



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

**Imfinzi (durwalumab)**  
**we wskazaniu:**  
niedrobnokomórkowy rak płuca (ICD-10: C34)  
**Opracowanie w sprawie zasadności**  
**finansowania ze środków publicznych**

Nr: OT.422.46.2020

Data ukończenia: 26 maja 2020 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy AstraZeneca AB.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem AstraZeneca AB 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. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** AstraZeneca AB.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AWA</b>	Analiza weryfikacyjna Agencji
<b>BIP</b>	Biuletyn informacji publicznej
<b>BIRC</b>	Zaślepią, niezależna, centralna ocena (ang. blinded, independent, central ocena)
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CHT</b>	Chemioterapia
<b>CI</b>	Przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CR</b>	Całkowita odpowiedź na leczenie (ang. complete response)
<b>CRT</b>	Chemioradioterapia
<b>DoR</b>	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. duration of response)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>ESMO</b>	European Society For Medical Oncology
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>HR</b>	Iloraz ryzyka (ang. hazard ratio)
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
<b>Komparator</b>	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2019 poz. 499 z późn. zm.)
<b>Mies.</b>	Miesiąc
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NDRP</b>	Niedrobnokomórkowy rak płuca
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NR</b>	Nie osiągnięto (ang. not reached)
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
<b>ORR</b>	Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. objective response rate)
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite (ang. overall survival)
<b>PD</b>	Progresja choroby (ang. disease progression)
<b>PFS</b>	Przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival)
<b>PN</b>	Terapia cisplatyna + winorelbina
<b>PR</b>	Częściowa odpowiedź na leczenie (ang. partial response)
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>RD</b>	Różnica ryzyka (ang. risk difference)
<b>RDTL</b>	Ratunkowy dostęp do technologii lekowej
<b>RR</b>	Ryzyko względne (ang. risk ratio)
<b>RT</b>	Radioterapia
<b>SD</b>	Stabilna choroba (ang. stable disease)

**Technologia**

Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz.1373. z późn. zm.)

**URPL**

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

**WHO**

Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Podsumowanie .....</b>	<b>6</b>
<b>2. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
2.1. Problem zdrowotny.....	11
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	13
2.3. Oceniana technologia.....	13
<b>3. Efektywność kliniczna i praktyczna .....</b>	<b>15</b>
3.1. Przegląd Agencji .....	15
3.1.1. Opis metodyki przeglądu .....	15
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu .....	15
3.2. Dodatkowe informacje.....	20
<b>4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.....</b>	<b>22</b>
<b>5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....</b>	<b>23</b>
<b>6. Konkurencyjność cenowa .....</b>	<b>27</b>
<b>7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>	<b>28</b>
<b>8. Piśmiennictwo .....</b>	<b>29</b>
<b>9. Załączniki.....</b>	<b>31</b>
9.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	31
9.2. Diagram selekcji badań .....	33
9.3. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1.....	34

# 1. Podsumowanie

## Problem decyzyjny

Pismem z dnia 30.04.2020 r., Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Imfinzi (durwalumab), we wskazaniu: niedrobnokomórkowy rak płuca (ICD-10: C34), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). W załączniku dołączonym do powyższego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej: rak gruczołowy płuca z przerzutami do węzłów chłonnych śródpiersia i wnęki prawej, EGFR (-), ALK (-), PD-L1 (-), brak rearanżacji genu ROS1. Uprzednie leczenie: 3 cykle PN (cisplatyna + winorelbina) z jednoczasową radioterapią. Wyniki leczenia umożliwiające kwalifikację do podtrzymującej terapii durwalumabem.

Zgodnie ze zleceniem ZM durwalumab będzie stanowić terapię konsolidującą po zastosowaniu radiochemioterapii. Należy podkreślić, że zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej można sfinansować z budżetu państwa, jeśli jest to niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia świadczeniobiorcy we wnioskowanym wskazaniu, a zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

Lek Imfinzi (durwalumab) jest zarejestrowany w Europie 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. Jak wskazano w zleceniu MZ populacja docelowa cechuje się brakiem ekspresji PD-L1 tym samym wnioskowane wskazanie jest wskazaniem off-label. Jednakże warto zauważyć, że w Stanach Zjednoczonych wskazanie rejestracyjne leku Imfinzi w nie jest ograniczone do pacjentów z ekspresją PD-L1 i brzmi: leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium III, u których nie nastąpiła progresja choroby po jednoczesnej chemioterapii opartej na związku platyny i radioterapii.

Stosowanie leku Imfinzi w terapii NDRP było dwukrotnie przedmiotem oceny Agencji. Jedna z ocen obejmowała również pacjentów z NDRP bez ekspresji PD-L1. Powyższa ocena została przeprowadzona w 2019 roku i dotyczyła objęcia refundacją leku Imfinzi w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”. Populację docelową stanowili pacjenci z zaawansowanym klinicznie w stopniu III niedrobnokomórkowym rakiem płuca, poddani radykalnej jednoczasowej radioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny, u których nie nastąpiła progresja choroby w okresie do 6 tygodni po zakończeniu napromieniowania. Tym samym wnioskowane wskazanie nie ograniczało się do pacjentów z ekspresją PD-L1 na  $\geq 1\%$  komórek guza i jak wskazano w Analizie weryfikacyjnej Agencji w odniesieniu do pacjentów z ekspresją PD-L1  $<1\%$  wnioskowanie wskazania było niezgodne ze wskazaniem rejestracyjnym w Europie (off-label). Zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji uznali za zasadne finansowanie terapii w ocenianym wskazaniu, pod warunkiem obniżenia kosztów stosowania leku.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ na dzień 1 marca 2020 r. produkt leczniczy Imfinzi (durwalumab) nie jest refundowany w Polsce.

## Problem zdrowotny

Terminem raka płuca (ICD-10: C34) określa się raka tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) i mięszu płucnego (pęcherzyków płucnych). Niedrobnokomórkowy rak płuca to najczęściej występujący podtyp pierwotnych nowotworów płuca, diagnozowany u 80-85% chorych, charakterystyczny dla niego jest wolniejszy rozwój i ograniczona chemiowrażliwość. Najczęstszym typem histologicznym raka płuca jest rak gruczołowy, dotyczący około 45% chorych na raka płuca, występuje częściej w obwodowych częściach płuca. PD-L1  $<1\%$  oznacza ekspresję ligandów cząsteczki PD-1 na mniej niż 1% komórek guza. Wyniki badania PACIFIC, badania rejestracyjnego durwalumabu, wskazują, że poziom ekspresji PD-L1  $<1\%$  może występować u co trzeciego pacjenta z NDRP.

Populacja docelowa obejmuje pacjentów z rakiem gruczołowym płuca z przerzutami do węzłów chłonnych śródpiersia i wnęki prawej, co oznacza stopień zaawansowania III B lub III C w klasyfikacji UICC z 2016.

W Polsce rak płuca stanowi ok. 20% wszystkich nowotworów u mężczyzn i 10% u kobiet oraz jest przyczyną 30% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 17% u kobiet. Według KRN, w 2017

roku raka płuca rozpoznano u 13 798 mężczyzn i u 7 747 kobiet. Rak płuca był przyczyną zgonu u 15 499 mężczyzn i 7 825 kobiet.

Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów. Ocenia się, że odsetek 5-letnich przeżyć ogółu chorych wynosi ok. 10%. Wśród chorych z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym NDRP (stopień III) mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wynosi ok. 8 miesięcy, a mediana przeżycia całkowitego (OS) wynosi pomiędzy 17 a 28,7 miesiąca i jedynie 15-20% chorych przeżywa 5 lat. Pomimo, iż leczenie jest wdrażane z zamiarem wyleczenia chorego, u około połowy chorych pojawiają się przerzuty odległe.

### **Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek**

W opinii prof. Krzakowskiego oraz dr. Gabryś skutkami następstw niedrobnokomórkowego raka płuca są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba oraz obniżenie jakości życia.

### **Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo**

Analizę efektywności klinicznej leku Imfinzi dokonano na podstawie wyników badania rejestracyjnego durwalumabu przeprowadzonego w populacji pacjentów z NDRP stopnia III, miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym, bez progresji po co najmniej dwóch cyklach chemioterapii opartej na związkach platyny z jednoczasową radioterapią (badanie PACIFIC). Komparatorem durwalumabu w powyższym badaniu było placebo. Poziom ekspresji PD-L1 <1% komórek guza stwierdzono u 148 pacjentów włączonych do badania (21% populacji badania, 33% populacji, dla której były wyniki ekspresji PD-L1). Wyniki z najdłuższego okresu obserwacji z badania PACIFIC dla podgrupy pacjentów z nowotworem PD-L1 ujemnym przedstawiono szczegółowo w publikacji Paz-Ares 2020. Analiza danych dla podgrupy pacjentów z ekspresją PD-L1 na <1% komórek nowotworowych była analizą *post hoc*, czyli nie zaplanowaną przed rozpoczęciem badania.

#### Analiza skuteczności

Wyniki badania PACIFIC dla podgrupy pacjentów z ekspresją PD-L1 <1% wskazały na brak statystycznie istotnej różnicy między ramieniem durwalumabu a ramieniem placebo pod względem przeżycia całkowitego (OS) (HR=1,14; 95%CI: 0,71; 1,84). W ramieniu durwalumabu współczynnik 24-miesięcznego przeżycia całkowitego wyniósł 56,1%, a w ramieniu placebo 66,4%. Natomiast współczynnik 36-miesięcznego przeżycia całkowitego wyniósł w ramieniu durwalumabu 47,4%, a w ramieniu placebo 54,9%.

Również w zakresie przeżycia bez progresji choroby (PFS) w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 <1% nie wykazano statystycznie istotnej różnicy między ramieniem durwalumabu a ramieniem placebo (HR=0,73; 95%CI: 0,48; 1,11). Mediana PFS wyniosła w grupie leczonych durwalumabem 10,7 mies. a w grupie placebo 5,6 mies.

Brak statystycznie istotnych różnic między porównywanymi grupami odnotowano również w zakresie czasu do wystąpienia zgonu lub odległych przerzutów (HR=0,93, 95%CI: 0,52; 1,67) oraz częstości uzyskiwania obiektywnych odpowiedzi (ORR) (RR=1,14; 95%CI: 0,60; 2,19).

#### Analiza bezpieczeństwa

W badaniu PACIFIC w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 <1% nie wykazano istotnych statystycznie różnic między ramieniem durwalumabu a ramieniem placebo pod względem częstości występowania: zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych 3 lub 4 stopnia nasilenia oraz zapalenia płuc/zapalenia płuc po radioterapii. W publikacji Paz-Ares 2020 podano, że profil bezpieczeństwa durwalumabu w poszczególnych podgrupach wyszczególnionych ze względu na poziom ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych był zbliżony z tym obserwowanym w całej grupie.

W ChPL Imfinzi podano, że w badaniu PACIFIC najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi durwalumabu był kaszel (40,2% vs. 30,3% w grupie placebo), infekcje górnych dróg oddechowych (26,1% vs. 11,5% w grupie placebo) oraz wysypka (21,7% vs. 12,0% w grupie placebo). Z kolei najczęściej występującym działaniem niepożądanym o nasileniu stopnia 3-4 było zapalenie płuc (6,5% vs. 5,6% w grupie placebo).

#### Opinie ekspertów

Ankietowani przez Agencję eksperci zapytani o skuteczność durwalumabu odwołali się do badania PACIFIC i przywołali wyniki uzyskane w całej badanej populacji. Prof. Krzakowski w swojej opinii wskazał, że *leczenie konsolidujące durwalumabem jest dobrze tolerowane i nie pogarsza jakości życia chorych*. Natomiast dr Gabryś wskazał, iż w jego opinii immunoterapia durwalumabem u pacjentów z populacji docelowej przyniesie obiektywne korzyści.



## Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania produktu leczniczego Imfinzi w leczeniu miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego NDRP u pacjentów dorosłych bez progresji po przebytej chemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny była przedmiotem oceny Europejskiej Agencji Leków (EMA). W raporcie z oceny EMA wskazano, że korzyść z zastosowania durwalumabu pod względem PFS i OS uznaje się za klinicznie istotną, a lek stanowi wartościową opcję dla pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP. Jednakże z uwagi na niepewności zidentyfikowane u pacjentów z ekspresją PD-L1 <1% na powierzchni komórek guza nie było możliwe ustalenie stosunku korzyści do ryzyka w tej populacji pacjentów, co skutkowało wykluczeniem tej populacji z zarejestrowanego wskazania. Takie ograniczenie zdaniem EMA jest również podyktowane mechanizmem działania leku Imfinzi. Profil bezpieczeństwa określono jako akceptowalny, co uznano za ważne w populacji, w której nie ma obecnie innych metod leczenia.

Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej, prof. Krzakowski wskazał, iż korzyści z zastosowania leczenia konsolidującego durwalumabem są znaczące klinicznie, a tolerancja leczenia dobra (terapia jest dobrze tolerowana i nie pogarsza jakości życia chorych).

Prof. Kieszko w oparciu o wyniki uzyskane w całej populacji badania PACIFIC (pub. Antonia 2018) wskazał, że łącznie 30,5% pacjentów w grupie durwalumabu i 26,1% w grupie placebo miało zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia. Odpowiednio 15,4% i 9,8% pacjentów przerwało badanie z powodu zdarzeń niepożądanych. Jednak durwalumab w porównaniu do placebo o 11 miesięcy wydłuża czas wolny od progresji oraz zmniejsza ryzyko śmierci o 32%.

Dr Gabryś w swojej opinii wskazał, iż immunoterapia zawsze charakteryzowała się mniejszymi objawami niepożądanymi i lepszą jakością życia niż chemioterapia II rzutu i mogła być stosowana zdecydowanie dłużej.

## Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna

W ramach wyszukiwania rekomendacji leczenia dla populacji docelowej odnaleziono wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) 2019 r., National Comprehensive Cancer Network (NCCN) z 2020 r. oraz European Society for Medical Oncology (ESMO) z 2020 r. Dodatkowo w raporcie opisano ocenę National Institute for Health and Care Excellence (NICE) z 2019 r. leku Imfinzi w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (Technology appraisal guidance).

Wszystkie odnalezione wytyczne zalecają stosowanie uzupełniającej immunoterapii durwalumabem po równoczesnej chemioradioterapii opartej na związkach platyny u pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP, przy czym wytyczne PTOK 2019, ESMO 2020 oraz NICE 2019 precyzują, iż zastosowanie durwalumabu powinno ograniczać się do pacjentów wykazujących ekspresję PD-L1 na  $\geq 1\%$  komórek guza. Wytyczne NCCN 2020 zalecają podanie durwalumabu niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1 (zgodnie z rejestracją przez FDA). W wytycznych NCCN 2020 wskazano, że u pacjentów, którzy nie mogą otrzymać terapii uzupełniającej durwalumabem z powodu przeciwwskazań opcją terapeutyczną może być konsolidująca chemioterapia, jeśli pacjenci nie otrzymali pełnej dawki chemioterapii z jednoczasową radioterapią. W wytycznych PTOK 2019 oraz ESMO 2020 wskazano, że nie ma dowodów na stosowanie konsolidującej chemioterapii po zakończeniu radiochemioterapii.

Zdaniem zarówno Konsultanta Krajowego prof. Krzakowskiego jak i Konsultanta Wojewódzkiego prof. Kieszko obecnie chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowania miejscowego po jednoczasowej chemioradioterapii lub po sekwencyjnym stosowaniu chemioterapii i radioterapii poddawani są obserwacji.

Biorąc pod uwagę powyższe dane w ramach niniejszego raportu przyjęto, że alternatywą dla uzupełniającej terapii durwalumabem jest obserwacja (placebo).

## Konkurencyjność cenowa

Zgodnie ze zleceniem MZ koszt netto (z uwzględnieniem marży hurtowej) 3-miesięcznej terapii lekiem Imfinzi wyniesie [REDACTED]. Przewidziane jest 6 podań leku Imfinzi co 2 tygodnie obejmujących łącznie 6 fiolek leku (10 mg/ml, 50 ml). Dawkowanie durwalumabu opisane w zleceniu MZ jest zgodne z przedstawionym w ChPL Imfinzi w leczeniu miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego NDRP, tj. 10 mg/kg m.c. co 2 tygodnie.

Zgodnie z obliczeniami analityków Agencji, koszt brutto 3-miesięcznej terapii lekiem Imfinzi oszacowany na podstawie danych przedstawionych w zleceniu MZ wyniesie [REDACTED].



**Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych**

Prof. Krzakowski ankietowany przez Agencję wskazał, że przewidywana liczba *chorych na miejscowo zaawansowanego raka niedrobnokomórkowego płuca mających wskazania do zastosowania durwalumabu w ramach leczenia konsolidującego po radiochemioterapii jednoczesnej pod warunkiem uzyskania odpowiedzi lub stabilizacji wynosi w Polsce około 1000 rocznie*. Profesor Kieszko liczbę pacjentów z zaawansowanym miejscowo rakiem gruczołowym, leczonych radiochemioterapią jednoczesną, którzy mogliby kontynuować leczenie durwalumabem oszacował na ok. 150. Biorąc pod uwagę powyższe opinie przyjęto, że populacja docelowa może wynosić od 150 do 1000 pacjentów rocznie. Prof. Krzakowski oraz prof. Kieszko nie doprecyzowali czy ich oszacowania dotyczą wyłącznie pacjentów z nowotworem PD-L1 ujemnym. Warto wspomnieć, że w badaniu PACIFIC, wśród osób z oceną poziomu ekspresji PD-L1 wartość <1% odnotowywano u co trzeciego chorego.

Przy uwzględnieniu danych ze zlecenia MZ dotyczących dawkowania leku i kosztu terapii, koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL przez 3 miesiące w populacji docelowej wyniesie od ██████ zł przy założeniu, że populacja wyniesie 150 osób z rakiem gruczołowym do ██████ zł przy założeniu, że populacja wyniesie 1000 osób z NDRP.

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: dawki leku, ceny leku, czy liczby pacjentów.

## 2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 30.04.2020 r., znak PLD.4530.731.2020.AK (data wpływu do Agencji 30.04.2020), Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku

- Imfinzi (durwalumab), we wskazaniu: niedrobnokomórkowy rak płuca (ICD-10: C34), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

W załączniku dołączonym do powyższego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej: rak gruczołowy płuca z przerzutami do węzłów chłonnych śródpiersia i wnęki prawej, EGFR (-), ALK (-), PD-L1 (-), brak rearanżacji genu ROS1. Uprzednie leczenie: 3 cykle PN (cisplatyna + winorelbina) z jednoczasową radioterapią. Wyniki leczenia umożliwiające kwalifikację do podtrzymującej terapii durwalumabem.

Zgodnie ze zleceniem ZM durwalumab będzie stanowić terapię konsolidującą po zastosowaniu radiochemioterapii. Należy podkreślić, że zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej można sfinansować z budżetu państwa, jeśli jest to niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia świadczeniobiorcy we wnioskowanym wskazaniu, a zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

Lek Imfinzi (durwalumab) jest zarejestrowany w Europie 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. Jak wskazano w zleceniu MZ populacja docelowa cechuje się brakiem ekspresji PD-L1 tym samym wnioskowane wskazanie jest wskazaniem off-label. Jednakże warto zauważyć, że w Stanach Zjednoczonych wskazanie rejestracyjne leku Imfinzi nie jest ograniczone do pacjentów z ekspresją PD-L1 i brzmi: leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium III, u których nie nastąpiła progresja choroby po jednoczesnej chemioterapii opartej na związku platyny i radioterapii.

Stosowanie leku Imfinzi w terapii niedrobnokomórkowego raka płuca było dwukrotnie przedmiotem oceny Agencji. W zleceniu z 2019 r. część populacji docelowej stanowili pacjenci z NDRP PD-L1 ujemnym, czyli zgodnej z obecnym wskazaniem. Wcześniejsze zlecenia Ministra Zdrowia dotyczyły oceny zasadności refundacji durwalumabu:

- w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34) (zlecenie 182/2019 w BIP Agencji). Wskazanie, którego dotyczyło zlecenie obejmowało pacjentów z zaawansowanym klinicznie w stopniu III niedrobnokomórkowym rakiem płuca, poddanych radykalnej jednoczasowej radioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny, u których nie nastąpiła progresja choroby w okresie do 6 tygodni po zakończeniu napromieniowania. Tym samym wnioskowane wskazanie nie ograniczało się do pacjentów z ekspresją PD-L1 na  $\geq 1\%$  komórek guza i jak wskazano w Analizie weryfikacyjnej Agencji w odniesieniu do pacjentów z ekspresją PD-L1  $<1\%$  wnioskowanie wskazania było niezgodne ze wskazaniem rejestracyjnym w Europie (off-label). Zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji uznali za zasadne finansowanie terapii w ocenianym wskazaniu (Stanowisko Rady Przejrzystości nr 96/2019, Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 94/2019), pod warunkiem obniżenia kosztów stosowania leku;
- w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) w leczeniu niedrobnokomórkowego, nieoperacyjnego raka płuca PD-L1 pozytywnego (ICD-10 C34) (zlecenie 26/2020 w BIP Agencji). Zlecenie dotyczyło pacjentów poddanych radioterapii IMRT 66Gy/33 fr. w skojarzeniu z jednoczasową chemioterapią 2 kursy DDP + NVB (cisplatyna+winorelbina), po których nastąpiła częściowa regresja zmian. Zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji uznali za zasadne finansowanie terapii w ocenianym wskazaniu (Opinia Rady Przejrzystości nr 41/2020, Opinia AOTMiT nr 105/2019). Rada Przejrzystości wydała pozytywną opinię pod warunkiem, że czas jaki minął od zakończenia radioterapii do rozpoczęcia leczenia durwalumabem nie przekroczył 42 dni (6 tygodni) oraz że nie nastąpiła progresja choroby po przeprowadzonej chemioradioterapii, a także że aktualny stan funkcjonalny pacjenta jest dobry (0-1 w skali WHO).

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ na dzień 1 marca 2020 r. produkt leczniczy Imfinzi (durwalumab) nie jest refundowany w Polsce.

## 2.1. 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 [AWA Imfinzi OT.4331.46.2019 za: Szczeklik 2018].

Bardziej szczegółowy podział raka płuca obejmuje następujące podtypy:

- rak gruczolowy (45% — wzrost częstości w ostatnim okresie; występuje częściej w obwodowych częściach płuca);
- rak płaskonabłonkowy (30%);
- rak drobnokomórkowy (15%);
- rak wielkokomórkowy (10%) [PTOK 2019].

Szlak cząsteczki programowanej śmierci-1 (PD-1, ang. programmed death) i ligandu dla niej, czyli PD-L1 to hamujący szlak sygnałowy, zapobiegający aktywacji cytotoksycznych limfocytów efektorowych i powodujący ich supresję i brak aktywności. Jest to adaptacyjna odpowiedź immunologiczna, która pomaga nowotworowi uniknąć wykrycia i eliminacji przez układ immunologiczny. Ligandy cząsteczki PD-1: PD-L1, PD-L2 ulegają nadekspresji między innymi na komórkach guza złośliwego, także w raku płuca [Domagała – Kulawik 2018, ChPL Imfinzi]. PD-L1<1% oznacza ekspresję na mniej niż 1% komórek guza.

### Klasyfikacja

Według PTOK 2019 miejscowo zaawansowany rak płuca określany jest stopniem III w oparciu o klasyfikację TNM. Poniżej w tabelach przedstawiono aktualną skalę TNM oraz opis stopnia III raka płuca.

**Tabela 1. Klasyfikacja TNM (rewizja 8. z 2017 r.) w niedrobnokomórkowym raku płuca [ Medycyna Praktyczna 2020]**

Guz pierwotny (T)	
Tx	guz rozpoznawany na podstawie stwierdzenia komórek nowotworowych w popłuczynach oskrzelowych, ale niewidoczny radiologicznie lub bronchoskopowo
T0	nie ma cech guza pierwotnego
Tis	rak przedinwazyjny ( <i>in situ</i> )
T1	guz o największym wymiarze $\leq 3$ cm, otoczony mięszem płucnym lub opłucną trzewną, w badaniu bronchoskopowym nie nacieka oskrzela głównego <sup>a</sup>
T1(mi)	gruczolakorak minimalnie inwazyjny <sup>b</sup>
T1a	guz o największym wymiarze $\leq 1$ cm <sup>a</sup>
T1b	guz o największym wymiarze $> 1$ cm, ale $\leq 2$ cm <sup>a</sup>
T1c	guz o największym wymiarze $> 2$ cm, ale $\leq 3$ cm <sup>a</sup>
T2	guz o największym wymiarze $> 3$ cm, ale $\leq 5$ cm lub o $\geq 1$ z następujących cech: – naciekający główne oskrzele, ale nie dochodzący do rozwidlenia tchawicy – naciekający opłucną trzewną – guz powodujący niedodmę lub obturacyjne zapalenie płuca sięgające okolicy wnęki, obejmujące część płuca lub całe płuco
T2a	guz o największym wymiarze $> 3$ cm, ale $\leq 4$ cm
T2b	guz o największym wymiarze $> 4$ cm, ale $\leq 5$ cm

T3	guz o największym wymiarze >5 cm, ale ≤7 cm lub o ≥1 z następujących cech: – bezpośrednio naciekający opłucną ścienną, ścianę klatki piersiowej (w tym guz szczytu płuca), nerw przeponowy lub osierdzie – guz z odrębnymi ogniskami raka w obrębie tego samego płata płuca
T4	guz o największym wymiarze >7 cm lub o ≥1 z następujących cech: – naciekający przeponę, śródpiersie, serce, duże naczynia, tchawicę, nerw krtaniowy wsteczny, przełyk, rozwidlenie tchawicy lub trzon kręgu – guz z odrębnymi ogniskami raka w obrębie innego płata tego samego płuca
<b>Przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych (N)</b>	
Nx	nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
N0	nie stwierdza się przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych
N1	przerzuty w węzłach przyoskrzelowych lub wnękowych po stronie guza lub ich bezpośrednie naciekanie
N2	przerzuty w węzłach śródpiersiowych po stronie guza i/lub w węzłach pod ostrogą główną
N3	przerzuty w przeciwległych węzłach wnękowych lub śródpiersiowych przerzuty w węzłach nadobojczykowych
<b>Przerzuty odległe (M)</b>	
Mx	nie można ocenić obecności przerzutów odległych
M0	nie stwierdza się przerzutów odległych
M1a	odrębne ognisko lub ogniska raka w drugim płucu – ogniska raka w opłucnej lub w osierdziu lub wysięk nowotworowy w jamie opłucnej lub jamie osierdzia <sup>c</sup>
M1b	pojedyncze przerzuty odległe (poza klatką piersiową) <sup>d</sup>
M1c	mnogie przerzuty odległe (poza klatką piersiową) w jednym lub wielu narządach

<sup>a</sup> Rzadkie, powierzchownie rozprzestrzeniające się guzy o dowolnym wymiarze z naciekiem ograniczonym do ściany oskrzela (również oskrzela głównego) są także klasyfikowane jako T1a.

<sup>b</sup> Pojedynczy gruczolakorak ≤3 cm, głównie tapetujący przegrody międzypęcherzykowe, z naciekiem ≤5 mm w jednym z ognisk.

<sup>c</sup> Zazwyczaj płyn w jamie opłucnej lub jamie osierdzia w przebiegu raka płuca ma charakter nowotworowy. U niewielkiej części chorych badania mikroskopowe płynu z jamy opłucnej lub jamy osierdzia nie wykazują obecności komórek nowotworu, płyn nie zawiera krwi i nie ma charakteru wysięku. Jeśli nie ma przesłanek klinicznych do wiązania wysięku z nowotworem, obecności płynu w jamie opłucnej lub jamie osierdzia, nie należy brać pod uwagę w klasyfikacji zaawansowania nowotworu.

<sup>d</sup> Dotyczy także pojedynczego, odległego (nieregionalnego) węzła chłonnego.

**Tabela 2. III stopień zaawansowania raka płuca (UICC, 2016) [PTOK 2019]**

Stopień zaawansowania	Cecha T	Cecha N	Cecha M
IIIA	T1a, T1b, T1c, T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0, N1	M0
IIIB	T3, T4	N2	M0
	T1a, T1b, T1c,	N3	M0
	T2a, T2b	N3	M0
IIIC	T3, T4	N3	M0

Zlecenie dotyczy populacji z rakiem gruczolakowatym płuca z przerzutami do węzłów chłonnych śródpiersia i wnęki prawej – T nieznane, N3 (przerzuty w przeciwległych węzłach wnękowych lub śródpiersiowych), M0 (brak przerzutów odległych), co oznacza stopień zaawansowania III B lub III C.

## Epidemiologia

Rak płuca stanowi ok. 95% wszystkich pierwotnych nowotworów płuca i jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. Średnia wieku zachorowania wynosi ok. 60 lat [AWA Imfinzi OT.4331.46.2019 za: Szczeklik 2018]. Niedrobnokomórkowe raki płuca występują u około 80-85% chorych na raka płuca [Szczeklik 2018]. PTOK podaje, że rak gruczolakowaty to najczęściej występujący typ histologiczny raka płuca, rozpoznaje się go u 45% chorych na raka płuca [PTOK 2019]. Wyniki badania PACIFIC, badania rejestracyjnego durwalumabu, wskazują, że poziom ekspresji PD-L1 <1% może występować u co trzeciego pacjenta z NDRP [Paz-Ares 2020].

W Polsce rak płuca stanowi ok. 20% wszystkich nowotworów u mężczyzn i 10% u kobiet oraz jest przyczyną 30% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 17% u kobiet. [AWA Imfinzi OT.4331.46.2019 za: PTOK 2019, KRN 2018]

**Tabela 3. Dane epidemiologiczne KRN za 2017 r. obejmujące pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C34 [KRN 2020]**

Płeć	Zachorowania			Zgony		
	liczba bezwzględna	współczynnik rzeczywisty per 100 000	współczynnik standaryzowany (standaryzacja – populacja świata) per 100 000	liczba bezwzględna	współczynnik rzeczywisty per 100 000	współczynnik standaryzowany (standaryzacja – populacja świata) per 100 000
mężczyźni	13 798	74,2	41,1	15 499	83,4	45,27
kobiety	7 747	39,1	18,56	7 825	39,5	17,81

### Rokowanie

Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów. Ocenia się, że odsetek 5-letnich przeżyć ogółu chorych wynosi ok. 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 ok. 20% chorych kwalifikuje się do operacji [AWA Imfinzi OT.4331.46.2019 za: Szczeklik 2018].

Wśród chorych z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym NDRP (stopień III) mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) wynosi ok. 8 miesięcy, a mediana przeżycia całkowitego (OS) wynosi pomiędzy 17 a 28,7 miesiąca i jedynie 15-20% chorych przeżywa 5 lat. Pomimo, iż leczenie jest wdrażane z zamiarem wyleczenia chorego, u około połowy chorych pojawiają się przerzuty odległe [Chiramel 2018, Boticella 2019].

## 2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

W poniższej tabeli przedstawiono informacje z opinii ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję. Przedstawione w niniejszym opracowaniu opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

**Tabela 4. Skutki następstw ocenianej choroby lub stanu zdrowia według ekspertów klinicznych**

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr hab. Robert Kieszko Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc	Dr Jacek Gabryś Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc
Przedwczesny zgon	X	-	X
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	X	-	X
Niezdolność do pracy	X	-	X
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	X	-	X
Obniżenie jakości życia	X	X	X

Prof. Krzakowski wskazał, że *wszystkie – wymienione wyżej – sytuacje kliniczne mogą być następstwem zaawansowanego nowotworu*. Także dr Gabryś wskazał, że *wszystkie wymienione wyżej skutki są następstwem progresji choroby nowotworowej*.

## 2.3. Oceniana technologia

**Tabela 5. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Imfinzi]**

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Imfinzi (durwalumab), 50 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 10 ml
Wnioskowane wskazanie	niedrobnokomórkowy rak płuca PD-L1-ujemny (ICD-10: C34) – rak gruczołowy

<b>Wskazania zarejestrowane</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>Wnioskowane dawkowanie</b>	Pacjenci z miejscowo zaawansowanym NDRP powinni być kwalifikowani do leczenia na podstawie ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych potwierdzonej testem walidowanym. Zalecane dawkowanie wynosi 10 mg / kg m. c. podawane w infuzji dożylniej przez 60 min. co 2 tygodnie, do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub maksymalnie przez 12 miesięcy.
<b>Droga podania</b>	Dożylnie
<b>Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia</b>	3 miesiące

\*pozytywna opinia EMA wydana 27 lipca 2018 r.

### Komentarz analityków Agencji:

Wnioskowane wskazanie dotyczy niedrobnokomórkowego raka płuca (raka gruczołowego) bez ekspresji PD-L1, natomiast wskazanie rejestracyjne leku Imfinzi na terenie Unii Europejskiej obejmuje leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca u pacjentów, u których stwierdza się ekspresję PD-L1 na co najmniej 1% komórek guza.

Jednakże warto wskazać, że rejestracja produktu leczniczego Imfinzi na terenie Stanów Zjednoczonych obejmuje leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym NDRP w stadium III zaawansowania, u których nie nastąpiła progresja choroby po chemioradioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny. Tym samym w Stanach Zjednoczonych wskazanie rejestracyjne leku Imfinzi nie nakazuje konieczności potwierdzenia ekspresji PD-L1. Rejestracja Imfinzi przez FDA w powyższym wskazaniu miała miejsce 16 lutego 2018 r. [ChPL FDA Imfinzi]



### 3. Efektywność kliniczna i praktyczna

#### 3.1. Przegląd Agencji

##### 3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania terapii durwalumabem we wnioskowanym wskazaniu, przeszukano medyczne bazy danych: Medline, Embase i Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 14.05.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

**Tabela 6. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	pacjenci z rakiem gruczołowym płuca PD-L1 ujemnym; w przypadku nieodnalezienia dowodów ściśle odpowiadających zdefiniowanej populacji do analizy będą kwalifikowane badania dotyczące szerszej populacji tj. populacji z niedrobnokomórkowym rakiem płuca PD-L1 ujemnym	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	Durwalumab stosowany w dawce 10 mg/kg mc. w infuzji dożylniej co 2 tygodnie; terapia stosowana jako leczenie uzupełniające po jednoczasowej chemioradioterapii	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	Obserwacja (placebo)	-
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów	niezgodne ze wskazanymi w kryteriach włączenia, np. dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; randomizowane, kontrolowane badania kliniczne; badania nierandomizowane; badania jednoramienne; badania obserwacyjne; serie przypadków i opisy przypadków (w przypadku odnalezienia wielu dowodów do analizy będą kwalifikowane badania o najwyższej jakości)	brak
Inne	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje w pełnym tekście,</li> <li>publikacje w języku angielskim lub polskim.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje w postaci abstraktu,</li> <li>publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia.</li> </ul>

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań dotyczących stosowania durwalumabu w nieresekcyjnym raku gruczołowym płuca PD-L1 ujemnym w III stadium zaawansowania po jednoczasowej chemioradioterapii. Odnaleziono natomiast wyniki badania rejestracyjnego durwalumabu w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (badanie PACIFIC). Wyniki z najdłuższego okresu obserwacji z badania PACIFIC dla podgrupy pacjentów z nowotworem PD-L1 ujemnym przedstawiono szczegółowo w publikacji Paz-Ares 2020.

##### 3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono i włączono do opracowania badanie PACIFIC. Charakterystykę badania oraz charakterystykę podgrupy pacjentów z ekspresją PD-L1 na <1% komórek nowotworowych przedstawiono w tabelach poniżej.



Tabela 7. Charakterystyka badania rejestracyjnego durwalumabu w NDRP

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
PACIFIC (NCT02125461)  (publikacje: Antonia 2017, Antonia 2018, Hui 2019, Gray 2020, Paz-Ares 2020)  Finansowanie: AstraZeneca	Wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie III fazy z randomizacją w stosunku 2:1 ze stratyfikacją, wg wieku, płci oraz palenia tytoniu.  <u>Interwencja:</u> durwalumab 10 mg/kg mc co 2 tygodnie stosowany przez 12 miesiący lub do wystąpienia potwierdzonej progresji choroby, rozpoczęcia alternatywnej terapii przeciwnowotworowej, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody na udział w badaniu.  <u>Komparator:</u> placebo (stosowane jak wyżej)  <u>Okres obserwacji:</u> mediana 33,3 miesiąca dla analizy OS, mediana 14,5 mies. dla analizy PFS, czasu do wystąpienia zgonu lub odległych przerzutów  <u>Typ analizy:</u> ITT	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• histologicznie lub cytologicznie potwierdzony niedrobnokomórkowy rak płuca stopnia III, miejscowo zaawansowany, nieoperacyjny;</li> <li>• przyjęcie co najmniej dwóch cykli chemioterapii opartej na związkach platyny jednocześnie z radioterapią;</li> <li>• brak progresji po wcześniejszym leczeniu;</li> <li>• ukończony 18 r.ż;</li> <li>• stan sprawności w skali WHO 0 lub 1;</li> <li>• oczekiwana długość życia wynosząca co najmniej 12 tygodni;</li> <li>• ukończenie ostatniej dawki promieniowana od 1 do 42 dni przed randomizacją.</li> </ul> <u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wcześniejsze stosowanie przeciwciał przeciwko PD-L1 lub PD-1;</li> <li>• otrzymanie immunoterapii lub badanego leku w ciągu 4 tygodni przed podaniem pierwszej dawki (lub w ciągu 6 tygodni w przypadku przeciwciał monoklonalnych).</li> </ul> <u>Liczebność populacji</u> (zrandomizowano 713 osób, terapię otrzymało 709 osób) Grupa durwalumabu N=473 Grupa placebo, N=236	<u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) zgodne z definicją RECIST v 1.1* ocenione przez zaślepioną, niezależną, centralną komisję (BIRC),</li> <li>• przeżycie całkowite (OS);</li> </ul> <u>Drugorzędowe punkty końcowe (ocenione przez BIRC; wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR),</li> <li>• czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR),</li> <li>• czas do wystąpienia zgonu lub odległych przerzutów,</li> <li>• przeżycia całkowite w ciągu 24 miesięcy od randomizacji,</li> <li>• bezpieczeństwo.</li> </ul> Opcjonalnie, próbki nowotworu pobrane przed rozpoczęciem jednoczasowej chemioradioterapii badano retrospektywnie w centralnym laboratorium pod kątem ekspresji PD-L1. Analizę eksploracyjną dla punktu odcięcia PD-L1>25% komórek guza zaplanowano przed rozpoczęciem badania, a analizę dla PD-L1>1% komórek guza zaplanowano po rozpoczęciu badania (post-hoc).

\*kryteria RECIST przedstawiono w załączniku 9.3

Skróty: PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival), OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival), ORR – odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. objective response rate), DoR – czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. duration of response), BIRC – zaślepiona, niezależna, centralna ocena (ang. blinded, independent, central review), analiza ITT – analiza zgodną z randomizacją (ang. intention-to-treat analysis)

Tabela 8. Charakterystyka podgrupy pacjentów z PD-L1 &lt;1% z badania PACIFIC

Parametr	Durwalumab, N=90 n (%)	Placebo, N=58 n (%)
Wiek, lata (mediana)	64 (zakres: 42-84)	62 (zakres: 34-89)
Histologia:		
plaskonabłonkowy	53 (58,9)	28 (48,3)
nieplaskonabłonkowy	37 (41,1)	30 (51,7)
Stadium choroby		
IIIA	44 (48,9)	30 (51,7)
IIIB	43 (47,8)	24 (41,4)
Inne	3 (3,3)	4 (6,9)
Status EGFR		
pozytywny	7 (7,8)	3 (5,2)
negatywny	73 (81,1)	48 (82,8)
nieznany	10 (11,1)	7 (12,1)

Odnalone badanie charakteryzowało się następującymi ograniczeniami:

- w badaniu PACIFIC ocena ekspresji PD-L1 na komórkach guza nie była obligatoryjna i dane na temat tego parametru dotyczą 451 chorych (63% populacji włączonej do badania PACIFIC),
- w badaniu nie przeprowadzono stratyfikacji ze względu na poziom ekspresji PD-L1 na komórkach guza, co mogło skutkować nierównomiernym rozłożeniem pacjentów pod względem tej cechy między grupami,
- analiza danych dla podgrupy pacjentów z ekspresją PD-L1 na <1% komórek nowotworowych była analizą *post-hoc*, czyli nie zaplanowaną przed rozpoczęciem badania,
- liczba osób w grupie z ekspresją PD-L1 na <1% komórek nowotworowych była niezbyt liczna i wynosiła 148 osób (90 pacjentów w grupie leczonych durwalumabem i 58 w grupie placebo)
- w podgrupie pacjentów z PD-L1 <1% w ramieniu durwalumabu w porównaniu z ramieniem placebo było więcej osób  $\geq 65$  r.ż. (48% vs 36%), więcej mężczyzn (79% vs 69%), więcej osób z rakiem płaskonabłonkowym (57% vs 48%) oraz więcej osób z stadium choroby IIIB (48% vs 41%), co mogło wpłynąć na wyniki w tej podgrupie.

### **Analiza skuteczności**

Poniżej przedstawiono wyniki badania PACIFIC będące wynikiem analizy eksploracyjnej w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 na powierzchni <1% komórek nowotworowych.

- **Przeżycie całkowite**

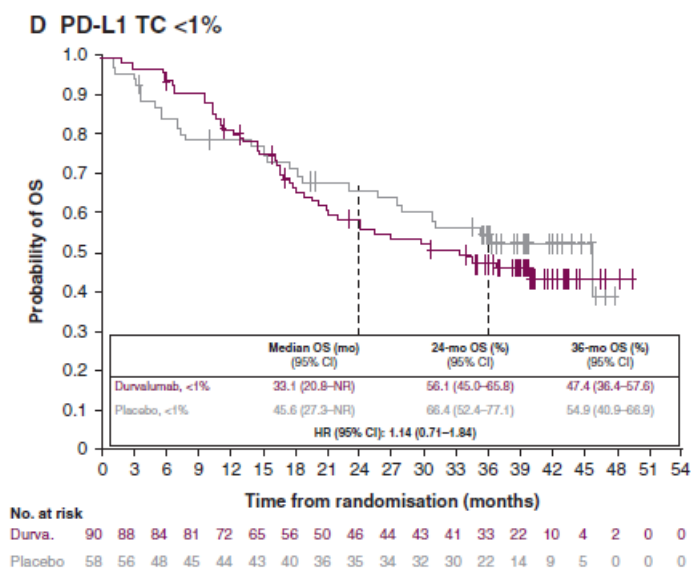
W publikacji Paz-Ares 2020 przedstawiono wyniki analizy przeżycia, które wskazały na brak statystycznie istotnej różnicy między ramieniem durwalumabu a ramieniem placebo pod względem wpływu na wydłużenie przeżycia pacjentów z ekspresją PD-L1 <1%. W ramieniu durwalumabu współczynnik 24-miesięcznego przeżycia całkowitego wyniósł 56,1% (95%CI: 45,0; 65,8), a w ramieniu placebo 66,4% (95%CI: 52,4; 77,1). Natomiast współczynnik 36-miesięcznego przeżycia wyniósł w ramieniu durwalumabu 47,4% (95%CI: 36,4; 57,6), a w ramieniu placebo 54,9% (95%CI: 40,9; 66,9). Szczegóły przedstawiono w tabeli i na rycinie poniżej.

Na długość życia pacjentów mogły wpływać również terapie stosowane po przerwaniu przyjmowania interwencji w badaniu PACIFIC. W grupie durwalumabu 50 (55,6%) pacjentów stosowało jakąkolwiek terapię przeciwnowotworową po zakończeniu przyjmowania durwalumabu, natomiast w grupie placebo 34 (58,6%). W grupie durwalumabu 10 (11,1%) osób stosowało immunoterapię, 36 (40,0%) chemioterapię cytotoksyczną, a 10 (11,1%) osób inną terapię (niektórzy pacjenci stosowali więcej niż jedną terapię). Natomiast w grupie placebo 20 (34,5%) osób stosowało immunoterapię, 21 (36,2%) chemioterapię cytotoksyczną, a 8 (13,8%) inną terapię.

**Tabela 9. Wyniki analizy przeżycia całkowitego dla podgrupy pacjentów z ekspresją PD-L1 na <1% komórek nowotworowych (badanie PACIFIC)**

Punkt końcowy	Durwalumab (N=90)	Placebo (N=58)	HR (95% CI)
	Mediana (mies.)	Mediana (mies.)	
OS	33,1 (95%CI: 20,8; NR)	45,6 (95%CI: 27,3; NR)	1,14 (0,71; 1,84)

Skróty: HR – iloraz ryzyka (ang. hazard ratio), mies. – miesiąc, OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival), NR – nie osiągnięto (ang. not reached)



**Rysunek 1. Krzywa Kaplan Meiera dla przeżycia całkowitego w podgrupie z ekspresją PD-L1 na <1% komórek nowotworowych na podstawie danych z badania PACIFIC (Źródło: Paz-Ares 2020)**

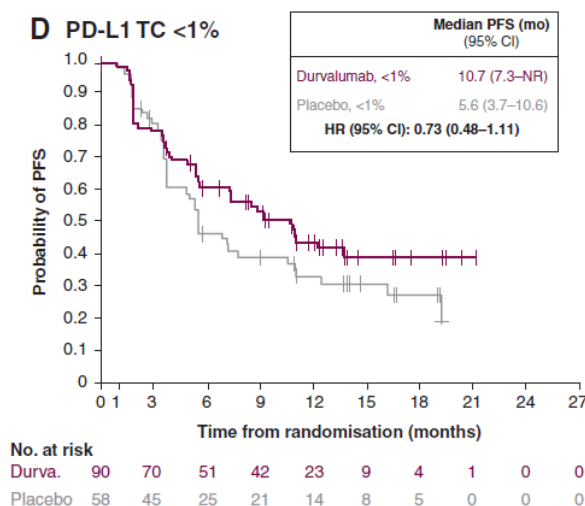
- Przeżycie wolne od progresji choroby

Wyniki dotyczące przeżycia bez progresji choroby wskazały na brak statystycznie istotnej różnicy między ramieniem durwaumabu a ramieniem placebo pod względem wpływu na wydłużenie czasu do wystąpienie progresji choroby lub zgonu u pacjentów z ekspresją PD-L1 <1%. Szczegóły przedstawiono w tabeli i na rycinie poniżej.

**Tabela 10. Wyniki analizy przeżycia wolnego od progresji choroby dla podgrupy pacjentów z ekspresją PD-L1 na <1% komórek nowotworowych (badanie PACIFIC)**

Punkt końcowy	Durwalumab (N=90)	Placebo (N=58)	HR (95% CI)
	Mediana (mies.)	Mediana (mies.)	
PFS	10,7 (95%CI: 7,3; NR)	5,6 (95%CI: 3,7; 10,6)	0,73 (0,48; 1,11)

Skróty: HR – iloraz ryzyka (ang. hazard ratio), mies. – miesiąc, PFS – przeżycie bez progresji choroby (ang. progression-free survival), NR – nie osiągnięto (ang. not reached)



**Rysunek 2. Krzywa Kaplan Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w podgrupie z ekspresją PD-L1 na <1% komórek nowotworowych na podstawie danych z badania PACIFIC (Źródło: Paz-Ares 2020)**

- Czas do wystąpienia zgonu lub odległych przerzutów

Wyniki dla podgrupy pacjentów z ekspresją PD-L1 <1% komórek nowotworowych dotyczące czasu do wystąpienia zgonu lub odległych przerzutów wskazały na brak statystycznie istotnej różnicy między ramieniem durwalumabu a ramieniem placebo. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 11. Wyniki analizy czasu do wystąpienia zgonu lub odległych przerzutów dla podgrupy pacjentów z ekspresją PD-L1 na <1% komórek nowotworowych (badanie PACIFIC)**

Punkt końcowy	Durwalumab (N=90)	Placebo (N=58)	HR (95% CI)
	Mediana (mies.)	Mediana (mies.)	
Czas do wystąpienia zgonu lub odległych przerzutów	14,6 (95%CI: 12,3; NR)	NR (95%CI: 10,6; NR)	0,93 (0,52; 1,67)

Skróty: HR – iloraz ryzyka (ang. hazard ratio), mies. – miesiąc, NR – nie osiągnięto (ang. not reached)

- Odpowiedź na leczenie

Wyniki dla podgrupy pacjentów z ekspresją PD-L1 <1% komórek nowotworowych nie wykazały istotnej statystycznie różnicy między grupą leczonych durwalumabem a grupą placebo pod względem odsetka obiektywnych odpowiedzi. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie w grupie placebo wyniosła 8,1 miesiąca (95%CI: 0,9; NR) a w grupie durwalumabu nie została osiągnięta (95%CI: 10,3; NR).

**Tabela 12. Wyniki analizy współczynnika obiektywnych odpowiedzi dla podgrupy pacjentów z ekspresją PD-L1 na <1% komórek nowotworowych (badanie PACIFIC)**

Punkt końcowy	Durwalumab (N=81)	Placebo (N=51)	RR (95%CI) p-value <sup>^</sup>	RD (95%CI)* p-value <sup>^</sup>
	n (%)	n (%)		
ORR (CR + PR)	20 (24,7)	11 (21,6)	1,14 (0,60; 2,19), p=0,68	3,12 (-11,56; 17,81) p=0,68

Skróty: ORR – odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. objective response rate), CR – całkowita odpowiedź na leczenie (ang. complete response), PR – częściowa odpowiedź na leczenie (ang. partial response), NR – nie osiągnięto (ang. not reached), RR – ryzyko względne (ang. risk ratio), RD – różnica ryzyka (ang. risk difference)

\*wynik w punktach procentowych

<sup>^</sup>oszacowania analityków Agencji

### **Analiza bezpieczeństwa**

W publikacji Paz-Ares 2020 podano, że profil bezpieczeństwa durwalumabu w poszczególnych podgrupach wyszczególnionych ze względu na poziom ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych był zbliżony z tym obserwowanym w całej grupie. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia występowały częściej w grupie durwalumabu z wyjątkiem podgrupy z ekspresją PD-L1 <1%, w której wystąpiły częściej w grupie placebo. Zapalenia płuc/zapalenie płuc po radioterapii dowolnego stopnia występowały częściej w grupie durwalumabu w każdej z podgrup wyszczególnionych ze względu na poziom ekspresji PD-L1.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 na <1% komórek nowotworowych. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupą durwalumabu a grupą placebo w częstości występowania poniższych zdarzeń niepożądanych.

**Tabela 13. Zdarzenia niepożądane opisane w publikacji Paz-Ares 2020 dla podgrupy pacjentów z ekspresją PD-L1 na <1% komórek nowotworowych**

Zdarzenie niepożądane	Durwalumab (N=91) n (%)	Placebo (N=57) n (%)	RR (95%CI) p-value <sup>^</sup>	RD (95%CI)* p-value <sup>^</sup>
Zdarzenia niepożądane ogółem	88 (96,7)	54 (94,7)	1,02 (0,95; 1,10) p=0,58	1,97 (-4,89; 8,83) p=0,57
Zdarzenia niepożądane stopnia 3/4	28 (30,8)	14 (24,6)	1,25 (0,72; 2,17) p=0,42	6,21 (-8,45; 20,86) p=0,41
Zdarzenia, które zakończyły się zgonem	3 (3,3)	4 (7,0)	0,47 (0,11; 2,02) p=0,31	-3,72 (-11,30; 3,86) p=0,34
Zdarzenie prowadzące do przerwania leczenia	10 (11,0)	10 (17,5)	0,63 (0,28; 1,41) p=0,26	-6,55 (-18,34; 5,23) p=0,28
Ciężkie zdarzenia niepożądane	20 (22,0)	11 (19,3)	1,14 (0,59; 2,20) p=0,70	2,68 (-10,64; 16,00) p=0,69
Zapalenie płuc lub zapalenie płuc po radioterapii	28 (30,8)	14 (24,6)	1,25 (0,72; 2,17) p=0,42	6,21 (-8,45; 20,86) p=0,41

Zdarzenie niepożądane	Durwalumab (N=91) n (%)	Placebo (N=57) n (%)	RR (95%CI) p-value <sup>^</sup>	RD (95%CI)* p-value <sup>^</sup>
Stopnia 3	2 (2,2)	2 (3,5)	0,63 (0,09; 4,32) p=0,64	-1,31 (-6,96; 4,34) p=0,65
Stopnia 5	1 (1,1)	1 (1,8)	0,63 (0,04; 9,82) p=0,74	-0,66 (-4,68; 3,37) p=0,75

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidential interval), RR – ryzyko względne (ang. risk ratio), RD – różnica ryzyka (ang. risk difference)  
\*wynik w punktach procentowych

## 3.2. Dodatkowe informacje

### Efektywność stosowania durwalumabu według ekspertów klinicznych

Ankietowani przez Agencję eksperci w swoich opiniach dotyczących skuteczności durwalumabu przytoczyli wyniki badania rejestracyjnego PACIFIC. Jednakże przedstawione przez ekspertów dane dotyczą wyników uzyskanych w całej badanej grupie, natomiast w rozdziale 3.1.2 niniejszego opracowania przedstawiono wyniki uzyskane wyłącznie w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 <1% komórek nowotworowych, z badania PACIFIC. Informacje z opinii ekspertów przedstawiono poniżej.

Prof. Krzakowski powołując się na publikację Antonia 2018 (badanie PACIFIC) wskazał, że *skuteczność durwalumabu stosowanego konsolidująco po radiochemioterapii jednoczesnej chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium miejscowego zaawansowania jest znaczna – w porównaniu do wyłącznej obserwacji możliwe jest wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby o 11 miesięcy (mediany odpowiednio – 17 i 6 miesięcy) oraz zmniejszeniem ryzyka zgonu o 32%. Leczenie konsolidujące durwalumabem jest dobrze tolerowane i nie pogarsza jakości życia chorych.* Prof. Krzakowski w swojej opinii podkreśla, że *wskazane powyżej informacje dotyczą stosowania durwalumabu po radiochemioterapii jednoczesnej. Wartość durwalumabu po sekwencyjnym stosowaniu chemioterapii i radioterapii nie została określona.*

Prof. Kieszko w oparciu o publikacje Antonia 2017 oraz Antonia 2018 (badanie PACIFIC) wskazał, że *durwalumab w porównaniu do placebo w analizowanym wskazaniu o 11 miesięcy wydłuża czas wolny od progresji oraz zmniejsza ryzyko śmierci o 32%. Ponadto wskazał, że na ASCO 2019 ogłoszono dane dotyczące 3-letnich przeżyć (OS): 57% pacjentów pozostaje przy życiu po trzech latach w porównaniu z 43,5% w grupie kontrolnej.* Ponadto prof. Kieszko zaznaczył, że objawy uboczne mają charakter autoagresji.

Dr Gabryś wskazał, że *badanie III fazy PACIFIC dowiodło, że immunoterapia durwalumabem wydłuża czas do progresji i czas przeżycia całkowitego. U 37% chorych w tym badaniu PD-L1 nie był określony.* Ponadto dr Gabryś wskazał, iż w jego opinii immunoterapia durwalumabem u pacjentów z populacji docelowej przyniesie obiektywne korzyści.

### Informacje na podstawie ChPL Imfinzi

W ChPL Imfinzi podano, że bezpieczeństwo durwalumabu było oceniane w badaniu klinicznym PACIFIC (n=475) u pacjentów z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym NDRP, którzy ukończyli leczenie z zastosowaniem co najmniej 2 cykli chemioterapii podawanej jednocześnie z radioterapią w czasie od 1 do 42 dni przed rozpoczęciem badania klinicznego. W tej populacji pacjentów najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były kaszel, infekcje górnych dróg oddechowych oraz wysypka (odpowiednio 40,2%, 26,1% oraz 21,7% w grupie durwalumabu). Z kolei najczęściej występującym działaniem niepożądanym o nasileniu stopnia 3-4 było zapalenie płuc (6,5% w grupie durwalumabu).

Do działań niepożądanych występujących bardzo często ( $\geq 1/10$ ) u pacjentów z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym NDRP uczestniczących w badaniu PACIFIC należą:

- zakażenia górnych dróg oddechowych;
- zapalenie płuc;
- niedoczynność tarczycy;
- kaszel/kaszel mokry;
- biegunka;
- ból brzucha;
- wysypka;

- świąd;
- gorączka.

Ponadto w ChPL Imfinzi w sekcji specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania wskazano, że pacjenci leczeni produktem leczniczym Imfinzi narażeni są na:

- zapalenie płuc o podłożu immunologicznym;
- zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym;
- zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym;
- endokrynopatie o podłożu immunologicznym:
  - niedoczynność tarczycy i nadczynność tarczycy;
  - niewydolność kory nadnerczy;
  - cukrzycę typu 1;
  - zapalenie przysadki/niedoczynność przysadki;
- zapalenie nerek o podłożu immunologicznym;
- wysypkę o podłożu immunologicznym;
- inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym tj. miastenia, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie mięśni, zapalenie wielomięśniowe.;
- reakcje związane z infuzją.

ChPL Imfinzi podnosi dodatkowo kwestię pacjentów wykluczonych z badania PACIFIC:

- z udziału w badaniu klinicznym PACIFIC wykluczono pacjentów z: wyjściowym stanem sprawności wg ECOG $\geq$ 2; aktywną lub udokumentowaną wcześniejszą chorobą autoimmunologiczną w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem badania klinicznego; niedoborem odporności w wywiadzie; ciężkimi działaniami niepożądanymi o podłożu immunologicznym w wywiadzie; stanami medycznymi, które wymagały podania leków immunosupresyjnych o działaniu ogólnoustrojowym, z wyjątkiem fizjologicznej dawki kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym ( $\leq$  10mg/dobę prednizonu lub jego odpowiednika); czynną gruźlicą lub zapaleniem wątroby typu B lub C lub zakażeniem wirusem HIV oraz pacjentów, którzy przyjęli żywe, atenuowane szczepionki w okresie 30 dni przed lub po rozpoczęciu podawania produktu leczniczego Imfinzi. W związku z brakiem danych, należy zachować ostrożność stosując durwalumab w wymienionych populacjach pacjentów po dokładnym rozważeniu potencjalnych korzyści i ryzyka indywidualnie dla każdego pacjenta.

#### **Informacje ze stron URPL, EMA i FDA**

Na stronach FDA, URPL i EMA nie odnaleziono aktualnych sygnałów bezpieczeństwa odnoszących się do działań niepożądanych innych niż opisane w ChPL Imfinzi.



## 4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania produktu leczniczego Imfinzi w leczeniu miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego NDRP u pacjentów dorosłych bez progresji po przebytej chemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny była przedmiotem oceny Europejskiej Agencji Leków (EMA). W raporcie z oceny EMA wskazano, że korzyść z zastosowania durwalumabu pod względem PFS i OS uznaje się za klinicznie istotną, a lek stanowi wartościową opcję dla pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP. Jednakże z uwagi na niepewności zidentyfikowane u pacjentów z ekspresją PD-L1 <1% na powierzchni komórek guza nie było możliwe ustalenie stosunku korzyści do ryzyka w tej populacji pacjentów, co skutkowało wykluczeniem tej populacji z zarejestrowanego wskazania. Takie ograniczenie zdaniem EMA jest również podyktowane mechanizmem działania leku Imfinzi. Profil bezpieczeństwa określono jako akceptowalny, co uznano za ważne w populacji, w której nie ma obecnie innych metod leczenia.

W raporcie z oceny EMA, przedstawiono wyniki retrospektywnej analizy dotyczącej przeżycia wolnego od progresji (PFS) u pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza powyżej i poniżej 1%, przeprowadzonej przez zaślepioną, niezależną centralną komisję. Informacja dotycząca ekspresji PD-L1 była dostępna dla 451 chorych (63% populacji włączonych do badania PACIFIC). Spośród nich 148 pacjentów miało ekspresję PD-L1 poniżej 1%, a 303 pacjentów powyżej 1%. Wyniki analizy wskazują, iż durwalumab jest skuteczny w zakresie wydłużenia PFS niezależnie od ekspresji PD-L1, jednakże wielkość uzyskanego efektu była niższa u pacjentów z ekspresją PD-L1 poniżej 1%. Ponadto wyniki dotyczące wpływu durwalumabu na przeżycie całkowite (OS) wskazywały na brak korzyści u pacjentów z ekspresją PD-L1 <1%. Wyniki badania PACIFIC zostały podsumowane w raporcie EMA stwierdzeniem, że nie da się jednoznacznie określić skuteczności durwalumabu u pacjentów z ekspresją PD-L1 poniżej 1%. [EMA\_Imfinzi\_Assessment report\_2020]

Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej, prof. Krzakowski w swojej opinii wskazał, iż *korzyści są znaczące klinicznie, a tolerancja leczenia dobra (leczenie konsolidujące durwalumabem jest dobrze tolerowane i nie pogarsza jakości życia chorych).*

Prof. Kieszko w oparciu o wyniki uzyskane w całej populacji badania PACIFIC (pub. Antonia 2018) wskazał, że *łącznie 30,5% pacjentów w grupie durwalumabu i 26,1% w grupie placebo miało zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia. Odpowiednio 15,4% i 9,8% pacjentów przerwało badanie z powodu zdarzeń niepożądanych. Jednak durwalumab w porównaniu do placebo o 11 miesięcy wydłużył czas wolny od progresji oraz zmniejszył ryzyko śmierci o 32%.*

Dr Gabryś w swojej opinii wskazał, iż *immunoterapia zawsze charakteryzowała się mniejszymi objawami niepożądanymi i lepszą jakością życia niż chemioterapia II rzutu i mogła być stosowana zdecydowanie dłużej.*



## 5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 12.05.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- polskie:
  - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) (<https://ptok.pl/>);
  - Polska Unia Onkologii (PUO) (<http://www.puo.pl/>);
- ogólnoeuropejskie:
  - European Society for Medical Oncology (ESMO) (<https://www.esmo.org/>);
  - European Organization for Research and Treatment of Cancer (<https://www.eortc.org/>);
- amerykańskie:
  - National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (<https://www.nccn.org/>);
  - American Society of Clinical Oncology (ASCO) (<https://www.asco.org/>);
- brytyjskie:
  - National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<https://www.nice.org.uk/>);

Korzystano również z wyszukiwarki google.

W niniejszym raporcie opisano 3 najbardziej aktualne rekomendacje odnoszące się do leczenia nowotworów płuca przygotowane przez: Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej 2019 r., National Comprehensive Cancer Network z 2020 r. oraz European Society for Medical Oncology z 2020 r. Dodatkowo opisano ocenę National Institute for Health and Care Excellence z 2019 r. leku Imfinzi w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (Technology appraisal guidance).

W powyższych wytycznych nie odnaleziono rekomendacji odnoszących się bezpośrednio do leczenia gruczołowego raka płuca w III stopniu zaawansowania po zastosowaniu chemioradioterapii, dlatego w poniższej tabeli opisano zalecenia dotyczące niedrobnokomórkowego raka płuca.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Polskie wytyczne kliniczne</b>	
<p><b>PTOK 2019</b> Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p><b>Wytyczne dotyczą postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku płuca i opłucnej oraz śródpiersia. Ograniczono się do opisanego postępowania w przypadku leczenia chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca nieresekcyjnym w stadium miejscowo zaawansowanym (tj. stadium zaawansowania IIIA i IIIB).</b></p> <p><u>Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca – leczenie w stopniach IIIA (chorzy nieoperacyjni) oraz IIIB</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczeniem z wyboru chorych na miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca jest radykalna radiochemioterapia lub — w przypadku przeciwwskazań do chemioterapii — wyłączna radioterapia (w obu sytuacjach dawka 60–66 Gy, z objęciem guza pierwotnego oraz węzłów chłonnych wnęki i śródpiersia po stronie guza) (I, A).</li> <li>• Chorzy na miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca umiejscowionego w górnym otworze klatki piersiowej powinni być poddawani resekcji poprzedzonej radiochemioterapią lub, jeśli resekcja jest niemożliwa, wyłącznej radiochemioterapii (III, A).</li> <li>• U chorych na miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca postępowaniem z wyboru jest jednoczesna radioterapia i chemioterapia, natomiast leczenie sekwencyjne jest dopuszczalne tylko w przypadku uzasadnionego klinicznie braku możliwości przeprowadzenia równoczesnej radiochemioterapii (I, A).</li> <li>• Schematy chemioterapii stosowanej w ramach skojarzonej radiochemioterapii u chorych na miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca powinny zawierać cisplatynę (I, A).</li> <li>• Nie ma uzasadnienia stosowanie konsolidującej chemioterapii po zakończeniu radiochemioterapii (I, A).</li> <li>• 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).</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Jakość dowodów:</u></p> <p>I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doborem chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją</p> <p>III — Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>
<b>Zagraniczne wytyczne kliniczne</b>	
<p><b>NCCN 2020 (amerykańskie)</b></p> <p>Konfl kt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p>	<p><b>Wytyczne dotyczą postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w niedrobnokomórkowym raku płuca. Ograniczono się do opisanego postępowania w przypadku leczenia chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca nieresekcyjnym w stadium miejscowo zaawansowanym (tj. stadium zaawansowania III) po zastosowaniu chemioradioterapii.</b></p> <p>Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A chyba, że wskazano inaczej.</p> <p><u>Zalecenia dotyczące postępowania u pacjentów z nieoperacyjnym NDRP po radykalnej chemioradioterapii (stopień zaawansowania III)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>U pacjentów z nieoperacyjnym NDRP stopnia III (niezależnie od statusu PD-L1), w stopniu sprawności 0-1, u których nie nastąpiła progresja po 2 lub większej liczbie cykli radykalnej chemioradioterapii można zastosować adjuwantową (konsolidującą) immunoterapię <b>durwalumabem</b> w dawce 10 mg/kg dożylnie co 2 tygodnie przez okres do 12 miesięcy (kategoria 1). <b>Durwalumab</b><sup>1</sup> może być podawany po dowolnym schemacie jednoczasowej chemioradioterapii wskazanym w algorytmie wytycznych np: cisplatyna + etopozyd; karboplatyna + paklitaksel. Stosowanie <b>durwalumabu</b> powinno być przerwane u pacjentów z poważnym, zagrażającym życiu zapaleniem płuc oraz wstrzymane lub przerwane u pacjentów poważnym lub zagrażającym życiu zdarzeniem niepożądanym związanym z układem odpornościowym.</li> <li>U pacjentów, którzy nie otrzymają durwalumabu z powodu medycznych przeciwwskazań lub innych przyczyn, opcją terapeutyczną po chemioradioterapii może być konsolidująca chemioterapia, jeśli pacjenci nie otrzymali pełnej dawki chemioterapii z jednoczasową radioterapią.</li> </ul> <p><sup>1</sup> Durwalumab nie jest rekomendowany u pacjentów po radykalnej resekcji chirurgicznej</p> <p><u>Kategorie dowodów i stanowiska:</u></p> <p>1 Zalecenie oparte na dowodach wysokiej jakości; istnieje jednomyślne stanowisko NCCN, że interwencja jest właściwa</p> <p>2A Zalecenie oparte na dowodach niższej jakości; istnieje jednomyślne stanowisko NCCN, że interwencja jest właściwa</p> <p><u>Kategorie preferencji:</u> wszystkie zalecenia są uważane za właściwe</p>
<p><b>ESMO 2017 aktualizacja 2020 (europejskie)</b></p> <p>Konfl kt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p>	<p><b>Wytyczne dotyczą postępowania diagnostyczno-terapeutycznego we wczesnym i miejscowo zaawansowanym niedrobnokomórkowym raku płuca. Ograniczono się do opisanego postępowania w przypadku leczenia chorych z NDRP nieresekcyjnym w stadium miejscowo zaawansowanym (tj. stadium zaawansowania III).</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>U pacjentów z nieoperacyjnym NDRP w stadium IIIA i IIIB leczeniem z wyboru jest jednoczasowa chemioradioterapia (CRT) (I,A). Jeśli jednoczasowa CRT nie jest możliwa – z jakiegokolwiek powodu – sekwencyjna chemioterapia, po której następuje radykalna radioterapia jest ważną i skuteczną alternatywą (I,A).</li> <li>W przypadku choroby stopnia III profilaktyczne napromieniowanie czaszki nie ma zastosowania (I,A).</li> <li>W przypadku braku przeciwwskazań, optymalna CHT w połączeniu z RT u pacjentów w III stopniu zaawansowania powinna opierać się na cisplatynie. Nie ma jednoznacznych wniosków na poparcie monoterapii karboplatyną jako terapii uwrażliwiającej na radioterapię (I,A).</li> <li>Chemioradioterapia w III stadium choroby opiera się na podaniu od dwóch do czterech cykli jednoczasowej chemioterapii (I,A). Nie ma dowodów na dalszą indukcję lub konsolidującą CHT.</li> <li>W wytycznych powołując się na badanie PACIFIC wskazano, że konsolidujące podanie inhibitora punktów kontrolnych <b>durwalumabu</b>, od 1 do 42 dni po zakończeniu chemioradioterapii, skutkowało poprawą przeżycia u pacjentów z nieresekcyjnym NDRP w stadium III i lek jest rekomendowany u pacjentów z ekspresją PD-L1 na <math>\geq 1\%</math> komórek guza oraz u których nie nastąpiła progresja choroby po chemioradioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny (I,A; ESMO-MCBS v 1.1 score 4*, w populacji pacjentów niezależnie do statusu PD-L1).</li> </ul> <p><u>Poziomy dowodów:</u></p> <p>I - Dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby; dobra jakość metodologiczna (niski potencjał błędów) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>A - Silne dowody na skuteczność przy istotnej korzyści klinicznej, zdecydowanie zalecane</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>NICE 2019 (brytyjskie)</b></p> <p>Konflikt interesów: brak konfliktu interesów wśród autorów</p>	<p><b>Wytyczne dotyczą leczenia durwalumabem lokalnie zaawansowanego, nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca po chemioradioterapii opartej na związkach platyny.</b></p> <p>Monoterapia <b>durwalumabem</b> jest rekomendowana do stosowania w ramach Funduszu leków przeciwnowotworowych w Wielkiej Brytanii (ang. Cancer Drugs Fund) jako opcja leczenia lokalnie zaawansowanego nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca u pacjentów dorosłych, u których stwierdza się ekspresję PD-L1 na poziomie <math>\geq 1\%</math> komórek guza oraz u których nie nastąpiła progresja choroby po chemioradioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny ty ko jeżeli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci stosowali jednoczesną chemioradioterapię opartą na związkach platyny,</li> <li>• przestrzegane są warunki umowy o dostępie do leku.</li> </ul> <p><i>Siła rekomendacji i jakość dowodów – nie dotyczy</i></p> <p><i>Źródło finansowania – nie dotyczy</i></p>

\*Skala korzyści klinicznych wg ESMO, źródło: Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale Version 1.1. Ann Oncol 2017; 28: 2340–2366.

Skróty: CHT – chemioterapia, CRT – chemioradioterapia, EMA – Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency), ESMO - European Society for Medical Oncology, NDPR – niedrobnokomórkowy rak płuc, NCCN – National Comprehensive Cancer Network, NICE – National Institute for Health and Care Excellence, PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, RT – radioterapia

Wszystkie odnalezione wytyczne są zgodne, że terapią z wyboru u pacjentów z nieoperacyjnym NDRP w III stopniu zaawansowania jest zastosowanie równoczesnej radykalnej chemioradioterapii opartej na związkach platyny. Ponadto wszystkie odnalezione wytyczne zalecają stosowanie uzupełniającej immunoterapii durwalumabem po równoczesnej chemioradioterapii, przy czym wytyczne PTOK 2019, ESMO 2020 oraz NICE 2019 precyzują, iż zastosowanie durwalumabu powinno ograniczać się do pacjentów wykazujących ekspresję PD-L1 na  $\geq 1\%$  komórek guza. Wytyczne NCCN 2020 zalecają podanie durwalumabu niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1 (zgodnie z rejestracją przez FDA).

W wytycznych NCCN 2020 wskazano, że u pacjentów, którzy nie otrzymają durwalumabu z powodu medycznych przeciwwskazań lub innych przyczyn, opcją terapeutyczną po chemioradioterapii może być konsolidująca chemioterapia, jeśli pacjenci nie otrzymali pełnej dawki chemioterapii z jednoczesną radioterapią. Jednakże w wytycznych ESMO 2020 oraz PTOK 2019 podano, że nie ma dowodów na stosowanie konsolidującej chemioterapii po zakończeniu radiochemioterapii.

### Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej

Zgodnie ze zleceniem MZ populacja docelowa obejmuje pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (rakiem gruczołowym) w III stopniu zaawansowania, EGFR (-), ALK (-), PD-L1 (-) i bez rearanżacji genu ROS1, po 3 cyklach jednoczesnej chemioradioterapii, którzy kwalifikują się do uzupełniającej immunoterapii durwalumabem.

Zdaniem Prof. Krzakowskiego *obecnie – do czasu rozstrzygnięcia procedury refundacyjnej – chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium miejscowego zaawansowania po radiochemioterapii jednoczesnej lub sekwencyjnym stosowaniu chemioterapii i radioterapii prowadzącej do uzyskania odpowiedzi lub stabilizacji choroby są jedynie poddawani obserwacji.*

Stanowisko prof. Kieszko jest zgodne ze stanowiskiem prof. Krzakowskiego. Prof. Kieszko wskazał, że pacjenci, u których zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w analizowanym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych poddawani są *obserwacji klinicznej, badania obrazowe co 3 miesiące, w razie progresji – leczenie pierwszej linii choroby uogólnionej w zależności od obecności czynników predykcyjnych.*

W wytycznych PTOK 2019 oraz ESMO 2020 wskazano, że nie ma dowodów na stosowanie konsolidującej chemioterapii po zakończeniu radiochemioterapii. Natomiast w wytycznych NCCN 2020 podano, że u pacjentów, którzy nie otrzymają durwalumabu opcją terapeutyczną po chemioradioterapii może być konsolidująca chemioterapia, jeśli pacjenci nie otrzymali pełnej dawki chemioterapii z jednoczesną radioterapią.

Biorąc pod uwagę powyższe dane w ramach niniejszego raportu przyjęto, że alternatywą dla uzupełniającej terapii durwalumabem jest obserwacja (placebo).

Zgodnie ze zleceniem ZM durwalumab będzie stanowić terapię konsolidującą po zastosowaniu radiochemioterapii. Należy podkreślić, że zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej można sfinansować z budżetu państwa, jeśli jest to niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia świadczeniobiorcy we wnioskowanym wskazaniu, a zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu

dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Obecnie w Polsce pacjenci w III stadium zaawansowania NDRP bez progresji po chemioradioterapii poddawani są obserwacji. W przypadku wystąpienia w trakcie obserwacji progresji choroby tj. przerzutów odległych pacjenci otrzymują pierwszą linię leczenia uogólnionego.

## 6. Konkurencyjność cenowa

Zgodnie ze zleceniem MZ wartość netto 3-miesięcznej terapii lekiem Imfinzi wyniesie [REDACTED]. W zleceniu MZ podano wartość netto 3-miesięcznej terapii, czyli koszt z uwzględnieniem marży hurtowej, na podstawie którego analitycy Agencji oszacowali cenę brutto za opakowanie jednostkowe oraz koszt brutto terapii.

Dawkowanie Imfinzi opisane w zleceniu zakłada podanie 10 mg substancji/kg m.c. co 14 dni i jest zgodne z przedstawionych w ChPL Imfinzi w leczeniu miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego 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. Na 3-miesięczną terapię składa 6 podań leku (6 fiolek leku).

Lek Imfinzi nie jest obecnie refundowany w Polsce. W tabeli poniżej przedstawiono cenę leku Imfinzi i koszt 3-miesięcznej terapii na podstawie danych ze zlecenia MZ.

**Tabela 15. Cena i koszt produktu leczniczego Imfinzi (durwalumab)**

Parametr	Imfinzi (durwalumab)
	Zlecenie MZ
Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe (fiołka 10 mg/ml, 50 ml) [PLN]	[REDACTED]
Koszt 3-mies. terapii (6 podań) [PLN]	[REDACTED] (netto) [REDACTED] (brutto) <sup>A</sup>

<sup>A</sup> podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%)

## 7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Dr Gabryś wskazał, że w Polsce jest ok. 23 tyś nowych zachorowań raka płuca rocznie, z czego 15% stanowi rak drobnokomórkowy, 20% jest operowanych i przy założeniu, że rak gruczołowy stanowi 40%-50% raków niedrobnokomórkowych roczna liczba pacjentów bez mutacji, rearanżacji i ekspresji PDL1(-) może wynosić ok. 5 tyś.

W opinii prof. Krzakowskiego liczba chorych na miejscowo zaawansowanego raka niedrobnokomórkowego płuca mających wskazania do zastosowania durwalumabu w ramach leczenia konsolidującego po radiochemioterapii jednoczesnej pod warunkiem uzyskania odpowiedzi lub stabilizacji wynosi w Polsce około 1000 rocznie. Natomiast liczba pacjentów po sekwencyjnej chemioterapii i radioterapii może być dwukrotnie większa.

Profesor Kieszko liczbę pacjentów z zaawansowanym miejscowo rakiem gruczołowym, którzy kwalifikują się do chemioradioterapii oszacował na 1000 osób, z których u ok. 850-900 nie nastąpiła progresja po leczeniu. Tacy chorzy mogliby być poddani leczeniu konsolidującemu durwalumabem. Gdyby zawęzić liczbę pacjentów do leczonych radiochemioterapią jednoczasową to byłoby ich ok. 150, którzy mogliby kontynuować leczenie durwalumabem.

Biorąc pod uwagę powyższe opinie przyjęto, że populacja docelowa może wynosić od 150 do 1000 pacjentów rocznie. Prof. Krzakowski oraz prof. Kieszko nie doprecyzowali czy ich oszacowania dotyczą wyłącznie pacjentów z nowotworem PD-L1 ujemnym. Warto wspomnieć, że w badaniu PACIFIC, wśród osób z oceną poziomu ekspresji PD-L1 wartość <1% odnotowywano u co trzeciego chorego.

**Tabela 16. Wpływ na budżet płatnika publicznego w przypadku refundacji ocenianej technologii lekowej**

Liczebność populacji docelowej	Koszt brutto 3-miesięcznej terapii na podstawie ceny z wniosku dołączonego do zlecenia MZ [PLN]
150 pacjentów	██████████
1000 pacjentów	██████████

Koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL przez 3 miesiące przy uwzględnieniu kosztów przedstawionych w zleceniu MZ wyniesie od ██████████ zł przy założeniu, że populacja docelowa wyniesie 150 osób z rakiem gruczołowym do ██████████ zł przy założeniu, że populacja docelowa wyniesie 1000 osób z NDRP.

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: dawki leku, ceny leku, czy liczby pacjentów.

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



## 8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne	
<b>Antonia 2017</b>	Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al., Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2017;377(20):1919-29.
<b>Antonia 2018</b>	Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. New England Journal of Medicine 2018;379(24):2342-50.
<b>Hui 2019</b>	Hui R, Özgüroğlu M, Villegas A, et al. Patient-reported outcomes with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III, unresectable non-small-cell lung cancer (PACIFIC): a randomised, controlled, phase 3 study. The Lancet Oncology 2019 December;20(12):1670-80.
<b>Gray 2020</b>	Gray J, E, Villegas A, Daniel D, et al. Three-Year Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC – Update from PACIFIC, Journal of Thoracic Oncology Vol. 15 No. 2: 288-293, 2020.
<b>Paz-Ares 2020</b>	Paz-Ares L, Spira A, Raben D, et al. Outcomes with durvalumab by tumour PD-L1 expression in unresectable, stage III non-small-cell lung cancer in the PACIFIC trial [published online ahead of print, 2020 Mar 21]. Ann Oncol. 2020;S0923-7534(20)36374-2.
Rekomendacje kliniczne	
<b>ESMO 2017 (aktualizacja 2020)</b>	Postmus P, E, Kerr K, M, Oudkerk M, et al., Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Clinical Practice Guidelines, Volume 28   Supplement 4   August 2017. (Aktualizacja 2020 <a href="https://www.esmo.org/guidelines/lung-and-chest-tumours/early-stage-and-locally-advanced-non-metastatic-non-small-cell-lung-cancer/eupdate-early-and-locally-advanced-non-small-cell-lung-cancer-nscl-treatment-recommendations">https://www.esmo.org/guidelines/lung-and-chest-tumours/early-stage-and-locally-advanced-non-metastatic-non-small-cell-lung-cancer/eupdate-early-and-locally-advanced-non-small-cell-lung-cancer-nscl-treatment-recommendations</a> [data dostępu 22.05.2020 r.]
<b>NCCN 2020</b>	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Non-Small Cell Lung Cancer version 3.2020 – February 11, 2020.  Durvalumab for treating locally advanced unresectable non-small-cell lung cancer after platinum-based chemoradiation, National Institute For Health And Care Excellence. Final appraisal document 2019.
<b>NICE 2019</b>	<a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta578/documents/final-appraisal-determination-document">https://www.nice.org.uk/guidance/ta578/documents/final-appraisal-determination-document</a> [data dostępu 22.05.2020 r.]
<b>PTGO 2019 (tłumaczenie pracy Krzakowski 2019)</b>	Nowotwory płuca i płucnej oraz śródpiersia. Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Redakcja: Maciej Krzakowski, Jacek Jassem Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Krzakowski M, Jassem J, Antczak A et al. Cancer of the lung, pleura and mediastinum. Oncol Clin Pract 2019. <a href="http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_03_Nowotwory_pluca_i_plocnej_20190517.pdf">http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_03_Nowotwory_pluca_i_plocnej_20190517.pdf</a> [data dostępu 22.05.2020 r.]
Pozostałe publikacje	
<b>AWA OT.4331.46.2019</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Imfinzi (durwalumab) w ramach programu lekowego “Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” Analiza weryfikacyjna. 18 października 2020.
<b>Boticella 2019</b>	Boticella A. Durvalumab for stage III non-small-cell <b>lung cancer</b> patients: clinical evidence and real-world experience. Therapeutic Advances in Respiratory Disease 2019;13.
<b>Chiramel 2018</b>	Chiramel J, Tay R, Califano R. Durvalumab after chemo-radiotherapy in stage III non-small cell <b>lung cancer</b> . J Thorac Dis 2018 April;10(Suppl 9):S991-S994.
<b>ChPL Imfinzi</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Imfinzi (durwalumab) <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imfizi-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imfizi-epar-product-information_pl.pdf</a> [data dostępu 22.05.2020 r.]
<b>Domagała – Kulawik 2018</b>	Domagała-Kulawik J. Immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer towards daily practice. Adv Respi Med. 2018; 86: 142-148.
<b>EMA Assesment report_2020</b>	Imfinzi (durvalumab). Assessment report. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), EMEA/H/C/004771/0000, 2020 <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/imfizi-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/imfizi-epar-public-assessment-report_en.pdf</a> [data dostępu: 22.05.2020 r.]
<b>KRN 2018</b>	<a href="http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor">http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor</a> [data dostępu: 20.05.2020 r.]
<b>Medycyna Praktyczna 2020</b>	<a href="https://www.mp.pl/interna/table/B16.3.14-1">https://www.mp.pl/interna/table/B16.3.14-1</a> [data dostępu: 20.05.2020 r.]



- Opinia AOTMiT nr 18/2020**  
Opinia 18/2020 z dnia 27 lutego 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Imfinzi (durwalumab) we wskazaniu: nieoperacyjny niedrobnokomórkowy rak płuca PD-L1 pozytywny (ICD-10: C34) [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/026/REK/rdtl\\_18\\_%202020\\_imfinzi\\_czarna.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/026/REK/rdtl_18_%202020_imfinzi_czarna.pdf) [data dostępu: 22.05.2020 r.]
- Opinia RP nr 41/2020**  
Opinia Rady Przejrzystości nr 41/2020 z dnia 24 lutego 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Imfinzi (durwalumab) we wskazaniu: nieoperacyjny niedrobnokomórkowy rak płuca PD-L1 pozytywny (ICD-10: C34) [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/041/ORP/u\\_10\\_78\\_200309\\_o\\_55\\_praculent\\_alirokumab\\_rdtl\\_zacz.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/041/ORP/u_10_78_200309_o_55_praculent_alirokumab_rdtl_zacz.pdf) [data dostępu: 22.05.2020 r.]
- Rekomendacja nr 94/2019**  
Rekomendacja nr 94/2019 z dnia 31 października 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Imfinzi (durwalumab) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34). [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/182/REK/rp\\_94\\_2019\\_imfinzi\\_kw\\_zolta.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/182/REK/rp_94_2019_imfinzi_kw_zolta.pdf) [data dostępu: 22.05.2020 r.]
- Stanowisko RP nr 96/2019**  
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 96/2019 z dnia 28 października 2019 r. w sprawie oceny leku Imfinzi (durwalumab) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/182/SRP/U\\_43\\_446\\_191028\\_s\\_96\\_imfinzi\\_durvalumabum\\_w\\_ref.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/182/SRP/U_43_446_191028_s_96_imfinzi_durvalumabum_w_ref.pdf) [data dostępu: 22.05.2020 r.]

## 9. Załączniki

### 9.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania 14.05.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung" [MeSH]	52 338
2	"Non-Small-Cell Lung Carcinoma*" [Title/Abstract]	4 383
3	"Non-Small Cell Lung Cancer*" [Title/Abstract]	55 265
4	"Nonsmall Cell Lung Cancer*" [Title/Abstract]	2 653
5	"Non-Small Cell Lung Carcinoma*" [Title/Abstract]	4 383
6	"Nonsmall Cell Lung Carcinoma*" [Title/Abstract]	463
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	72 845
8	Adenocarcinoma [MeSH]	376 310
9	Adenocarcinoma* [Title/Abstract]	146 647
10	"Malignant adenoma*" [Title/Abstract]	71
11	"Lung adenoma*" [Title/Abstract]	171
12	"Pulmonary adenoma*" [Title/Abstract]	156
13	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	433 840
14	#7 OR #13	492 966
15	durvalumab [Supplementary Concept]	159
16	durvalumab [Title/Abstract]	416
17	MEDI4736 [Title/Abstract]	37
18	MEDI-4736 [Title/Abstract]	5
19	Imfinzi [Title/Abstract]	7
20	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	489
21	#14 AND #20	230

Tabela 2. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Embase (data wyszukiwania 14.05.2020 r.)

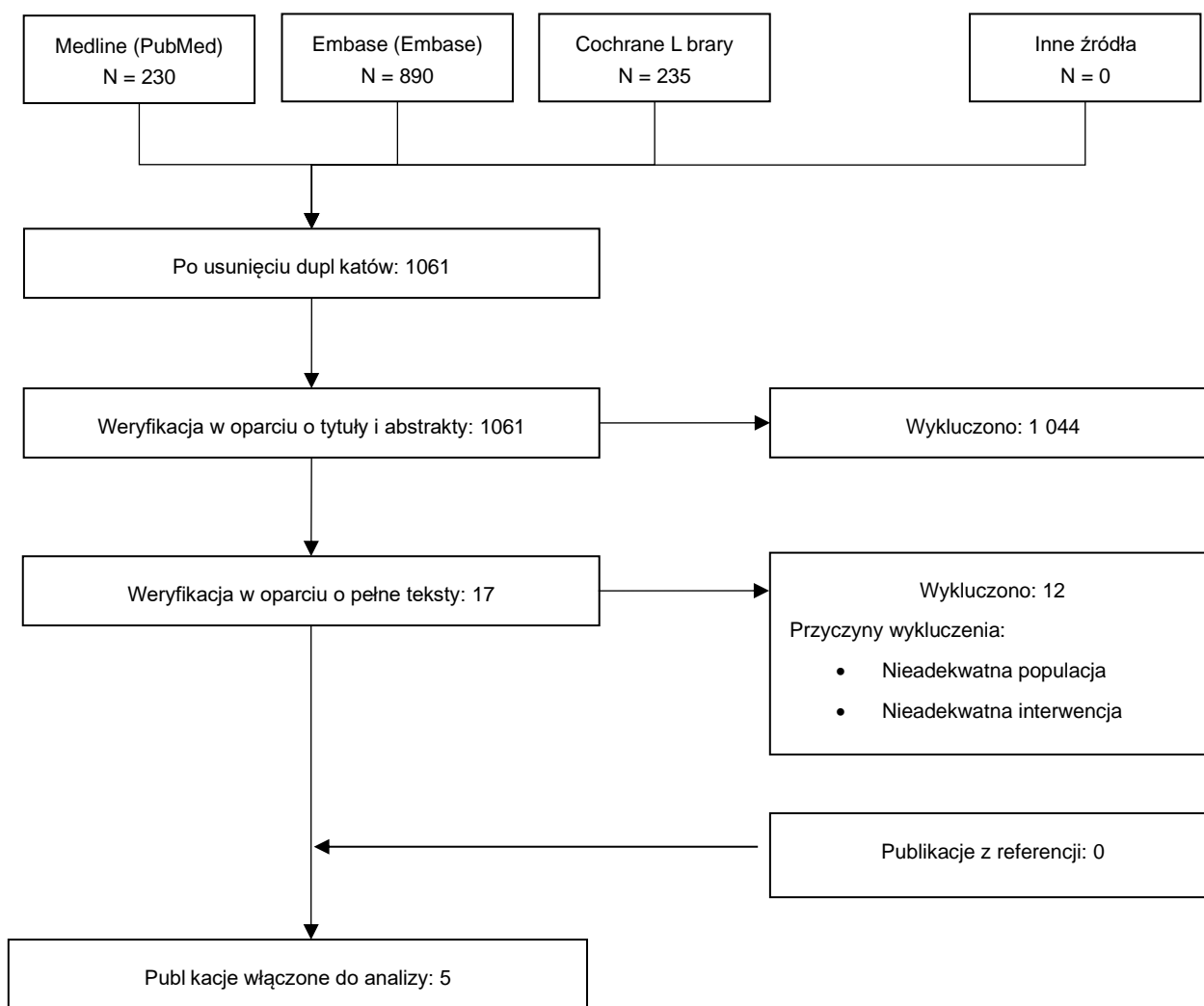
Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	'Carcinoma, Non-Small-Cell Lung'/exp	153 657
2	'Non-Small-Cell Lung Carcinoma*':ti,ab,kw	7 476
3	'Non-Small Cell Lung Cancer*':ti,ab,kw	90 513
4	'Nonsmall Cell Lung Cancer':ti,ab,kw	4 749
5	'Non-Small Cell Lung Carcinoma*':ti,ab,kw	7 476
6	'Nonsmall Cell Lung Carcinoma*':ti,ab,kw	649
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	162 851
8	'Adenocarcinoma'/exp	230 670
9	'Adenocarcinoma*':ti,ab,kw	218 639
10	'Malignant adenoma*':ti,ab,kw	193
11	'Lung adenoma*':ti,ab,kw	608
12	'Pulmonary adenoma*':ti,ab,kw	664
13	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	298 928
14	#7 OR #13	409 623
15	durvalumab/exp	3 490
16	durvalumab:ti,ab,kw	1 398
17	MEDI4736:ti,ab,kw	213
18	MEDI-4736:ti,ab,kw	13
19	Imfinzi:ti,ab,kw	15
20	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	3 600

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
21	#14 AND #20	1 644
22	#21 AND [embase]/lim AND [humans]/lim AND [abstracts]/lim AND ([english]/lim OR [polish]/lim)	1 333
23	#22 AND [article]/lim OR [article in press]/lim OR [review]/lim)	890

**Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania 14.05.2020 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	4 168
2	(Non-Small-Cell Lung Carcinoma*):ti,ab,kw	5 283
3	(Non-Small Cell Lung Cancer*):ti,ab,kw	12 127
4	(Nonsmall Cell Lung Cancer):ti,ab,kw	8 274
5	(Non-Small Cell Lung Carcinoma*):ti,ab,kw	5 285
6	(Nonsmall Cell Lung Carcinoma*):ti,ab,kw	3 206
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	12 565
8	MeSH descriptor: [Adenocarcinoma] explode all trees	7 276
9	(Adenocarcinoma*):ti,ab,kw	10 119
10	(Malignant adenoma*):ti,ab,kw	156
11	(Lung adenoma*):ti,ab,kw	91
12	(Pulmonary adenoma*):ti,ab,kw	20
13	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	13 843
14	#7 OR #13	25 274
15	durvalumab:ti,ab,kw	464
16	MEDI4736:ti,ab,kw	165
17	MEDI-4736:ti,ab,kw	6
18	Imfinzi:ti,ab,kw	5
19	#15 OR #16 OR #17 OR #18	494
20	#14 AND #19	235

## 9.2. Diagram selekcji badań



### 9.3. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1.

Odpowiedź na leczenie oceniano zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. Odpowiedź oceniana jest w oparciu o wynik badania obrazowego i polega na analizie zmian mierzalnych (tzw. zmiany docelowe) i zmian niemierzalnych (tzw. zmiany niedocelowe). W poniższych tabelach przedstawiono definicje odpowiedzi w odniesieniu do zmian mierzalnych i niemierzalnych.

Tabela 18. Kategorie odpowiedzi zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.

Kategoria odpowiedzi	Ocena sumy wymiarów zmian mierzalnych
<b>Ocena na podstawie zmian mierzalnych</b>	
<b>Całkowita odpowiedź (CR)</b>	Ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych i wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10 mm
<b>Częściowa odpowiedź (PR)</b>	Zmniejszenie sumy wymiarów o przynajmniej 30% w porównaniu z badaniem wyjściowym
<b>Stabilizacja choroby (SD)</b>	Zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów częściowej odpowiedzi lub progresji choroby
<b>Progresja choroby (PD)</b>	Zwiększenie sumy wymiarów o przynajmniej 20% i minimum 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub wystąpienie nowej zmiany
<b>Ocena na podstawie zmian niemierzalnych</b>	
<b>Całkowita odpowiedź (CR)</b>	Ustąpienie wszystkich zmian niemierzalnych. Wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10 mm. Normalizacja markerów nowotworowych, gdy w ocenie odpowiedzi uwzględnia się stężenia markerów nowotworowych
<b>Progresja choroby (PD)</b>	Wystąpienie nowej zmiany lub jednoznaczne zwiększenie zmian niemierzalnych
<b>Nie całkowita odpowiedź i nie progresja (n-CR n-PD)</b>	Obecność zmian niemierzalnych i/lub utrzymywanie się podwyższonych stężeń markerów przeciwnowotworowych, gdy w ocenie odpowiedzi uwzględnia się stężenia markerów przeciwnowotworowych

Tabela 19. Ocena ogólna odpowiedzi na leczenie w skali RECIST 1.1.

Ogólna odpowiedź	Zmiany mierzalne	Zmiany niemierzalne	Nowa zmiana
<b>Całkowita odpowiedź (CR)</b>	CR	CR	Nie
<b>Częściowa odpowiedź (PR)</b>	CR lub PR	n-CR n-PD	Nie
	PR	n-PD	Nie
<b>Stabilizacja choroby (SD)</b>	SD	n-PD	Nie
<b>Progresja choroby (PD)</b>	PD	Każda odpowiedź	Tak lub nie
	Każda odpowiedź	PD	Tak lub nie
	Każda odpowiedź	Każda odpowiedź	Tak

Skróty: całkowita odpowiedź (CR), częściowa odpowiedź (PR), stabilizacja choroby (SD), progresja choroby (PD)