



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej

Imfinzi (durwalumab)
we wskazaniu:
niedrobnokomórkowy, nieoperacyjny rak płuca
PD-L1 pozytywny (ICD-10: C34)
Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych

Nr: WS.422.1.2020

Data ukończenia: 19 lutego 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** 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

AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno chemiczna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CLL	przewlekła białaczka limfocytowa (ang. chronic lymphocytic leukaemia)
DUR	Durwalumab
EAN	Europejski Kod Towarowy (ang. <i>European Article Number</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	European Society For Medical Oncology,
EQ-5D	kwestionariusz oceny jakości życia (ang. <i>Euro-Quality of Life Questionnaire</i>)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
GIN	ang. <i>Guidelines International Network</i>
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r., poz. 2211 z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Jakości Klinicznej (ang. <i>National Institute For Health And Clinical Excellence</i>)
NR	nieosiągnięte (ang. <i>Not Reached</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
OS	P rzeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
ORR	ogólny wskaźnik odpowiedzi (ang. <i>Overall Response Rate</i>)
PICOS	populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, typ badań (ang. <i>population, intervention, comparator, outcomes, study design</i>)
PLC	placebo
RCT	randomizowane badanie kontrolne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe
SIGN	The Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMR	standaryzowany wskaźnik śmiertelności
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2018 r. poz. 1510 z późn. zm.)
URPLWMIPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Podsumowanie	6
3. Przedmiot i historia zlecenia	9
3.1 Zlecenie Ministra Zdrowia.....	9
3.2 Historia korespondencji	9
3.3 Informacje o pacjencie, którego dotyczy wnioski o RDTL.....	9
3.4 Wcześniejsze i aktualne oceny Agencji.....	10
4. Problem decyzyjny	12
4.1. Problem zdrowotny.....	12
4.2. Technologia wnioskowana	13
4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	13
4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	13
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją	15
6. Analiza kliniczna.....	16
6.1 Opis metodyki.....	16
6.2 Opis badań włączonych do przeglądu	17
1.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej	18
1.1.1.2. Ocena jakości badań włączonych do analizy klinicznej.....	19
1.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	20
1.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego.....	20
1.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	20
1.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	29
7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.....	31
8. Konkurencyjność cenowa	32
9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	33
10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej.....	34
11. Piśmiennictwo	38
12. Spis tabel.....	40

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego:

30.01.2020 r., znak pisma: PLD.46434.7405.2019.1.AB

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:
 - Nieoperacyjny, niedrobnokomórkowy rak płuca PD-L1 pozytywny (ICD-10: C34)

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cykli leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. poz. 1188 oraz z 2009 r. poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
- art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cykli leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu

Wartość netto wnioskowanej terapii:

██████████ / 3 miesiące (7 ampulek po 500 mg; 21 ampulek po 120 mg)

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 30.01.2020 r. znak PLD.46434.7405.2019.1.AB (data wpływu do AOTMiT 30.01.2020 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Imfinzi (durwalumab) we wskazaniu: nieoperacyjny, niedrobnokomórkowy rak płuca PD-L1 pozytywny (ICD-10: C34), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Zgodnie z dodatkowymi informacjami ujętymi w zleceniu pacjent dotychczas poddany był radioterapii IMRT 66Gy/33 fr. w skojarzeniu z jednoczasową chemioterapią 2 kursy DDP (cisplatyna) + NVB (nivolumab), po których nastąpiła częściowa regresja zmian.

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.

Źródło: AWA nr OT.4331.46.2019

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do analizy klinicznej 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: zmniejszyła 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.

Bezpieczeństwo stosowania

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.

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.

Źródło: AWA nr OT.4331.46.2019

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wykazano, że Imfinzi poprawia długość życia pacjentów z zaawansowanym NSCLC bez pogarszania się ich stanu chorobowego, co zostało uznane za ważne dla tych pacjentów, którzy mają niewiele możliwości leczenia. Zastosowanie Imfinzi jest ograniczone do pacjentów, u których występuje ekspresja cząsteczki PD-L1, ponieważ wyraźna korzyść została wykazana tylko w tej grupie pacjentów. Działania niepożądane pojawiające się w wyniku stosowania leku Imfinzi uznano za możliwe do opanowania, a jego profil bezpieczeństwa za dopuszczalny i zgodny z profilem bezpieczeństwa podobnych leków.

W związku z tym Europejska Agencja Leków zdecydowała, że korzyści płynące z zastosowania Imfinzi są większe niż związane z nim ryzyko oraz może zostać dopuszczony do stosowania w UE.

W opinii dr n. med. Wiesława Bala Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej, relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania wnioskowanej technologii medycznej przedstawia się następująco:

- “Duża korzyść przy umiarkowanym ryzyku,
- ryzyko przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych wynosi 15%,
- ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w stopniu III i IV – 30%”.

Konkurencyjność cenowa

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

Koszt terapii według informacji zawartych w zleceniu MZ obejmuje zużycie 7 ampulek po 500 mg oraz 21 ampulek po 120 mg produktu leczniczego Imfinzi. Proponowane w zleceniu dawkowanie zakłada przyjmowanie 10 mg/kg masy ciała preparatu co 14 dni. Planowany okres terapii w zleceniu wynosi 3 miesiące.

W złożonym wniosku, pismo znak PLD.46434.7405.2019.1.AB, koszt 90-dniowej terapii obejmującej zużycie 7 ampulek po 500 mg oraz 21 ampulek po 120 mg roztworu Imfinzi (durwalumab) określono na [REDACTED].

Uwzględniając cenę hurtową brutto leku Imfinzi (AWA_OT.4331.46.2019), koszt 3-miesięcznej terapii u wnioskowanego pacjenta wyniósłby: [REDACTED] (CHB).

Alternatywne technologie medyczne

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 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. W amerykańskich wytycznych (NCI 2019) wskazano na brak zastosowania innych

systemowych konsolidacyjnych terapii (obejmujących docetaksel, gefitynib i tekemotydy). 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 terapia (neo)adjuwantowa i konsolidacyjna po radiochemioterapii.

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

Z opinii eksperta dr n. med. Wiesława Bala wynika, iż: „We wskazaniu podanym w zleceniu, technologią medyczną stosowaną obecnie w Polsce jest brak aktywnego leczenia”.

Z korespondencji z lekarzem prowadzącym wynika, iż: „Obecnie jedyną możliwą opcją leczenia (zalecenia PTOK 2019 i NCCN 2019) dla pacjenta z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym rakiem niedrobnokomórkowym płuca, u którego uzyskano brak progresji po radiochemioterapii opartej na pochodnych platyny, jest durwalumab.

3. Przedmiot i historia zlecenia

3.1 Zlecenie Ministra Zdrowia

Pismem znak PLD.46434.7405.2019.1.AB (data wpływu do AOTMiT 30.01.2020 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Imfinzi (durwalumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml

we wskazaniu: niedrobnokomórkowy, nieoperacyjny, rak płuca PD-L1 pozytywny (ICD-10: C34), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. W załączniku do zlecenia doprecyzowano, że pacjent dotychczas poddany był radioterapii IMRT 66Gy/33 fr. w skojarzeniu z jednoczasową chemioterapią 2 kursy DDP (cisplatyna) + NVB (nivolumab), po których nastąpiła częściowa regresja zmian.

3.2 Historia korespondencji

W dniu 17.12.2019 r. przesłano formularz z zestawem pytań dotyczących stanu zdrowia pacjenta do:

[REDACTED]

Otrzymano odpowiedź od lekarza prowadzącego. Ponadto z lekarzem prowadzącym chorego kontaktowano się telefonicznie.

W dniu 05.02.2020 r. wysłano prośbę o wydanie opinii dotyczącej przedmiotowego zlecenia Ministra Zdrowia do 3 ekspertów klinicznych:

Prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego - Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej

Dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej

Dr n. med. Wiesława Bala – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej.

Otrzymano 1 opinię ekspercką od dr n. med. Wiesława Bala.

3.3 Informacje o pacjencie, którego dotyczy wniosek o RDTL

Zgodnie z przedmiotowym zleceniem MZ, wnioskowana terapia dotyczy „leczenia pacjenta z niedrobnokomórkowym, nieoperacyjnym, rakiem płuca PD-L1 pozytywnym (ICD-10: C34). Pacjent dotychczas poddany był radioterapii IMRT 66Gy/33 fr. w skojarzeniu z jednoczasową chemioterapią 2 kursy DDP (cisplatyna) + NVB (nivolumab), po których nastąpiła częściowa regresja zmian”.

Ponadto uzyskano dodatkowe informacje w drodze kontaktu z lekarzem prowadzącym pacjenta:

„Pacjentem jest kobieta w wieku 45 lat z rozpoznany rakiem niedrobnokomórkowym płuca lewego w stadium zaawansowania IIIA (cT2bN2M0), PD-L1 >1%, palaczka papierosów, obciążona POChP, obecnie w stanie ogólnym WHO PS 0. W dniach 02.10–15.11.2019 r. otrzymała radykalną radioterapię IMRT na obszar płuca lewego i węzłów chłonnych śródpiersia (66Gy/33fr.) w skojarzeniu z jednoczasową chemioterapią – 2 kursy PN (DDP 80 mg/m² dz. 1. + NVB 30 mg/m² dz. 1. i 8. co 21 dni). W kontrolnym badaniu TK klatki piersiowej po zakończeniu radiochemioterapii (29.11.2019 r.) stwierdzono częściową regresję zmiany guzowej we wnętrzu płuca lewego oraz węzłów chłonnych śródpiersia. Odsetek 5-letnich przeżyć pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stopniu zaawansowania IIIA wynosi ok. 15%”.

Źródło: zlecenie MZ; korespondencja z lekarzem prowadzącym

3.4 Wcześniejsze i aktualne oceny Agencji

Produkt leczniczy Imfinzi (durwalumab) był już oceniany w Agencji. W 2019 r. przedmiotem oceny w Agencji było zastosowanie durwalumabu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34) (AWA nr OT.4331.46.2019, zlecenie nr 182/2019 w BIP Agencji). Ocena została przeprowadzona w związku z postępowaniem administracyjnym MZ dotyczącym wniosku o objęcie refundacją produktów leczniczych Imfinzi (durwalumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”. Lek w październiku 2019 r. otrzymał pozytywną rekomendację zarówno Rady Przejrzystości (SRP 96/2019 z dnia 28 października 2019 r.) jak i Prezesa AOTMiT (REK 942019 z dnia 31 października 2019 r.) pod warunkiem obniżenia ceny leku.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegóły Stanowisk Rady Przejrzystości i Rekomendacji Prezesa AOTMiT w sprawie zasadności finansowania produktu Imfinzi.

Tabela 1 Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 94/2019 z dnia 31.10.2019 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Imfinzi (durwalumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” pod warunkiem obniżenia ceny leku.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Imfinzi (durwalumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”.</p> <p>Wnioskowane wskazanie dotyczy leczenia 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. Obecnie w Polsce nie jest finansowane żadne aktywne leczenie pacjentów z ww. wskazaniem.</p> <p>W ramach analizy skuteczności klinicznej durwalumabu przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego względem placebo, które wskazują na skuteczność wnioskowanej technologii w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego oraz czasu do progresji choroby. Należy jednak mieć na uwadze, że badanie włączone do analizy jest badaniem trwającym i brak jest długookresowych danych dot. skuteczności i bezpieczeństwa.</p> <p>W zakresie oceny efektywności, wyniki analizy wskazują, że wnioskowana technologia jest droższa i skuteczniejsza od placebo, zaś oszacowany ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności niezależnie od uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka. Niepewność oszacowań związana jest jednak z przyjętym horyzontem czasowym analizy, który testowany w ramach obliczeń własnych Agencji (przyjmując założenia na podstawie innych ocen innych agencji HTA) zmienił wnioskowanie dot. opłacalności. Analiza wpływu na budżet wykazuje na dodatkowe obciążenie budżetu płatnika publicznego związane z refundacją durwalumabu, wynoszące 26,50 mln - 57,34 mln PLN przy uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p>Biorąc pod uwagę, że w ocenianym wskazaniu brak jest technologii alternatywnej, zaś wyniki analizy klinicznej wskazują na możliwe korzyści ze stosowania durwalumabu, Prezes Agencji uznaje za uzasadnione objęcie refundacją produktu Imfinzi.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 96/2019 z dnia 28.10.2019 r.</p>	<p><u>Opinia 96/2019</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Imfinzi (durwalumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1, fiol. 2,4 ml, zawierająca 120 mg durwalumabum, kod EAN: 05000456031486, • Imfinzi (durwalumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, zawierająca 500 mg durwalumabum, kod EAN: 05000456031493, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia kosztów leku (niższa cena lub poprawiony RSS). <p><u>Główne argumenty decyzji:</u></p> <p>Wykazano, że zastosowanie IMFINZI (durwalumab) u pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny, wydłuża ich czas przeżycia całkowitego i czas przeżycia wolnego od progresji choroby. Przeprowadzona analiza ekonomiczna nie wykazała jednoznacznie, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest kosztowo użyteczne, nawet w wariancie uwzględniającym instrument dzielenia ryzyka (RSS), w związku z czym konieczne jest wprowadzenie dodatkowych mechanizmów pozwalających obniżyć koszty związane z wprowadzeniem tej technologii. W celu ograniczenia dużych kosztów wprowadzenia refundacji leku IMFINZI (durwalumab) konieczne wydaje się przede wszystkim dodatkowe obniżenie ceny leku oraz wprowadzenie dodatkowych mechanizmów RSS. Należy podkreślić również konieczność stałego, standaryzowanego procesu</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	monitorowania efektów stosowania tego leku. Konieczne jest również wprowadzenie dodatkowego zalecenia, dotyczącego ograniczenia możliwości jego stosowania jedynie do ośrodków, które zapewniają kompleksowość postępowania diagnostyczno-terapeutycznego (stosowanie chemioradioterapii jednoczasowej) u pacjentów onkologicznych i mają doświadczenie w zakresie prowadzenia immunoterapii.

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

Definicja problemu zdrowotnego

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.

Źródło: 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 2 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.

Źródło: 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.

Źródło: Szczeklik 2018, PTOK 2019

4.2. Technologia wnioskowana

4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 3 Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> • 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
Kod ATC	L01XC28 (leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne)
Substancja czynna	Durwalumab
Wnioskowane wskazanie	Nieoperacyjny, niedrobnokomórkowy rak płuca PD-L1 pozytywny (ICD-10: C34)
Dawkowanie	10 mg/kg masy ciała co 14 dni
Droga podania	Dożylna
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	3 miesiące
Mechanizm działania na podstawie ChPL	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 m środowisku 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). Selektynna blokada interakcji PD-L1/PD-1 i PD-L1/CD80 wzmacnia odpowiedź przeciwnowotworowe układu immunologicznego i zwiększa aktywację limfocytów T.

Źródło: ChPL Imfinzi, zlecenie MZ

4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 4 Status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego w Polsce

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 września 2018 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	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.

Status leku sierocego	nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	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).
Refundacja w Polsce	brak

Źródło: ChPL Imfinzi

5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek o objęcie refundacją

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie eksperckie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

W toku przygotowywania niniejszego opracowania otrzymano jedną opinię ekspercką oraz uzyskano informacje od lekarza prowadzącego.

Tabela 5 Opinie ekspertów dotyczące wnioskowanej technologii medycznej

Ekspert	Rokowanie pacjentów we wskazanej jednostce chorobowej
Dr n. med. Wiesław Bal – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Poważne. 5 lat przeżywa ok. 15 – 20% chorych.
Lek. Joanna Herma	Odsetek 5-letnich przeżyć pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stopniu zaawansowania IIIA wynosi ok. 15%.
Ekspert	Przewidywana liczebność populacji docelowej
Dr n. med. Wiesław Bal – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Ta populacja chorych nie ma alternatywy w leczeniu systemowym. Po objęciu refundacją, populacja chorych leczonych durwalumabem wyniesie ok. 500 osób rocznie.
Lek. Joanna Herma	b.d.
Ekspert	Skuteczność praktyczna technologii medycznej
Dr n. med. Wiesław Bal – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Wydłużenie czasu przeżycia całkowitego (po 24 miesiącach obserwacji żyło w grupie z durwalumabem 66% chorych, a w grupie placebo 10% mniej). Mediana OS – w grupie placebo 29 miesięcy. Wydłużenie czasu progresji o ok. 12 miesięcy.
Lek. Joanna Herma	Aktualnie w Polsce pacjentów po zakończeniu radykalnej radiochemioterapii z powodu NDRP poddaje się głównie obserwacji. Ponadto lek durwalumab stosowany jest jako leczenie konsolidujące w ramach programu wczesnego dostępu do leku, ki koro pacjentów z Dolnośląskiego Centrum Onkologii skorzystało z tej możliwości. Część pacjentów zostało skierowanych do toczących się badań klinicznych z tym lekiem, jednakże rekrutacja zarówno do program wczesnego dostępu jaki i do badań klinicznych została zakończona.
Ekspert	Technologia: a) najtańsza, b) najskuteczniejsza, c) rekomendowana w wytycznych klinicznych
Dr n. med. Wiesław Bal – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	a) obserwacja b) brak c) durwalumab (nie jest w Polsce refundowany)
Lek. Joanna Herma	b.d.

6. Analiza kliniczna

6.1 Opis metodyki

Niniejsza analiza kliniczna w całości pochodzi z raportu AWA_OT.4331.46.2019 dotyczącego zasadności finansowania leku Imfinzi (durwalumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”.

„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 6 Kryteria włączenia publikacji

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"> • przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS), <ul style="list-style-type: none"> - mediana OS, - odsetek pacjentów, u których zaobserwowano OS po 12 i 24 miesiącach obserwacji; • przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival, PFS), <ul style="list-style-type: none"> - mediana PFS, - odsetek pacjentów, u których zaobserwowano PFS w ciągu 12 i 18 miesięcy od randomizacji; • odpowiedź na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> - obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. objective response, ORR), - całkowita odpowiedź na leczenie (ang. complete response, CR), - częściowa odpowiedź na leczenie (ang. partial response, PR), - choroba stabilna (ang. stable disease, SD); - progresja choroby (ang. Progressive disease, PD); • czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. duration of response, DoR): 	<ul style="list-style-type: none"> • badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych; • badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia; • brak wydzielonych wyników uzyskanych w wyniku stosowania durwalumabu w analizowanej populacji 	brak uwag

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

6.2 Opis badań włączonych do przeglądu

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 przeszukiwanie weryfikacyjno-aktualizujące dotyczące ocenianej technologii lekowej. W jego wyniku odnaleziono publikację do badania PACIFIC (abstrakt Faehling 2019). W dniu 11.02.2020 r. zaktualizowano wyniki z ww. badania, w wyniku którego nie odnaleziono najnowszych danych.

Do analizy klinicznej 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.

1.1.1.1. **Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej**

Tabela 7 Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>PACIFIC NCT02125461</p> <p>Antonia 2017, Antonia 2018 – publ kacje pełnotekstowe, raport z badania</p> <p><u>Źródło</u> <u>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"> • 14,5 mies. – pierwsza analiza okresowa (Antonia 2017), • 25,2 mies. – druga analiza okresowa (Antonia 2018): faza badań przesiewowych, randomizacja, faza leczenia, faza obserwacji. <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"> • Grupa A: durwalumab (DUR): w dawce 10 mg/kg m.c. podawany dożylnie; • Grupa B: placebo (PLC): podawane co 2 tyg. przez maksymalnie 12 miesięcy. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci w wieku 18 lat lub więcej, którzy mieli histologicznie i cytologicznie potwierdzony stopień III, miejscowo zaawansowany nieoperacyjny niedrobnokomórkowy rak płuca oraz którzy otrzymywali dwa lub więcej cykli chemioterapii opartej na platynie (zawierającej etopozyd, winblastynę, winorelbinę, taksan (paklitaksel lub docetaksel) lub pemetrekسد) jednocześnie z radykalną radioterapią a także brak progresji choroby po tym leczeniu; • pacjenci ze stanem sprawności wg WHO od 0 do 1; • szacunkowa oczekiwana długość życia wynosiła 12 tygodni lub dłużej; • ukończenie ostatniej dawki promieniowania w granicach od 1 do 14 dni przed randomizacją (po aktualizacji protokołu zmieniono to kryterium na: od 1 do 42 dni przed randomizacją). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsza ekspozycja na przeciwciała anty-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; 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji (PFS), • przeżycie całkowite (OS) <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite w ciągu 12 i 24 miesięcy od randomizacji, • wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR), • czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), • odsetek pacjentów, którzy przeżyli bez progresji choroby w ciągu 12 i 18 miesięcy, • czas do zgonu lub odległych przerzutów, • czas od randomizacji do wystąpienia drugiej progresji (PFS2), • czas do pierwszego leczenia lub zgonu, • występowanie odległych 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,

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> 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 chemioterapii. <p>Liczba pacjentów: 713:</p> <ul style="list-style-type: none"> DUR: 476* PLC: 237* 	<ul style="list-style-type: none"> ciężkie zdarzenia niepożądane, poszczególne zdarzenia niepożądane.

* 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).

1.1.1.2. Ocena jakości badań włączonych do analizy klinicznej

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 8 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 wyniki	
PACIFIC	niskie	niskie	niskie	niskie	niejasne	niejasne	niejasne

W powyższej analizie 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. dotycząca jakości życia, 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:

- „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 oceny jakości życia 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.

1.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

1.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego

1.2.1.1. 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.

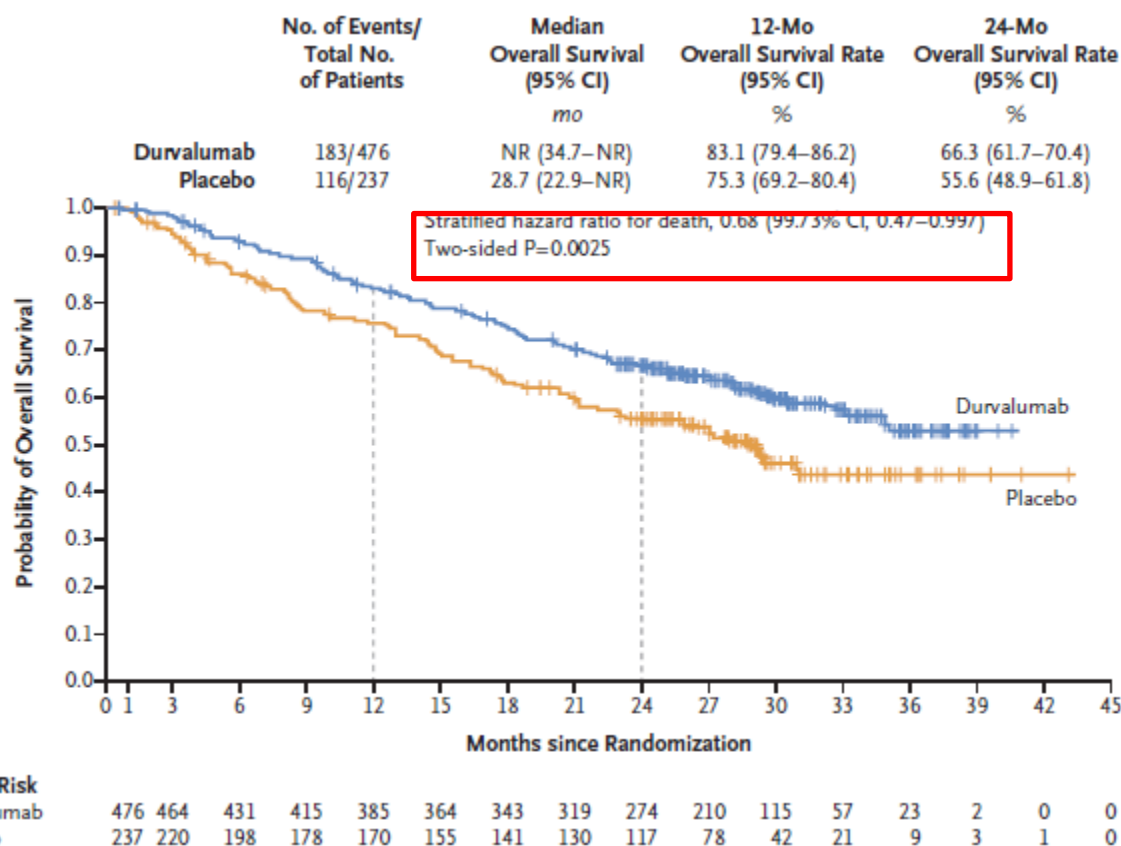
Wyniki, dla których między porównywanymi technologiami wykazano różnice istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

Przeżycie całkowite (OS)

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

Tabela 9 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)	0,68 (0,47; 0,997)	0,0025



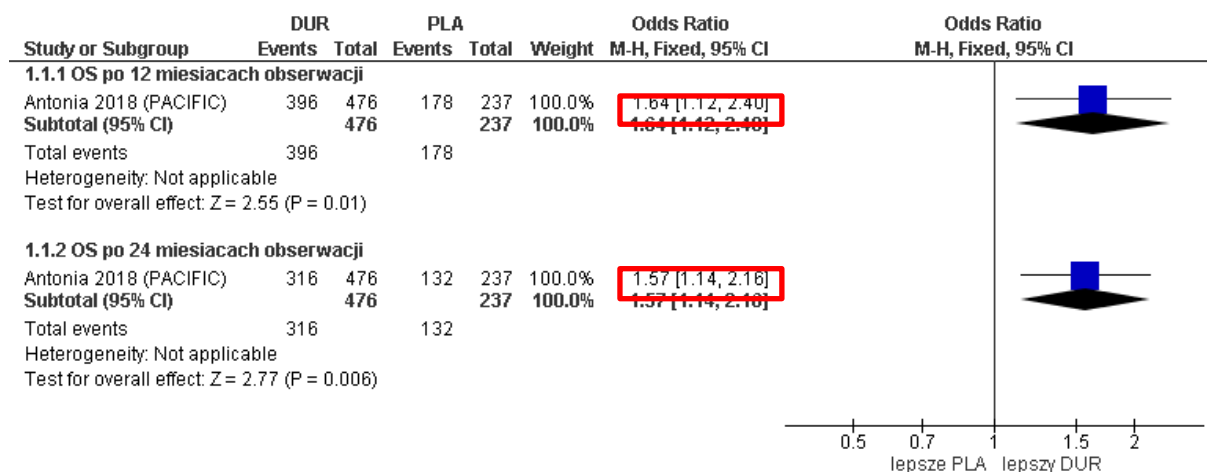
Ryc. 1. Przeżycie całkowite (OS), DUR vs PLC – wykres Kaplana Meiera (badanie PACIFIC: Antonia 2018)

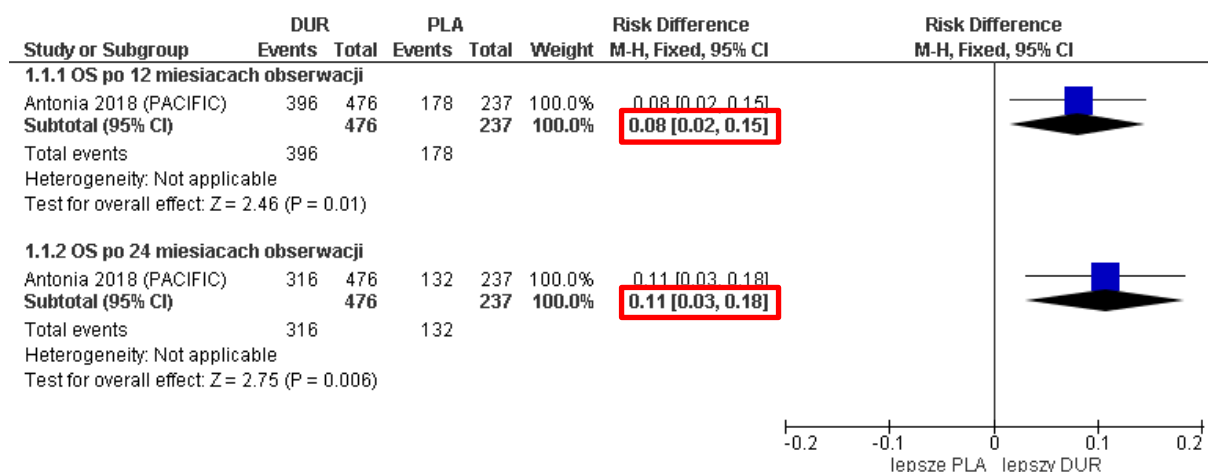
Odsetek pacjentów, u których stwierdzono przeżycie całkowite zarówno po 12. i 24. miesiącach był wyższy w grupie DUR niż w grupie PLC, różnice te były istotne statystycznie. Szczegóły przedstawiono w tabeli i na rycinach poniżej.

Tabela 10 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)	1,64 (1,12; 2,40)	0,01	0,08 (0,02; 0,15)	0,01	12 (7; 61)
OS po 24. mies.		316 (66,3)	132 (55,6)	1,57 (1,14; 2,16)	0,006	0,11 (0,03; 0,18)	0,006	9 (5; 32)

* Obliczenia własne wnioskodawcy



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

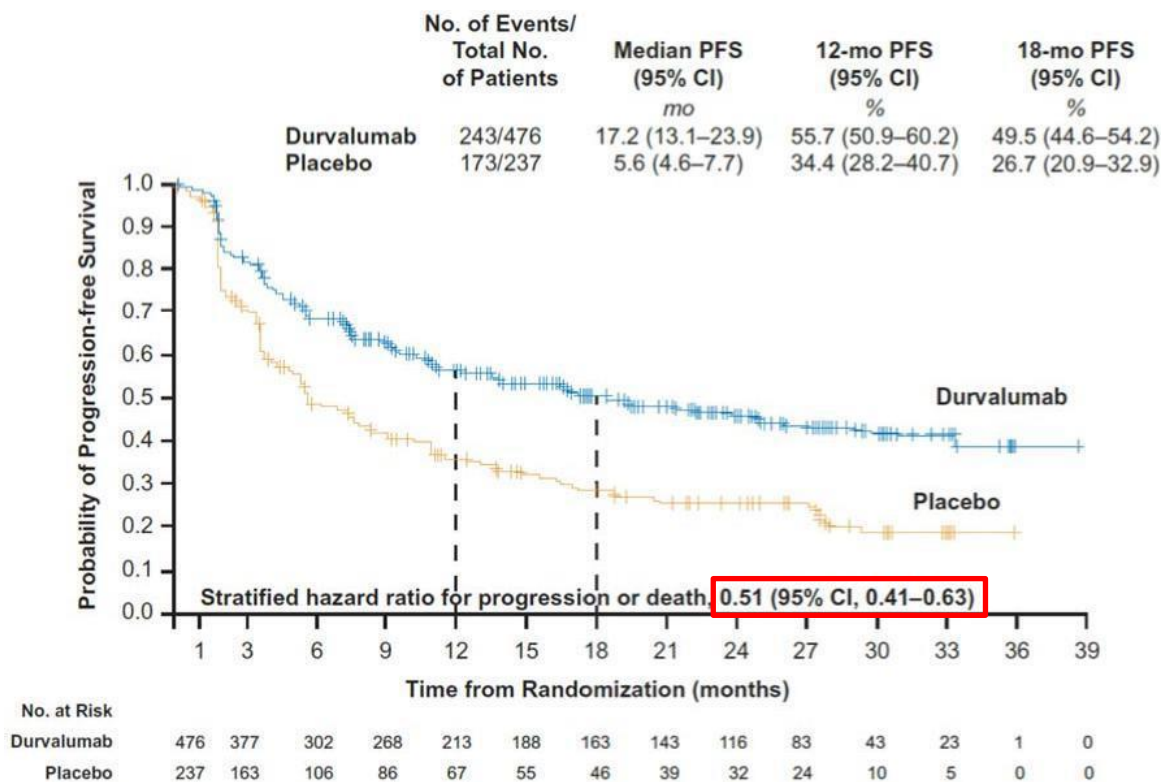
Przeżycie wolne od progresji (PSF)

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 11 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)	0,51 (0,41; 0,63)	<0,05
	Antonia 2017	14,5 mies. (mediana)	16,8 (13,0; 18,1)	5,6 (4,6; 7,8)	0,52 (0,42; 0,65)	< 0,001



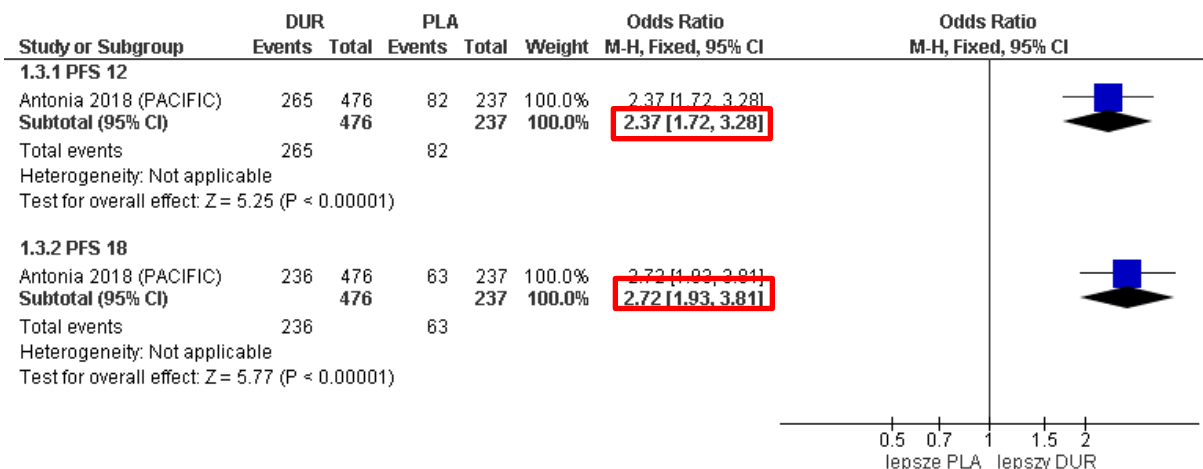
Ryc. 3. Przeżycie wolne od progresji (PFS): hazard względny (HR): DUR vs PLC (badanie PACIFIC: Antonia 2018)

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.

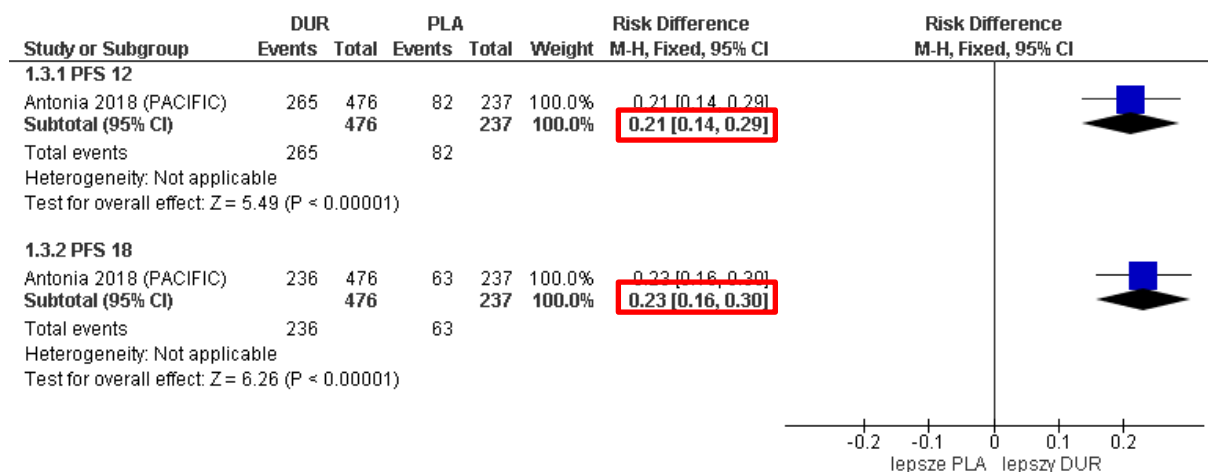
Tabela 12 Wyniki analizy skuteczności – odsetek pacjentów, u których stwierdzono PFS, DUR vs PLC (badanie PACIFIC: Antonia 2018)

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



Ryc. 5. 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.

Odpowiedź na leczenie

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 13 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)	1,98 (1,32; 2,96)	0,001	0,12 (0,05; 0,19)	0,0004	8 (5; 18)
	14,5 mies. (mediana)	126 (26,5)	34 (14,3)	2,09 (1,37; 3,19)	0,0006	0,12 (0,06; 0,19)	0,0002	8 (5; 17)
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)	1,87 (1,24; 2,82)	0,003	0,11 (0,04; 0,17)	0,001	9 (5; 23)
	14,5 mies. (mediana)	120 (27,1)	33 (15,5)	2,03 (1,32; 3,10)	0,001	0,12 (0,05; 0,18)	0,0004	9 (6; 20)
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)	0,51 (0,35; 0,76)	0,0009	-0,11 (-0,18; -0,04)	0,002	8 (5; 23)
	14,5 mies. (mediana)	73 (16,5)	59 (27,7)	0,51 (0,35; 0,76)	0,0009	-0,11 (-0,18; -0,04)	0,002	9 (6; 23)

* Obliczenia wnioskodawcy; Skrót: NS – wynik nieistotny statystycznie

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 14 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)	0,43 (0,22; 0,84)	<0,05

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 15 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)	2,82 (1,29; 6,16)	0,009	0,21 (0,04; 0,38)	0,02	5 (3; 27)
	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)	2,52 (1,20; 5,31)	0,01	0,21 (0,04; 0,39)	0,02	5 (3; 29)
	14,5 mies.	92/126 (72,8)	16/34 (46,8)	3,04 (1,40; 6,64)	0,005	0,26 (0,07; 0,44)	0,006	4 (3; 14)

* Obliczenia 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 16 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)	0,53 (0,41-0,68)	0,0001
	Antonia 2017	14,5 mies.	23,2 (23,2; nie osiągnięto)	14,6 (10,6; 18,6)	0,52 (0,39; 0,69)	<0,0001

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 17 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)	0,57 (0,40; 0,80)	0,001	-0,11 (-0,18; -0,04)	0,002	8 (5; 23)
	14,5 mies.	97 (20,4)	76 (32,1)	0,54 (0,38; 0,77)	0,0007	-0,12 (-0,19; -0,05)	0,001	8 (5;19)
Przerzuty do płuc	25,2 mies.	60 (12,6)	44 (18,6)	0,63 (0,41; 0,97)	0,03	-0,06 (-0,12; -0,00)	0,04	16 (8; 551)
	14,5 mies.	56 (11,8)	41 (17,3)	0,64 (0,41; 0,99)	0,04	-0,06 (-0,11; 0,00)	0,047	17 (8;1585)
Przerzuty do węzłów chłonnych	25,2 mies.	31 (6,5)	27 (11,4)	0,54 (0,32; 0,93)	0,03	-0,05 (-0,09; -0,00)	0,04	20 (10; 374)
	14,5 mies.	27 (5,7)	27 (11,4)	0,47 (0,27; 0,82)	0,008	-0,06 (-0,10; -0,01)	0,01	17 [9;79]
Przerzuty do mózgu	25,2 mies.	30 (6,3)	28 (11,8)	0,50 (0,29; 0,86)	0,01	-0,06 (-0,10; -0,01)	0,02	18 (9; 116)
	14,5 mies.	26 (5,5)	26 (11,0)	0,47 (0,27; 0,83)	0,009	-0,06 (-0,10; -0,01)	0,02	17 [9;89]
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

Czas do pierwszego dalszego leczenia lub zgonu (TFST)

Wykazano, iż w okresie obserwacji wynoszącym 25,2 miesiąca (mediana), a także w krótszym okresie obserwacji (pierwsza analiza okresowa, badanie Antonia 2017), 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.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności – czas do pierwszego dalszego leczenia lub zgonu (TFST), DUR vs PLC (badanie PACIFIC: Antonia 2018, Antonia 2017, raport z badania)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Mies., mediana (95% CI)		HR (95% CI)	Wartość p
			DUR N=476	PLC N=237		
TFST	Antonia 2018	25,2 mies. (mediana)	21,0 (16,6; 25,5)	10,4 (8,3; 12,5)	0,58 (0,47; 0,72)	<0,0001
	Antonia 2017 (raport z badania)	14,5 mies. (mediana)	19,1 (16,6; nie osiągnięto)*	11,3 (9,0; 15,8)*	0,62 (0,49; 0,78)*	<0,0001*

* Dane niepublikowane, brak możliwości weryfikacji

Jakość życia

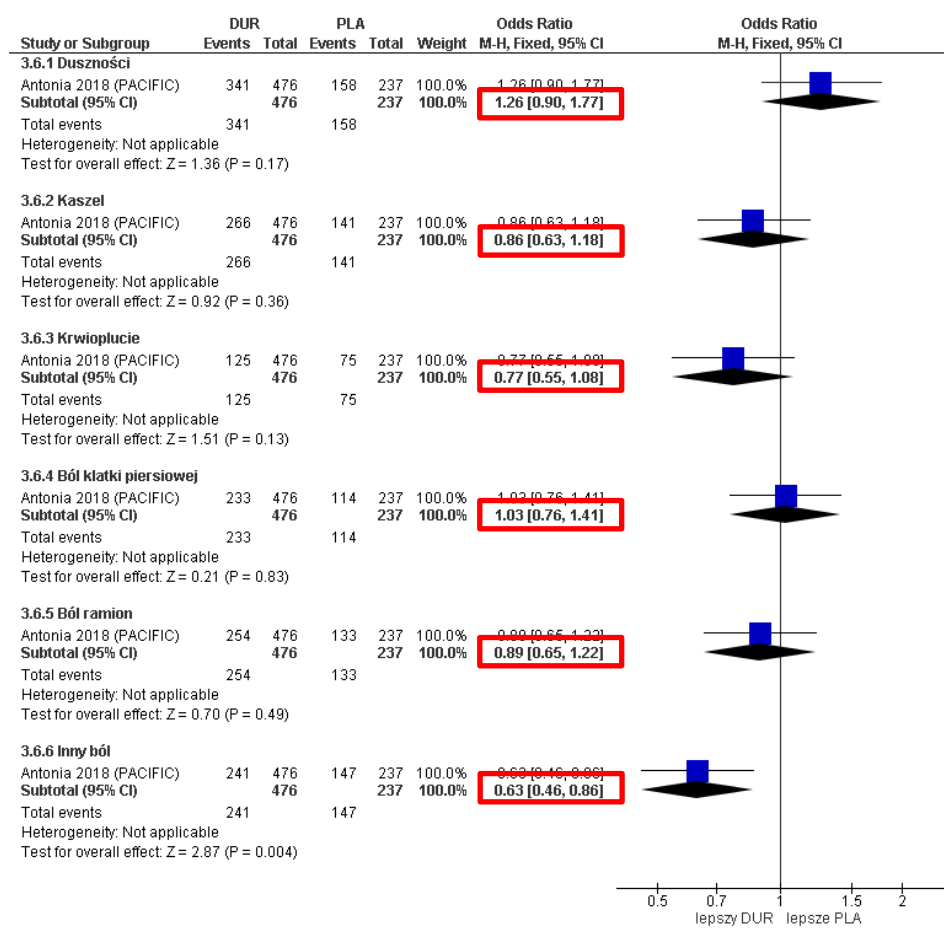
Jakość życia w badaniu PACIFIC oceniano za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ C30 (wersja 3.0) Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Raka (EORTC), w tym z modulem dotyczącym raka płuca (QLQ-LC13).

W okresie obserwacji wynoszącym 25,2 mies. nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ogólnej ocenie jakości życia między grupą stosującą DUR a grupą otrzymującą PLC. W poszczególnych domenach ocenianych w kwestionariuszu EORTC QLQ C30 również nie wykazano istotnych statystycznie różnic między DUR a PLC. Spośród domen ocenianych w module kwestionariusza dotyczącym raka płuca wykazano, że w grupie DUR istotnie statystycznie mniej pacjentów doświadczało innego bólu niż w grupie PLC. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

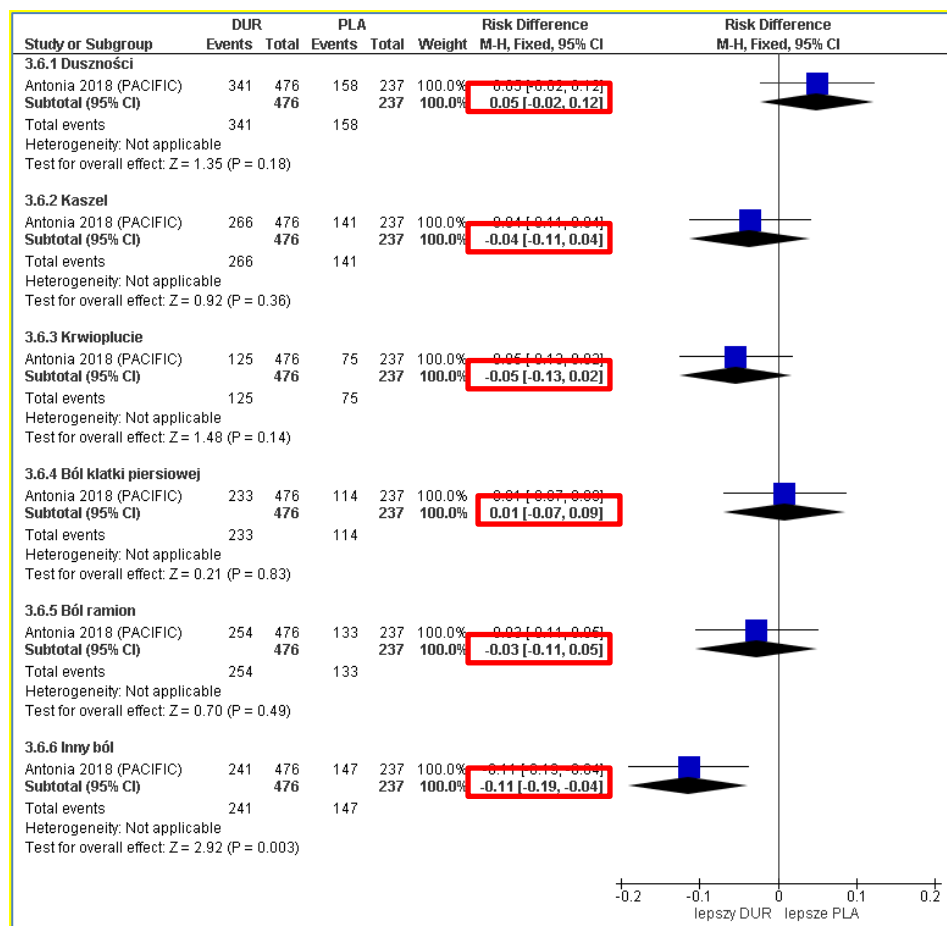
Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności – jakość życia, DUR vs PLC (badanie PACIFIC: raport z badania Antonia 2018)

Punkt końcowy	n (%)		OR (95% CI)*	Wartość p	RD (95% CI)*	Wartość p	NNT (95% CI)*
	DUR N=476	PLC N=237					
Kwestionariusz EORTC QLQ-C30							
Ogólny stan zdrowia	274 (57,6)	129 (54,4)	1,14 (0,83; 1,55)	NS	0,03 (-0,05; 0,11)	NS	nd
Kwestionariusz EORTC QLQ-LC13							
Duszności	341 (71,6)	158 (66,7)	1,26 (0,90; 1,77)	NS	0,05 (-0,02; 0,12)	NS	nd
Kaszel	266 (55,9)	141 (59,5)	0,86 (0,63; 1,18)	NS	-0,04 (-0,11; 0,04)	NS	nd
Krwioplucie	125 (26,3)	75 (31,6)	0,77 (0,55; 1,08)	NS	-0,05 (-0,13; 0,02)	NS	nd
Ból klatki piersiowej	233 (48,9)	114 (48,1)	1,03 (0,76; 1,41)	NS	0,01 (-0,07; 0,09)	NS	nd
Ból ramion	254 (53,4)	133 (56,1)	0,89 (0,65; 1,22)	NS	-0,03 (-0,11; 0,05)	NS	nd
Inny ból	241 (50,6)	147 (62,0)	0,63 (0,46; 0,86)	0,004	-0,11 (-0,19; -0,04)	0,003	8 (5; 26)

* Obliczenia wnioskodawcy



Ryc. 6. Ocena jakości życia: odsetek pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie w poszczególnych domenach, ilorz szans (OR), DUR vs PLC (badanie PACIFIC: Antonia 2018)



Ryc. 7. Ocena jakości życia: odsetek pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie w poszczególnych domenach, różnica ryzyka (RD), DUR vs PLC (badanie PACIFIC: Antonia 2018)

Dla krótszego okresu obserwacji (pierwsza analiza okresowa, Antonia 2017) wyniki były zbliżone z wynikami dla dłuższego okresu obserwacji (Antonia 2018).

1.2.1.2. 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 20. 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	25,2 mies.	145 (30,5)	61 (26,1)	1,25 (0,88; 1,77)	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					
ogółem stopnia 3.-4.	14,5 mies.	142 (29,9 [^])	61 (26,1)	1,21 (0,85; 1,72)	NS	0,04 (-0,03; 0,11)	NS	nd
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem niezależnie od stopnia	25,2 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)
	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)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4	25,2 mies.	59 (12,4)	11 (4,7)	2,88 (1,48; 5,58)	0,002	0,08 (0,04; 0,12)	0,0002	12 (8; 27)
	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)
Zdarzenia niepożądane zależne od układu odpornościowego	25,2 mies.	116 (24,4)	19 (8,1)	3,66 (2,19; 6,11)	<0,00001	0,16 (0,11; 0,22)	<0,00001	6 (4; 9)
	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%.

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.

7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wykazano, że Imfinzi poprawia długość życia pacjentów z zaawansowanym NSCLC bez pogarszania się ich stanu chorobowego, co zostało uznane za ważne dla tych pacjentów, którzy mają niewiele możliwości leczenia. Zastosowanie Imfinzi jest ograniczone do pacjentów, u których występuje ekspresja cząsteczki PD-L1, ponieważ wyraźna korzyść została wykazana tylko w tej grupie pacjentów. Działania niepożądane pojawiające się w wyniku stosowania leku Imfinzi uznano za możliwe do opanowania, a jego profil bezpieczeństwa za dopuszczalny i zgodny z profilem bezpieczeństwa podobnych leków.

W związku z tym Europejska Agencja Leków uznała, że korzyści płynące z zastosowania Imfinzi przewyższają ryzyko i może on być dopuszczony do stosowania w UE.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/imfizi-epar-medicine-overview_en.pdf [dostęp: 10.02.2020]

W opinii dr n. med. Wiesława Bala Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej, relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania wnioskowanej technologii medycznej przedstawia się następująco:

- “Duża korzyść przy umiarkowanym ryzyku,
- ryzyko przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych wynosi 15%,
- ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w stopniu III I IV – 30%”.

8. Konkurencyjność cenowa

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

Koszt terapii według informacji zawartych w zleceniu MZ obejmuje zużycie 7 ampulek po 500 mg oraz 21 ampulek po 120 mg produktu leczniczego Imfinzi. Proponowane w zleceniu dawkowanie zakłada przyjmowanie 10 mg/kg masy ciała preparatu co 14 dni. Planowany okres terapii w zleceniu wynosi 3 miesiące.

Poniżej zamieszczono dane o kosztach wnioskowanej technologii (zgodnie z art. 47 e ust. 1 pkt 12 ustawy o świadczeniach), tj. wartość netto/brutto wnioskowanej terapii albo cykli leczenia wskazane we wniosku świadczeniodawcy.

Tabela 21 Dane o kosztach

Źródła danych	Cena netto leku za opakowanie jednostkowe [zł] ^A	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [zł] ^B	Koszt 3-miesięcznej terapii [zł]
Według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	b.d.	b.d.	██████████ ██████████
Według obwieszczenia MZ z dnia 1 listopada 2019 r.	b.d.	b.d.	b.d.
Według komun. katu DGL za okres I-III.2019 r.	b.d.	b.d.	b.d.
Na podstawie raportu AWA_OT.4331.46.2019	Cena hurtowa brutto [bez RSS / z RSS] [PLN] za 1 opakowanie		
500 mg (50 mg/ml, 10 ml)	██████████		
120 mg (50 mg/ml, 2,4 ml)	██████████		

^A – rozumiana jako cena zbytu netto

^B – z uwzględnieniem VAT (8%) i marży hurtowej (5%)

W złożonym wniosku, pismo znak PLD.46434.7405.2019.1.AB, koszt 90-dniowej terapii obejmującej zużycie 7 ampulek po 500 mg oraz 21 ampulek po 120 mg roztworu Imfinzi (durwalumab) określono na ██████████

Należy zwrócić uwagę, że cena opakowania leku Imfinzi oszacowana na podstawie kosztu 3-miesięcznej terapii podanego w zleceniu MZ jest nieco niższa od ceny leku przedstawionej w analizie wnioskodawcy (AWA_OT.4331.46.2019).

Uwzględniając cenę hurtową brutto leku Imfinzi (AWA_OT.4331.46.2019), koszt 3-miesięcznej terapii u wnioskowanego pacjenta wyniósłby:

- 7 ampulek po 500 mg - ██████████
- 21 ampulek po 120 mg - ██████████
co daje łączną kwotę ██████████ (CHB).

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

W związku z tym, że zgodnie z art. 9 ust. 1 ustawy 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.) świadczeniodawca w celu realizacji świadczeń gwarantowanych jest obowiązany nabywać leki po cenie nie wyższej niż urzędowa cena zbytu powiększona o marżę nie wyższą niż urzędowa marża hurtowa.

9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję, dr n. med. Wiesław Bal Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej wskazał, iż: "Populacja docelowa chorych nie ma alternatywy w leczeniu systemowym. Po objęciu refundacją, populacja chorych leczonych durwalumabem wyniesie ok. 500 osób rocznie. Zakładając utrzymanie w Polsce odsetka chorych na raka płuca leczonych w sposób skojarzony (radioterapia i równoczesna chemioterapia) oraz kwalifikacje do leczenia zgodnie z kryteriami zbliżonymi do kryteriów włączenia do badania klinicznego".

Na podstawie opinii Pana dr n. med. Wiesława Bala – KW w dziedzinie onkologii klinicznej oszacowano, że populacja docelowa wyniesie ok. 500 chorych rocznie.

Tabela 22. Wpływ na budżet płatnika publicznego w przypadku refundacji ocenianej technologii lekowej

Źródła danych	Koszt całkowitej terapii w populacji docelowej [PLN] na 500 pacjentów
	Imfinzi (3 miesiące)
wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ (dla pacjenta o wadze 86 kg, 7 fiolek po 500 mg, 21 fiolek po 120 mg)	██████████
wg raportu AWA_OT.4331.46.2019	██████████

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych Imfinzi (durwalumab) w ramach RDTL u 500 pacjentów przez 3 miesiące (7 fiolek po 500 mg, 21 fiolek po 120 mg) wyniesie: ██████████ (netto) – uwzględniając cenę ze zlecenia MZ, ██████████ (brutto) – przy uwzględnieniu ceny zawartej w analizie wnioskodawcy AWA_OT.4331.46.2019.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej: ceny leku, liczby pacjentów, ich wagi czy czasu terapii.

10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

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

Korzystano również z wyszukiwarki google. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 06.02.2020 r. Poszukiwano najbardziej aktualnych wytycznych polskich, europejskich i międzynarodowych. Najważniejsze informacje zawarte we wspomnianych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23 Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTOK 2019 (Polska)</p>	<p><u>Zalecenia dotyczące leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniach IIIA (chorzy nieoperacyjni) oraz IIIB</u></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 durwalumabem (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 indywidualnie.</i></p>
<p>NCCN 2019 (USA)</p>	<p><u>Zalecenia dotyczące postępowania u pacjentów z nieoperacyjnym NDRP po radykalnej chemioradioterapii</u></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 durwalumab 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>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>NCI 2019 (USA)</p>	<p>Zalecenia dotyczące leczenia nieresekcyjnego NDRP stopnia IIIA po radiochemioterapii</p> <p>W ramach dodatkowej terapii systemowej u pacjentów z NDRP stopnia III, u których nie wystąpiła progresja po ≥ 2 cyklach radiochemioterapii opartej na platynie, można zastosować durwalumab. 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 tekemotyd (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>
<p>SEOM 2018 (Hiszpania)</p>	<p>Zalecenia dotyczące leczenia nieresekcyjnego NDRP w stopniu III</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 durwalumabem 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 $\geq 1\%$.</p> <p><i>Poziom dowodów i stopień rekomendacji według: The Infectious Diseases Society of America (patrz: ESMO 2018, CSCO-ESMO 2018).</i></p>
<p>ESMO 2017 (Europa)</p>	<p>Zalecenia dotyczące miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego NDRP w stopniu III</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 poczekać 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 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></p>

Komentarz analityków (podsumowanie treści powyższych wytycznych):

- 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 2019¹ i SIGN 2014² leczenia raka płuc nie odniesiono się do sposobów terapii pacjentów po zastosowaniu chemioradioterapii, w związku z tym wytyczne te nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie.
- 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.
- W amerykańskich wytycznych (NCI 2019) wskazano na brak zastosowania innych systemowych konsolidacyjnych terapii (obejmujących docetaksel, gefitynib i tekemotydy). 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 terapia (neo)adjuwantowa i konsolidacyjna po radiochemioterapii.

Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej

- Przeprowadzono analizę pod kątem wskazania terapii alternatywnej u wnioskowanego pacjenta, uwzględniając zalecenia wskazane w wytycznych klinicznych, informacje z ChPL oraz uzyskane od lekarza prowadzącego.
- 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).
- „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”. (AWA_OT.4331.46.2019)
- 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 (...).
- 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.
- Z uwagi na brak refundowanych substancji w analizowanym wskazaniu, uznano, że odpowiednim komparatorem dla durwalumabu jest placebo.
- Z opinii eksperta dr n. med. Wiesława Bala wynika, iż: „We wskazaniu podanym w zleceniu, technologią medyczną stosowaną obecnie w Polsce jest brak aktywnego leczenia”.
- Z korespondencji z lekarzem prowadzącym wynika, iż: „Obecnie jedyną możliwą opcją leczenia (zalecenia PTOK 2019 i NCCN 2019) dla pacjenta z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym rakiem niedrobnokomórkowym płuca, u którego uzyskano brak progresji po radiochemioterapii opartej na pochodnych platyny, jest durwalumab. Aktualnie w Polsce pacjentów po zakończeniu radykalnej radiochemioterapii z powodu NDRP poddaje się głównie obserwacji. Ponadto: lek durwalumab stosowany jest jako leczenie konsolidujące w ramach programu wczesnego dostępu do leku, kilkoro pacjentów z Dolnośląskiego Centrum Onkologii skorzystało z tej możliwości. Część pacjentów zostało

¹ 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

² SIGN 137, Management of lung cancer, A national clinical guideline, 2014

skierowanych do toczących się badań klinicznych z tym lekiem, jednakże rekrutacja zarówno do programu wczesnego dostępu jak i do badań klinicznych została zakończona”.

11. Piśmiennictwo

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: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.8526
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): no.</i>
Raport z badania	AstraZeneca. A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center, International Study of MEDI4736 as Sequential Therapy in Patients with Locally Advanced, Unresectable Non-Small Cell Lung Cancer (Stage III) Who Have Not Progressed Following Definitive, Platinum-based, Concurrent Chemoradiation Therapy (PACIFIC). Clinical Study Report, 21 July 2017 oraz Clinical Study Report Addendum, 17 August 2018.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
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
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. (https://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq#_484229_toc , dostęp dnia 2.09.2019 r.)
NICE 2019	Durvalumab for treating locally advanced unresectable non-small-cell lung cancer after platinum-based chemoradiation - Technology appraisal guidance (TA578)
PTOK 2019	Wytyczne Postępowania Diagnostyczno-Terapeutycznego. Krzakowski M, Jassem J, Antczak A, et al., Nowotwory płuca i opłucnej 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
Pozostałe publikacje	
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. <i>JAMA Oncology</i> 2018.
EudraVigilance 2019	EMA European Database of ADR; http://www.adrreports.eu/
Golicki 2015	Golicki D, Niewada M, EQ-5D-5L Polish population norms, <i>Arch Med Sci.</i> 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
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0, Warszawa, 2016.

12. Spis tabel

Tabela 1 Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii.....	10
Tabela 2 Dane epidemiologiczne KRN za 2016 r. obejmujące pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C34 [KRN 2018].....	12
Tabela 3 Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego	13
Tabela 4 Status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego w Polsce	13
Tabela 5 Opinie ekspertów dotyczące wnioskowanej technologii medycznej	15
Tabela 6 Kryteria włączenia publikacji.....	16
Tabela 7 Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do analizy klinicznej	18
Tabela 8 Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Handbook	19
Tabela 9 Wyniki analizy skuteczności – przeżycie całkowite (OS), DUR vs PLC (badanie PACIFIC: Antonia 2018).....	20
Tabela 10 Wyniki analizy skuteczności – odsetek pacjentów, u których stwierdzono OS, DUR vs PLC (badanie PACIFIC: Antonia 2018).....	21
Tabela 11 Wyniki analizy skuteczności – przeżycie wolne od progresji (PFS), DUR vs PLC (badanie PACIFIC: Antonia 2018, Antonia 2017).....	22
Tabela 12 Wyniki analizy skuteczności – odsetek pacjentów, u których stwierdzono PFS, DUR vs PLC (badanie PACIFIC: Antonia 2018).....	23
Tabela 13 Wyniki analizy skuteczności – odpowiedź na leczenie, DUR vs PLC (badanie PACIFIC: Antonia 2018, Antonia 2017)	24
Tabela 14 Wyniki analizy skuteczności – czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR), DUR vs PLC (badanie PACIFIC: Antonia 2018, Antonia 2017).....	25
Tabela 15 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)	25
Tabela 16 Wyniki analizy skuteczności – czas do zgonu lub odległych przerzutów (TTDM), DUR vs PLC (badanie PACIFIC: Antonia 2018, Antonia 2017).....	25
Tabela 17 Wyniki analizy skuteczności – odsetek pacjentów z przerzutami, DUR vs PLC (badanie PACIFIC: Antonia 2018, Antonia 2017)	26
Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności – czas do pierwszego dalszego leczenia lub zgonu (TFST), DUR vs PLC (badanie PACIFIC: Antonia 2018, Antonia 2017, raport z badania)	26
Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności – jakość życia, DUR vs PLC (badanie PACIFIC: raport z badania Antonia 2018)	27
Tabela 20. Wyniki analizy bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane, DUR vs PLC (badanie PACIFIC: Antonia 2018, Antonia 2017, raport z badania Antonia 2018).....	29
Tabela 21 Dane o kosztach.....	32
Tabela 22. Wpływ na budżet płatnika publicznego w przypadku refundacji ocenianej technologii lekowej ...	33
Tabela 23 Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej	34