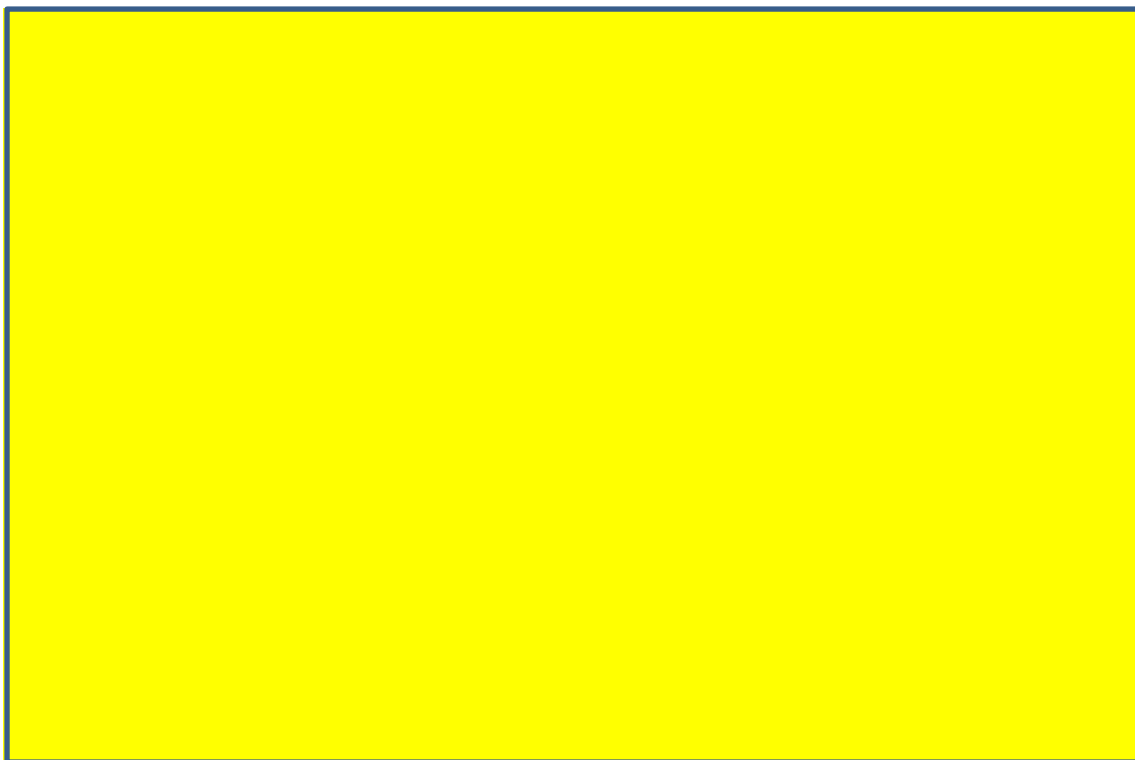
Poniżej przedstawiono wyniki badania PACIFIC na podstawie abstraktu ASCO 2019.

Tabela 26. Wyniki analizy skuteczności, DUR vs PLC (badanie PACIFIC: ASCO 2019)

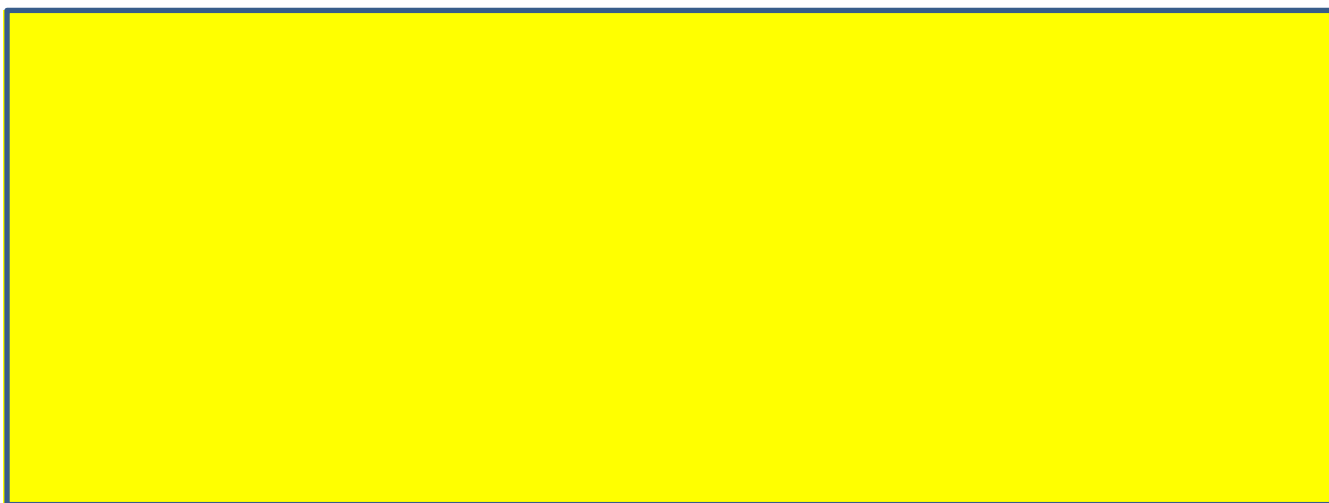
Punkt końcowy	Okres obserwacji	Mies., mediana (95% CI)		HR (95% CI)	Wartość p
		DUR N=473	PLC N=236		
OS	33,3 mies. (zakres: 0,2; 51,3)	nie osiągnięto (38,4; nie osiągnięto)	29,1 (22,1; 35,1)	0,69 (0,55; 0,86)	bd

Tabela 27. Wyniki analizy skuteczności, DUR vs PLC (badanie PACIFIC: ASCO 2019)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	%	
		DUR N=473	PLC N=236
OS po 12. miesiącach	33,3 mies. (zakres: 0,2; 51,3)	83,1	74,6
OS po 24. miesiącach		66,3	55,3
OS po 36. miesiącach		57,0	43,5
Pacjenci otrzymujący kolejną linię terapii po dyskontynuacji leczenia		43,3	57,8
Pacjenci otrzymujący immunoterapię po dyskontynuacji leczenia		9,7	26,6



Ryc. 11.



Ryc. 12.

Wskazano, że profil bezpieczeństwa w porównywanych grupach był podobny.

#### 4.2.2.2. **Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne**

W analizie klinicznej wnioskodawcy podano, że przeprowadzono wyszukiwanie na stronach URPL, EMA, FDA i WHO. W wyniku wyszukiwania odnaleziono i przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących DUR odnalezione w bazie European database of suspected adverse drug reaction report (EudraVigilance 2019) prowadzonej przez EMA oraz pochodzące z bazy VigiAccess (WHO-UMC 2019) prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center. Ponadto, przedstawiono wyniki sprawozdania francuskiej Krajowej Agencji ds. Bezpieczeństwa Leków i Produktów Zdrowotnych (fr. l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé) dotyczące bezpieczeństwa stosowania durwalumabu

w ramach Zgody na Tymczasowe Stosowanie (fr. d'Autorisations Temporaires d'Utilisation) (ANSM 2018). Szczegółowe dane znajdują się w rozdz. 8. AKL wnioskodawcy.

Analitik Agencji w dniu 15 października 2019 r. przeprowadził weryfikująco-aktualizujące wyszukiwanie na stronach URPL, EMA i FDA. W jego wyniku nie odnaleziono innych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania DUR.

### 4.3. Komentarz Agencji

**Należy podkreślić, iż część wyników AKL wnioskodawcy, w tym dane odnoszące się do [REDACTED], pochodzi z materiałów niepublikowanych.**

Poza tym, głównym ograniczeniem analizy klinicznej wnioskodawcy jest fakt, iż jedyne odnalezione i włączone do AKL badanie pierwotne (PACIFIC) jest badaniem niezakończonym (planowany termin zakończenia to 2021 rok). Aktualnie dostępne wyniki stanowią zaplanowaną analizę przejściową (Antonia 2017) i drugą analizę okresową (Antonia 2018). W związku z tym, nie ma dowodów pozwalających na długoterminową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania durwalumabu we wnioskowanym wskazaniu, a dostępne dane z badania PACIFIC odnoszące się przeżycia całkowitego są danymi niedojrzałymi.

W przedstawionych w analizie wnioskodawcy opracowaniach wtórnych, zawierających przeglądy systematyczne (NICE 2019, CADTH 2019, Ludwig Boltzmann Institut HTA 2017), dla wnioskowanego wskazania przedstawiono wyniki z tego samego badania, które zostało włączone do analizy wnioskodawcy: PACIFIC. Wyniki odnalezionych analiz są spójne z wynikami przedstawionymi przez wnioskodawcę.

Nie odnaleziono badań pozwalających na ocenę praktyczną wnioskowanej technologii.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

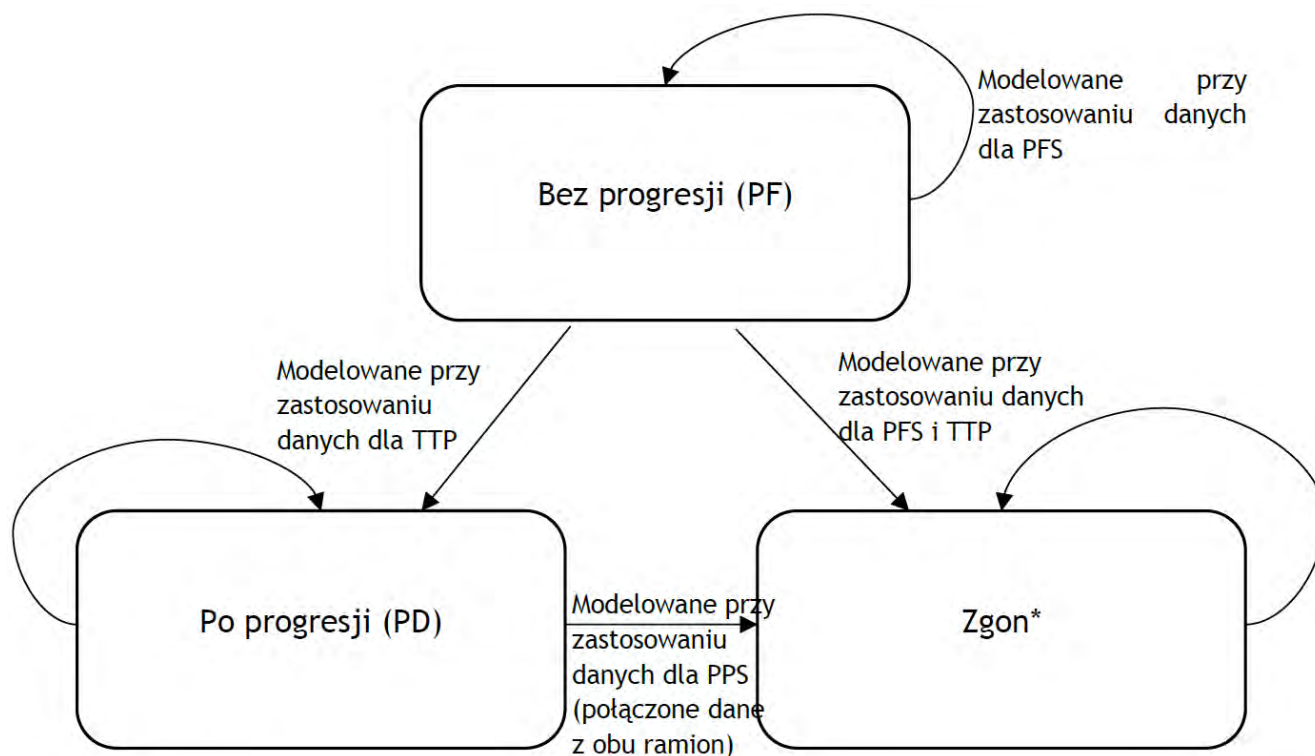
Celem analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy była „ocena kosztów-użyteczności stosowania durwalumabu (Imfinzi, DUR) w porównaniu z placebo w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym (stopień III klinicznego zaawansowania) niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP, ang. non-small-cell lung carcinoma, NSCLC), u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.”

W AE wnioskodawcy wykonano analizę kosztów użyteczności, w ramach której porównano durwalumab z placebo.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, w ramach analizy podstawowej wnioskodawcy) oraz wspólnej (NFZ+pacjent, w ramach analizy wrażliwości (AW) wnioskodawcy) 40-letnim (dożywotnym) horyzoncie czasowym (w AW testowano 30-letni horyzont).

Do analizy dołączono kohortowy model semi-Markowa „udostępniony przez firmę AstraZeneca (...) zaadaptowany do warunków lokalnych.”

Przyjęto, że „długość cyklu zaimplementowana w modelu wynosiła 2 tygodnie przez pierwszy rok analizy (co odpowiada długości cyklu leczenia durwalumabem stosowanego zgodnie z zapisem programu maksymalnie przez 12 miesięcy), a następnie 4 tyg. (założenie upraszczające). (...) Durwalumab podawany jest co 2 tygodnie, do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub maksymalnie przez 12 miesięcy.” (...) w badaniu klinicznym PACIFIC analizowano stosowanie durwalumabu jako leczenia konsolidującego w okresie 12 miesięcy (Antonia 2017). W związku z tym długość leczenia w modelu (interwencją lub komparatorem) wynosi 12 miesięcy. Zastosowano korektę połowy cyklu.”



Ryc. 13 Struktura modelu

\* wnioskodawca wskazał, że „przy przejściach do stanu zgon uwzględniono umieralność ogólną w celu skorygowania przeżycia w oparciu o dane z badania PACIFIC; TTP definiowany jest jako czas od randomizacji do obiektywnej progresji nowotworu i nie uwzględnia zgonu; PFS jest zdefiniowane jako czas od randomizacji do obiektywnej progresji nowotworu lub zgonu; w przypadku oceny progresji choroby wykorzystano wyniki uzyskane w zaślepionej niezależnej ocenie centralnej (ang. blinded independent central review, BICR), którą uznano za najbardziej wiarygodną metodę, ponieważ jest przeprowadzana przez centralną komisję rewizyjną.”

„Pacjenci wchodzi do modelu po leczeniu jednoczasową radio-chemioterapią (CRT) i po rozpoczęciu leczenia durwalumabem lub placebo (chorzy nie leczeni aktywnie). Wszyscy pacjenci wchodzi do modelu w stanie bez progresji i pozostają tam do momentu progresji (na podstawie danych PFS z badania PACIFIC) lub zgonu z powodów niezwiązanych z chorobą (umieralność ogólna dla populacji polskiej; GUS). Chorzy, którzy przeszli do stanu po progresji pozostają w nim aż do zgonu.”

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

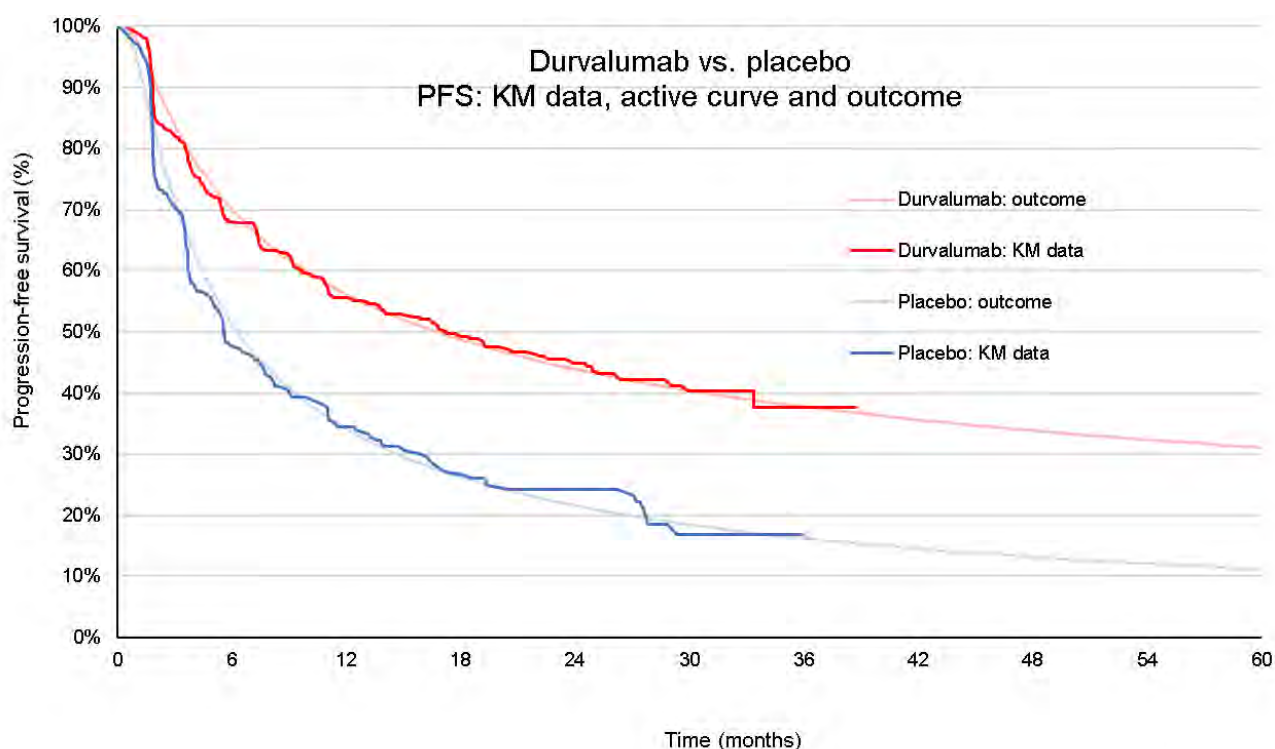
#### Skuteczność kliniczna

Wyniki zdrowotne porównywanych technologii zaczerpnięto z badania PACIFIC. Dane modelowano „przy użyciu modeli parametrycznych dopasowanych do danych Kaplana Meiera”.

W analizie podstawowej wnioskodawca założył, że efekt leczenia DUR zanika po [redacted]. W analizie wrażliwości analizowano zanikanie efektów po [redacted] oraz brak zanikania efektu.

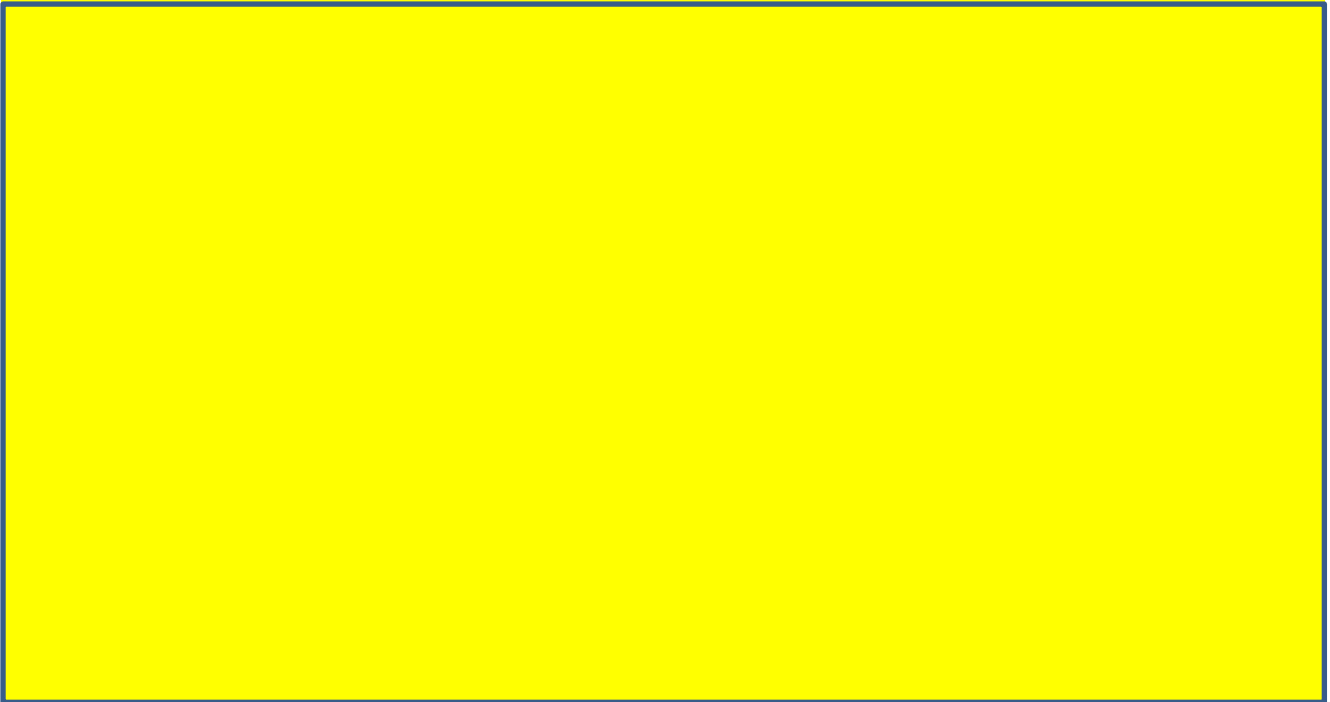
Wnioskodawca wskazał, że w modelu „nie wykorzystano krzywych przeżycia (OS) z badania PACIFIC ze względu na ich niedojrzałość; odsetek osób w stanie zgonu w modelu jest szacowany jako dopełnienie do 100% odsetka chorych przebywających w pozostałych stanach zdrowia w danym cyklu (przejście do stanu zgonu z pozostałych stanów modelowane za pomocą PFS, TTP i PPS z badania PACIFIC oraz umieralności ogólnej na podstawie tablic życia wg GUS)”.

Dane dotyczące przeżycia wolnego od progresji (PFS) pochodzą z badania PACIFIC. „Krzywe przeżycia zostały ekstrapolowane za pomocą ekstrapolacji warstwowej/stratyfikowanej (niezależne dopasowanie krzywych, tj. oddzielne modele parametryczne dopasowane do obu krzywych Kaplana-Meiera).”



**Ryc. 14** Dopasowanie danych ekstrapolowanych za pomocą rozkładu [redacted] do danych Kaplana-Meiera dla PFS

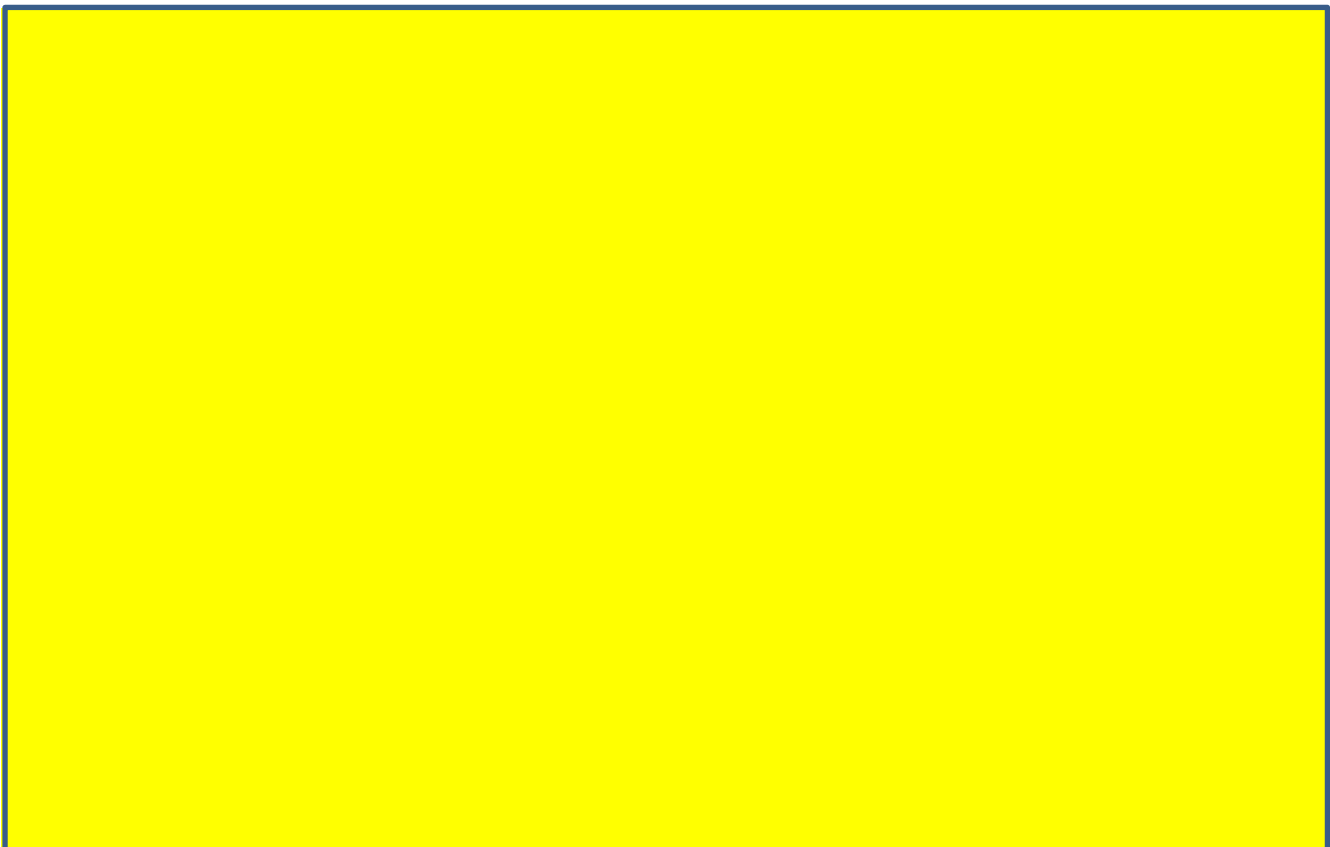
Dane dla przeżycia po progresji (PPS) pochodzą z badania PACIFIC. Krzywe ekstrapolowano „za pomocą ekstrapolacji warstwowej/stratyfikowanej dla danych połączonych z obu ramion badania (średnia ważona z obu ramion badania). Przyjęto, że PPS w analizie podstawowej jest taki sam dla obu ramion.” W analizie podstawowej został wykorzystany rozkład [redacted]



**Ryc. 15 Stratyfikowana ekstrapolowana krzywa PPS – dla DUR i PLC taka sama**

Wnioskodawca przedstawił również alternatywne podejście do modelowania PPS (wykorzystane w analizie wrażliwości) opisane szczegółowo w rozdz. 5.2.3.4. AE wnioskodawcy.

Dane dotyczące czasu do progresji (TTP) pozyskano z badania PACIFIC i ekstrapolowano za pomocą rozkładu [redacted]. Dane wykorzystano do wyznaczenia prawdopodobieństwa przejścia ze stanu bez progresji do stanu po progresji. Krzywe TTP znajdują się w rozdz. 5.2.3.2. AE wnioskodawcy.



**Ryc. 16 Stratyfikowane ekstrapolowane krzywe TTP – DUR i PLC**



Czas do przerwania leczenia (TTD) wg danych Kaplana-Meiera oparto o dane z badania PACIFIC (chorzy przerywają leczenie po maksymalnie 12 miesiącach). Danych nie ekstrapolowano. „Średnia wartość czasu do przerwania leczenia wynosiła [redacted] odpowiednio dla ramienia durwalumabu i placebo. (...) TTD uwzględniany jest w naliczaniu kosztów terapii.” Krzywe TTD znajdują się w rozdz. 5.2.3.1. AE wnioskodawcy.

Wnioskodawca umieralność oszacował wykorzystując dane z badania PACIFIC i tablic trwania życia na 2017 r. (dane GUS). „Na podstawie rozkładu wieku i płci w populacji pacjentów włączonych do badania PACIFIC obliczono średnią umieralność dla każdego cyklu modelu, uwzględniając wskaźnik zgonów z przyczyn naturalnych. Wartości te uwzględniono w modelu w celu skorygowania przeżycia w oparciu o dane dla PFS, TTP i PPS z badania PACIFIC.”

Przyjęto że przed progresją choroby, w trakcie leczenia mogą wystąpić zdarzenia niepożądane, zarówno w ramieniu DUR jak i PLC (wykorzystano dane dot. zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia z badania PACIFIC).

### Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty terapii DUR,
- koszty monitorowania (uznane za nieróżnicujące),
- koszty leczenia kolejnych linii (po progresji choroby),
- koszty opieki terminalnej,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Ceny leku Imfinzi uzyskano od wnioskodawcy. Koszty DUR szacowano przyjmując dawkę 10 mg/kg.

Koszty leków refundowanych oraz kolejnych linii leczenia pozyskano na podstawie danych sprzedażowych DGL NFZ za październik 2018 r. oraz Obwieszczenia MZ z dn. 27 grudnia 2018 r. r. „w odniesieniu do kosztów z perspektywy NFZ, jeśli były niższe niż wynikające z danych sprzedażowych oraz dopłat pacjenta, lub obecnie dostępne preparaty nie były wcześniej refundowane i w związku z tym brak jest ich danych sprzedażowych”. „W przypadku radioterapii i zabiegów chirurgicznych koszty przypisano w oparciu o Zarządzenie nr 134/2018/DSOZ Prezesa NFZ.” Kolejne linie leczenia określono na podstawie [redacted] przeprowadzonego przez wnioskodawcę, w ramach którego wymieniono i uwzględniono w modelu szereg leków i procedur medycznych

Koszty procedur medycznych w ramach programu lekowego przyjęto na podstawie Zarządzenia nr 7/2019/DGL Prezesa NFZ (przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym, hospitalizacja, diagnostyka w programie); w ramach chemioterapii – na podstawie Zarządzenia nr 56/2018/DGL i nr 9/2019/DGL Prezesa NFZ (porada ambulatoryjna, okresowa ocena skuteczności chemioterapii, hospitalizacja); radioterapii – Zarządzenia nr 134/2018/DSOZ Prezesa NFZ. Koszty ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (wizyt specjalistycznych, tomografii komputerowej) przyjęto zgodnie z Zarządzeniem nr 22/2018/DSOZ Prezesa NFZ.

W ramach szacowania kosztów monitorowania przyjęto założenie o braku kosztu kwalifikacji do leczenia (przed i po progresji). Koszty monitorowania w ramieniu interwencji oszacowano na poziomie diagnostyki klinicznej w istniejących programach lekowych leczenia NDRP – zgodnie z Zarządzeniem NFZ nr 7/2019/DGL. Koszt ten w ramieniu PLC wnioskodawca oszacował wykorzystując [redacted]. Jednocześnie wskazano, że „koszty monitorowania w programie lekowym i poza programem lekowym są zbliżone i nieróżnicujące”.

Koszty opieki terminalnej (jednorazowy koszt naliczany w momencie wystąpienia zgonu, taki sam w obu ramionach) przyjęto na podstawie analiz weryfikacyjnych dla atezolizumabu i niwolumabu (16/2018 i 107/2016 w BIP Agencji).

Koszty zdarzeń niepożądanych oszacowano z wykorzystaniem danych dotyczących hospitalizacji z odpowiednich grup JGP. Źródłem danych były statystyki JGP.

W poniższej tabeli zestawiono wybrane koszty uwzględnione w analizie podstawowej AE wnioskodawcy.

**Tabela 28. Koszty DUR uwzględnione w analizie podstawowej**

Kategorie kosztów		Wartość [PLN]	Źródło danych
[redacted]	[redacted]	[redacted]	dane wnioskodawcy

Kategorie kosztów		Wartość [PLN]	Źródło danych
Koszt DUR w ramach jednego podania			

### Użyteczności stanów zdrowia

--

Tabela 29. Wartości użyteczności w analizie podstawowej

Stan w modelu	Wartość użyteczności	
	DUR	PLC
Bez progresji		
Po progresji		
Spadek użyteczności w związku z wystąpieniem ZN	Zapalenie płuc (o podłożu infekcyjnym)	-0,037
	Niedokrwistość	-0,043
	Ogólne zapalenie płuc	-0,037
	Duszność	-0,025
	Hipokaliemia	-0,110

### Pozostałe dane wejściowe

W tabeli poniżej przedstawiono pozostałe dane wejściowe do modelu wnioskodawcy wraz ze wskazaniem ich źródeł.

Tabela 30. Pozostałe dane wejściowe

Parametr	Wartość	Źródło
Dyskontowanie	5% dla kosztów 3,5% dla wyników zdrowotnych	rozporządzenie ws. wymagań minimalnych, wytyczne AOTMiT
Dawka DUR wykorzystana o szacowania kosztów	10 mg/kg m.c.	ChPL Imfinzi
Średni wiek pacjentów		badanie PACIFIC
Powierzchnia ciała pacjenta	1,68 m <sup>2</sup>	analizy ekonomiczne dla pembrolizumabu i niwolumabu (AE Keytruda, AE Opdivo)
Średnia masa ciała pacjenta	65 kg	

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 31. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Perspektywa NFZ <sup>A</sup>	
	DUR	PLC
Koszt leczenia [PLN]		

Parametr	Perspektywa NFZ <sup>A</sup>	
	DUR	PLC
Koszt inkrementalny [PLN]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [PLN/QALY]		

<sup>A</sup> Wyniki z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) nie różniły się od wyników z perspektywy płatn. ka. Zostały one przedstawione w ramach analizy wrażliwości w wariantcie „SA1” w rozdz. 6.1.2. i 6.2.2. AE wnioskodawcy.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie durwalumabu w miejsce placebo jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla ocenianej interwencji w porównaniu z komparatorem wyniósł:

- [redacted] PLN/QALY z perspektywy NFZ i wspólnej przy [redacted];
- [redacted] PLN/QALY z perspektywy NFZ i wspólnej przy [redacted].

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR z analizy podstawowej oszacowane przez wnioskodawcę progowe ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości prog<sup>4</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, wynoszą:

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

Oszacowane wartości progowe są wyższe (o 4%) od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W związku z tym, że żadna technologia medyczna nie jest refundowana w danym wskazaniu, a analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera randomizowane badanie kliniczne porównujące ocenianą interwencję z placebo, w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

#### Analiza deterministyczna

W poniższej tabeli przedstawiono parametry analizy wrażliwości mające największy wpływ na wyniki.

**Tabela 32. Wyniki analizy wrażliwości – perspektywa NFZ**

Testowany parametr/wartość	Źródło	ICUR [PLN/QALY]	
		[redacted]	[redacted]
<b>Analiza podstawowa</b>		[redacted]	[redacted]
Brak dyskontowania: 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych	wytyczne AOTMiT	[redacted]	[redacted]
Masa ciała: 71,1 kg	badanie PACIFIC, NICE 2019b	[redacted]	[redacted]
Masa ciała: 58,9 kg	założenie	[redacted]	[redacted]
Krzywe TTP i PFS: rozkład [redacted]	dopasowanie do danych z badania PACIFIC	[redacted]	[redacted]
Zanikanie efektów po 5 latach	założenie, NICE 2019b	[redacted]	[redacted]

<sup>4</sup> 139 953 PLN/QALY.

Krzywe PPS: rozkład [REDACTED]	dopasowanie do danych z badania PACIFIC	[REDACTED]	[REDACTED]
--------------------------------	---	------------	------------

\* podano zgodnie z wynikami wygenerowanymi z modelu wnioskodawcy.

W analizie wrażliwości obserwowano [REDACTED] (oceniąca technologia [REDACTED] podczas testowania: alternatywnej masy ciała pacjenta, przyjęcia zanikania efektów terapii po [REDACTED] oraz testowania alternatywnych krzywych dla PPS (przyjęcie [REDACTED]). Przyjęcie powyższych alternatywnych parametrów/ich wartości wnioskodawca opierał również na założeniach własnych, co podkreśla ich niepewność oraz może mieć wpływ na wnioskowanie z analizy.

Należy jednak zaznaczyć, że zmiana parametrów lub ich wartości nie wpływała na wnioskowanie z analizy podstawowej w wariancie [REDACTED] (oceniąca technologia [REDACTED]).

### **Analiza probabilistyczna**

[REDACTED]



## 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 33. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Patrz rozdz. 3.6. (Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę).

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ. Perspektywę wspólną przedstawiono w ramach analizy wrażliwości (brak różnic pomiędzy perspektywami).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK/?	Analizę wykonano w 40-letnim horyzoncie czasowym. Należy mieć jednak na uwadze, że wyniki dotyczące skuteczności ekstrapolowano znacznie poza horyzont czasowy badania. Ponadto, m.in. w analizach CADTH 2019 i PBAC 2019 przyjęty horyzont czasowy był znacznie krótszy (patrz rozdz. 5.3.1. AWA).
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i rozporządzeniem ws. wymagań minimalnych.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK/?	Patrz rozdz. 5.3.2. AWA (Ocena danych wejściowych do modelu).
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK/?	Patrz rozdz. 5.3.2. AWA (Ocena danych wejściowych do modelu).
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości.

#### **Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:**

- W ramach ograniczeń AE wnioskodawca wskazał na ograniczenia danych klinicznych, m.in. „(...) niepełna dojrzałość danych klinicznych (część chorych nadal żyła w momencie zakończenia aktualnego etapu obserwacji), stąd konieczna była ekstrapolacja wyników dotyczących przeżycia poza horyzont badania zapewniając horyzont dożywności analizy. (...) Wybór modeli parametrycznych stanowi istotny obszar decyzyjny i ma kluczowe znaczenie do oceny długofalowych skutków leczenia.”
- „W analizie uwzględnione zostały wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. Nie uwzględniono kosztów pośrednich ze względu na wiek chorych (mediana wieku chorych w badaniu wynosiła [redacted]), a tym samym spodziewany niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem. W analizie nie uwzględniono kosztów związanych z utratą produktywności (kosztów pośrednich) ze względu na wiek chorych (...).”
- „[redacted]”
- „W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dla durwalumabu odnaleziono 1 analizę ekonomiczną oceniającą opłacalność leczenia durwalumabu w leczeniu chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, w porównaniu z placebo – Criss 2018. W związku z tym, że w analizie Criss 2018 wykorzystano odmienny typ modelu i inne stany zdrowotne oraz inne dane wejściowe (odsetki PFS pochodzą z pierwszej analizy okresowej badania PACIFIC a pozostałe parametry skuteczności z innych badań; również wartości użyteczności nie pochodzą z badania PACIFIC), porównywano jedynie wyniki tej analizy z analizą przeprowadzoną w niniejszym raporcie. W analizie Criss 2018 inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności był [redacted] niż w niniejszej analizie, należy jednak zauważyć, że w wykorzystanym modelu w Criss 2018 autorzy nie mieli dostępu do wielu danych z badania PACIFIC i musieli przyjmować dane niekoniecznie odpowiadające stosowaniu durwalumabu w analizowanym wskazaniu.”

#### **5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy**

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA). Wybór techniki analitycznej jest uzasadniony wynikami analizy klinicznej. Należy jednak mieć na uwadze, iż jak wskazał wnioskodawca, z uwagi na niedojrzałość danych dotyczących przeżycia całkowitego w modelu nie wykorzystano danych dotyczących OS z badania PACIFIC.

W związku z dostępnymi danymi, w analizach wnioskodawcy dokonano porównania z placebo. Wybór komparatora skomentowano w rozdz. 3.6. AWA (Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę).

Nie zidentyfikowano istotnych błędów z strukturze ani formułach w dostarczonym modelu ekonomicznym.

Wątpliwości co do przyjętych założeń budzi długość horyzontu czasowego, który w porównaniu z innymi raportami jest znacznie dłuższy (CADTH 2019: 15 lat, PBAC 2018: 10 lat), szczególnie mając na uwadze średni wiek chorych ( ) oraz stopień zaawansowania choroby w momencie rozpoczęcia leczenia DUR (miejscowo zaawansowany nieoperacyjny NDRP). Należy również zaznaczyć, że mediana okresu obserwacji w badaniu PACIFIC wyniosła 25,2 miesiąca, co wiązało się z koniecznością ekstrapolacji wyników skuteczności znacznie poza horyzont czasowy badania. Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości testował jedynie horyzont 30-letni, toteż w ramach obliczeń własnych Agencji, analitycy przetestowali alternatywne wartości horyzontu czasowego przyjmując za źródło raporty CADTH i NICE z 2019 r. (rozdz. 5.3.4. AWA) [CADTH 2019, NICE 2019].

W analizie podstawowej wnioskodawcy przyjęto założenie, że efekt leczenia DUR zanika po 10 latach. Należy jednak mieć na uwadze, że długoterminowy efekt leczenia ocenianą interwencją jest nieznany (maksymalny okres obserwacji wynosi 36 miesięcy dla PFS, abstrakt ASCO 2019). Jak wskazano w publikacji CADTH 2019, utrzymanie efektu leczenia przez 10 lat może być założeniem zbyt optymistycznym, szczególnie w perspektywie niedojrzałości danych dotyczących OS. Ponadto, w raporcie NICE 2019 pomimo, że uznano, iż utrzymywanie się efektu w okresie 3 do 5 lat jest prawdopodobne, to wiąże się ono z wysoką niepewnością. W scenariuszu uwzględniającym przyjęcie zanikania efektów z latami w ramach analizy wrażliwości wnioskodawcy,

(rozdz. 5.2.3. AWA). Ograniczenie czasu trwania odpowiedzi jest również powiązane z mechanizmem działania leku, który selektywnie blokuje interakcje PD-L1 z PD-1 na limfocytach T, które żyją do kilku lat [ChPL Imfinzi, Hematologia 2011]

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest brak danych długookresowych i wynikająca z tego konieczność ekstrapolowania danych dotyczących skuteczności. Mediana okresu obserwacji z badania PACIFIC uwzględniona w modelu wynosiła 25,2 miesiąca.

Analitycy Agencji nie znajdują wyjaśnienia dla przyjęcia takiego postępowania mając na uwadze, że istnieją normy dla populacji Polskiej, uwzględniające wyniki EQ-5D-5L (Golicki 2015). W związku z powyższym użyteczności uwzględnione w modelu wnioskodawcy mogą nie odpowiadać normom polskim.

Ponadto należy zaznaczyć, że w uwzględnione modelu wartości użyteczności są wyższe dla ramienia placebo niż dla DUR.

Deterministyczna analiza wrażliwości wnioskodawcy wykazała, że największy wpływ na wyniki miało testowanie alternatywnej masy ciała pacjenta, przyjęcia zanikania efektów terapii po 5 latach oraz testowania alternatywnych krzywych dla PPS. Przyjęcie powyższych alternatywnych parametrów/ich wartości wnioskodawca opierał między innymi na założeniach własnych, co może wiązać się z niepewnością oszacowań. Należy jednak zauważyć, że zmiana parametrów lub ich wartości nie wpływała na wnioskowanie z analizy podstawowej (oceniana technologia).

Uwzględnione w modelu dane kosztowe były aktualne na miesiąc wrzesień 2019 r.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W analizie wnioskodawcy poinformowano o przeprowadzeniu walidacji modelu. Wskazano, że oceniono oraz dokonano sprawdzenia „poprawności wyników modelu, zastosowania i źródeł kosztów oraz użyteczności i wejściowych danych klinicznych, ustawień modelu, analiz wrażliwości i makr”.

Wnioskodawca wskazał, że w ramach walidacji wewnętrznej przeanalizowano m.in. wyniki symulacji przy skrajnych wartościach parametrów oraz testowano użycie różnych ustawień parametrów modelu. W ramach walidacji konwergencji wyniki modelu wnioskodawcy porównano z wynikami odnalezionej innej analizy ekonomicznej, natomiast w ramach walidacji zewnętrznej porównano wyniki z modelu dotyczące PFS i PPS z pozyskanymi publikacjami i opiniami ekspertów klinicznych wnioskodawcy.

Wnioskodawca przedstawił porównanie wyników modelowanych z innymi danymi w ramach walidacji zewnętrznej oraz przedstawił wyniki odnalezionej analizy ekonomicznej Criss 2018 w ramach walidacji konwergencji. Nie podano natomiast wyników z przeprowadzenia walidacji wewnętrznej.

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający. Uwagę analityków Agencji zwrócił fakt, iż w ramach walidacji zewnętrznej wnioskodawca przedstawił m.in. wyniki modelowanych PFS w porównaniu z wynikami z badań klinicznych (dla DUR – badanie PACIFIC, dla PLC – badanie PACIFIC, START, Auperin 2010, Carter 2012, GLIT, HOG-LUN 01-24). Należy zauważyć, że w PFS różnice pomiędzy medianą modelowaną w ramieniu DUR a medianą z badania PACIFIC są zauważalne – wynoszą odpowiednio: [redacted] i 10,9 miesięcy. Mediany w ramieniu placebo obejmowały wartości od 5,5 do 10,3 miesięcy w poszczególnych badaniach w porównaniu do mediany uwzględnionej w modelu, która wynosiła [redacted] miesiąca.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali istotnych błędów w formułach użytych w modelu.

#### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Tabela 34. Obliczenia własne Agencji

Parametr		ICUR [PLN/QALY]	
		[redacted]	[redacted]
<b>Analiza podstawowa</b>		[redacted]	[redacted]
Horyzont czasowy przyjęty na podstawie analizy CATH 2019: 15 lat	z utrzymaniem efektu jak w analizie wnioskodawcy ([redacted])	[redacted]	[redacted]
	z krótszym czasem utrzymania efektu ([redacted])	[redacted]	[redacted]
Horyzont czasowy przyjęty na podstawie analizy PBAC 2018: 10 lat	z utrzymaniem efektu jak w analizie wnioskodawcy ([redacted])	[redacted]	[redacted]
	z krótszym czasem utrzymania efektu ([redacted])	[redacted]	[redacted]

Przyjęcie alternatywnych wartości dla horyzontu czasowego i czasu utrzymania efektu leczenia w ramach obliczeń własnych Agencji zmieniało wnioskowanie z analizy podstawowej wnioskodawcy w każdym wariantcie analizy [redacted].

#### 5.4. Komentarz Agencji

Wnioskowana technologia lekowa według oszacowań wnioskodawcy jest [redacted]. W ramach obliczeń własnych Agencji po uwzględnieniu krótszego horyzontu czasowego [redacted].

W analizie wrażliwości [redacted] podczas testowania: alternatywnej masy ciała pacjenta, przyjęcia zanikania efektów terapii po [redacted] oraz alternatywnych krzywych dla PPS.

Największe ograniczenia przedstawionego modelu dotyczyły przyjętych założeń, które w kontekście braku danych długoterminowych są niepewne. Analitycy Agencji szczególną uwagę zwrócili na przyjęcie 40-letniego horyzontu czasowego analizy i założenie o utrzymaniu efektu leczenia przez [redacted].

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem AWB wnioskodawcy była „ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), stosowania durwalumabu (Imfinzi, DUR) w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym (stopień III klinicznego zaawansowania) niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP, ang. non-small-cell lung carcinoma), u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radio-chemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.”

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (począwszy od 1 stycznia 2020 roku).

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta). Wyniki perspektywy wspólnej przedstawiono jako jeden z wariantów analizy wrażliwości.

W ABW wnioskodawcy porównano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazował sytuację obecną, w której produkt leczniczy Imfinzi nie jest finansowany ze środków publicznych w ramach wnioskowanego programu lekowego. Wszyscy pacjenci otrzymują PLC.

Natomiast scenariusz nowy zakłada sytuację, w której lek Imfinzi zostanie objęty finansowaniem ze środków publicznych w ramach ocenianego programu lekowego. „W scenariuszu nowym, w związku z tym, że wprowadzony do finansowania durwalumab będzie jedyną możliwą aktywną opcją leczenia w analizowanym wskazaniu, wszyscy chorzy będą leczeni durwalumabem.”

„Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto. (...)”

Pacjent otrzymywał by lek bezpłatnie.

W ramach analizy wrażliwości testowano niepewne parametry, w tym minimalną i maksymalną liczbę pacjentów (opisane w tabeli 39 niniejszej AWA).

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja

Populację docelową w analizie podstawowej AWB wnioskodawcy stanowią „dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym (stopień III klinicznego zaawansowania) niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny, spełniający kryteria włączenia do programu lekowego.”

Liczebność populacji docelowej „została określona na podstawie danych literaturowych dotyczących populacji polskiej oraz danych Wnioskodawcy”.

„W związku z dużą dynamiką choroby i miejscem stosowania durwalumabu (po radiochemioterapii przed progresją choroby) liczebność populacji docelowej szacowano na podstawie zachorowalności a nie chorobowości w raku płuca.” Poszczególne etapy oszacowań liczebności populacji docelowej AWB wnioskodawcy oraz dane źródłowe przedstawiono w poniższej tabeli.



**Tabela 35. Oszacowanie liczebności populacji docelowej AWB wnioskodawcy**

Parametr	Dane źródłowe
Liczba chorych z rakiem oskrzela i płuca (ICD10: C34)	Krzakowski 2019
Liczba (odsetek) pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP)	AWA do Zlecenia 124/2017, AWA do Zlecenia 16/2018, Szczeklik 2016, American Cancer Society 2016
Liczba (odsetek) pacjentów z miejscowo zaawansowanym (stopień III klinicznego zaawansowania) NDRP	MPZ – średnia z lat 2010-2012 (wartość zaokrąglona), Wojciechowska 2018, Krzakowski 2019
Liczba (odsetek) pacjentów z nieoperacyjnym NDRP leczonych radio-chemioterapią	Krzakowski 2019
Liczba (odsetek) pacjentów z nieoperacyjnym NDRP leczonych jednocześnie radio-chemioterapią (z zastosowaniem pochodnych platyny)	założenia wnioskodawcy
Liczba (odsetek) pacjentów, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radio-chemioterapii (z zastosowaniem pochodnych platyny)	
Liczba (odsetek) <b>pacjentów leczonych durwalumabem docelowo</b> - w kolejnych latach od refundacji (tj. chorzy, którzy realnie rozpoczną leczenie durwalumabem w danym roku w ramach programu lekowego)	

Liczebność populacji docelowej odpowiada w analizie wnioskodawcy liczebności populacji, w której lek Imfinzi będzie stosowany w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej.

### Koszty

„Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów nabycia durwalumabu i podania, kosztów standardowego monitorowania, kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych, kosztów kolejnych linii leczenia i kosztów opieki terminalnej.”

„W analizie wpływu na budżet wykorzystano wyniki i założenia analizy ekonomicznej - wzrost kosztów związany z wprowadzeniem nowego programu lekowego oszacowano na podstawie wyników kosztów w I i II roku modelu efektywności kosztowej przy założeniu braku dyskontowania i braku korekty połowy cyklu.” Szczegółowe źródła danych przedstawiono w rozdz. 5.1.2 niniejszej AWA.

„Wzrost kosztów szacowano przy założeniu, że pacjenci stopniowo (liniowo) wchodzi do programu lekowego w danym roku analizy (co 2 tyg. w ciągu 12 pierwszych miesięcy leczenia – dotyczy zarówno chorych wchodzących do Analizy wpływu na budżet w I roku jak i w II roku analizy ).”

„Zgodnie z zapisami programu lekowego chory może być w programie przez maksymalnie 26 podań leku, w związku z czym brak jest kosztów podania i nabycia durwalumabu oraz leczenia zdarzeń niepożądanych (w ramieniu DUR i PLA) w Analizie wpływu na budżet po 26. cyklu leczenia.”

W AWB wnioskodawcy nie uwzględniono kosztów niemedyycznych i pośrednich. Jako uzasadnienie wskazano: „ze względu na wiek chorych i spodziewany niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem”.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

**Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji**

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	**	**

\* [Redacted]

\*\* „Odsetek pacjentów leczonych durwalumabem (pozostali chorzy będą poddani obserwacji lub zostanie zastosowane najlepsze leczenie wspomagające, BSC) w kolejnych latach od refundacji (tj. chorzy, którzy realnie rozpoczną leczenie durwalumabem w danym roku w ramach programu lekowego, PL) [redacted].”

**Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy**

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [mln PLN]		Perspektywa wspólna [mln PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Imfinzi w ramach ocenianego programu lekowego spowoduje [redacted]

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

**Tabela 38. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet**

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca powołał się na zapisy w wytycznych Agencji, rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych oraz ustawy refundacyjnej, według której pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	W scenariuszu istniejącym założono, że 100% pacjentów nie jest leczonych aktywnymi formami terapii. [redacted]
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Liczebność populacji docelowej oszacowana przez wnioskodawcę jest spójna z dostępnymi danymi NFZ.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek będzie dostępny dla pacjenta bezpłatnie, w ramach programu lekowego.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskowany lek miałby być dostępny w ramach nowej grupy limitowej. Przedstawiono prawidłowe uzasadnienie.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości, w tym wskazano wariant minimalny i maksymalny.

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Analizy Agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną modelu wnioskodawcy poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie analizy oraz sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Nie odnaleziono błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy.

W AWB wnioskodawcy nie wskazano ograniczeni, które mogą mieć wpływ na wyniki tejże analizy.

Oszacowania przeprowadzone w ramach AWB wnioskodawcy dotyczące liczebności populacji docelowej są spójne z liczbą pacjentów obliczona na podstawie dostępnych danych NFZ (156 pacjentów w 2017 r. i 201 pacjentów w 2018 r.).

Uwzględnione w AWB wnioskodawcy ceny są zgodne z aktualnym Obwieszczeniem MZ ws. leków refundowanych i Zarządzeniami Prezesa NFZ. Natomiast, należy mieć na uwadze, że dane kosztowe szacowane w oparciu o komunikat DGL mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych kosztów ponoszonych przez NFZ w związku z aktualnie obowiązującymi RSS.

Wnioskodawca przedstawił prawidłowe uzasadnienie dla finansowania wnioskowanego leku w ramach nowej grupy limitowej.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W tabeli poniżej pogrubioną czcionką zaznaczono warianty skrajne.

Tabela 39. Wyniki analizy wrażliwości według wnioskodawcy – koszty inkrementalne

Parametr	Perspektywa NFZ [mln PLN]		Perspektywa wspólna [mln PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Wariant podstawowy</b>				
<b>Wariant minimalny – zastosowanie jednoczasowej chemioradioterapii u 8,33% w I roku u pacjentów z NDRP w III stadium zaawansowania</b>				
<b>Wariant maksymalny - zastosowanie jednoczasowej chemioradioterapii u u pacjentów z NDRP w III stadium zaawansowania</b>				
<b>SA2 - Masa ciała 65+6,1=71,1 kg (na podstawie wartości średniej z badania PACIFIC; NICE)</b>				

Parametr	Perspektywa NFZ [mIn PLN]		Perspektywa wspólna [mIn PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant podstawowy				
SA3 - Masa ciała 65-6,1=58,9 kg (założenie wnioskodawcy)				
SA4 - TTP i PFS: rozkład dopasowany do danych z badania PACIFIC				
SA5 - PPS: rozkład dopasowany do danych z badania PACIFIC				
SA6 - PPS: w oparciu o badania START&KEYNOTE w celu umożliwienia zróżnicowania PPS w zależności od dalszego leczenia postaci choroby				
SA7 - Koszty kolejnych linii leczenia powiększone o 20% w porównaniu do analizy podstawowej (założenie wnioskodawcy)				
SA8 - Koszty kolejnych linii leczenia pomniejszone o 20% w porównaniu do analizy podstawowej (założenie wnioskodawcy)				
SA9 - Koszty monitorowania powiększone o 20% w porównaniu do analizy podstawowej (założenie wnioskodawcy)				
SA10 - Koszty monitorowania pomniejszone o 20% w porównaniu do analizy podstawowej (założenie wnioskodawcy)				
SA11 - Koszty zdarzeń niepożądanych powiększone o 20% w porównaniu do analizy podstawowej (założenie wnioskodawcy)				
SA12 - Koszty zdarzeń niepożądanych pomniejszone o 20% w porównaniu do analizy podstawowej (założenie wnioskodawcy)				

Analiza wrażliwości wnioskodawcy wykazała, że niezależnie od rozpatrywanej perspektywy największy wpływ na wyniki AWB wnioskodawcy miał

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

## 6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na [redacted] wydatków płatnika publicznego w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej w każdej z rozpatrywanych perspektyw [redacted]

Żaden z testowanych w ramach analizy wrażliwości parametrów nie wpływał na zmianę wnioskowania.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy było: „przedstawienie rozwiązania, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków finansowych płatnika publicznego w wysokości odpowiadającej dodatkowym kosztom finansowania durwalumabu w ramach dedykowanego programu lekowego w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w kolejnych latach.”

Zastosowanie rozwiązania zaproponowanego przez wnioskodawcę pozwoli na

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Należy zwrócić uwagę, iż zgodnie z zapisami ChPL Imfinzi „Podawanie durwalumabu kobietom w okresie ciąży może mieć szkodliwy wpływ na płód i nie zaleca się stosowania durwalumabu w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych środków zapobiegania ciąży podczas leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki.” Zgodnie z treścią wnioskowanego PL, w ramach badań wykonywanych przy kwalifikacji do leczenia będzie wykonywany test ciąży u kobiet w wieku rozrodczym, natomiast w kryteriach wyłączenia z programu nie wskazano ciąży. W związku z powyższym kryteriach wyłączenia z PL należy dodać zapis dotyczący ciąży.

**Tabela 40. Uwagi ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, do projektu programu lekowego**

Część programu	prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	dr hab. n. med. Wiesław Bał Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
Kryteria kwalifikacji	Nie zgłaszam	Brak definicji radiochemioterapii Brak konieczności oceny PDL-1 w materiale HP z guza płuca (inaczej niż w ChPL durwalumabu – patrz p.15)* Brak określenia czasu, jaki może upłynąć od ostatniej dawki chemioterapii lub ostatniego dnia radioterapii do rozpoczęcia leczenia durwalumabem
Badania przy kwalifikacji do leczenia	Nie zgłaszam	Brak konieczności oceny PL-1 w materiale HP z guza płuca (inaczej niż w ChPL durwalumabu – patrz p.15)*
Monitorowanie leczenia	Nie zgłaszam	Zbyt szczegółowe zapisy dotyczące badań krwi
Monitorowanie programu	Nie zgłaszam	Brak uwag
Czas leczenia w programie	Nie zgłaszam	Brak uwag
Dawkowanie	Nie zgłaszam	Brak uwag
Kryteria wyłączenia	Nie zgłaszam	Brak uwag

\* Wnioskodawca w swoich analizach przedstawił uzasadnienie dla nie uwzględniania badania poziomu PDL-1 u pacjentów kwalifikowanych do przedmiotowego PL;

Należy zwrócić uwagę, iż zgodnie z zapisami ChPL Imfinzi „Podawanie durwalumabu kobietom w okresie ciąży może mieć szkodliwy wpływ na płód i nie zaleca się stosowania durwalumabu w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych środków zapobiegania ciąży podczas leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki.” Zgodnie z treścią wnioskowanego programu lekowego, w ramach badań wykonywanych przy kwalifikacji do leczenia” będzie wykonywany test ciąży u kobiet w wieku rozrodczym, natomiast w kryteriach wyłączenia z programu nie wskazano ciąży.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Imfinzi (durwalumab) w ocenianym wskazaniu przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 16.10.2019 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: durvalumab, Imfinzi, non-small cell lung cancer/carcinoma. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne (CADTH 2019b, SMC 2019, HAS 2019), 1 rekomendację negatywną (PBAC 2018) oraz rekomendację NICE 2019, która w odniesieniu do finansowania durwalumabu w ramach rutynowego stosowania była rekomendacją negatywną, natomiast pozytywną dla finansowania DUR w ramach Funduszu Walki z Rakiem (ang. Cancer Drug Fund). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na wskazano na korzyści ze stosowania DUR w porównaniu ze standardową opieką w zakresie poprawy OS i PFS. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na niepewność oszacowań dotyczących efektywności kosztowej terapii DUR oraz niedojrzałość dostępnych danych klinicznych. W 1 dokumencie wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 41. Rekomendacje refundacyjne dla durwalumabu

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2019	miejscowo zaawansowany, nieoperacyjny NDRP po radiochemioterapii opartej na platynach	<b>Rekomendacja: negatywna</b> dla rutynowego stosowania w ramach NHS (ang. National Health Service) <b>Uzasadnienie:</b> wskazano na wysoki poziom niepewności w dowodach klinicznych. W związku z tym nie można było stwierdzić, czy oszacowana najbardziej prawdopodobna wartość ICER mieściła się w przedziale zwykle uważanym za opłacalne wykorzystanie zasobów NHS. Ponadto, durwalumab nie spełnia kryteriów <i>end-of-life</i> wg NICE. Z tego powodu stwierdzono, że durwalumab nie może być zalecany do rutynowego stosowania w oparciu o to, co NICE zwykle uważa za dopuszczalne wykorzystanie zasobów NHS.
	miejscowo zaawansowany, nieoperacyjny 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	<b>Rekomendacja: pozytywna</b> dla stosowania w ramach <i>Cancer Drug Fund</i> <b>Uzasadnienie:</b> wskazano na niepewność wyników dotyczących opłacalności finansowania DUR ze środków NHS, jednakże zwrócono uwagę, iż niektóre scenariusze mieściły się w przedziale uznanym za opłacalne wykorzystanie zasobów NHS. Wskazano, że w przypadku dostępnych przyszłych wyników z badania PACIFIC z dłuższych okresów obserwacji, dotyczących OS i PFS, durwalumab może być opłacalny. Zwrócono uwagę na fakt, iż badanie PACIFIC jest badaniem trwającym i że w przyszłości będzie dostępnych więcej danych dotyczących DUR: <ul style="list-style-type: none"> <li>• przyszłe dane dotyczące OS i PFS mogą świadczyć, iż terapia DUR poprawia wskaźniki wyleczeń w chorobie;</li> <li>• przyszłe dane dotyczące PFS prawdopodobnie zmniejszyłyby niepewność co do czasu trwania efektu leczenia;</li> <li>• przyszłe dane dotyczące PFS wskazałyby wybór ekstrapolacji przeżycia bez progresji.</li> </ul> Wskazano, iż durwalumab spełnia kryteria włączenia stosowania w ramach <i>Cancer Drug Fund</i> .



Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2019b	miejscowo zaawansowany, nieoperacyjny NDRP w stopniu III u pacjentów u których nie nastąpiła progresja choroby po chemioradioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny, trwającej nie dłużej niż 12 mies.	<b>Rekomendacja: pozytywna warunkowa</b> <b>Uzasadnienie:</b> wskazano na korzyści ze stosowania DUR w porównaniu ze standardową opieką (istotna statystycznie i klinicznie poprawa dotycząca OS i PFS), możliwą do opanowania toksyczność DUR oraz brak uszczerbku jakości życia podczas stosowania DUR w porównaniu ze standardowym leczeniem. Wskazano na niezaspokojoną potrzebę dotyczącą leczenia pacjentów z ocenianym wskazaniem. Zwrócono uwagę, iż DUR w porównaniu ze standardowym leczeniem nie jest kosztowo efektywny. Warunkiem pozytywnej rekomendacji jest poprawa opłacalności DUR (poprawa stosunku kosztów do efektywności) oraz niedoszacowania wpływu na budżet.
SMC 2019	miejscowo zaawansowany, nieoperacyjny 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	<b>Rekomendacja: pozytywna</b> <b>Uzasadnienie:</b> DUR w porównaniu z PLC poprawia PFS i OS w ocenianym wskazaniu. Ze względu na fakt, iż DUR jest lekiem sierocym, SMC może zaakceptować niepewność związaną z kwestiami ekonomicznymi.
HAS 2019	miejscowo zaawansowany, nieoperacyjny NDRP u pacjentów dorosłych w dobrej kondycji, 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	<b>Rekomendacja: pozytywna</b> <b>Uzasadnienie:</b> duża korzyść kliniczna Wykazano przewagę durwalumabu w porównaniu z placebo w odniesieniu do przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji, a także akceptowalny profil bezpieczeństwa. Zwrócono uwagę na krótki okres obserwacji (mediana 25,2 miesiąca). Produkt został dopuszczony wyłącznie do użytku w warunkach szpitalnych.
PBAC 2018	nieoperacyjny NDRP w stopniu III u pacjentów u których nie nastąpiła progresja choroby po chemioradioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny	<b>Rekomendacja: negatywna</b> <b>Uzasadnienie:</b> wskazano, że część pacjentów (ok. 25%) jest leczona radiochemioterapią, w związku z tym leczenie konsolidacyjne durwalumabem naraziłoby tę grupę pacjentów na leczenie bez korzyści. Potwierdzono, że terapia adjuwantowa DUR może zmniejszać ryzyko nawrotu NDRP u niektórych pacjentów niestosujących radiochemioterapii, jednakże biorąc pod uwagę niedojrzałość danych z badania i nieznany wpływ późniejszego leczenia z wykorzystaniem immunoterapii na progresję, nie można było określić zakresu wpływu na całkowite przeżycie. W związku z tym, wskazano też na niepewność oszacowań dotyczących efektywności kosztowej terapii DUR i wysoki koszt związany z refundacją DUR.

Ponadto, NCPE prowadzi aktualnie ocenę durwalumabu 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. Wskazano, że należy przeprowadzić analizę HTA w celu pełnej oceny skuteczności klinicznej i efektywności kosztowej durwalumabu w porównaniu z aktualnym standardowym postępowaniem. Nie podano planowanej daty wydania rekomendacji [NCPE 2019].

Dodatkowo odnaleziono informacje, iż AWMSG z dniem 28.12.2018 r. podjął decyzję o przerwaniu oceny produktu leczniczego Imfinzi (durwalumab) w związku ze spełnieniem przez oceniany produkt kryteriów wyłączenia AWMSG – prowadzona ocena NICE [AWMSG 2018].

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 42. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria			
Belgia			
Bułgaria			
Chorwacja			
Cypr			
Czechy			
Dania			
Estonia			
Finlandia			
Francja			
Grecja			
Hiszpania			
Holandia			
Irlandia			
Islandia			
Liechtenstein			
Litwa			
Luksemburg			
Łotwa			
Malta			
Niemcy			
Norwegia			
Portugalia			
Rumunia			
Słowacja			
Słowenia			
Szwajcaria			
Szwecja			
Węgry			
Wielka Brytania			
Włochy			

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 12.08.2019 r., znak PLR.4600.207.2019.PB.IV, PLR.4600.206.2019.PB.IV (data wpływu do AOTMiT 12.08.2019 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 784, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Imfinzi (durwalumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1, fiol. 2,4 ml, kod EAN: 05000456031486;
- Imfinzi (durwalumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN: 05000456031493.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 29.08.2019 r., znak OT.4331.46.2019.KMu.3., Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 19.09.2019 pismem znak OT.4331.46.2019.KP.15 z dnia 19.09.2019.

### Problem zdrowotny

Terminem raka płuca (ICD-10: C34) określa się raka tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) i mięszu płucnego (pęcherzyków płucnych).

Pierwotne nowotwory płuca ze względu na postaci morfologiczne, cechy biologiczne, przebieg kliniczny i sposoby leczenia dzieli się na:

- raki niedrobnokomórkowe (NDRP) – grupa nowotworów płuca rozpoznawana u 80-85% przypadków,
- raki drobnokomórkowe – nowotwory płuca rozpoznawane w 15% przypadków,
- rzadkie nowotwory płuca – rozpoznawane w < 5% przypadków.

Raki niedrobnokomórkowe rozwijają się wolniej i charakteryzują się ograniczoną chemiowrażliwością.

Rak płuca stanowi ~95% wszystkich pierwotnych nowotworów płuca i jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. Średnia wieku zachorowania wynosi ~60 lat. W Polsce rak płuca stanowi 20% u mężczyzn i 10% u kobiet wszystkich nowotworów i jest przyczyną 30% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 17% u kobiet. W 2014 r. standaryzowane współczynniki umieralności z powodu raka płuca w Polsce wynosiły u mężczyzn 49,8 na 100 000, natomiast u kobiet – 18,0 na 100 000.

Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów. Ocenia się, że odsetek 5-letnich przeżyć ogółu chorych wynosi ~10%. Jediną skuteczną formą leczenia pozostaje doszczętna resekcja mięszu płucnego, jednak tylko ~20% chorych kwalifikuje się do operacji. W tej grupie 5 lat przeżywa jednie ~40% pacjentów.

### Alternatywne technologie medyczne

Aktualnie w Polsce nie jest finansowane żadne aktywne leczenie pacjentów z populacji docelowej przedmiotowego wniosku refundacyjnego.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją (PACIFIC), oceniające durwalumab w porównaniu z placebo. Włączono również 3 opracowania wtórne: przegląd systematyczny Ludwig Boltzmann Institut HTA 2017 oraz 2 analizy HTA: NICE 2019 i CADTH 2019.

W badaniu PACIFIC wykazano, iż w 25,2 miesięcznym okresie obserwacji (mediana) stosowanie DUR w porównaniu z PLC istotnie statystycznie wydłużało przeżycie całkowite: zmniejszył ryzyko zgonu o 32% (HR = 0,68 (99,73%CI: 0,47; 0,997), p = 0,0025).

Stosowanie DUR, zarówno w dłuższym i krótszym okresie obserwacji, wiązało się z dłuższym (mediana) przeżyciem wolnym od progresji choroby w porównaniu z placebo, różnice były istotne statystycznie:

- okres obserwacji 25,2 mies. (mediana) – HR = 0,51 (95%CI: 0,41; 0,63), p < 0,05;
- okres obserwacji 14,5 mies. (mediana) - HR = 0,52 (95%CI: 0,42; 0,65) p < 0,001.

W opracowaniach wtórnych (NICE 2019, CADTH 2019, Ludwig Boltzmann Institut HTA 2017), dla wnioskowanego wskazania przedstawiono wyniki z tego samego badania, które zostało włączone do analizy wnioskodawcy. Wyniki odnalezionych analiz są spójne z wynikami przedstawionymi przez wnioskodawcę.

### Analiza bezpieczeństwa

Wyniki przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa wykazały iż w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem (zarówno niezależnie od stopnia i w stopniu 3.4.), ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych powodujących zgon nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy DUR a PLC. Natomiast w grupie leczonej DUR istotnie statystycznie częściej niż w grupie PLC stwierdzano zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3.4., zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia oraz zdarzenia niepożądane zależne od układu odpornościowego.

Spśród poszczególnych zdarzeń niepożądanych (niezależnie od stopnia), zarówno w 25,2 i 14,5 miesięcznym okresie obserwacji, w grupie DUR w porównaniu do grupy PLC istotnie statystycznie częściej występowały: kaszel, gorączka, zapalenie płuc, ogólne zapalenie płuc, świąd, wysypka oraz niedoczynność tarczycy.

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była „ocena kosztów-użyteczności stosowania durwalumabu w porównaniu z placebo w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym (stopień III klinicznego zaawansowania) niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radio-chemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.”

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie durwalumabu w miejsce placebo jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla ocenianej interwencji w porównaniu z komparatorem wyniósł:

- [redacted] PLN/QALY z perspektywy NFZ i wspólnej przy [redacted];
- [redacted] PLN/QALY z perspektywy NFZ i wspólnej przy [redacted].

Przy wartości ICUR z analizy podstawowej oszacowane przez wnioskodawcę progowe ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości prog<sup>5</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, wynoszą:

W związku z tym, że żadna technologia medyczna nie jest refundowana w danym wskazaniu, a analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera randomizowane badanie kliniczne porównujące ocenianą interwencję z placebo, w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

W analizie wrażliwości [redacted] podczas testowania: alternatywnej masy ciała pacjenta, przyjęcia zanikania efektów terapii po [redacted] oraz testowania alternatywnych krzywych dla PPS (przyjęcie [redacted]). Przyjęcie powyższych alternatywnych parametrów/ich wartości wnioskodawca opierał również na założeniach własnych, co podkreśla ich niepewność oraz może mieć wpływ na wnioskowanie z analizy.

Należy jednak zaznaczyć, że zmiana parametrów lub ich wartości nie wpływała na wnioskowanie z analizy podstawowej w wariancie [redacted] (oceniana technologia [redacted]).

### Obliczenia własne Agencji

Przyjęcie alternatywnych wartości dla horyzontu czasowego ([redacted]) i czasu utrzymania efektu leczenia ([redacted]) w ramach obliczeń własnych Agencji [redacted]

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

<sup>5</sup> 139 953 PLN/QALY.

Celem AWB wnioskodawcy była „ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), stosowania durwalumabu w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym (stopień III klinicznego zaawansowania) niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radio-chemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.”

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Imfinzi w ramach ocenianego programu lekowego spowoduje [REDAKTOWANE]

Analiza wrażliwości wnioskodawcy wykazała, że niezależnie od rozpatrywanej perspektywy [REDAKTOWANE], największy wpływ na wyniki AWB wnioskodawcy miał [REDAKTOWANE]

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Zdaniem analityków Agencji należy zwrócić uwagę na:

W kryteriach wyłączenia z programu lekowego należy dodać zapis dotyczący ciąży.

W opiniach ekspertów ankietowanych przez Agencję:

W kryteriach kwalifikacji należy dodać definicję radiochemioterapii oraz określić czas, jaki może upłynąć od ostatniej dawki chemioterapii lub ostatniego dnia radioterapii do rozpoczęcia leczenia durwalumabem. W monitorowaniu leczenia zamieszczono zbyt szczegółowe zapisy dotyczące badań krwi.

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne (CADTH 2019b, SMC 2019, HAS 2019), 1 rekomendację negatywną (PBAC 2018) oraz rekomendację NICE 2019, która w odniesieniu do finansowania durwalumabu w ramach rutynowego stosowania była rekomendacją negatywną, natomiast pozytywną dla finansowania DUR w ramach Funduszu Walki z Rakiem (ang. Cancer Drug Fund). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na wskazano na korzyści ze stosowania DUR w porównaniu ze standardową opieką w zakresie poprawy OS i PFS. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na niepewność oszacowań dotyczących efektywności kosztowej terapii DUR oraz niedojrzałość dostępnych danych klinicznych.

NCPE prowadzi aktualnie ocenę durwalumabu 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. Wskazano, że należy przeprowadzić analizę HTA w celu pełnej oceny skuteczności klinicznej i efektywności kosztowej durwalumabu w porównaniu z aktualnym standardowym postępowaniem. Nie podano planowanej daty wydania rekomendacji

Odnaleziono informacje, iż AWMSG z dniem 28.12.2018 r. podjął decyzję o przerwaniu oceny produktu leczniczego Imfinzi (durwalumab) w związku ze spełnieniem przez oceniany produkt kryteriów wyłączenia AWMSG – prowadzona ocena NICE.

## **12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych**

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

### 13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne:

- badanie PACIFIC włączone do AKL jest badaniem trwającym, w związku z tym czas obserwacji nie pozwala na wykrycie wszystkich różnic między interwencjami, szczególnie w odniesieniu do analizy bezpieczeństwa w długim okresie obserwacji.

Analiza problemu decyzyjnego: brak

Analiza kliniczna: brak

Analiza ekonomiczna:

- Analizę dostosowywano do aktualnych lokalnych uwarunkowań, natomiast w ramach szacowania użyteczności przyjęto taryfy [redacted]. Należy zwrócić uwagę, że istnieją normy dla populacji Polskiej, uwzględniające wyniki EQ-5D-5L (Golicki 2015) (patrz rozdz. 5.3.2. AWA).
- Przyjęto dożywotni horyzont czasowy, natomiast założenie o horyzoncie 40-letnim budzi wątpliwości mając na uwadze średni wiek chorych oraz stopień zaawansowania choroby w momencie rozpoczęcia leczenia DUR (miejscowo zaawansowany nieoperacyjny NDRP).

Analiza wpływu na budżet: brak

## 14. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

Antonia 2017	Antonia S.J., et al.: 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
Antonia 2018	Antonia S.J., et al.: Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. <i>The New England Journal of Medicine.</i> DOI: 10.1056/NEJMoa1809697.
ASCO 2019	Gray JE, Villegas AE, Daniel DB, et al. Three-year overall survival update from the PACIFIC trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2019;37(15_suppl):8526 - abstrakt: <a href="https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.8526">https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.8526</a>
Faehling 2019	Faehling, M. 2019. PACIFIC subgroup analysis: Pneumonitis with duvalumab vs. placebo after CRT in stage III, unresectable NSCLC patients treated. <i>Pneumologie, Conference(SUPPPL. 1)</i> : no.

Raport z badania

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

AWMSG 2018	All Wales Medicines Strategy Group. Durvalumab (Imfinzi) Reference No. 3660. Appraisal information <a href="http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/3660">http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/3660</a> (data dostępu: 16.10.2019 r.)
CADTH 2019b	pan-Canadian Oncology Drug Review. pCODR Expert Review Committee (pERC) Final Recommendation of Durvalumab (Imfinzi) Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) pERC Meeting: February 21, 2019; pERC Reconsideration Meeting: April 18, 2019
ESMO 2017	Postmus P.E., et al.: Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Annals of Oncology</i> 28 (Supplement 4): iv1–iv21, 2017 doi:10.1093/annonc/mdx222
HAS 2019	Haute Autorité de santé (HAS). Transparency Committee Opinion Summary. IMFINZI (durvalumab), monoclonal antibody. February 2019
NCCN 2019	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer, ver. 4.2019 (April 29, 2019)
NCI 2019	National Cancer Institute. Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ) – Health Professional Version; 2019; aktualizowana 13.06.2019 r. ( <a href="https://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq#_484229_toc">https://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq#_484229_toc</a> , dostęp dnia 2.09.2019 r.)
NCPE 2019	National Centre for Pharmacoeconomics NCPE Ireland. Durvalumab (Imfinzi) <a href="http://www.ncpe.ie/drugs/durvalumab-imfinzi/">http://www.ncpe.ie/drugs/durvalumab-imfinzi/</a> (data dostępu: 16.10.2019 r.)
NICE 2019	Durvalumab for treating locally advanced unresectable non-small-cell lung cancer after platinum-based chemoradiation - Technology appraisal guidance (TA578)
PBAC 2018	Public Summary Document – November 2018 PBAC meeting, Durvalumab, Solution for I.V. infusion 120 mg in 2.4 mL; Solution for I.V. infusion 500 mg in 10 mL, Imfinzi, AstraZeneca Pty Ltd
PTOK 2019	Wytyczne Postępowania Diagnostyczno-Terapeutycznego. Krzakowski M, Jassem J, Antczak A, et al., Nowotwory płuca i płucnej oraz śródpiersia, <i>Oncol Clin Pract</i> 2019; 5; 1
SEOM 2018	Majem M, et al., SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018), <i>Clin Transl Oncol.</i> 2019 Jan;21(1):3-17
SMC 2019	Healthcare Improvement Scotland. SMC. Durvalumab 50mg/mL concentrate for solution for infusion (Imfinzi). SMC2156; 10 May 2019

### Pozostałe publikacje

AE Keytruda	Keytruda (pembrolizumab) w terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. Analiza ekonomiczna. <a href="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">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</a>
-------------	---



AE Opdivo	Niwolumab (Opdivo) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego nie drobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym. Analiza ekonomiczna. <a href="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">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</a>
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
CADTH 2019	pan-Canadian Oncology Drug Review Final Economic Guidance Report, Durvalumab (Imfinzi) for Non-Small Cell Lung Cancer, 2019 May
ChPL Imfinzi	Charakterystyka Produktu Leczniczego Imfinzi
Criss 2018	Criss SD, et al., Cost-effectiveness and Budgetary Consequence Analysis of Durvalumab Consolidation Therapy vs No Consolidation Therapy after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small Cell Lung Cancer in the Context of the US Health Care System. JAMA Oncology 2018.
EudraVigilance 2019	EMA European Database of ADR; <a href="http://www.adrreports.eu/">http://www.adrreports.eu/</a>
Golicki 2015	Golicki D, Niewada M, EQ-5D-5L Polish population norms, Arch Med Sci. 2015
Hematologia 2011	Dmoszyńska A (red.), Wielka Interna – Hematologia, Medical Tribune Polska, Warszawa 2011.
Ludwig Boltzmann Institut HTA	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.
NICE 2019b	Durvalumab for maintenance treatment of unresectable non-small-cell lung cancer after platinum-based chemoradiation [ID1175].
Obwieszczenie MZ z dn. 27 grudnia 2018 r.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2019 r.
Obwieszczenie MZ z dn. 30 sierpnia 2019 r.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2019 r.
Szczeklik 2018	Gajewski P. (red.) Interna Szczeklika 2018. Podręcznik chorób wewnętrznych. Kraków: Medycyna Praktyczna
WHO-UMC 2019	WHO Uppsala Monitoring Centre; <a href="http://www.vigiaccess.org/">http://www.vigiaccess.org/</a>
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0, Warszawa, 2016.

## 15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Imfinzi stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, [REDACTED], Warszawa, 2019 r
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Imfinzi stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, [REDACTED], Warszawa, 2019 r.
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Imfinzi stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, [REDACTED], Warszawa, 2019 r.
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Imfinzi stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, [REDACTED], Warszawa, 2018 r.
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Imfinzi stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, [REDACTED], Warszawa, 2018 r.
- Zał. 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla Imfinzi