



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Imfinzi (durwalumab)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie drobnokomórkowego oraz
niedrobnokomórkowego raka płuca
(ICD-10 C 34)”
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.4231.27.2021

Data ukończenia: 15 lipca 2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** 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. 2020 poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2020 poz. 1913).

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: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2020 poz. 2176 z późn. zm.) 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: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** 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.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2020 poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2020 poz. 1913).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

ADRs	działania niepożądane (<i>adverse drug reactions</i>)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (<i>adverse events</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AP	analiza podstawowa
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ATE	atezolizumab
AUC	obszar pod krzywą (<i>area under the curve</i>)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BC	wariant podstawowy (<i>base case</i>)
BIA	analiza wpływu na budżet (<i>budget impact analysis</i>)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CCA	Cancer Council Australia
CCODSG	Cancer Care Ontario's Disease Site Group
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHT	chemioterapia
CI	przedział ufności (<i>confidence interval</i>)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (<i>cost minimization analysis</i>)
CUA	analiza kosztów użyteczności (<i>cost utility analysis</i>)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (<i>cost utility ratio</i>)
DRP	drobnokomórkowy rak płuca
DUR	durwalumab
DUR+ EP+PT	durwalumab + etopozyd + cisplatyna/karboplatyna
EAN	Europejski Kod Towarowy (<i>European Article Number</i>)
EC	etopozydem i karboplatyną
ECOG	skala oceny sprawności pacjentów wg WHO (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
ED	choroba rozległa (<i>extensive disease</i>)
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (<i>European Free Trade Association</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
EP	etopozyd
EP+PL	etopozyd+platyna (cisplatyna lub karboplatyna)
ESMO	European Society for Medical Oncology
ES-SCLC	rozległy drobnokomórkowy rak płuca (<i>extensive disease/extensive stage small cell lung cancer</i>)
ETO	etopozyd (skrót używany tylko w badaniach)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	iloraz hazardów (<i>hazard ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (<i>health technology assessment</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (<i>incremental cost utility ratio</i>)
IMAEs	zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (<i>immune-related adverse events</i>)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TRAEs	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (<i>treatment-related adverse events</i>)
TRE	tremelimumab
TTD	czas do pogorszenia choroby (<i>time to deterioration</i>)
UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2021 poz. 523)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2020 poz. 1398 z późn. zm.)
WDS	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

4.3.	Komentarz Agencji	54
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	56
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	56
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	56
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	57
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	59
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	59
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	61
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	61
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	65
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	66
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	66
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	66
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	69
5.4.	Komentarz Agencji	69
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	71
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	71
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	71
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	71
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	77
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	80
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	80
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	81
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	84
6.4.	Komentarz Agencji	84
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	86
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	87
9.	Przeгляд rekomendacji refundacyjnych.....	88
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	89
11.	Kluczowe informacje i wnioski	91
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	95
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	96
14.	Źródła.....	97
15.	Załączniki.....	101

	[REDACTED]
Określenie czasu leczenia w programie	[REDACTED]
Kryteria wyłączenia z programu	[REDACTED]

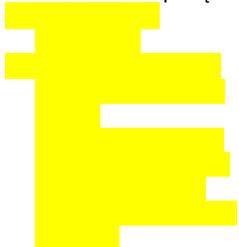
*Tytuł ostatecznie zaakceptowanego programu lekowego jest odmienny od pierwotnie złożonego przez wnioskodawcę. Pierwotnie, oraz w dokumentach na SOLR dot. wniosku tytuł PL to: „Leczenie drobnonurkownikowego raka płuca z zastosowaniem durwalumabu (ICD-10 C34)”. Nie mniej jednak po zmianach MZ w PL, zaakceptowanych przez wnioskodawcę, tytuł ocenianego PL brzmi: „Leczenie drobnonurkownikowego oraz niedrobnonurkownikowego raka płuca (ICD-10 C34)”.

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Zasadność wnioskowanych warunków objęcia refundacją:

- **wnioskowane wskazanie:** treść wskazania (zapisy programu lekowego) jest zgodna z przedłożonymi przez wnioskodawcę analizami;
- **kategoria refundacyjna:** lek ma być dostępny w ramach programu lekowego – propozycja jest zgodna z zapisami art. 14 Ustawy o refundacji;
- **przynależność do grupy limitowej:** wnioskodawca proponuje finansowanie leku w ramach istniejącej grupy limitowej 1218.0, Durwalumab. Propozycja zgodna zapisami art. 15 Ustawy o refundacji;
- **poziom odpłatności:** bezpłatnie. Lek wydawany w ramach programu lekowego;

Agencja nie ma zastrzeżeń co do kategorii refundacyjnej, przynależności do grupy limitowej, poziomu odpłatności oraz [REDACTED].

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	Hipoteza: superiority	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiednia funkcjonalność układu krwiotwórczego oraz odpowiedni stan wątroby i nerek określony za pomocą parametrów laboratoryjnych • dotyczy kobiet: kobiety po menopauzie lub z ujemnym wynikiem testu ciążowego w moczu lub surowicy u kobiet przed menopauzą; Kryteria wykluczenia: <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze przypisanie badanego leku w obecnym badaniu; • jednoczesny nabór do innego badania klinicznego, chyba że jest to badanie obserwacyjne (nieinterwencyjne) lub nabór ma miejsce podczas okresu obserwacji badania interwencyjnego; • przeciwwskazanie medyczne do stosowania EP; • udział w innym badaniu klinicznym z badanym produktem w ciągu ostatnich 4 tygodni; • jakkolwiek równoległa chemioterapia, produkt badany, terapia biologiczna lub hormonalna w leczeniu raka - dopuszczalne jest równoczesne stosowanie terapii hormonalnej w stanach niezwiązanych z rakiem, • wszelkie przypadki radioterapii klatki piersiowej przed leczeniem systemowym lub planowaną konsolidującą radioterapią klatki piersiowej - radioterapia poza klatką piersiową w ramach opieki paliatywnej (np. w przerzutach do kości) jest dozwolona, ale musi zostać zakończona przed pierwszą dawką badanego leku; • duży zabieg chirurgiczny w ciągu 28 dni przed podaniem pierwszej dawki produktu - dopuszczalna jest miejscowa operacja paliatywna izolowanych zmian • allogeniczny przeszczep narządów w przeszłości; • zespół paraneoplastyczny o charakterze autoimmunologicznym, wymagający leczenia ogólnoustrojowego lub kliniczne objawy sugerujące pogorszenie PNS; • czynne lub wcześniej udokumentowane zaburzenia autoimmunologiczne lub zapalne • niekontrolowane choroby współwystępujące lub choroby psychiczne / sytuacje społeczne, mogące mieć wpływ na przebieg leczenia, • inny pierwotny nowotwór w historii pacjenta (wyjątki: nowotwór złośliwy leczony z zamiarem wyleczenia i bez rozpoznanej aktywnej choroby ≥ 5 lat przed pierwszą dawką badanego produktu i o niskim potencjalnym ryzyku nawrotu; odpowiednio leczony niebędący czerniakiem rak skóry lub złośliwe plamy soczewicowate bez objawów choroby; odpowiednio leczony rak in situ bez oznak choroby); • rak opon mózgowo-rdzeniowych w historii pacjenta; • aktywny pierwotny niedobór odporności w historii pacjenta; • aktywna infekcja, w tym gruźlica, HBV, HCV lub HIV • aktualne lub wcześniejsze stosowanie leków immunosupresyjnych w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką DUR lub TRE (z wyjątkami – patrz AKL Imfinzi) • otrzymanie żywej, atenuowanej szczepionki w ciągu 30 dni przed pierwszą dawką badanego produktu • kobiety w ciąży lub karmiące piersią lub kobiety lub mężczyźni w wieku rozrodczym, którzy nie chcą stosować skutecznej antykoncepcji (od momentu badania przesiewowego do 90 dni po ostatniej dawce DUR w monoterapii lub 180 dni po ostatniej dawce DUR+TRE); • alergia lub nadwrażliwość na durwalumab, tremelimumab, etopozyd, karboplatynę, cisplatinę lub którąkolwiek z ich substancji pomocniczych; • wcześniejsza randomizacja lub leczenie w poprzednim badaniu klinicznym dotyczącym DUR i / lub TRE, niezależnie od przydziału do grupy leczenia. Liczba pacjentów Grupa A: 268 Grupa B: 268	w stanie sprawności WHO / ECOG; • zdarzenia niepożądane;  • <i>post-hoc:</i> OS12, czas trwania odpowiedzi potwierdzonej

Rodzaj kolejnej terapii**				
Chemioterapia, n (%)	110 (41)/ 120 (45)	112 (42)/ 118 (44)	81 (40)/ 31 (15)***	88 (44)/ 46 (23)***
Immunoterapia, n (%)	5 (2)/ 6 (2)	14 (5)/ 17 (6)	6 (3)	15 (7)
Inne terapie ogólnoustrojowe, n (%)	1 (<1)/ 4 (1)	5 (2)/ 5 (2)	bd	bd

* CASPIAN/IMpower133, ** CASPIAN: dla mediany obserwacji 10,6 mies. (data odcięcia 11.03.2019)/ 25,1 mies. (data odcięcia 27.01.2020); IMpower133: mediana obserwacji wyniosła 13,9 mies. (data odcięcia analizy 24.04.2018) — brak jest danych z dłuższego okresu obserwacji (Liu 2021), *** chemioterapia bez antracykliny/ chemioterapia z antracykliną (pacjent był liczony więcej niż jeden raz, jeśli otrzymał więcej niż jeden typ terapii w ramach każdej linii i schematu). ██████████ ██████████, EP+PT- etopozyd+ karboplatyna/ cisplatyna w przypadku badania CASPIAN, etopozyd+ karboplatyna w odniesieniu do badania IMpower133, PLA-placebo

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Zweryfikowana przez analityków AOTMiT ocena jakości badań pierwotnych została przeprowadzona przez wnioskodawcę przy zastosowaniu narzędzia Cochrane Collaboration.

Badanie CASPIAN włączone do analizy charakteryzowało się nieznanym ryzykiem błędu systematycznego wg skali Cochrane – ocena obniżona z powodu braku zaślepienia badaczy i pacjentów (badanie było zaślepienie w stosunku do sponsora badania; w czasie planowanej okresowej analizy całkowitego przeżycia w badaniu CASPIAN niezależny komitet monitorujący dane zalecił, aby odślepić sponsorowi grupy DUR+EP+PT i EP+PT, ponieważ porównanie to osiągnęło wstępnie określony próg istotności statystycznej), brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim jest przeżycie całkowite.

Badanie IMpower133 charakteryzowało się wysokim ryzykiem błędu systematycznego wg skali Cochrane z powodu braku opisu wyników dla części punktów końcowych (drugorzędowych).

Tabela 14. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań pierwotnych według Cochrane Collaboration.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane końcowe	Selektywne raportowanie	Inne źródła błędów
CASPIAN	niskie*	niskie**	nieznane***	nieznane#	niskie	niskie	nieznane#
IMpower133	niskie*	niskie##	niskie###	niskie###	niskie	wysokie	wysokie

*randomizacja stratyfikowana, blokowa; **interaktywny system odpowiedzi głosowej lub sieciowej, użycie skomputeryzowanego generatora list losowych; ***badanie otwarte, ale zaślepienie w odniesieniu do sponsora, pierwszorzędowy PK OS, prowadzący badanie CASPIAN przedstawili uzasadnienie oraz ocenę wpływu braku zaślepienia na wynik badania #ocena częstości zgonów (przeżycie całkowite, pierwszorzędowy PK) jest oceną obiektywną, a zaślepienie próby bądź jego brak nie ma wpływu na jej wykonanie, również w ocenie progresji choroby nowotworowej (przeżycie wolne od progresji; drugorzędowy PK) brak zaślepienia próby wydaje się nie zmniejszać wiarygodności uzyskiwanych wyników; ###centralny interaktywny system odpowiedzi głosowej lub sieciowej zewnętrznego dostawcy; ####badanie przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby.

Jakość opracowań wtórnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy oceniono w skali AMSTAR 2. Wyniki przeprowadzonej oceny, zweryfikowanej przez analityków AOTMiT, dla poszczególnych opracowań zamieszczono poniżej:

Tabela 15. Ocena jakości badań wtórnych według skali AMSTAR 2

Przegląd systematyczny	Chen 2020b	Chen 2020c	Landre 2020	Wang 2020	Zhang 2020	Zhou 2020	Zhou 2020b
Ocena ogólna badania	Niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska

Jakość badania: niska – jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich, przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu; krytycznie niska – więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich, przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i nie zapewnia dokładnego i wyczerpującego podsumowania badań

Krytyczne domeny AMSTAR 2: Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu; adekwatność wyszukiwania literatury; uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań; ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu; adekwatność metod meta-analitycznych; uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu; ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędów publikacji.

Wyniki zgłaszane przez pacjenta (PROs)Czas do pogorszenia objawów

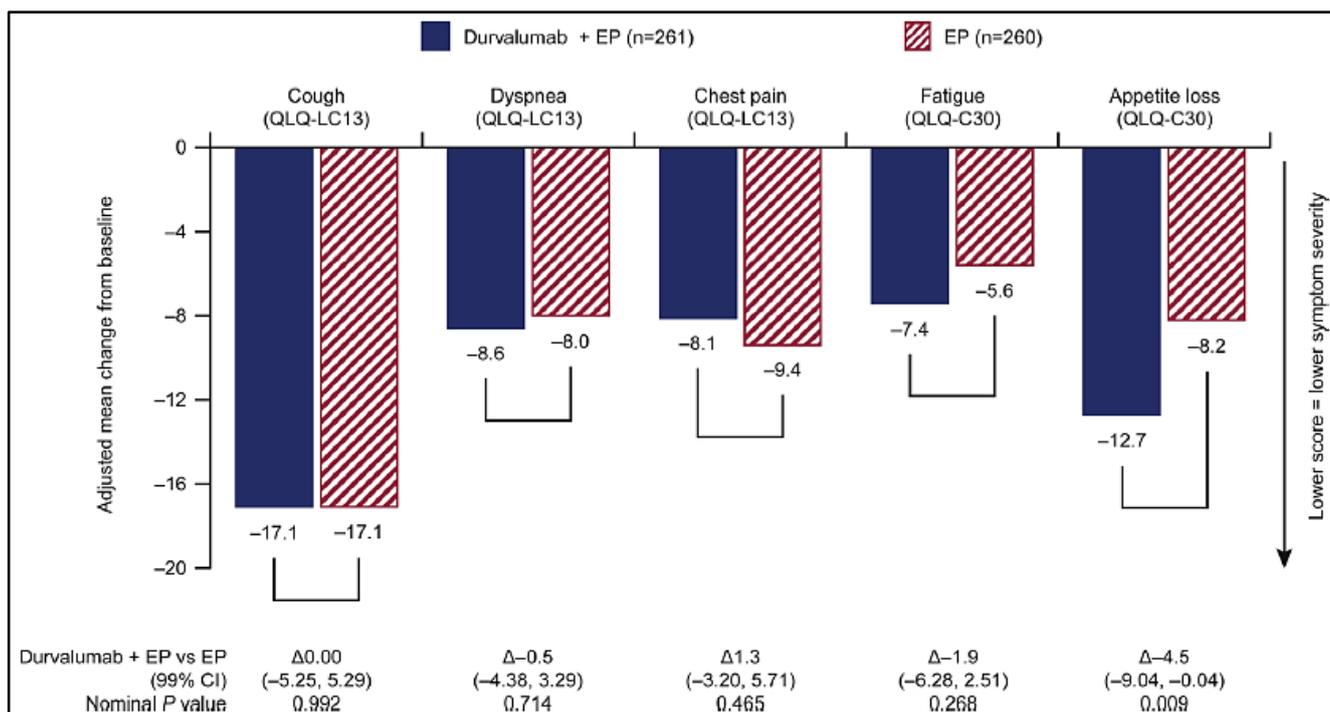
[Redacted area] wyniki HR istotnie statystycznie pogrubiono).

Tabela 20. Czas do pogorszenia ogólnego stanu zdrowia/jakości życia, funkcjonowania i objawów dla analizy końcowej (CASPIAN CSR)

Populacja	Ni/Nk	DUR+EP+PT, mies., mediana	EP+PT+PLA, mies., mediana	HR [95% CI]	p
Wg kwestionariusza EORTC-QLQ-C30					
Ogólny stan zdrowia	261/260				
Funkcje poznawcze	261/260				
Funkcje emocjonalne	261/260				
Funkcje fizyczne	261/260				
Funkcje roli	261/260				
Funkcje społeczne	261/260				
Utrata apetytu	261/260				
Zaparcia	261/260				
Biegunka	261/260				
Duszność	261/260				
Zmęczenie	261/260				
Nudności i wymioty	261/260				
Ból	261/260				
Bezsenność	261/260				
Wg kwestionariusza EORTC-QLQ-LC13					
Kaszel	261/260				
Duszność	261/260				
Krwioplucie	261/260				
Ból ramion/barku	261/260				
Ból klatki piersiowej	261/260				
Inny ból	261/260				

Analiza MMRM skorygowanej średniej zmiany od wizyty początkowej do progresji choroby lub 12 miesięcy w określonych wcześniej kluczowych objawach związanych z chorobą

Dla analizy okresowej wykazano, że pacjenci w obu ramionach doświadczyli zmniejszonego obciążenia objawami dla każdego z kluczowych objawów związanych z chorobą (patrz rys.5). Poprawa dla utraty apetytu w stosunku do wartości wyjściowej była istotnie statystycznie większa w grupie durwalumabu plus EP+PT w porównaniu z ramieniem EP+PT+PLA (skorygowana średnia zmiana od wartości wyjściowej: -12,7 vs -8,2; szacunkowa różnica: -4,5 [99% CI: -9,04, -0,04], nominalne p = 0,009). Skorygowane średnie zmiany w stosunku do wartości wyjściowej były podobne w obu ramionach dla innych kluczowych objawów – kaszlu (-17,1 w ramieniu durwalumab + EP+PT vs -17,1 w ramieniu EP+PT), duszności (QLQ-LC13: -8,6 vs -8,0), bólu w klatce piersiowej (-8,1 vs -9,4) i zmęczenia (-7,4 vs -5,6).



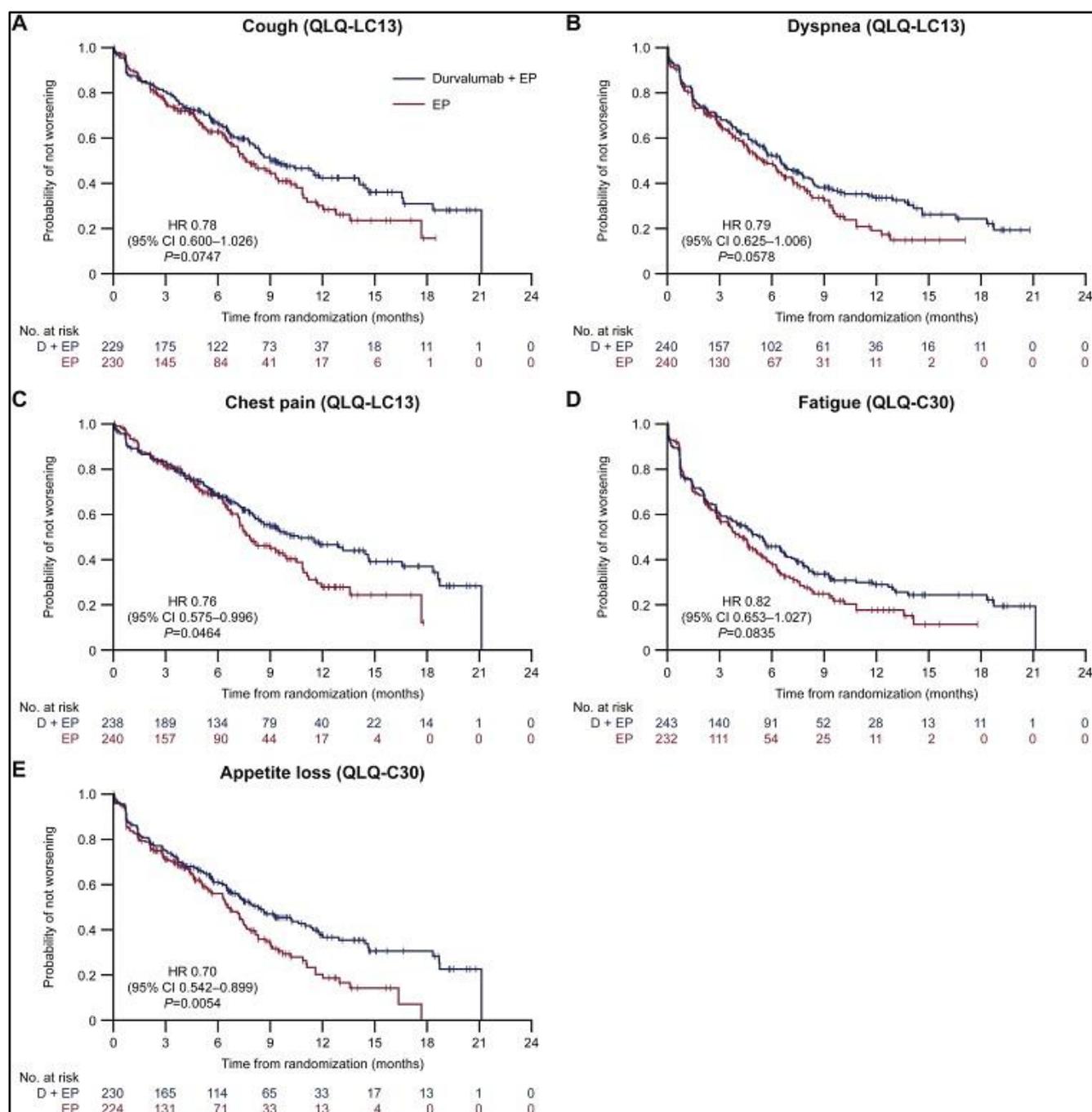
Rysunek 5. Analiza MMRM skorygowanej średniej zmiany od wizyty początkowej do progresji choroby lub 12 miesięcy w określonych, kluczowych objawach związanych z chorobą w badaniu CASPIAN dla ramienia interwencji podczas analizy okresowej (Goldman 2020), EP- etopozyd + cisplatyna/karboplatyna

Poniżej przedstawiono tabelę (dla analizy końcowej, zgodnie z CASPIAN CSR) oraz zestawienie wykresów (dla analizy okresowej, zgodnie z Goldman 2020) Kaplana-Meiera dla wybranych, kluczowych objawów związanych z chorobą.

Tabela 21. Skorygowana średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej dla kaszlu, duszności, bólu w klatce piersiowej, zmęczenia i utraty apetytu (CASPIAN CSR)

Punkt końcowy	Ni/Nk	DUR+EP+PT, skorygowana różnica (SE)	EP+PT+PLA, skorygowana różnica (SE)	Δ [99% CI]	p
Kaszel*	261/260				
Duszność*	261/260				
Ból z klatce piersiowej*	261/260				
Zmęczenie**	261/260				
Utrata apetytu**	261/260				

Δ – różnica; * wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30; ** wg kwestionariusza EORTC QLQ-LC13.



Rysunek 6. Wykresy Kaplana-Meiera czasu do klinicznie istotnej zmiany dla kluczowych symptomów w analizie okresowej (A - kaszel, B - duszność C - ból w klatce piersiowej, D - zmęczenie , E - utrata apetytu) (Goldman 2020), EP- etopozyd + cisplatyna/karboplatyna

IMpower133 (ATE+ EP+PT vs. EP+PT +PLA)

Wyniki badania IMpower133 zostały wykorzystane do porównania pośredniego durwalumabu i atezolizumabu, celem wykazania zbliżonej skuteczności obu substancji czynnych. Z badania wykorzystano wyniki ATE+EP+PT (etopozyd + karboplatyna). Charakterystyka całego badania oraz część wyników dla celów analizy pośredniej zostały zaprezentowane w AKL wnioskodawcy (odpowiednio rozdział 13.8 oraz rozdział 5-6).

Porównanie pośrednie (DUR+EP+PT vs. ATE+ EP+PT)

Ocenę skuteczności durwalumab vs. atezolizumab przeprowadzono na podstawie badań CASPIAN i IMpower133. Porównania dokonano dla wybranych punktów oceny skuteczności klinicznej – przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji oraz odpowiedzi na leczenie. Porównania pośredniego dokonano przy zastosowaniu metody Buchera (zgodnie z metodologią zaprezentowaną w rozdziale 13.7 AKL wnioskodawcy. Ocenę przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT).

W ocenie porównania pośredniego należy zwrócić uwagę na różnice pomiędzy badaniami wykazane w rozdziale 4.1 niniejszej analizy.

Warto zaznaczyć, iż od 1 lipca 2021 r. atezolizumab jest refundowany w I linii leczenia w terapii drobnokomórkowego raka płuc w ramach PL „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”. Jednakże nie był refundowany na dzień złożenia wniosku przez wnioskodawcę.

W tabeli poniżej przedstawiono najważniejsze punkty końcowe oraz wyniki dla najważniejszych punktów końcowych.

Tabela 22. Zestawienie punktów końcowych oraz wyników otrzymanych w badaniach CASPIAN (Paz-Ares 2019, Paz-Ares 2020, Paz-Ares 2020 prezentacja, Caspian CSR) oraz IMpower133 (Horn 2018, Liu 2021, Reck 2019, Reck 2020)

Punkt końcowy	DUR+EP+PT (N=268) vs EP+PT+PLA (N=269)*	ATE+ EP+PT (N=201) vs EP+PT +PLA (N=202)**
Przeżycie całkowite		
Przeżycie całkowite (OS), HR [95%CI], p – populacja ITT, analiza okresowa	0,73 [0,59; 0,91], 0,0047	0,70 [0,54; 0,91], 0,007
Przeżycie całkowite (OS), HR [95%CI], p – populacja ITT, analiza końcowa	0,75 [0,62; 0,91], 0,0032	0,76 [0,60; 0,95], 0,0154
Zgony, n (%) – populacja ITT, analiza okresowa	155 (58) vs 181 (67)	104 (52) vs 134 (66)
Zgony, n (%) – populacja ITT, analiza końcowa	210 (78) vs 231 (86)	142 (71) vs 160 (79)
OS12, n (%) – populacja ITT, analiza okresowa	144 (54) vs 107 (40)	104 (52) vs 77 (38)
OS12, n (%) – populacja ITT, analiza końcowa	142 (53) vs 106 (39)	104 (52) vs 79 (39)
OS18, n (%) – populacja ITT, analiza końcowa	86 (32) vs 67 (25)	68 (34) vs 42 (21)
Przeżycie wolne od progresji		
Przeżycie wolne od progresji (PFS), HR [95%CI], p – populacja ITT, analiza okresowa	0,78 [0,65; 0,94], na (ze względu na projekt badania, nominalnie 0,0078)	0,77 (0,62; 0,96), 0,02
Przeżycie wolne od progresji (PFS), HR [95%CI], p – populacja ITT, analiza końcowa	0,80 [0,66; 0,96], 0,0157	0,77 (0,63; 0,95)
Progresja lub zgony, n (%) – populacja ITT, analiza okresowa	226 (84) vs 233 (87)	171 (85) vs 189 (94)
Progresja lub zgony, n (%) – populacja ITT, analiza końcowa	234 (87) vs 236 (88)	181 (90) vs 194 (96)
PFS6, n (%) – populacja ITT, analiza okresowa	122 (45) vs 123 (46)	62 (31) vs 45 (22)
PFS12, n (%) – populacja ITT, analiza okresowa	47 (18) vs 13 (5)	25 (13) vs 11 (5)
Odpowiedź na leczenie (potwierdzona)		
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), n(%) – populacja ITT, analiza okresowa	182 (68) vs 155 (58)	121 (60) vs 130 (64)
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), n(%) – populacja ITT, analiza końcowa	182 (68) vs 156 (58)	121 (60) vs 130 (64)
* pierwsza analiza okresowa (data odcięcia 11.03.2019) / analiza końcowa (data odcięcia 27.01.2020); ** pierwsza analiza okresowa (data odcięcia 24.04.2018) / analiza końcowa (data odcięcia 24.01.2019; Liu 2021, Reck 2019, Reck 2020)		

Przeżycie całkowite

Wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalną skuteczność terapii durwalumabem i atezolizumabem w analizowanym wskazaniu i populacji w zakresie przeżycia całkowitego obserwowanego zarówno w analizie okresowej jak i analizie końcowej. Odsetek zgonów oraz przeżycie roczne i półtoraroczne od czasu randomizacji również nie były istotnie statystycznie różne od siebie. Zestawienie tabelaryczne wyników przedstawiono poniżej.

Tabela 23. Zestawienie wyników dla przeżycia całkowitego - porównanie pośrednie DUR+EP+PT vs ATE+ EP+PT

Porównanie	DUR+EP+PT vs EP+PT+PLA		ATE+ EP+PT vs EP+PT +PLA	
Przeżycie całkowite (analiza okresowa):				
N	268	269	201	202
HR [95%CI], p	0,73 [0,59; 0,91], 0,0047		0,70 [0,54; 0,91], 0,007	
DUR+EP vs ATE+EC, HR [95%CI], p	1,04 [0,74; 1,46], ns			
Przeżycie całkowite (analiza końcowa)				

Landre 2020	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów punktu kontrolnego w skojarzeniu z chemioterapią w pierwszej linii leczenia chorych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca	<u>DUR+EP+PT vs EP+PT, HR/OR [95%CI], CASPIAN:</u> <ul style="list-style-type: none">OS: HR=0,75 [0,62; 0,91], p<0,05;PFS: HR=0,80 [0,66; 0,97], p<0,05;ORR: OR=1,53 [1,08; 2,18], p<0,05;odpowiedź na leczenie po 12 mies.: OR=3,95 [1,96; 7,99], p<0,05;zdarzenia niepożądane stopnia 3-4: OR=0,98 [0,69; 1,39], p=ns.	Wykazano większą skuteczność inhibitorów punktu kontrolnego w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii w pierwszej linii leczenia chorych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca.
Wang 2020	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa immunoterapii w skojarzeniu z chemioterapią w pierwszej linii leczenia chorych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca	<u>DUR+EP+PT vs EP+PT, HR [95%CI], CASPIAN:</u> <ul style="list-style-type: none">OS: HR=0,73 [0,59; 0,91], p<0,05;PFS: HR=0,78 [0,65; 0,94], p<0,05; <u>DUR+chemioterapia vs ATE+chemioterapia, RR [95%CI], metaanaliza sieciowa:</u> <ul style="list-style-type: none">OS: 1,10 [0,89; 1,36], p=ns;PFS: 1,07 [0,97; 1,18], p=ns;ORR: 1,26 [1,03; 1,54], p<0,05;kontrola choroby: 1,09 [0,90; 1,31], p=ns;zdarzenia niepożądane łącznie: 0,97 [0,72; 1,30], p=ns;zdarzenia niepożądane stopnia 3-4: 0,97 [0,78; 1,20], p=ns.	Wykazano większą skuteczność immunoterapii w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii w pierwszej linii leczenia chorych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby.
Zhang 2020	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów punktu kontrolnego w pierwszej linii leczenia chorych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca	<u>DUR+EP+PT vs EP+PT, HR/RR [95%CI], CASPIAN:</u> <ul style="list-style-type: none">OS: HR=0,73 [0,59; 0,91], p<0,05;PFS: HR=0,78 [0,65; 0,94], p<0,05;ORR: RR=1,18 [95%CI: 1,03; 1,34], p<0,05;zdarzenia niepożądane związane z leczeniem: RR=1,01 [0,98; 1,04].	Wykazano większą skuteczność i lepsze bezpieczeństwo immunoterapii w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii w leczeniu chorych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca.
Zhou 2020	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych + chemioterapii w pierwszej linii leczenia pacjentów z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca	<u>DUR+EP+PT vs EP+PT, CASPIAN:</u> <ul style="list-style-type: none">ORR: 67,9% vs 58,0%; RR [95%CI]=1,17 [1,03; 1,33];PFS: mediana: 5,1 mies. vs 5,4 mies.; HR [95%CI]=0,80 [0,66; 0,96];OS: mediana: 12,9 mies. vs 10,5 mies.; HR [95%CI]=0,75 [0,62; 0,91];ZN stopnia ≥ 3, 62,3% vs 62,8%; RR [95%CI]=0,99 [0,87; 1,13].	Dodanie inhibitorów PD-1/PD-L1 do chemioterapii związane jest z istotną poprawą w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby i przeżycia całkowitego w porównaniu z chemioterapią u chorych z nieleczonym wcześniej rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca, przy braku zwiększenia częstości występowania zdarzeń niepożądanych.
Zhou 2020b	Ocena który schemat terapii pierwszej linii leczenia chorych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca związany jest z najlepszą odpowiedzią na leczenie	<u>DUR+EP+PT vs EP+PT, HR/RR [95%CI], CASPIAN:</u> <ul style="list-style-type: none">OS: HR=0,73 [0,59; 0,91], p<0,05;PFS: HR=0,78 [0,65; 0,94], p<0,05;ORR: 67,9% vs 57,6%;zdarzenia niepożądane stopnia 3-5 związane z leczeniem: 61,5% vs 62,4%.	Leczenie skojarzone inhibitorem PD-L1 (durwalumabem lub atezolizumabem) i EP+PT było związane z lepszą odpowiedzią na leczenie oraz lepszym bezpieczeństwem w porównaniu do innych schematów leczenia. Inhibitor PD-L1 w skojarzeniu z EP+PT może zatem stanowić optymalną terapię pierwszej linii w populacji chorych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca.
EP – etopozyd, CAR – karboplatyna, CIS – cisplatyna, EP+PT – schemat etopozyd+platyny			

Wyniki dotyczące skuteczności praktycznej

W analizie wnioskodawcy nie przedstawiono badań dotyczących leczenia durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią w pierwszej linii leczenia rozległego drobnokomórkowego raka płuc z powodu braku adekwatnych dowodów naukowych. Przeszukanie baz danych w celu odnalezienia dowodów rzeczywistej praktyki medycznej zrealizowane przez analityków Agencji również nie wykazało opracowań odpowiadających charakterystyką analizowanej technologii.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją tekstową w plikach elektronicznych analizy ekonomicznej i modelem w arkuszu kalkulacyjnym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

„Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania durwalumabu (Imfinzi, DUR) w skojarzeniu z etopozydem i platyną (karboplatiną lub cisplatyną) w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca (DRP, ang. *extensive disease/ extensive stage small cell lung cancer*, ED-SCLC/ES-SCLC), spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.”

Porównywane interwencje

- Durwalumab (DUR) + chemioterapia (etopozyd + platyna, EP + PT) vs chemioterapia (etopozyd + platyna, EP + PT)
- Dodatkowo: Durwalumab (DUR) + chemioterapia (etopozyd + platyna, EP + PT) vs atezolizumab (ATE) + chemioterapia (etopozyd + karboplatyna, EP + PT)

Technika analityczna

- Kosztów-użyteczności (CUA) dla porównania DUR + EP + PT vs EP + PT
- Dodatkowo: Minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania DUR + EP + PT vs ATE+ EP + PT

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ). „W związku z pomijalnymi kosztami ponoszonymi przez świadczeniobiorców w trakcie terapii drobnokomórkowego raka płuc, w szczególności braku współpłacenia pacjentów za oceniane interwencje (...) w analizie pominięto perspektywę wspólną NFZ i pacjenta, uznając ją za tożsąmą z perspektywą płatnika publicznego.”

Horyzont czasowy

Dożywotni (20 lat).

Model

CUA: DUR + EP + PT vs EP + PT

Model wykonano w programie Microsoft Office z wykorzystaniem makr napisanych w języku programowania *Visual Basic for Applications* (VBA) i dostosowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń. Przedstawiony przez wnioskodawcę model przeżycia podzielonego (ang. *partitioned survival model*, PSM/PartSA), inaczej pola powierzchni pod krzywą (ang. *area under the curve*, AUC).

W modelu wyszczególniono trzy stany zdrowia: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), przeżycie po progresji choroby (ang. *post-progression survival*, PPS) i zgon.

Szczegóły przedstawia rysunek poniżej.



Rysunek 7. Struktura modelu przeżycia podzielonego

Pacjenci z populacji docelowej wchodzi do modelu w stanie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS). W kolejnych cyklach modelu pacjenci mogą umrzeć (czyli przejść do stanu obejmującego zgon „Dead”) lub może wystąpić u nich nawrót choroby (czyli mogą przejść do stanu odpowiadającemu nawrotowi choroby („Post-Progression survival, PPS”).

W sytuacji, gdy pacjent przebywa w stanie PPS, w kolejnych cyklach modelu możliwy jest zgon (przejście do stanu „Dead”) albo pozostanie w tym stanie („Post-Progression survival, PPS”).

Nie modelowano prawdopodobieństwa przejść indywidualnie dla każdego chorego. Do wyliczenia odsetka pacjentów w każdym stanie zdrowia zastosowano krzywe OS i PFS. Odsetek kohorty w każdym stanie oszacowano na podstawie parametrycznych lub nieparametrycznych krzywych przeżycia, z oddzielnymi funkcjami przeżycia dla przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji.

Jako długość cyklu modelu przyjęto 1 tydzień. Zastosowano korektę połowy cyklu.

CMA: DUR + EP + PT vs ATE + EP + PT

Do wykonania tej analizy wykorzystano model ekonomiczny opisany powyżej przyjmując skuteczność i bezpieczeństwo (oraz czas do przerwania leczenia) dla atezolizumabu w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną takie same jak dla durwalumabu w skojarzeniu z etopozydem i platyną. Różnice między tymi terapiami dotyczą kosztów.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka pacjentów

Dane dotyczące charakterystyki wejściowej pacjentów w zakresie średniego wieku [redacted], odsetka mężczyzn [redacted] powierzchni ciała [redacted] oraz klirensu kreatyniny [redacted] przyjęto na podstawie badania CASPIAN.

Skuteczność kliniczna

Podstawowym źródłem danych dotyczącym skuteczności i bezpieczeństwa DUR jest badanie CASPIAN.

Dla pozostałych interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu wykorzystano dane odnalezione w wyniku przeglądu literatury.

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie wybranych parametrów dotyczących skuteczności ocenianej technologii oraz źródeł danych na podstawie których zostały określone.

Tabela 36. Zestawienie wejściowych parametrów dotyczących skuteczności ocenianej interwencji

Lp.	Parametr modelu	Rozkład	Źródła danych/uwagi
1	OS	sklejany szans (3-węzłowy)	Badanie CASPIAN, konsultacje z ekspertami, założenie wnioskodawcy
2	PFS	sklejany ryzyka (3-węzłowy)	
3	TTD	sklejany ryzyka (2-węzłowy)	

Uwzględnione koszty

W modelu uwzględniono medyczne koszty bezpośrednie: koszty terapii (nabycie i podanie leków w pierwszej linii leczenia i w kolejnych liniach), koszty monitorowania chorych, koszty radioterapii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty opieki terminalnej.

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie wybranych parametrów kosztowych oraz źródeł danych na podstawie, których zostały określone.

Tabela 37. Zestawienie wybranych wejściowych parametrów kosztowych modelu

Lp.	Parametr modelu	Wartość	Źródła danych/uwagi	
1	CHB produktu leczniczego Imfinzi za opakowanie jednostkowe	[redacted]	Dane wnioskodawcy	
2	Koszty podania w ramieniu DUR+EP	486,72 PLN	Zarządzenie NFZ 29/2021/DGL	
3	Koszty podania: Etopozyd, platyna w ramach ramienia EP oraz etopozyd, platyna i topotekan w ramach kolejnych linii leczenia po progresji	389,92 PLN	Zarządzenie NFZ 28/2021/DGL	
4	Koszty jednostkowe leków (CHB)	Durwalumab [redacted]	Dane wnioskodawcy	
5		Etopozyd	0,17 PLN/mg	Komun katy DGL
6		Karboplatyna	0,22 PLN/mg	
		Cisplatyna	0,52 PLN/mg	
7	w trakcie leczenia DUR (na tydzień)	[redacted]	Zarządzenie NFZ 29/2021/DGL	

Dodatkowo w modelu uwzględniono obniżenie użyteczności związane z wiekiem pacjenta (tj. przemnożenie bazowej wartości użyteczności przez odpowiednie dla aktualnego wieku kohorty mnożniki ustalone w oparciu o publikację Golicki 2017). Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 40. Użyteczności w populacji ogólnej (Golicki 2017)

Wiek	Mężczyźni	Kobiety
55-64 lata	0,851	0,861
65-74 lata	0,837	0,793
75+	0,740	0,715

Ponadto, wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości uwzględnił użyteczności przyjęte w zależności od stanu zdrowia.

Analiza wrażliwości

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili probabilistyczną oraz jednokierunkową, deterministyczną analizę wrażliwości, w ramach której testowano niepewne parametry analizy. Szczegóły dotyczące testowanych parametrów przedstawiono w rozdziale 5.2.3 „Wyniki analizy wrażliwości”.

Dyskontowanie

Koszty 5%, efekty 3,5%.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Perspektywę wspólną oraz NFZ uznano za tożsamą. W związku z powyższym poniżej przedstawiono wyniki dla perspektywy NFZ.

Tabela 41. Zestawienie wyników analizy podstawowej wnioskodawcy

Wyniki	Wartość [PLN]	
Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)		
DUR+ chemioterapia (EP+PT)		
Koszty [PLN]		
LYG		
QALY		
Chemioterapia (EP+PT)		
Koszty [PLN]		
LYG		
QALY		
Wyniki inkrementalne		
Koszty [PLN]		
LYG		
QALY		
ICUR [PLN/QALY]		
ICER [PLN/LY]		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie DUR+EP+PT w miejsce EP+PT jest . Oszacowany ICUR dla porównania DUR+EP+PT vs EP+PT wyniósł . Wartość ta znajduje się progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

W poniższych tabelach przedstawiono szczegółowo wyniki dotyczące wymodelowanych efektów zdrowotnych oraz kosztów.

Tabela 42. Zestawienie efektów zdrowotnych, analiza podstawowa wnioskodawcy

Parametr	DUR+ chemioterapia (EP+PT)	Chemioterapia (EP+PT)	Wartość inkrementalna
Zyskane lata życia - LYG (zdyskontowane)			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Lata życia skorygowane o jakość - QALY (zdyskontowane)			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 43. Zestawienie kosztów, analiza podstawowa wnioskodawcy - perspektywa płatnika publicznego (NFZ)

Koszty różniące	DUR+ Chemioterapia (EP+PT)	Chemioterapia (EP+PT) [PLN]	Wartość inkrementalna
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Dodatkowa analiza:**Wyniki minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania DUR+EP+PT vs ATE+EP+PT**

Wnioskodawca w ramach dodatkowej analizy przeprowadził minimalizację kosztów dla porównania DUR+EP+PT vs ATE+EP+PT. Jedynymi kosztami różniącymi obie terapie (w związku z założeniem przez wnioskodawcę takiej samej skuteczności i bezpieczeństwa dla ATE+EP+PT jak dla DUR+EP+PT) to koszty nabycia i podania leków w pierwszej linii leczenia oraz koszty profilaktycznego napromieniania czaszki (PCI).

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki CMA w postaci różnicy kosztów stosowania durwalumabu w skojarzeniu z etopozydem i platyną oraz atezolizumabu w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną.

Tabela 44. [redacted]

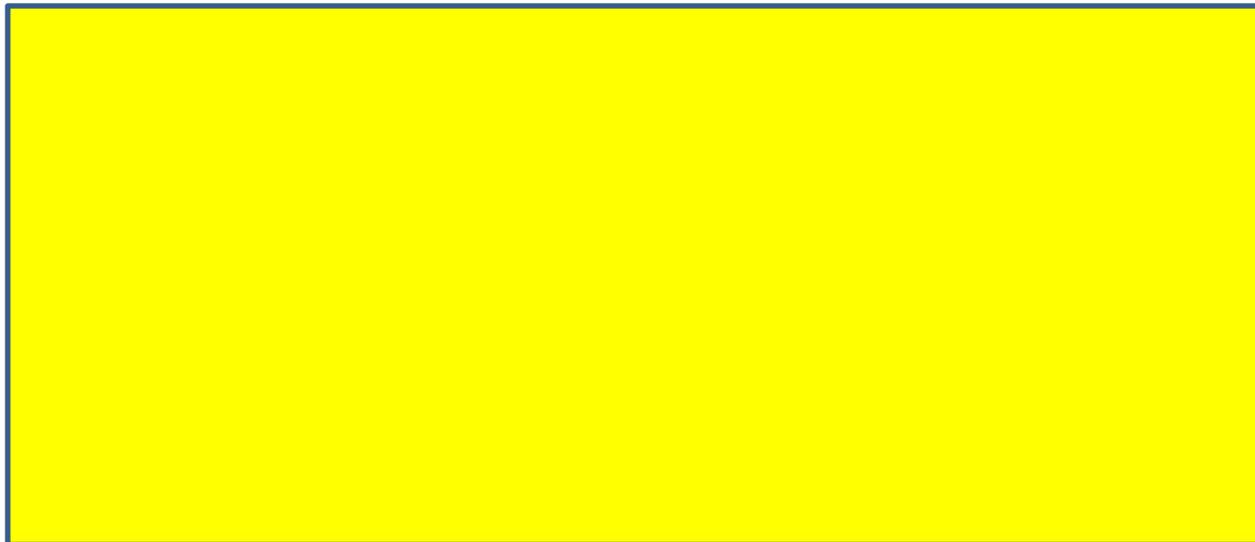
Kategoria kosztu	DUR + EP + PT	ATE+ EP + PT	DUR+EP+PT vs ATE+EP+PT
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Analiza CMA wskazuje, że koszty całkowite stosowania DUR+EP+PT są [redacted]

Wyniki

W związku z nieznacznymi różnicami wyników analizy głównej pomiędzy

Szczegóły przedstawia wykres poniżej.



Wykres 1. Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu DUR + EP + PT vs EP + PT -

Na wykresie poniżej przedstawiono krzywą akceptowalności



Wykres 2. Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania DUR+EP+PT vs EP+PT -

Prawdopodobieństwo, że DUR + EP + PT jest opłacalny (przy progu opłacalności 155 514 PLN) względem EP+PT jest

Deterministyczna analiza wrażliwości

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości, wnioskodawca testował zmienne wartości parametrów, które miały największy wpływ na wyniki analizy.

W poniższej tabeli przedstawiono scenariusze uwzględnione w deterministycznej analizie wrażliwości.

Tabela 47. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości (DUR+EP+PT vs EP+PT)

Scenariusz	Wartość parametru przed zmianą – BC	Wartość parametru po zmianie - SA
SA 1	Dyskontowanie wg wytycznych AOTMiT: 3,5% efekty, 5% koszty	Brak dyskontowania wg wytycznych AOTMiT 0% efekty, 0% koszty
SA 2	Horyzont czasowy: dożywotni - 20 lat (horyzont 20-letni przyjęto w analizie dla ATE; Zlecenie nr 31/2020)	Skrócenie o 10 lat (jak w Zleceniu nr 31/2020)
SA 3		Wydłużenie o 10 lat (jak w Zleceniu nr 31/2020)
SA 4	Skuteczność – model typu PSM jako najpowszechniej stosowany (rozkłady jak w 3.4.8 AE wnioskodawcy)	Skuteczność – model typu semi-Markowa (rozkłady jak w 3.4.8 AE wnioskodawcy) – drugi typ modelu stosowany w tego typu analizach

Scenariusz	Wartość parametru przed zmianą – BC	Wartość parametru po zmianie - SA
SA 5		
SA 6	Przeżycie całkowite – rozkład sklejany szans 3-węzłowy* (wybrany w oparciu o wiarygodność kliniczną - analizę 5-letnich odsetków przeżyć oraz porównanie z PFS, dokładność dopasowania, przewidywania kliniczne, kryteria statystyczne i dopasowanie wizualne)	sklejany szans 1-węzłowy* jako rozkład z najlepszym dopasowaniem statystycznym dla durwalumabu
SA 7		sklejany ryzyka 3-węzłowy* jako rozkład z najlepszym dopasowaniem statystycznym łącznie dla obu ramion
SA 8	Przeżycie wolne od progresji choroby – rozkład sklejany ryzyka 3-węzłowy* (wybrany w oparciu o inspekcję wizualną w porównaniu do danych z badania CASPIAN) i konsultację z ekspertami dla oryginalnej wersji modelu oraz dopasowanie statystyczne)	sklejany ryzyka 2-węzłowy* - rozkład z drugim najlepszym dopasowaniem statystycznym łącznie dla obu ramion
SA 9		sklejany szans 2-węzłowy* - rozkład z najlepszym dopasowaniem statystycznym dla durwalumabu (i jednocześnie trzeci najlepiej dopasowany statystycznie łącznie dla obu ramion)
SA 10	Czas do przerwania leczenia – rozkład sklejany ryzyka 2-węzłowy* (najlepiej dopasowany pod względem kryteriów statystycznych dla ramienia DUR i jednocześnie drugi najlepiej dopasowany statystycznie łącznie dla obu ramion)	sklejany ryzyka 3-węzłowy* - rozkład z najlepszym dopasowaniem statystycznym łącznie dla obu ramion
SA 11		sklejany szans 2-węzłowy* - rozkład z najlepszym dopasowaniem statystycznym dla etopozytu
SA 12	Użyteczności z uwzględnieniem taryf dla Wielkiej Brytanii dla EQ-5D-3L (wersja zalecana wg NICE) i mapowaniu danych z badania CASPIAN z EQ-5D-5L do EQ-5D-3L (w celu zachowania spójności i zgodności między dwoma skalami)	Użyteczności z uwzględnieniem taryf dla Wielkiej Brytanii dla EQ-5D-5L (tj. bez mapowania jako podejście alternatywne)
SA 13	Użyteczności - podejście czasu do zgonu (potencjalnie konserwatywne i bardziej wiarygodne w oparciu o konsultację z ekspertami dla oryginalnej wersji modelu, jak w NICE TA584)	Użyteczności - podejście zróżnicowane ze względu na stan zdrowia (progresja/bez progresji) jak i na leczenie (jako alternatywne, powszechne podejście)
SA 14	Koszty podania terapii I linii zgodnie z oszacowaniami w rozdz. 3.4.8 AE wnioskodawcy	Koszty podania terapii I linii z analizy podstawowej powiększone o 20% (założenie arbitralne pokrywające niepewność oszacowań)
SA 15		Koszty podania terapii I linii z analizy podstawowej pomniejszone o 20% (założenie arbitralne pokrywające niepewność oszacowań)
SA 16	Koszty monitorowania zgodnie z oszacowaniami w rozdz. 3.4.8 AE wnioskodawcy	Koszty monitorowania z analizy podstawowej powiększone o 20% (założenie arbitralne pokrywające niepewność oszacowań)
SA 17		Koszty monitorowania z analizy podstawowej pomniejszone o 20% (założenie arbitralne pokrywające niepewność oszacowań)
SA 18	Koszty jednorazowe zgodnie z oszacowaniami w rozdz. 3.4.8 AE wnioskodawcy	Koszty jednorazowe z analizy podstawowej powiększone o 20% (założenie arbitralne pokrywające niepewność oszacowań)
SA 19		Koszty jednorazowe z analizy podstawowej pomniejszone o 20% (założenie arbitralne pokrywające niepewność oszacowań)
SA 20	Udział karboplatyny i cisplatyny w kosztach wg badania klinicznego CASPIAN (75%:25%)	100% udziału karboplatyny (założenie arbitralne – wartość skrajna)
SA 21		0% udziału karboplatyny (założenie arbitralne – wartość skrajna)

*dla obu ramion

Tabela 48. Wyniki DSA – porównanie DUR + EP + PT vs EP + PT

Scenariusz	Durwalumab + EP + PT			EP + PT			Durwalumab + EP + PT vs EP + PT					
	Koszty całkowite, PLN	LYG	QALY	Koszty całkowite, PLN	LYG	QALY	Δ kosztów, PLN	Δ LYG	Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	ICER, PLN/LYG	Cena progowa, PLN
AP												
SA 1												
SA 2												
SA 3												
SA 4												
SA 5												

Scenariusz	Durwalumab + EP + PT			EP + PT			Durwalumab + EP+ PT vs EP + PT						
	Koszty całkowite, PLN	LYG	QALY	Koszty całkowite, PLN	LYG	QALY	Δ kosztów, PLN	Δ LYG	Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	ICER, PLN/LYG	Cena progowa, PLN	

[Redacted content]

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 50. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Bez uwag.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Bez uwag.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Bez uwag.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Bez uwag.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Bez uwag.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Bez uwag.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywotni (maksymalnie 20 lat)
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Bez uwag.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (5% koszty, 3,5% efekty zdrowotne)

	Analiza podstawowa	Zhang 2020	Tong 2021
Leki i dawkowanie leków	DUR 1500 mg co 3 tyg. a po 4 cyklach 1500 mg co 4 tyg. EP 90 mg/m ² CIS (25% zgodnie z badaniem CASPIAN) 77,5 mg/m ² CAR (75% zgodnie z badaniem CASPIAN) AUC 5,5 mg/ml/min W kolejnych liniach EP+PT (dawkowanie jak wyżej), topotekan 1,5 mg/m ² , radioterapia	DUR 1500 mg co 3 tyg. a po 4 cyklach 1500 mg co 4 tyg. EP 90 mg/m ² CIS (25% zgodnie z badaniem CASPIAN) 80 mg/m ² CAR (75% zgodnie z badaniem CASPIAN) AUC 5 mg/ml/min topotekan (lek stosowany po progresji wg wytycznych NCCN i badania JCOG0605 dotyczącego drugiej linii leczenia) 1,5 mg/m ² /d	DUR, EP, CIS/CAR najprawdopodobniej jak w badaniu klinicznym CASPIAN (brak danych), topotekan brak danych odnośnie do dawkowania (stosowany w drugiej linii wg wytycznych NCCN)
Pozostałe parametry		W oparciu o badanie CASPIAN: 8% PCI w ramieniu EP+PT wiek początkowy 62 lata W oparciu o literaturę: masa ciała 70 kg powierzchnia ciała 1,8 m ² klirens kreatyniny 70 ml / min	Brak danych
Koszty DUR		DUR lek 7,6179 USD/mg (29,33 PLN/mg)	DUR+EP+PT leki+podanie, na miesiąc 5 062,887 USD (19 495,66 PLN)
Próg opłacalności	155 514 PLN/QALY	100 000 USD/QALY	28 527 USD/QALY
Wyniki dla DUR+EP vs EP: Δ QALY Δ kosztów ICUR		0,220 78 198,75 USD (301 119,93 PLN**) 355 448,86 USD/QALY (1 368 726,93 PLN**)	0,14 32 220 USD (124 069,55 PLN**) 230 142,90 USD/QALY (886 211,27 PLN**)
** zastosowano przelicznik 1 USD=3,8507 PLN wg NBP z 09.03.2021 (przeliczenia wnioskodawcy)			

Walidacja zewnętrzna

W ramach wyszukiwania badań RWE wnioskodawca odnalazł jedną publikację – *Sallam 2018* dotyczącą leczenia po 4 cyklach chemioterapii (platyny i etopozyd) w I linii, u pacjentów z drobнокomórkowym rakiem płuca w IV stadium zaawansowania.

Dla DUR nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności praktycznej.

Wartości z badania *Sallam 2018* i są zbliżone z wynikami modelowanymi uzyskanymi przez autorów analizy podstawowej AE wnioskodawcy, co oznacza, że model dobrze modeluje dane w czasie.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 52.

Wyniki dla ramienia chemioterapii z modelu wnioskodawcy (modelowane w oparciu o dane z badania CASPIAN) są zbliżone do wyników RWE z publikacji *Sallam 2018* dla chemioterapii odnośnie do przeżycia całkowitego.

W przypadku przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie chemioterapii należy zauważyć, iż różnice pomiędzy danymi przedstawionymi w publikacji *Sallam 2018* a danymi wynikającymi z modelowania opartego o dane z badania CASPIAN mogą wynikać z różnic w doborze

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

progresji choroby (PFS), przeżycie po progresji choroby (ang. *post-progression survival*, PPS) i zgon. Jako długość cyklu modelu przyjęto 1 tydzień. Zastosowano korektę połowy cyklu.

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili probabilistyczną oraz jednokierunkową, deterministyczną analizę wrażliwości w ramach której testowano niepewne parametry analizy.

Wyniki

Analiza podstawowa

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie DUR+EP+PT w miejsce EP+PT

Prawdopodobieństwo tego, że technologia będzie kosztowo efektywna (poniżej progu opłacalności 155 514 PLN/QALY) dla DUR+EP+PT

Dodatkowa analiza (CMA) – porównanie DUR+ EP+PT vs ATE + EP + PT

Analiza CMA wskazuje, że koszty całkowite stosowania DUR+EP+PT

Analiza CMA wskazuje, że koszty całkowite stosowania DUR+ EP + PT

Struktura rynku

Strukturę rynku w ramach rozpatrywanych scenariuszy (patrz opis „oszacowanie wnioskowanej populacji”) w kolejnych latach przyjęto na podstawie [redacted]. Przyjęto założenie stopniowego rozpoczynania leczenia przez chorych w ciągu roku.

Tabela 55. Struktura rynku w ramach scenariusza istniejącego i nowego (odsetek chorych leczonych poszczególnymi terapiami, %) [redacted]

Populacja	Obecna struktura	I rok od wprowadzenia DUR do refundacji	II rok od wprowadzenia DUR do refundacji
Wariant A (zakładający brak refundacji atezolizumabu)			
Durwalumab + etopozyd + platyna (DUR+EP+PT)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Atezolizumab + etopozyd + karboplatyna (ATE+EP+PT)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Etopozyd + platyna (EP+PT)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant B (zakładający, że atezolizumab będzie już refundowany nim refundacją zostanie objęty durwalumab)			
Durwalumab + etopozyd + platyna (DUR+EP+PT)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Atezolizumab + etopozyd + karboplatyna (ATE+EP+PT)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Etopozyd + platyna (EP+PT)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant C (zakładający brak refundacji atezolizumabu obecnie i jednocześnie wprowadzenie ATE do refundacji razem z DUR)			
Durwalumab + etopozyd + platyna (DUR+EP+PT)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Atezolizumab + etopozyd + karboplatyna (ATE+EP+PT)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Etopozyd + platyna (EP+PT)	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W oparciu o strukturę rynku przedstawioną w powyższej tabeli i liczebność populacji wnioskodawca oszacował liczebności chorych leczonych poszczególnymi terapiami.

Tabela 56. Struktura rynku w ramach scenariusza istniejącego i nowego (liczba chorych leczonych poszczególnymi terapiami)*

Populacja	Obecna struktura	I rok od wprowadzenia DUR do refundacji	II rok od wprowadzenia DUR do refundacji
Wariant A (zakładający brak refundacji atezolizumabu)			
Durwalumab + etopozyd + platyna (DUR+EP+PT)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Atezolizumab + etopozyd + karboplatyna (ATE+EP+PT)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Etopozyd + platyna (EP+PT)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant B (zakładający, że atezolizumab będzie już refundowany nim refundacją zostanie objęty durwalumab)			
Durwalumab + etopozyd + platyna (DUR+EP+PT)	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Koszt ATE przyjęto z listy leków refundowanych (brak jest danych sprzedażowych ATE w DRP). Koszty leków wchodzących w skład chemioterapii wnioskodawca oszacował w oparciu o ceny efektywne z komunikatu nr 162/2020/DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii w 2020 r., przyjmując najbardziej aktualny koszt.

Tabela 59. Koszty 1 cyklu terapii przed progresją (interwencja i komparator)

Parametr	Koszty, PLN
DUR+EP+PT, cykle 1-4, podanie leków	1 460,16
DUR+EP+PT, cykle 1-4, nabycie leków:	
[redacted]	[redacted]
Etopozyd	82,96
Karboplatyna	146,01
Cisplatyna	74,03
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
DUR, cykle 5+, podanie leków	486,72
DUR, cykle 5+, nabycie leków:	
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
EP+PT, podanie leków	1 169,76
EP+PT, nabycie leków:	
Etopozyd	82,96
Karboplatyna	146,01
Cisplatyna	74,03
Łącznie, populacja ITT	210,98
Łącznie, chorzy leczeni karboplatyną (analiza wrażliwości)	228,98
Łącznie, chorzy leczeni cisplatyną (analiza wrażliwości)	156,99
ATE+EP+PT, cykle 1-4, nabycie leków	1 460,16
ATE+EP+PT, cykle 1-4, podanie leków:	
Atezolizumab	19 320,41
Etopozyd	82,41
Karboplatyna	132,74
Łącznie	19 535,56
ATE, cykle 5+, podanie leków	486,72
ATE, cykle 5+, nabycie leków:	
Atezolizumab	19 320,41
Łącznie	19 320,41

W analizie uwzględniono odmienne raportowanie dla chorych leczonych w ramach programu lekowego i poza nim oraz dla chorych nieleczonych. Szczegóły w rozdziale 3.5.1.4 BIA wnioskodawcy.

Tabela 60. Koszty monitorowania chorych leczonych w ramach programu lekowego i poza nim oraz chorych nieleczonych

Rodzaj kosztu	Zarządzenie	Nazwa	Ryczałt roczny na pacjenta, PLN	Koszt na tydzień, PLN
Koszt monitorowania w trakcie leczenia durwalumabem i atezolizumabem	29/2021/DGL	Diagnostyka w programie leczenia nie drobnokomórkowego raka płuca	3 927,00	75,26
Koszt monitorowania w trakcie chemioterapię (poza programem lekowym)	180/2019/DGL	okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40*	62,19

[Redacted]

Wariant C zakładający brak refundacji atezolizumabu obecnie i wprowadzenie atezolizumabu do refundacji razem z durwalumabem

Tabela 66. Podsumowanie wyników w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant C

Scenariusz istniejący (brak kosztów ATE i DUR), PLN		
- w tym koszt nabycia durwalumabu, PLN		
Scenariusz nowy (w tym koszt DUR, brak kosztów ATE), PLN		
- w tym koszt nabycia durwalumabu, PLN		
Różnica między sc. nowym i istniejącym, PLN		
Scenariusz istniejący (brak kosztów ATE i DUR), PLN		
- w tym koszt nabycia durwalumabu, PLN		
Scenariusz nowy (w tym koszt DUR, brak kosztów ATE), PLN		
- w tym koszt nabycia durwalumabu, PLN		
Różnica między sc. nowym i istniejącym, PLN		

[Redacted]

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 67. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Liczebność populacji docelowej została określona na podstawie [redacted]
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Przyjęto horyzont zgodny z czasem obowiązywania decyzji refundacyjnej.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Struktura rynku w ramach scenariusza istniejącego i nowego (odsetek chorych leczonych poszczególnymi terapiami) została oparta o [redacted]
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Nie zwracano się z prośbą do NFZ.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek finansowany w ramach programu lekowego, dostępny bezpłatnie dla pacjentów.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Durwalumab jest obecnie refundowany (od stycznia 2021 r.) w grupie limitowej 1218.0, Durwalumab, w związku z czym spełnione są kryteria wymienione w art. 15 ust. 2 ustawy zezwalające na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przedstawił wariant minimalny i maksymalny, a także przeprowadzono analizę wrażliwości.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie BIA,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

W tym zakresie nie zidentyfikowano nieprawidłowości.

Ograniczenia wnioskodawcy:

- „Liczebność populacji docelowej została określona [redacted]
[redacted] Ze względu na niepewność oszacowania populacji docelowej, poza wariantem podstawowym analizowano wariant maksymalny i minimalny.
- Ze względu na brak danych pozwalających na precyzyjne oszacowanie liczby nowych pacjentów rozpoczynających leczenie oraz przeciętnego czasu leczenia w programie lekowym, w modelu analizy wpływu na budżet wykorzystano wyniki i założenia analizy ekonomicznej (ograniczenia patrz rozdz. 5 w Analizie ekonomicznej). Wzrost kosztów związany z wprowadzeniem nowego programu lekowego oszacowano

na podstawie wyników (niezdyskontowanych) kosztowych modelu użyteczności (patrz dokument: Analiza ekonomiczna). Takie podejście odzwierciedla rzeczywiste koszty ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

- Kategorie kosztów w modelu obejmowały: koszty terapii (nabycie i podanie leków w pierwszej linii leczenia i w kolejnych liniach), koszty monitorowania chorych, koszty radioterapii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty opieki terminalnej. Nie uwzględniono kosztów niemedyycznych i pośrednich ze względu na wiek chorych i spodziewany niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem - ewentualne różnice w kosztach między scenariuszami są pomijalnie małe.”

Dodatkowe ograniczenia odnalezione przez AOTMiT:

- Do oszacowania liczebności populacji wykorzystano dane uzyskane [redacted]. Ponadto struktura rynku w ramach scenariusza istniejącego i nowego została także oparta o wyniki [redacted] o przez co oba oszacowania wiążą się z niepewnością.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Ze względu na niepewność oszacowania populacji docelowej, poza wariantem podstawowym wnioskodawca przedstawił wariant maksymalny i minimalny analizy.

Wariant minimalny

Tabela 68. Podsumowanie wyników w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant minimalny [redacted]

	[redacted]	[redacted]
Scenariusz istniejący, PLN	[redacted]	[redacted]
- w tym koszt nabycia durwalumabu, PLN	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy, PLN	[redacted]	[redacted]
- w tym koszt nabycia durwalumabu, PLN	[redacted]	[redacted]
Różnica między sc. nowym i istniejącym, PLN	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
	[redacted]	[redacted]
Scenariusz istniejący, PLN	[redacted]	[redacted]
- w tym koszt nabycia durwalumabu, PLN	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy, PLN	[redacted]	[redacted]
- w tym koszt nabycia durwalumabu, PLN	[redacted]	[redacted]
Różnica między sc. nowym i istniejącym, PLN	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Wariant maksymalny

Tabela 69. Podsumowanie wyników w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant maksymalny

I rok analizy		
Scenariusz	Wartość parametru przed zmianą – BC	Wartość parametru po zmianie – SA
Scenariusz istniejący, PLN		
- w tym koszt nabycia durwalumabu, PLN		
Scenariusz nowy, PLN		
- w tym koszt nabycia durwalumabu, PLN		
Różnica między sc. nowym i istniejącym, PLN		
II rok analizy		
Scenariusz	Wartość parametru przed zmianą – BC	Wartość parametru po zmianie – SA
Scenariusz istniejący, PLN		
- w tym koszt nabycia durwalumabu, PLN		
Scenariusz nowy, PLN		
- w tym koszt nabycia durwalumabu, PLN		
Różnica między sc. nowym i istniejącym, PLN		

Ponadto w ramach analizy wpływu na budżet, wnioskodawca przedstawił deterministyczną i jednokierunkową analizę wrażliwości.

Tabela 70. Zestawienie zmiennych testowanych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Wartość parametru przed zmianą – BC	Wartość parametru po zmianie - SA
SA 1	Skuteczność – model typu PSM jako najpowszechniej	Skuteczność – model typu semi-Markowa – drugi typ modelu stosowany w tego typu analizach
SA 2	Przeżycie całkowite – rozkład sklejany szans 3-węzłowy* (wybrany w oparciu o wiarygodność kliniczną - analizę 5-letnich odsetków przeżyć oraz porównanie z PFS, dokładność dopasowania, przewidywania kliniczne, kryteria statystyczne i dopasowanie wizualne)	sklejany szans 1-węzłowy* jako rozkład z najlepszym dopasowaniem statystycznym dla durwalumabu
SA 3		sklejany ryzyka 3-węzłowy* jako rozkład z najlepszym dopasowaniem statystycznym łącznie dla obu ramion
SA 4	Przeżycie wolne od progresji choroby – rozkład sklejany ryzyka 3-węzłowy* (wybrany w oparciu o inspekcję wizualną w porównaniu do danych z badania CASPIAN) i opinie ekspertów oraz dopasowanie statystyczne)	sklejany ryzyka 2-węzłowy* - rozkład z drugim najlepszym dopasowaniem statystycznym łącznie dla obu ramion
SA 5		sklejany szans 2-węzłowy* - rozkład z najlepszym dopasowaniem statystycznym dla durwalumabu (i jednocześnie trzeci najlepiej dopasowany statystycznie łącznie dla obu ramion)

Wariant B zakładający, że atezolizumab jest już refundowany



Wariant C zakładający brak refundacji atezolizumabu obecnie i wprowadzenie atezolizumabu do refundacji razem z durwalumabem



7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Imfinzi jest finansowany

Szczegóły przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 18.05.2021 r., znak PLR.4500.736.2021.10.PBO (data wpływu do AOTMiT 18.05.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2021 poz. 523) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Imfinzi (durwalumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1, fiole 10 ml, kod EAN: 05000456031493.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 11.06.2021 r., znak OT.4231.27.2021.KSM.9. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 21.06.2021 r. pismem z dnia 21.06.2021 r.

Problem zdrowotny

Terminem rak płuca (kod C34 według klasyfikacji ICD-10) określa się raka tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) i miększu płucnego (pęcherzyków płucnych).

Podział raka płuca:

- raki niedrobnokomórkowe,
- rak drobnokomórkowy (agresywny wzrost, wczesny rozsiew w węzłach chłonnych i odległych narządach; bardzo silnie związany z paleniem tytoniu; pierwotne ognisko najczęściej przywnękowo, na ogół powiększenie węzłów węzkowych i śródpiersiowych; u większości chorych w chwili rozpoznania przerzuty (najczęściej w wątrobie, kościach, szpiku, OUN, nadnerczach), często objawy paranowotworowe),
- wielkokomórkowy.

Rak płuca jest w Polsce najczęściej występującym nowotworem złośliwym i pierwszą przyczyną zgonów nowotworowych. Stanowi — odpowiednio u mężczyzn i kobiet — około 20% i 10% wszystkich nowotworów (w ostatnich latach — około 15 000 i 7000 zachorowań rocznie) oraz jest przyczyną około 30% i 17% wszystkich zgonów spowodowanych przez nowotwory (w ostatnich latach — odpowiednio około 16 000 i 7500 zgonów rocznie). Rak drobnokomórkowy płuca stanowi około 15% raków płuca.

U pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca odsetek 3-letnich przeżyć u chorych z postacią ograniczoną wynosi około 20%, a u chorych z postacią rozсіяną długotrwałe przeżycia należą do rzadkości.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator główny wnioskodawca wybrał etopozyd podawany w skojarzeniu z platyną (karboplatiną lub cisplatyną), natomiast jako komparator dodatkowy atezolizumab podawany w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną. Wybór komparatora uznano za zasadny.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Ocenę skuteczności przedstawiono na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego bezpośrednio porównującego durwalumab + etopozyd + cisplatyna/karboplatyna vs etopozyd + cisplatyna/karboplatyna (CASPIAN) oraz 1 randomizowanego badania klinicznego porównującego atezolizumab + etopozyd + karboplatyna (schemat EP+PT) vs placebo + etopozyd + karboplatyna (IMpower133) w celu wykonania dodatkowego porównania pośredniego atezolizumabu z durwalumabem.

W analizie wnioskodawcy dla porównania bezpośredniego DUR+EP+PT vs EP+PT wykazano istotnie statystycznie dłuższą medianę całkowitego przeżycia odpowiednio 12,9 mies. vs 10,5 mies. Stosowanie DUR zmniejszyło szansę wystąpienia zgonu o 25% w porównaniu do ramienia komparatora (HR=0,75 [95%CI: 0,62; 0,91], p=0,0032, zaobserwowany odsetek zgonów był istotnie statystycznie mniejszy w ramieniu DUR+EP+PT vs EP+PT (78% vs 86%): Wykazano statystycznie istotne różnice w PFS dla 12, 18 i 24 miesiąca od randomizacji na korzyść interwencji w porównaniu do komparatora (odpowiednio 18% vs 5%, 14% vs 3% i 11% vs 3%). Wykazano również w ramieniu DUR częstsze występowanie odpowiedzi na leczenie w dłuższym horyzoncie czasu, poprawę wyników zgłaszanych przez pacjentów (istotne dla części zdarzeń/funkcji życiowych).

W analizie wnioskodawcy dla porównania pośredniego durwalumab vs atezolizumab dokonano porównania wybranych punktów końcowych – OS, PFS oraz ORR. Zgodnie z przeprowadzoną analizą nie wykazano statystycznie istotnych różnic w zakresie przeżycia całkowitego (HR=0,99 [95%CI: 0,73; 1,33], p=ns.) i przeżycia wolnego od progresji (HR=1,04 [95%CI: 0,79; 1,37], p=ns) dla porównywanych substancji. Wykazano istotnie

statystyczną różnicę w zakresie obiektywnej odpowiedzi na leczenie ($OR=1,82$ [95%CI: 1,07; 3,11], $p<0,05$ dla schematu chemioimmunoterapii zawierającego durwalumab).

Do oceny zarówno porównania bezpośredniego jak i pośredniego należy podchodzić z ostrożnością w związku z różną metodologią prowadzenia odpowiednich badań oraz z wewnętrzną heterogenicznością – zgodnie z ograniczeniami wymienionymi w rozdziale 4 AWA.

Nie odnaleziono badań dotyczących efektywności praktycznej durwalumabu w skojarzeniu z etopozydem i platyną (karboplatiną lub cisplatyną) w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca.

Analiza bezpieczeństwa

W analizie bezpieczeństwa wnioskodawcy dla porównania bezpośredniego DUR+EP+PT vs EP+PT wykazano brak statystycznie istotnych różnic w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych ogółem (AEs) oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs), z wyjątkiem występowania ciężkich TRAEs stopnia 3-4 łącznie, których liczba była istotnie mniejsza w ramieniu DUR (9% vs 17%, $OR=0,51$ [95%CI: 0,30; 0,86], $p=0,01$, $RD=-0,07$ [95%CI: -0,13; -0,02], $p=0,01$, $NNH_{25,1 \text{ mies.}}=na$). Istotnie statystycznie częściej raportowano zdarzenia niepożądane związane z zastosowaniem immunoterapii (IMAEs) w porównaniu do komparatora dla zdarzeń łącznie oraz zdarzeń stopnia 3-4 łącznie (odpowiednio 9,25 i 13,67 razy częściej) – nie wykazano istotnie statystycznych różnic w zakresie występowania IMAEs prowadzących do zgonu łącznie.

W analizie bezpieczeństwa wnioskodawcy dla porównania pośredniego DUR+EP+PT vs ATE + EP+PT wykazano brak statystycznie istotnych różnic w występowaniu zdarzeń niepożądanych (AEs) oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs) natomiast wykazano istotnie statystycznie więcej zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym (IMAEs) w ramieniu durwalumabu. Na częstotliwość raportowanych przypadków w populacji badania CASPIAN w porównaniu do schematu komparatora wpływ może mieć metodologia badania – RCT CASPIAN jest badaniem typu open-label, natomiast IMPower133 jest badaniem podwójnie zaślepionym.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przedstawił analizę kosztów użyteczności (CUA) oraz kosztów efektywności. Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ, którą uznano za tożsamą z perspektywą wspólną (NFZ+pacjent), w dożywotnim horyzoncie czasowym (20 lat). Roczne stopy dyskontowe przyjęto na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Ponadto, wnioskodawca w ramach analizy dodatkowej przeprowadził analizę minimalizacji kosztów porównując durwalumab (DUR) + EP + PT vs atezolizumab (ATE) + EP + PT. Do wykonania tej analizy wykorzystano model ekonomiczny wykorzystany w analizie podstawowej wnioskodawcy przyjmując skuteczność i bezpieczeństwo (oraz czas do przerwania leczenia) dla atezolizumabu w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną takie same jak dla durwalumabu w skojarzeniu z etopozydem i platyną. Różnice między tymi terapiami dotyczyły kosztów. Jedyne koszty różniące obie terapie (w związku z założeniem przez wnioskodawcę takiej samej skuteczności i bezpieczeństwa dla ATE+EP+PT jak dla DUR+EP+PT) to koszty nabycia i podania leków w pierwszej linii leczenia oraz koszty profilaktycznego napromieniania czaszki (PCI).

Od 1 lipca 2021 r. lek Tecentriq (atezolizumab) jest refundowany w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C-34), w I linii leczenia pacjentów z zaawansowanym drobnokomórkowym rakiem płuc, tj. w ocenianym wskazaniu. Tym samym bardziej prawdopodobnym wariantem analizy ekonomicznej jest porównanie durwalumabu z atezolizumabem, które wnioskodawca przedstawił w dodatkowej analizie. Należy jednak zaznaczyć, iż na dzień złożenia wniosku ATE nie był jeszcze refundowany.

W analizie podstawowej uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne różniące porównywane technologie: koszty terapii (nabycie i podanie leków w pierwszej linii leczenia i w kolejnych liniach), koszty monitorowania chorych, koszty radioterapii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty opieki terminalnej.

Model wykonano w programie Microsoft Excel i dostosowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń. Przedstawiony przez wnioskodawcę model przeżycia podzielonego (ang. *partitioned survival model*, PSM/PartSA), inaczej pola powierzchni pod krzywą (ang. *area under the curve*, AUC). W modelu wyszczególniono trzy stany zdrowia: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), przeżycie po progresji choroby (ang. *post-progression survival*, PPS) i zgon. Jako długość cyklu modelu przyjęto 1 tydzień. Zastosowano korektę połowy cyklu.

Wyniki analizy ekonomicznej

Analiza podstawowa

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie DUR+EP+PT w miejsce chemioterapii jest

Prawdopodobieństwo tego, że technologia będzie kosztowo efektywna (poniżej progu opłacalności 155 514 PLN/QALY) dla DUR+EP+PT względem EP+PT wynosi

Dodatkowa analiza (CMA) – porównanie DUR+EP+PT vs ATE+EP+PT

Analiza CMA wskazuje, że koszty całkowite stosowania DUR+EP+PT są

Analiza CMA wskazuje, że koszty całkowite stosowania DUR+EP+PT są

W związku z przedstawieniem w analizie klinicznej wnioskodawcy randomizowanego badania klinicznego, dowodzącego wyższości Imfinzi względem uwzględnionych technologii opcjonalnych, **w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia, jest równy wysokości progu³, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W analizie założono horyzont 2-letni. Finansowanie w ramach istniejącej grupy limitowej.

Docelową liczbę chorych kwalifikujących się do leczenia immunoterapią w skojarzeniu z chemioterapią w pierwszej linii leczenia rozległej postaci DRP w ramach programu lekowego (tzw. potencjał populacyjny) oszacowano na

W ramach tej populacji liczbę chorych leczonych durwalumabem (dotyczy scenariusza nowego) oszacowano w I i II roku analizy od wprowadzenia durwalumabu do programu lekowego odpowiednio na:

Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono cztery rekomendacje: NICE 2021, AWMSG 2020, G-BA 2021 oraz CADTH 2020. G-BA 2021 oraz CADTH są w trakcie oceny durwalumabu. NICE nie wydał rekomendacji w związku z wycofaniem wniosku przez wnioskodawcę, natomiast AWMSG oczekuje na rekomendację NICE. Durwalumab w połączeniu z etopozydem i karboplatiną lub cisplatiną jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca został zarejestrowany przez Europejską Agencję Leków 27 sierpnia 2020 r. co może tłumaczyć brak rekomendacji refundacyjnych dla tego produktu.

³ 155 514 PLN

Uwagi dodatkowe

Brak uwag.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
CASPIAN	
Alt 2018	Alt J, Bischoff HG, et al. A phase 3, randomized study of first-line durvalumab (D) +/- tremelimumab (T) + platinum-based chemotherapy (CT) vs CT alone in extensive disease small-cell lung cancer (ED-SCLC): CASPIAN. <i>Oncology research and treatment</i> 2018;41:103-.
Chen 2020	Chen Y, Paz-Ares L, et al. First Line Durvalumab Plus Platinum Etoposide in Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (CASPIAN): Impact of Brain Metastases on Treatment Patterns and Outcomes. Presented at the American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; May 29 31,2020:9068.
Goldman 2020	Goldman JW, Garassino MC, et al. Patient-reported outcomes with first-line durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomized, controlled, open-label, phase III study." <i>Lung Cancer</i> 2020;149:46-52.
Goldman 2020a	Goldman JW, Garassino MC, et al. Durvalumab (D) ± tremelimumab (T) + platinum-etoposide (EP) in 1L ES-SCLC: Characterization of long-term clinical benefit and tumour mutational burden (TMB) in CASPIAN. <i>Annals of oncology</i> 2020;31:S1212-3.
Goldman 2021	Goldman JW, Dvorkin M, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum–etoposide versus platinum–etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2021 Jan;22(1):51-65. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30539-8. Epub 2020 Dec 4.
Ji 2020	Ji JH, Goldman JW, et al. 379MO Durvalumab (D) ± tremelimumab (T) + platinum-etoposide (EP) in 1L ES-SCLC: characterization of long-term clinical benefit and tumour mutational burden (TMB) in CASPIAN. <i>Annals of Oncology</i> 2020;31: S1388-S1389.
Nishio 2019_abs	Nishio M, Ji JH, et al. Overall survival with first-line durvalumab plus platinum-etoposide in patients with extensive-stage (ES)-SCLC in CASPIAN: subgroup findings from Asia. <i>Annals of oncology</i> 2019;30:ix197-8.
Ozguroglu 2019	Ozguroglu M, Goldman JW, et al. First-line durvalumab plus platinum-etoposide in extensive-stage (ES)-SCLC: safety, pharmacokinetics (PK) and immunogenicity in CASPIAN. <i>Annals of oncology</i> 2019;30:xi66-.
Paz-Ares 2017a	Paz-Ares L, Jiang H, et al. CASPIAN: phase 3 study of first-line durvalumab ± tremelimumab + platinum-based chemotherapy vs chemotherapy alone in ED-SCLC. <i>Journal of thoracic oncology</i> 2017;12(11):S2398-.
Paz-Ares 2017b	Paz-Ares LG, Jiang H, et al. A phase 3, randomized study of first-line durvalumab (D) ± tremelimumab (T) + platinum-based chemotherapy (CT) vs CT alone in extensive disease small-cell lung cancer (ED-SCLC): CASPIAN. <i>Journal of clinical oncology</i> 2017;35(15).
Paz-Ares 2019	Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. <i>Lancet.</i> 2019 Nov 23;394(10212):1929-1939. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32222-6. Epub 2019 Oct 4.
Paz-Ares 2019_abs	Paz-Ares L, Chen Y, et al. PL02.11 Overall Survival with Durvalumab Plus Etoposide-Platinum in First-Line Extensive-Stage SCLC: results from the CASPIAN Study. <i>Journal of thoracic oncology</i> 2019;14(10):S7-8.
Paz-Ares 2019_LBA89	Paz-Ares L, Goldman JW, et al. PD-L1 expression, patterns of progression and patient-reported outcomes (PROs) with durvalumab plus platinum-etoposide in ES-SCLC: Results from CASPIAN. <i>Annals of oncology</i> 2019;30:v928-9:LBA89.
Paz-Ares 2020	Paz-Ares L, Dvorkin M, et al. Durvalumab ± tremelimumab + platinum-etoposide in first-line extensive-stage SCLC: Updated results from the phase 3 CASPIAN study. <i>Annual Meeting</i> ; May 29 31,2020:9002.
Reinmuth 2020	Reinmuth N, Paz-Ares L, et al. CASPIAN: os results from a randomised phase 3 study of first-line durvalumab ± tremelimumab + chemotherapy in ES-SCLC. <i>Oncology research and treatment</i> 2020;43:115-.
Reinmuth 2021	N. Reinmuth, M.C. Garassino, D. Trukhin, M.J. Hochmair, M. Özgüroglu, L. Havel, J. Goldman, Y. Chen, G. Losonczy, F. Spinnato, N. Conev, J. Bar, H. Broadhurst, N. Byrne, H. Jiang, L. Paz-Ares. P48.03First-Line Durvalumab plus Platinum-Etoposide in ES-SCLC: Exploratory Analyses Based on Extent of Disease in CASPIAN. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> Vol. 16 No. 3S. DOI:https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.01.873.
CASPIAN CSR	
Chen 2020 plakat	Plakat konferencyjny: Chen Y, Paz-Ares L, et al. First Line Durvalumab Plus Platinum Etoposide in Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (CASPIAN): Impact of Brain Metastases on Treatment Patterns and Outcomes. Presented at the American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; May 29 31,2020:9068.
IMpower133	
Califano 2018	Califano, R., A. Kazarnowicz, et al. (2018). "IMpower133: patient-reported outcomes (PROs) in a ph1/3 study of first-line (1L) atezolizumab (atezo) 1 carboplatin 1 etoposide (CP/ET) in extensive-stage SCLC (ES-SCLC)." <i>Annals of oncology</i> 29: x20-.
Horn 2016	Horn, L., M. Reck, et al. (2016). "A Phase III study of atezolizumab with carboplatin plus etoposide in patients with extensive-stage small cell lung cancer (IMpower133)." <i>Annals of oncology</i> 27. vi496.
Horn 2017	Horn, L., A. S. Mansfield, et al. (2017). "Phase I/III trial of atezolizumab with carboplatin and etoposide in ES-SCLC in first-line setting (IMpower133)." <i>Journal of clinical oncology</i> 35(15).
Horn 2018	Horn L, Mansfield AS, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. <i>N Engl J Med</i> 2018;379(23):2220-9.
Horn 2019	Horn L, Liu SV. Atezolizumab plus Chemotherapy in Small-Cell Lung Cancer. Reply. <i>N Engl J Med</i> 2019;380(9):889-90.

Horn 2020	Horn L, Liu SV, et al. IMpower133: updated OS and exploratory analyses of first-line (1L) atezolizumab (atezo) + carboplatin (C) + etoposide (E) in extensive-stage SCLC (ES-SCLC). <i>Cancer Research</i> 2020;80(16 SUPPL).
Kawashima 2019	Kawashima, Y., S. Sugawara, et al. (2019). "Subgroup Analysis of Japanese Patients in a Phase I/III Study of Atezolizumab in ES-SCLC (IMpower133)." <i>Annals of oncology</i> 30: vi114-vi115.
Liu 2017	Liu, S., M. Reck, et al. (2017). "IMpower133: a phase I/III study of 1L atezolizumab with carboplatin and etoposide in patients with extensive-stage SCLC." <i>Journal of thoracic oncology</i> 12(1): S1299-.
Liu 2018	Liu, S., A. Mansfield, et al. (2018). "IMpower 133: primary PFS, OS and Safety in a PH1/3 Study of 1L Atezolizumab + Carboplatin + Etoposide in Extensive-Stage SCLC." <i>Journal of thoracic oncology</i> 13(10): S185-S186.
Liu 2020	Liu, S. V., L. Horn, et al. (2020). "IMpower133: Characterisation of long-term survivors treated first-line with chemotherapy ± atezolizumab in extensive-stage small cell lung cancer." <i>Annals of oncology</i> 31((Liu S.V.) Lombardi Comprehensive Cancer Center, Georgetown University, Washington, DC, United States): S1032-S1033
Liu 2021	Liu SV, Reck M, et al. Updated Overall Survival and PD-L1 Subgroup Analysis of Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer Treated With Atezolizumab, Carboplatin, and Etoposide (IMpower133). <i>J Clin Oncol</i> 2021: JCO2001055.
Mansfield 2019	Mansfield, A. S., S. V. Liu, et al. (2019). "IMpower133: primary efficacy and safety + CNS-related adverse events in a Ph1/3 study of first-line (1L) atezolizumab (atezo) + carboplatin + etoposide in extensive-stage SCLC (ES-SCLC)." <i>Cancer research</i> 79(13).
Mansfield 2020	Mansfield, A. S., A. Kazarnowicz, et al. (2020). "Safety and patient-reported outcomes of atezolizumab, carboplatin, and etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer (IMpower133): a randomized phase I/III trial." <i>Annals of oncology</i> 31(2): 310-317.
Mok 2016	Mok, T. S. K., L. Horn, et al. (2016). "IMpower133: a phase I/III study of atezolizumab (atezo) with carboplatin (carbo) and etoposide as 1L therapy in patients (pts) with extensive-stage SCLC (ES-SCLC)." <i>Annals of oncology</i> 27: ix169-.
Mok 2018	Mok, T. S. K., M. Reck, et al. (2018). "IMpower133: primary efficacy and safety + CNS-related adverse events in a phase I/III study of first-line (1L) atezolizumab + carboplatin + etoposide in extensive-stage SCLC (ES-SCLC)." <i>Annals of oncology</i> 29: ix173.
Nishio 2019	Nishio, M., S. Sugawara, et al. (2019). "Subgroup Analysis of Japanese Patients in a Phase III Study of Atezolizumab in Extensive-stage Small-cell Lung Cancer (IMpower133)." <i>Clinical lung cancer</i> 20(6): 469-476.e461.
Reck 2017	Reck, M., A. S. Mansfield, et al. (2017). "IMpower133: phase I/III trial of first-line atezolizumab with carboplatin and etoposide in ES-SCLC." <i>Annals of oncology</i> 28: iii19-.
Reck 2019	Reck, M., S. V. Liu, et al. (2019). "IMpower133: Updated overall survival (OS) analysis of first-line (1L) atezolizumab (atezo) + carboplatin + etoposide in extensive-stage SCLC (ES-SCLC)." <i>Annals of oncology</i> 30((Reck M.) Thoracic Oncology, Lung Clinic Grosshansdorf, Airway Research Center North, German Center of Lung Research, Grosshansdorf, Germany): v710-v711.
Reck 2020	Reck, M., S. V. Liu, et al. (2020). "IMpower133: updated overall survival (OS) analysis of first-line (1L) atezolizumab (Atezo) + carboplatin + etoposide in extensive-stage SCLC (ES-SCLC)." <i>Oncology research and treatment</i> 43: 233-.

Badania wtórne

Chen 2020b	Chen H, Horita N, et al. Systematic review of first-line chemotherapy for chemo-naïve extensive-stage small-cell lung cancer: network meta-analysis. <i>Ther Adv Med Oncol.</i> 2020; 12: 17588359209615841. Published online 2020 Oct 17. doi: 10.1177/17588359209615841
Chen 2020c	Chen H-L, Tu Y-K, et al. Systematic Review and Network Meta-Analysis of Immune Checkpoint Inhibitors in Combination with Chemotherapy as a First-Line Therapy for Extensive-Stage Small Cell Carcinoma. <i>Cancers (Basel).</i> 2020 Dec 3;12(12):3629. doi: 10.3390/cancers12123629.
Landre 2020	Landre, T., K. Chouahnia, et al. (2020). "First-line immune-checkpoint inhibitor plus chemotherapy versus chemotherapy alone for extensive-stage small-cell lung cancer: a meta-analysis." <i>Therapeutic Advances in Medical Oncology</i> 12.
Wang 2020	Wang BC, Xiao BY, et al. Efficacy and Safety of First-Line Immunotherapy in Combination with Chemotherapy for Patients with Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. <i>J Oncol</i> 2020: 2368164.
Zhang 2020	Zhang S, Bi M. The efficiency and safety of immune checkpoint inhibitors in the treatment of small cell lung cancer: a meta-analysis. <i>Ann Palliat Med.</i> 2020 Nov;9(6):4081-4088. doi: 10.21037/apm-20-2011.
Zhou 2020	Zhou F, Zhao W, et al. Immune-checkpoint inhibitors plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line treatment for patients with extensive-stage small cell lung cancer. <i>Journal for ImmunoTherapy of Cancer</i> 2020;8(2).
Zhou 2020b	Zhou T, Zhang Z, et al. Comparison of First-Line Treatments for Patients With Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. <i>JAMA Netw Open.</i> 2020 Oct 1;3(10):e2015748. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.15748.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

ASCO 2015	Rudin CM, Ismaila N, Hann CL, Malhotra N, Movsas B, Norris K, Pietanza MC, Ramalingam SS, Turrisi AT, Giaccone G. Treatment of Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the American College of Chest Physicians Guideline. <i>J Clin Oncol.</i> 2015 Dec 1;33(34):4106-11. doi: 10.1200/JCO.2015.63.7918. Epub 2015 Sep 8. https://www.asco.org/research-guidelines/quality-guidelines/guidelines/thoracic-cancer#9991 .
ASCO 2021	Daly ME, Ismaila N, Decker RH, et al. Radiation Therapy for Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline Endorsement of an ASTRO Guideline. <i>J Clin Oncol.</i> 2021 Mar 10;39(8):931-939. doi: 10.1200/JCO.20.03364. Epub 2021 Jan 27.
AWMSG 2020	All Wales Medicines Strategy Group. durvalumab (Imfinzi®). https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/durvalumab-imfinzi/ .
CADTH 2020	CADTH. Durvalumab. https://www.cadth.ca/durvalumab .
CCA 2018/2015	Cancer Council Australia Lung Cancer Guidelines Working Party. Clinical practice guidelines for the treatment of lung cancer. Sydney: Cancer Council Australia. [Version URL: https://www.ki.cancer.org.au/australiawiki/index.php?oldid=213463 , cited 2020 Sep 29]. Available from: https://www.ki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Lung_cancer .

CCODSG 2018 Sun A, Durocher-Allen LD, Ellis PM, et al. Guideline for the Initial Management of Small Cell Lung Cancer (Limited and Extensive Stage) and the Role of Thoracic Radiotherapy and First-line Chemotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2018 Oct;30(10):658-666. doi: 10.1016/j.clon.2018.06.008. Epub 2018 Jul 11.

ESMO 2021 Dingemans AM, Früh M et al. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*.2021 Jul;32(7):839-853.

Krawczyk 2021 Krawczyk P, Kowalski DM, Ramlau R, i in. Immunoterapia u chorych na drobnokomórkowego raka płuca — stanowisko ekspertów. *Onkologia w Praktyce Klinicznej – Edukacja*.

NCCN 2021 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Small Cell Lung Cancer. Version 3.2021 — March 23, 2021.

NCI 2021 National Cancer Institute. Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®)—Health Professional Version. 2020. <https://www.cancer.gov/types/lung/hp/small-cell-lung-treatment-pdq>.

NICE 2019 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lung cancer: diagnosis and management. Published: 28 March 2019. NICE clinical guideline 122. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122>.

NICE 2021 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). First-line treatment for extensive-stage disease. <https://pathways.nice.org.uk/pathways/lung-cancer#path=view%3A/pathways/lung-cancer/treating-small-cell-lung-cancer.xml&content=view-node%3Anodes-first-line-treatment-for-extensive-stage-disease>.

NICE ID1618 Durvalumab in combination for untreated extensive stage small-cell lung cancer [ID1618]. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10493>.

NICE NG122 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lung cancer: diagnosis and management. NICE guideline [NG122.]Published date: 28 March 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/NG122/chapter/Rationale-and-impact#thoracic-radiotherapy-and-prophylactic-cranial-irradiation-in-small-cell-lung-cancer>.

PTOK 2019 Krzakowski M. Jassem J. (red.), Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia, aktualizacja na dzień 17.05.2019, <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>.

Pozostałe publikacje

AWA nr OT.4331.51.2020 Wniosek o objęcie refundacją leku Alunbrig (brygatynib) we wskazaniu: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, Analiza weryfikacyjna, Nr: OT.4331.51.2020, Data ukończenia: 5 lutego 2021 r.

Atezolizumab 16/2018 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Zlecenie Nr 16/2018. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5374-16-2018-zlc> (dostęp: 09.07.2021)

ChPl Imfinzi Charakterystyka Produktu Leczniczego Imfinzi <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imfinzi> (data dostępu: 27.05.2021 r.)

Ding 2017 Ding H, Fang L, Xin W, et al. Cost-effectiveness analysis of fulvestrant versus anastrozole as first-line treatment for hormone receptor-positive advanced breast cancer. *Eur J Cancer Care*. Epub ahead of print 3 Jul 2017. DOI: 10.1111/ecc.12733.

Dylewska 2016 Dylewska M, M kułowska M, Nowak S, Fa kiewicz B, Grylewicz J, Zawadzki R. Rak płuca w Polsce – perspektywa społeczna i medyczna 2016. Warszawa, listopad 2016.

GUS Zdrowie GUS, Dane wg stanu na 2020.11.05. Wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych: zdrowie, <https://bdl.stat.gov.pl/BDL/dane/podgrup/tablica>.

Interna Medycyna Praktyczna 2020 Jassem J, Wysocki MW. Pierwotne nowotwory płuc. *Interna Medycyna Praktyczna*, akt. 2020. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.14.1>.(dostęp 26.09.2020).

Karam 2015 Karam I, Jiang SY, Khaira M, Lee CW, Schellenberg D. Outcomes of small cell lung cancer patients treated with cisplatin-etoposide versus carboplatin-etoposide. *Am J Clin Oncol* 2015; 38(1):51-54.

Komunikat 162/2020/DGL Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami dotyczące średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii.. Zarządzenia Prezesa Funduszu nr 162/2020/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7931.html>

Komunikat 180/2019/DGL Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami dotyczące średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii. Zarządzenia Prezesa Funduszu nr 180/2019/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7931.html>

Ługowska 2012 Ługowska I, Szkultecka-Dębek M, Sozańska-Solak A, Ziobro M, Wysocki PJ, Barszcz E, Jakubczyk M, Niewada M, Rutkowski P. Stage III/IV melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. *JHPOR* 2012;2:41-7.

Niwolumab 107/2016 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Zlecenie Nr 107/2016. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4573-107-2016-zlc> (data dostępu 09.07.2021)

Obwieszczenie MZ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marzec 2021 r.
Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2021 r.

Sallam 2018 Sallam M, Wong H, Escriu C. Treatment beyond four cycles of first line Platinum and Etoposide chemotherapy in real-life patients with stage IV Small Cell Lung Cancer: a retrospective study of the Merseyside and Cheshire Cancer network. *BMC Pulmonary Medicine*. 2019;19.

Statystyki JPG Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyka JPG. <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/> (dostęp: 09.07.2021)

Tong 2021	Tong YH, Ding H-Y, Xin W-X, et al. Cost-effectiveness analysis of durvalumab plus etoposide: platinum in the first-line therapy of extensive stage small-cell lung cancer from the Chinese payers' perspective. <i>Tumori</i> . 2021 Jan 29;300891620985309. doi: 10.1177/0300891620985309. Online ahead of print
Zarządzenie NFZ 28/2021/DGL	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 28/2021/DGL z dnia 10.02.2021 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-282021dgl.7314.html (dostęp: 09.07.2021)
Zarządzenie NFZ 29/2021/DGL	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 29/2021/DGL z dnia 11.02.2021 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowej. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-292021dgl.7315.html (dostęp: 09.07.2021)
Zarządzenie NFZ 180/2019/DGL	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 180/2019/DGL z dnia 31.12.2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1802019dgl.7102.html (dostęp: 09.07.2021)
Zarządzenie NFZ 25/2020/DSOZ	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 25/2020/DSOZ z dnia 28.02.2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-252020dsoz.7136.html (dostęp: 09.07.2021)
Zarządzenie NFZ 4/2021/DSOZ	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 4/2021/DSOZ z dnia 05.01.2021 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wyspecjalistyczne. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-42021dsoz.7291.html (dostęp: 09.07.2021)
Zlecenie nr 31/2020	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Biuletyn Informacji Publicznej. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”. http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna (dostęp 09.07.2021).

15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Imfinzi (durwalumab) stosowanego w leczeniu chorych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca, [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], Warszawa, 2021
- Zał. 2. Analiza kliniczna dla leku Imfinzi (durwalumab) stosowanego w leczeniu chorych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca, [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], Warszawa, 2021
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Imfinzi (durwalumab) stosowanego w leczeniu chorych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca, [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], Warszawa, 2021
- Zał. 4. Analiza wpływu na budżet dla leku Imfinzi (durwalumab) stosowanego w leczeniu chorych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca, [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], Warszawa, 2021
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Imfinzi (durwalumab) stosowanego w leczeniu chorych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca, [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], Warszawa, 2021
- Zał. 6. Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań dla leku Imfinzi (durwalumab) stosowanego w leczeniu chorych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca, [REDACTED], [REDACTED], Warszawa, 2021