



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Imfinzi (durwalumab) + Imjudo (tremelimumab)

w ramach programu lekowego
„Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10 C34)
oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C45)”

Analiza weryfikacyjna

nr OT.423.1.43.2024

Data ukończenia: 18.09.2024 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 o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AstraZeneca AB

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Merck Sharp & Dohme B.V.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Merck Sharp & Dohme B.V.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) 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

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
ALK	gen kinazy chłoniaka anaplastycznego
APD	analiza problemu decyzyjnego
AR	analiza racjonalizacyjna
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
bd	brak danych
CD	cena detaliczna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHB	cena hurtowa brutto
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
CTH	chemioterapia
CZN	cena zbytu netto
D+T+CTH	durwalumab + tremelimumab + chemioterapia oparta na platynie (technologia wnioskowana)
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
ECOG	skala Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	gen receptora naskórkowego czynnika wzrostu
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
G-BA	Der Gemeinsamer Bundesausschuss
GGN	górna granica normy
HR	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
IRC	niezależna komisja centralna (ang. independent central review)
ITT	analiza zgodna z zamiarem leczenia (ang. intention-to-treat analysis)
i.v.	podanie dożylnie leku (ang. intravenous)
KK/KW	konsultant krajowy/a / konsultant wojewódzki/a
LY	lata życia (ang. life years)
MAIC	porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (ang. matching-adjusted indirect comparison)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MCID	minimalna istotna kliniczna różnica
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N+I+CTH	niwolumab + ipilimumab + chemioterapia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network

nd	nie dotyczy
NDRP (ang. NSCLC)	niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. non-small-cell lung cancer)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	metaanaliza sieciowa (ang. network meta-analysis)
NOS	bliżej nieokreślony (ang. not otherwise specified)
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
ORR	odpowiedź na leczenie (ORR, ang. overall response rate)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
P+CTH	pembrolizumab + chemioterapia
PD-L1	ligand dla receptora programowanej śmierci 1 (ang. programmed death-ligand 1)
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free survival)
PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy
PO	poziom odpłatności
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RCT	randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. randomized controlled trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2023 r., poz. 545)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2023 r., poz. 2345)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
TEAE	zdarzenie niepożądane zaistniałe w czasie leczenia
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
UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji (UoR)	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146).
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
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.

Spis treści

1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	13
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	13
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	16
3.3.1. Liczebność populacji wg danych NFZ	16
3.3.2. Opinie ekspertów klinicznych	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	21
3.5. Refundowane technologie medyczne	22
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	23
4. Ocena analizy klinicznej	24
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	24
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	24
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	25
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	29
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	29
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności dla terapii D+T+CTH	29
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla terapii D+T+CTH	32
4.2.1.3. Wyniki porównania pośredniego (MAIC)	33
4.2.1.4. Wyniki badań wtórnych	34
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	35
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	35
5. Ocena analizy ekonomicznej	40

5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	40
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	40
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	40
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	40
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	40
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	40
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości	41
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	41
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	42
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	42
5.3.3.	Ocena walidacji	42
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	42
6.	Ocena analizy wpływu na budżet	43
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	43
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	43
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	43
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	44
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	45
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	46
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości	46
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	47
7.	Uwagi do zapisów programu lekowego	48
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	49
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	50
10.	Kluczowe informacje i wnioski	51
11.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	54
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	55
13.	Źródła	56

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami

12.07.2024 r.
PLR.4500.1166.2024.19.MKO,
PLR.4500.1167.2024.18.MKO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Imjudo (tremelimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1,25 ml, GTIN 05000456037105,
- Imfinzi (durwalumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 10 ml, GTIN 05000456031493

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

- lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

- Imjudo (tremelimumab):
- Imfinzi (durwalumab):

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Wnioskodawca / podmiot odpowiedzialny

AstraZeneca AB
S151 85 Södertälje,
Szwecja

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 12.07.2024 r., znak PLR.4500.1166.2024.19.MKO, PLR.4500.1167.2024.18.MKO, Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12.05.2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Imjudo (tremelimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1,25 ml, GTIN 05000456037105,
- Imfinzi (durwalumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 10 ml, GTIN 05000456031493, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10 C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C45)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 30.07.2024 r., znak OT.423.1.43.2024.3.KD. Wnioskodawca przekazał uzupełnienia w dniu 20.08.2024 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. Durwalumab (Imfinzi) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny, w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%, Centrum HTA sp. z o.o., Kraków, luty-marzec 2024 (aktualizacja: kwiecień 2024)
- Analiza kliniczna. Durwalumab (Imfinzi) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny, w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%, Centrum HTA sp. z o.o., Kraków, marzec-kwiecień 2024.
- Analiza ekonomiczna. Durwalumab (Imfinzi) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny, w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%, Centrum HTA sp. z o.o., Kraków, marzec 2024.
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Durwalumab (Imfinzi) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny, w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%, Centrum HTA sp. z o.o., Kraków, marzec 2024 r.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego Imfinzi

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	Imfinzi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 10 ml, GTIN 05000456031493
Kod ATC	L01FF03
Substancja czynna	durwalumab
Droga podania	dożylna (podawany w infuzji dożylną trwającej 1 godzinę)
Dawkowanie i czas trwania leczenia	<p>Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Imfinzi w leczeniu skojarzonym NDRP z przerzutami:</p> <ul style="list-style-type: none"> • podczas chemioterapii pochodnymi platyny: 1 500 mg^a w skojarzeniu z tremelimumabem w dawce 75 mg^a i chemioterapią opartą na pochodnych platyny co 3 tyg. (21 dni) przez 4 cykle (12 tyg.); • po zakończeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny: 1 500 mg co 4 tyg. w monoterapii i leczenie podtrzymujące pemetreksesem w zależności od wyników badania histologicznego^b co 4 tyg.; • piątą dawkę 75 mg tremelimumabu^c należy podać w 16. tygodniu wraz z produktem Imfinzi. <p>Czas trwania leczenia do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Leczenie musi być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu przeciwnowotworowym. Pacjenci z miejscowo zaawansowanym NDRP powinni być kwalifikowani do leczenia na podstawie ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych potwierdzonej testem walidowanym.</p> <p>^a Pacjenci z NDRP z przerzutami i masą ciała 30 kg lub mniejszą muszą otrzymać lek w dawce dostosowanej do masy ciała, równoważnej dawce 20 mg/kg mc. produktu leczniczego Imfinzi aż masa ciała wzrośnie powyżej 30 kg. Pacjenci z masą ciała 34 kg lub mniejszą muszą otrzymać lek w dawce dostosowanej do masy ciała, równoważnej dawce 1 mg/kg mc. tremelimumabu aż masa ciała wzrośnie powyżej 34 kg.</p> <p>^b Rozważyć podanie dawki podtrzymującej pemetreksedu pacjentom z rakiem niepłaskonabłonkowym, którzy byli leczeni pemetreksesem i karboplatiną/cisplatiną w fazie chemioterapii opartej na pochodnych platyny.</p> <p>^c W przypadku opóźnienia (opóźnień) podania dawki, 5 dawkę tremelimumabu można podać później niż w 16 tyg., wraz z produktem leczniczym Imfinzi.</p>
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Ekspresja białka liganda programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-L1) to adaptacyjna odpowiedź immunologiczna, która pomaga nowotworowi uniknąć wykrycia i eliminacji przez układ immunologiczny. Ekspresja PD-L1 może być indukowana przez sygnały zapalne (np. interferon gamma) i może ulegać ekspresji zarówno na komórkach nowotworowych, jak i komórkach układu immunologicznego związanych z nowotworem w mikrośrodkowisku guza. PD-L1 blokuje działanie limfocytów T i ich aktywację poprzez interakcję z PD-1 i CD80 (B7.1). Wiążąc się ze swoimi receptorami, PD-L1 redukuje cytotoksyczne działanie limfocytów T, proliferację i wytwarzanie cytokin.</p> <p>Durwalumab jest całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 kappa (IgG1κ), które selektywnie blokuje interakcję PD-L1 z PD-1 i CD80 (B7.1). Durwalumab nie indukuje cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. antibody dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC). Selektynna blokada interakcji PD-L1/PD-1 i PD-L1/CD80 wzmacnia odpowiedzi przeciwnowotworowe układu immunologicznego i zwiększa aktywację limfocytów T.</p> <p>Skojarzenie tremelimumabu, będącego inhibitorem CTLA-4 i durwalumabu, inhibitora PD-L1 powoduje wzmocnienie odpowiedzi przeciwnowotworowej w niedrobnokomórkowym raku płuca z przerzutami. W mysich modelach guzów syngenicznych podwójna blokada PD-L1 i CTLA-4 spowodowała nasilenie działania przeciwnowotworowego.</p>
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie pierwszej linii dorosłych chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z ekspresją PD-L1 <50%, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10 C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C45)”.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	(...) 1.6. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia pierwszej linii (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia) z wykorzystaniem substancji czynnej pembrolizumab albo atezolizumab albo cemiplimab albo niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem albo durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem : (...)

	<ul style="list-style-type: none"> • rak płaskonabłonkowy lub NOS z ekspresją PD-L1 < 50% - durwalumab z tremelimumabem w skojarzeniu z gemcytabiną i pochodną platyny, • rak niepłaskonabłonkowy z ekspresją PD-L1 < 50% durwalumab z tremelimumabem w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny, <ol style="list-style-type: none"> 1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca; 2) ocena ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu: <ol style="list-style-type: none"> a) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 50% lub większy – kryterium kwalifikacji do stosowania pembrolizumabu albo atezolizumabu albo cemiplimabu w monoterapii, b) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 poniżej 50% – kryterium kwalifikacji do stosowania pembrolizumabu albo niwololumabu i ipilimumabu albo durwalumabu i tremelimumabu w skojarzeniu z chemioterapią; 3) wykluczenie obecności mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genów ALK i ROS1 w przypadku raka gruczołowego, wielkomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS (w przypadku rozpoznania raka płaskonabłonkowego wykonanie testów molekularnych nie jest wymagane); 4) stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia); 5) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. response evaluation criteria in solid tumours) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych; 6) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia); 7) wiek powyżej 18 roku życia; 8) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; 9) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących; 10) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy, łuszczycy i bielactwa; 11) czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 12) czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 13) nieobecność przeciwwskazań do stosowania pembrolizumabu, atezolizumabu, cemiplimabu, niwololumabu i ipilimumabu, durwalumabu i tremelimumabu, pemetreksedu, paklitakselu, pochodnych platyny określonych w odpowiednich ChPL; 14) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>
Określenie czasu leczenia w programie	<p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z zasadami oraz kryteriami wyłączenia z programu.</p> <p>(...) Stosowanie durwalumabu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (...) jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.</p>

Źródło: ChPL Imfinzi; projekt programu lekowego MZ

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego Imjudo

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	Imjudo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1,25 ml, GTIN 05000456037105
Kod ATC	L01FX20
Substancja czynna	tremelimumab
Droga podania	dożylna (produkt podawany jest we wlewie dożylnym, trwającym 1 godzinę)
Dawkowanie i czas trwania leczenia	<p>Zalecana dawka produktu leczniczego Imjudo w uogólnionym NDRP:</p> <ul style="list-style-type: none"> • podczas chemioterapii z zastosowaniem soli platyny: 75 mg^a w skojarzeniu z durwalumabem 1500 mg i chemioterapią na bazie platyny co 3 tygodnie (21 dni) przez 4 cykle (12 tygodni); • chemioterapia po zastosowaniu soli platyny: durwalumab 1500 mg co 4 tygodnie i leczenie pemetreksedem^b w zależności od rozpoznania histopatologicznego, co 4 tygodnie; • piątą dawkę 75 mg Imjudo^{c,d} należy podać w 16. tyg. wraz z 6. dawką durwalumab. <p>Czas trwania leczenia to maksymalnie 5 dawek. Pacjenci mogą otrzymać mniej niż pięć dawek Imjudo w skojarzeniu z durwalumabem w dawce 1500 mg i chemioterapią opartą na pochodnych platyny, jeśli dojdzie do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.</p> <p>Nie zaleca się zwiększania lub zmniejszania dawki w trakcie leczenia Imjudo w skojarzeniu z durwalumabem.</p>

	<p>Leczenie musi być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu raka.</p> <p>^a W przypadku produktu Imjudo pacjenci z uogólnionym NDRP o masie ciała wynoszącej 34 kg lub mniejszej muszą otrzymywać dawkę ustaloną w zależności od masy ciała, odpowiadającą dawce 1 mg/kg mc. produktu Imjudo aż do czasu, gdy ich masa ciała przekroczy 34 kg. W przypadku durwalumabu pacjenci o masie ciała 30 kg lub mniejszej muszą otrzymywać dawkę zależną od masy ciała, odpowiadającą 20 mg/kg mc. durwalumabu do czasu, gdy ich masa ciała wyniesie powyżej 30 kg.</p> <p>^b Rozważyć podanie dawki podtrzymującej pemetreksedu pacjentom z rakiem niepłaskonabłonkowym, którzy byli leczeni pemetreksedem i karboplatiną/cisplatiną w fazie chemioterapii opartej na pochodnych platyny.</p> <p>^c W przypadku opóźnienia (opóźnień) podania dawki, 5 dawkę Imjudo można podać później niż w 16. tyg., wraz z durwalumabem.</p> <p>^d Jeśli pacjenci otrzymają mniej niż 4 cykle chemioterapii opartej na pochodnych platyny, pozostałe cykle leczenia Imjudo (do łącznej liczby 5) wraz z durwalumabem należy podać podczas kontynuacji leczenia po zakończeniu chemioterapii pochodnymi platyny.</p>
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Antygen-4 cytotoksycznych limfocytów T (ang. cytotoxic T lymphocyte-associated antigen, CTLA-4) ulega ekspresji głównie na powierzchni limfocytów T. Interakcja CTLA-4 ze swoimi ligandami, CD80 i CD86, ogranicza aktywację limfocytów T efektorowych, przy udziale wielu potencjalnych mechanizmów, ale głównie poprzez ograniczenie sygnalizacji kostymulującej za pośrednictwem CD28.</p> <p>Tremelimumab jest wybiórczym, w pełni ludzkim przeciwciałem klasy IgG2, które blokuje interakcję CTLA-4 z CD80 i CD86, tym samym zwiększając aktywację i proliferację limfocytów T, co skutkuje zwiększoną różnorodnością limfocytów T i nasileniem działania przeciwnowotworowego.</p> <p>Skojarzenie tremelimumabu, inhibitora CTLA-4 z durwalumabem, inhibitorem PD-L1 powoduje wzmocnienie odpowiedzi przeciwnowotworowej w niedrobnokomórkowym raku płuca w stadium rozsiewu i raku wątrobowokomórkowym.</p>
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie pierwszej linii dorosłych chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z ekspresją PD-L1 <50%, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10 C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C45)”.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Tożsamy jak dla Imfinzi.
Określenie czasu leczenia w programie	Tożsamy jak dla Imfinzi.

Źródło: ChPL Imjudo; projekt programu lekowego MZ

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego Imfinzi

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej: 21 września 2018 EU/1/18/1322/002 120 mg fiołka, EU/1/18/1322/001 500 mg fiołka
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) Produkt leczniczy Imfinzi w monoterapii jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego NDRP u pacjentów dorosłych, u których stwierdza się ekspresję PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek guza oraz u których nie nastąpiła progresja choroby po chemioradioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny.</p> <p>Produkt leczniczy Imfinzi w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z NDRP w stadium rozsiewu, przy jednoczesnym braku mutacji aktywującej w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (ang. epidermal growth factor receptor, EGFR) lub mutacji genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ang. anaplastic lymphoma kinase, ALK).</p> <p>Drobnokomórkowy rak płuca (DRP) Produkt leczniczy Imfinzi w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną lub cisplatiną jest wskazany w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca (rozległym DRP).</p> <p>Rak dróg żółciowych (RDŻ) Produkt leczniczy Imfinzi w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną jest wskazany w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z nieoperacyjnym lub rozsiałym rakiem dróg żółciowych (RDŻ).</p> <p>Rak wątrobowokomórkowy (ang. hepatocellular carcinoma, HCC) Produkt leczniczy Imfinzi w monoterapii jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u osób dorosłych z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (HCC).</p> <p>Produkt leczniczy Imfinzi w skojarzeniu z tremelimumabem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (HCC).</p>
Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	<p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.</p>

Źródło: ChPL Imfinzi

Tabela 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego Imjudo

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej: 20 lutego 2023 r. EU/1/22/1713/001 fiołka 25 mg, EU/1/22/1713/002 fiołka 300 mg
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Produkt leczniczy Imjudo w skojarzeniu z durwalumabem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (ang. hepatocellular cancer, HCC).</p> <p>Produkt leczniczy Imjudo w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu pierwszej linii u dorosłych z uogólnionym NDRP, przy jednoczesnym braku mutacji w genie warunkującym wrażliwość na leczenie z wykorzystaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR lub mutacji w genie ALK.</p>
Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	<p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.</p>

Źródło: ChPL Imjudo

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Imfinzi był kilkakrotnie przedmiotem oceny Agencji. W zakresie leczenia raka płuca Imfinzi był oceniany w ramach wskazań:

- leczenie dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym (stopień III klinicznego zaawansowania) niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny, w 2019 roku, gdzie otrzymał pozytywną rekomendację Prezesa (rekomendacja nr 94/2019) i pozytywną opinię Rady Przejrzystości (SRP nr 96/2019);
- leczenie drobnokomórkowego oraz niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34), gdzie otrzymał negatywną rekomendację Prezesa (rekomendacja nr 97/2021) i pozytywną opinię Rady Przejrzystości (SRP nr 97/2021);

Dodatkowo Imfinzi został zarekomendowany do umieszczenia w wykazie technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną lub cisplatyną w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca (rozległym DRP) (opinia RP 119/2021).

Produkt leczniczy Imjudo nie był przedmiotem oceny Agencji.

Źródło: stanowisko RP nr 96/2019; rekomendacja Prezesa Agencji nr 94/2019; stanowisko RP nr 97/2021; rekomendacja Prezesa Agencji nr 97/2021, opinia nr RP 119/2021

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 5. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Imfinzi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 10 ml, GTIN 05000456031493 - [REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek dostępny w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	1218.0, Durwalumab
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

Tabela 6. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Imjudo, konc. do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1,25 ml, GTIN 05000456037105 – [REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek dostępny w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	nowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Treść wskazania jest zgodna z ostatecznie zweryfikowanymi analizami. Kategoria refundacyjna, przynależność do grupy limitowej oraz poziom odpłatności prawidłowe.

Aktualnie lek Imfinzi jest refundowany w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10 C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C45)” w leczeniu miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia konsolidującego oraz leczeniu pierwszej linii drobnokomórkowego raka płuca (w skojarzeniu z pochodną platyny (cisplatyna lub karboplatyna) i etopozydem w fazie indukcji).

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Rak płuca jest chorobą niejednorodną, która może różnić się podtypem histologicznym, agresywnością (stopniem zróżnicowania) oraz obecnością tzw. predykcyjnych czynników molekularnych. Jednym z najczęstszych (80-85%) jest niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP), w którym rozróżnia się trzy podtypy:

- gruczołowy (ok. 40%) – najczęściej w drobnych drogach oddechowych (obwodowe części płuc), w mniejszym stopniu niż rak płaskonabłonkowy związany z narażeniem na dym tytoniowy, stosunkowo często występuje u kobiet;
- płaskonabłonkowy (ok. 30%) – bardzo silnie związany z narażeniem na dym tytoniowy, występuje częściej u mężczyzn, zwykle w dużych oskrzelach, często dochodzi do zwężenia światła oskrzela z niedodmą i zmianami zapalnymi w mięszu płucnym;
- wielkomórkowy (ok. 10%) – różna lokalizacja, przebieg kliniczny podobny jak w gruczolakoraku.

ICD-10: C34.1 Nowotwór złośliwy płata górnego płuca lub oskrzela płatowego górnego, C34.2 Nowotwór złośliwy płata środkowego płuca lub oskrzela płatowego środkowego, C34.3 Nowotwór złośliwy płata dolnego płuca lub oskrzela płatowego dolnego, C34.8 Zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie oskrzela i płuca, C34.9. Nowotwór złośliwy oskrzela lub płuca, umiejscowienie nieokreślone.

Etiopatogeneza, obraz kliniczny i rokowanie

Głównym czynnikiem etiologicznym są rakotwórcze substancje zawarte w dymie tytoniowym (przyczyna ok. 90% zachorowań u mężczyzn i ok. 80% u kobiet). Ryzyko zwiększa palenie bierne, duże zanieczyszczenie powietrza, narażenie na radon w domach. Wśród czynników o mniejszym znaczeniu wymienia się predyspozycje genetyczne, promieniowanie jonizujące, zawodowe narażenie na azbest, metale ciężkie i niektóre substancje chemiczne. Rozwój i progresja raka płuca są związane z zaburzeniami molekularnymi, zwłaszcza z mutacjami protoonkogenów (np. KRAS i EGFR) i genów supresorowych (np. TP53, RB i LRP1B).

Rak płuca we wczesnej fazie rozwoju przebiega najczęściej bezobjawowo. Objawy ogólnoustrojowe ujawniają się późno i są to: postępujący ubytek masy ciała i osłabienie. W przypadku miejscowego wzrostu raka objawy obejmują: kaszel, duszność, ból w klatce piersiowej, krwiotłucie, nawracające zapalenia płuc; w zależności od umiejscowienia guza – zespół żyły głównej górnej, ból opłucnowy, ból barku i zespół Hornera, zaburzenia rytmu serca, chrypka, dysfagia; w zaawansowanych stadiach choroby objawy przedmiotowe zmian w płucach. Objawy związane z przerzutami to m.in. powiększenie węzłów chłonnych nadobojczykowych, szyjnych lub pachowych, ból kości; w razie przerzutów w obwodowym układzie nerwowym – ból głowy, objawy ogniskowe i inne objawy neurologiczne, zmiany zachowania i zaburzenia osobowości; w razie przerzutów w wątrobie – jej powiększenie, ból w nadbrzuszu, nudności, żółtaczką.

Większość pacjentów z rakiem płuca jest diagnozowana, gdy choroba jest już zaawansowana (przerzutowa) i nie można jej leczyć z wykorzystaniem resekcji chirurgicznej. Znaczny odsetek pacjentów chorujących na NDRP, u których zastosowano leczenie chirurgiczne, doświadcza nawrotów, które prowadzą do zgonu w wyniku choroby przerzutowej.

Epidemiologia

Zgodnie z bazą GLOBOCAN, w 2020 roku rozpoznano w Polsce blisko 30 tys. nowych przypadków raka płuca, co stanowiło ponad 14% wszystkich zdiagnozowanych nowotworów złośliwych. W większości (ok. 85%) diagnozowany jest NDRP. Całkowita liczba zgonów z powodu raka płuca wyniosła w 2020 roku 27 444 (23%).

Zgodnie z Mapami Potrzeb Zdrowotnych (MPZ) w zakresie onkologii przewiduje się, że w 2029 roku odnotowanych zostanie ponad 32,5 tys. nowych zachorowań na nowotwory złośliwe płuc.

Źródło: MPZ w zakresie onkologii; PTOK 2022; Interna Szczeklika 2023

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

3.3.1. Liczebność populacji wg danych NFZ

Według danych NFZ liczba dorosłych pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem ICD-10 C34 (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca) wyniosła 163 548 w 2023 r. Na przestrzeni lat 2017-2022 liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C34 utrzymywała się na zbliżonym poziomie. W roku 2023 odnotowano niewielki wzrost. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej. Nie jest możliwe oszacowanie populacji docelowej ze względu na fakt, że proponowany program lekowy dodatkowo zawęży populację kryteriami włączenia/wyłączenia.

Tabela 7. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C34 wg danych NFZ

Rozpoznanie ICD-10	Lata						
	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
C34	155 325	155 274	156 987	148 991	150 120	155 439	163 548

ICD-10: C34 - Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca

Liczebność populacji w programie lekowym B.6 w podziale na substancje czynne

W programie lekowym B.6, z analogicznymi kryteriami kwalifikacji do leczenia jak w przypadku wnioskowanego schematu dostępne są obecnie niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią opartą o pochodne platyny (N+I+CTH) oraz pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią (P+CTH; z lub bez pemetreksedem, w zależności od podtypu histologicznego).

Poniżej przedstawiono liczbę pacjentów leczonych w ramach PL B.6, w podziale na substancje czynne, na podstawie bazy SWIAD. W niniejszym programie niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem mogą być leczeni pacjenci z NDRP z ekspresją PD-L1 < 50% oraz międzybłoniakiem opłucnej, natomiast schematami z pembrolizumabem pacjenci z NDRP z ekspresją PD-L1 < 50% oraz z ekspresją PD-L1 ≥ 50%. W związku z powyższym, nie jest jasne, jaka część z niżej wymienionych to pacjenci z wnioskowanym wskazaniem.

Tabela 8. Liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) leczonych w ramach PL B.6, w podziale na substancje czynne, na podstawie bazy SWIAD

Opcje terapeutyczne	2019	2020	2021	2022	2023
niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem	-	-	-	-	730
pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią	627	976	2335	3183	3873

3.3.2. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac analitycznych wystąpiono z prośbą o opinię do 5 ekspertów klinicznych w dz. onkologii klinicznej. Otrzymano jedną odpowiedź odnoszącą się do liczebności populacji wnioskowanej. Konsultant Krajowy (KK) w dz. onkologii klinicznej, prof. Krzakowski, szacuje, że obecna liczba chorych w przypadku 1. linii leczenia NDRP płaskonabłonkowego lub NOS z ekspresją PD-L1 poniżej 50% wynosi ok. 2,8 tys. (blisko 20% skorzysta z wnioskowanej terapii) a w przypadku niepłaskonabłonkowego – 3 tys. chorych (ok. 30% skorzysta z terapii wnioskowanej w wyniku refundacji).

Tabela 9. Podsumowanie opinii eksperckich w zakresie liczebności populacji wnioskowanej

Ekspert kliniczny	Obecna liczba chorych we wnioskowanym wskazaniu, w Polsce	Zapadalność	Pacjenci, u których D+T+CTH byłby stosowany w wyniku refundacji	Źródło informacji
prof. Maciej Krzakowski KK w dz. onkologii klinicznej	1. linia leczenia u dorosłych z NDRP płaskonabłonkowym lub NOS z ekspresją PD-L1 < 50%			
	2800	3000	20%	szacunki własne
	1. linia leczenia u dorosłych z NDRP niepłaskonabłonkowym z ekspresją PD-L1 < 50%			
	3000	3500	30%	szacunki własne

D+T+CTH, durwalumab + tremelimumab + chemioterapia oparta na platynie; KK, konsultant krajowy; NDRP, niedrobnokomórkowy rak płuca; NOS, nie określony; PD-L1, ligand dla receptora programowanej śmierci 1

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Trip DataBase (<https://www.tripdatabase.com/>)
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK (<https://ptok.pl/aktualne-zalecenia-i-standardy>);
- European Society for Medical Oncology, ESMO (<https://www.esmo.org/>);
- American Society of Clinical Oncology, ASCO (<https://ascopubs.org/jco/special/guidelines>);
- National Comprehensive Cancer Network, NCCN (<https://www.nccn.org/>).

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: *non-small-cell lung cancer, NSCLC, guidelines, management, recommendations, consensus, statement, treatment*. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 19.08.2024 r.

Do niniejszej analizy włączono aktualne polskie i zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej w zakresie pierwszej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP).

W wyniku ww. wyszukiwania odnaleziono cztery dokumenty wytycznych praktyki klinicznych, z czego jeden stanowił rekomendacje polskie (PTOK 2022), dwa – wytyczne amerykańskie (NCCN 2024, ASCO 2023) oraz jeden – zalecenia europejskie (ESMO 2023). Jedynie wytyczne zagraniczne odnosiły się do wnioskowanej terapii.

Najnowsze wytyczne amerykańskiej NCCN 2024 zalecają stosowanie durwalumabu + tremelimumabu (D+T) wraz z chemioterapią opartą na platynie oraz paklitakselu związanym z albuminą lub pemetreksedzie lub gemcytabinie jako „inną opcję zalecaną” w zakresie leczenia pierwszej linii pacjentów z zaawansowanym lub z przerzutowym NDRP z ekspresją PD-L1 <50%, w stanie sprawności 0-2. Wśród opcji preferowanych wytyczne NCCN 2024 wskazują przede wszystkim schematy leczenia oparte na platynie + pemetreksed oraz pembrolizumab lub cemiplimab a w przypadku płaskonabłonkowego NDRP schematy leczenia oparte na platynie + paklitaksel lub paklitaksel związany z albuminą + pembrolizumab lub cemiplimab.

Inne wytyczne amerykańskie, tj. ASCO 2023, wskazują, że lekarze mogą oferować pacjentom terapię D+T wraz z chemioterapią opartą na pochodnych platyny zarówno w niepłaskonabłonkowym jak i płaskonabłonkowym NDRP, z ekspresją PD-L1 <50%.

Mając na uwadze, że pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej produktu leczniczego Imjudo (w skojarzeniu z durwalumabem) jest z 20.02.2023 r., wytyczne polskie PTOK z 2022 r. nie odnoszą się do zasadności terapii durwalumabu w skojarzeniu z tremelimumabem (D+T) w pierwszej linii leczenia pacjentów z rozsianym NDRP, bez mutacji aktywujących EGFR i ALK, ale z PD-L1 <50%. Zalecenia te podkreślają jednak, że w ww. populacji chorzy powinni otrzymywać pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią lub samą chemioterapię (schematy dwulekowe z cisplatyną lub karboplatyną).

Wytyczne europejskie ESMO 2023, wskazują, że terapia D+T wraz z dubletem pochodnych platyny może być opcją leczenia niezależnie od histologii, w zaawansowanym NDRP z ECOG 0-1, niezależnie od statusu PD-L1 i bez przeciwwskazań do terapii inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych (zalecenia te zostały opublikowane przed wydaniem pozwolenia EMA na dopuszczenie ww. schematu leczenia w przedmiotowym wskazaniu).

Tabela 10. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Wytyczne krajowe	
PTOK 2022 (Polska)	<p><u>Zalecenia dotyczące nowotworów klatki piersiowej wśród których znajduje się rak płuca, ze szczególnym uwzględnieniem niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zalecenia w NDRP – leczenie w stopniach IIIA (chorzy niekwalifikujący się do resekcji) i IIIB <ul style="list-style-type: none"> ▪ leczenie chirurgiczne (pierwotne lub poprzedzone wstępną chemioterapią) można rozważać wyłącznie u wybranych chorych na miejscowo zaawansowanego NDRP (II, B); ▪ leczeniem z wyboru chorych na miejscowo zaawansowanego NDRP jest radykalna radiochemioterapia lub — w przypadku przeciwwskazań do chemioterapii — wyłączna radioterapia

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>(w obu sytuacjach dawka 60–66 Gy, z objęciem guza pierwotnego oraz węzłów chłonnych wnęki i śródpiersia po stronie guza) (I, A);</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ u chorych na miejscowo zaawansowanego NDRP umiejscowionego w górnym otworze klatki piersiowej resekcja powinna być poprzedzona radiochemioterapią, a jeśli resekcja jest niemożliwa, powinni oni otrzymać wyłączną radiochemioterapię (III, A); ▪ u chorych na miejscowo zaawansowanego NDRP postępowaniem z wyboru jest jednoczesna radioterapia i chemioterapia, natomiast leczenie sekwencyjne jest dopuszczalne tylko w przypadku uzasadnionego klinicznie braku możliwości równoczesnego zastosowania obu metod (I, A); ▪ schematy chemioterapii stosowanej w ramach skojarzonej radiochemioterapii u chorych na miejscowo zaawansowanego NDRP powinny zawierać cisplatynę (I, A); ▪ nie ma uzasadnienia stosowanie konsolidującej chemioterapii po zakończeniu radiochemioterapii (I, A); ▪ u chorych z odpowiedzią lub stabilizacją po zakończeniu równoczesnej radiochemioterapii wskazane jest stosowanie konsolidującej immunoterapii durwalumabem (I, A). <ul style="list-style-type: none"> • Zalecenia w rozsiały NDRP – leczenie w stopniu IV: <ul style="list-style-type: none"> ▪ u chorych na uogólnionego NDRP wybór metody leczenia zależy od charakterystyki klinicznej, patomorfologicznej oraz molekularnej (I, A); ▪ chorzy na NDRP w stadium uogólnienia z obecnością mutacji w genie EGFR w ramach pierwszej linii leczenia powinni otrzymać jeden z inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR (I, A); ▪ chorzy na NDRP z rearanżacją genu ALK w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać jeden z inhibitorów kinazy tyrozynowej ALK (I, A); ▪ chorzy na NDRP z rearanżacją genu ROS1 w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać inhibitor kinazy tyrozynowej ROS1 (II, A); ▪ chorzy na NDRP w stadium uogólnienia z obecnością ekspresji PD-L1 w co najmniej 50% komórek i bez obecności mutacji genu EGFR i rearanżacji genów ALK oraz ROS1 w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać pembrolizumab (I, A); ▪ chorzy na NDRP w stadium uogólnienia z ekspresją PD-L1 niższą niż 50%, bez obecności mutacji genu EGFR i rearanżacji genów ALK oraz ROS1 w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią lub chemioterapię (schematy dwulekowe z cisplatyną lub — w uzasadnionych sytuacjach — z karboplatyną, a monoterapia może być rozważana jedynie w wybranych sytuacjach klinicznych) (I, A); ▪ u chorych na NDRP w stadium uogólnienia nie jest uzasadnione stosowanie bewacyzumabu lub cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią (I, A). <p><u>Jakość naukowych dowodów</u></p> <p><i>I – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją; II – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru); III – dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych; IV – dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów.</i></p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <p><i>A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce; B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce; C — Wskazania określone indywidualnie</i></p>
Wytyczne zagraniczne	
NCCN 2024 v.7 (USA)	<p><u>Zalecenie dot. leczenia 1. linii zaawansowanego lub przerzutowego NDRP w subpopulacji z ekspresją PD-L1 <50%, w stanie sprawności 0-2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gruczolakorak, rak wielkomórkowy, NDRP bez określonego podtypu (ang. adenocarcinoma, large cell, NSCLC NOS): <ul style="list-style-type: none"> ▪ opcje preferowane: <ul style="list-style-type: none"> ▪ (karboplatyna lub cisplatyna) + pemetreksed + pembrolizumab (kategoria 1); ▪ cemiplimab + pemetreksed + (karboplatyna lub cisplatyna) (kategoria 1); ▪ inne zalecane: <ul style="list-style-type: none"> ▪ karboplatyna + paklitaksel + bewacyzumab + atezolizumab (kategoria 1); ▪ karboplatyna + paklitaksel związany z albuminą + atezolizumab; ▪ niwolumab + ipilimumab + pemetreksed + (karboplatyna lub cisplatyna) (kategoria 1); ▪ niwolumab + ipilimumab (kategoria 1); ▪ cemiplimab + paklitaksel + (karboplatyna lub cisplatyna) (kategoria 1); ▪ tremelimumab + durwalumab + karboplatyna + paklitaksel związany z albuminą (kategoria 1); ▪ tremelimumab + durwalumab + (karboplatyna lub cisplatyna) + pemetreksed (kategoria 1); ▪ przydatne w pewnych okolicznościach: <ul style="list-style-type: none"> ▪ pembrolizumab (kategoria 2B), tj. gdy istnieją przeciwwskazania do chemioterapii skojarzonej. ▪ kontynuacja w ramach leczenia podtrzymującego (ang. continuation maintenance): <ul style="list-style-type: none"> ▪ pembrolizumab (kategoria 2B); ▪ pembrolizumab + pemetreksed (kategoria 1); ▪ atezolizumab + bewacyzumab (kategoria 1); ▪ atezolizumab; ▪ niwolumab + ipilimumab (kategoria 1); ▪ cemiplimab ± pemetreksed (kategoria 1); ▪ surwalumab ± pemetreksed.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Płaskonabłonkowy NDRP (in. rak kolczystokomórkowy, ang. squamous cell carcinoma): <ul style="list-style-type: none"> ▪ opcje preferowane: <ul style="list-style-type: none"> ▪ karboplatyna + (paklitaksel lub paklitaksel związany z albuminą) + pembrolizumab (kategoria 1); ▪ cemiplimab + paklitaksel + (karboplatyna lub cisplatyna) (kategoria 1); ▪ inne zalecane: <ul style="list-style-type: none"> ▪ niwolumab + ipilimumab + paklitaksel + karboplatyna (kategoria 1); ▪ niwolumab + ipilimumab (kategoria 1); ▪ tremelimumab + durwalumab + karboplatyna + paklitaksel związany z albuminą; ▪ tremelimumab + durwalumab + (karboplatyna lub cisplatyna) + gemcytabina; ▪ przydatne w pewnych okolicznościach: <ul style="list-style-type: none"> ▪ pembrolizumab (kategoria 2B), tj. gdy istnieją przeciwwskazania do chemioterapii skojarzonej. ▪ kontynuacja w ramach leczenia podtrzymującego (ang. continuation maintenance): <ul style="list-style-type: none"> ▪ pembrolizumab; ▪ niwolumab + ipilimumab (kategoria 1); ▪ cemiplimab (kategoria 1); ▪ durwalumab. <p><i>Wszystkie rekomendacje są oznaczone kategorią 2A, chyba, że zaznaczono inaczej.</i></p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <p><i>1 – oparta na dowodach wysokiej jakości, jednolity konsensus NCCN co do zasadności rekomendacji; 2A – oparta na dowodach niższej jakości, jednolity konsensus NCCN co do zasadności rekomendacji; 2B – oparta na dowodach niższej jakości, zasadność rekomendacji oparta na konsensusie NCCN; 3 – oparta na dowodach o dowolnym poziomie, brak zgodności NCCN co do zasadności rekomendacji.</i></p>
ASCO 2023 (Ameryka)	<p><u>Zalecenia dot. leczenia pacjentów z NDRP w stadium IV (zaawansowany NDRP) bez zmian w zakresie mutacji kierujących (ang. driver alterations):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Niepłaskonabłonkowy NDRP z PD-L1 <50%: <ul style="list-style-type: none"> ▪ klinicyści powinni zaoferować chorym terapię pembrolizumab + karboplatyna + pemetreksed lub cemiplimab + karboplatyna + pemetreksed (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: silna); ▪ klinicyści mogą zaoferować pacjentom terapię atezolizumab + karboplatyna + nab-paklitaksel +/- bewacyzumab w przypadku braku przeciwwskazań do zastosowania bewacyzumabu (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: słaba); ▪ klinicyści mogą zaoferować pacjentom schemat leczenia niwolumab + ipilimumab (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: słaba); ▪ klinicyści mogą zaoferować pacjentom terapię niwolumab + ipilimumab + 2 cykle chemioterapii opartej na pochodnych platyny (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: słaba); ▪ klinicyści mogą zaoferować pacjentom schemat leczenia durwalumab + tremelimumab (D+T) wraz z chemioterapią opartą na pochodnych platyny (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: słaba); ▪ w przypadku pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia chemioterapią dubletową pochodnymi platyny +/- anty-PD-(L)1 lub odmówili jej zastosowania, można zaproponować monoterapię anty-PD-1 (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: słaba). • Niepłaskonabłonkowy NDRP z negatywną ekspresją PD-L1 lub nieznaną (<1%): <ul style="list-style-type: none"> ▪ klinicyści mogą zaoferować pacjentom terapię pembrolizumab + karboplatyna + pemetreksed lub cemiplimab + karboplatyna + pemetreksed (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: słaba); ▪ klinicyści mogą zaoferować pacjentom terapię atezolizumab + karboplatyna + nab-paklitaksel +/- bewacyzumab w przypadku braku przeciwwskazań do zastosowania bewacyzumabu (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: słaba); ▪ klinicyści mogą zaoferować pacjentom terapię niwolumab + ipilimumab (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: słaba); ▪ klinicyści mogą zaoferować pacjentom terapię niwolumab + ipilimumab + 2 cykle chemioterapii opartej na pochodnych platyny (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: słaba); ▪ klinicyści mogą zaoferować pacjentom terapię D + T + chemioterapię opartą na pochodnych platyny (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: słaba). • Płaskonabłonkowy NDRP z PD-L1 <50%: <ul style="list-style-type: none"> ▪ klinicyści powinni zaoferować chorym terapię pembrolizumab + karboplatyna + paklitaksel (lub nab-paklitaksel) lub cemiplimab + karboplatyna + paklitaksel (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: silna); ▪ klinicyści mogą zaoferować pacjentom terapię niwolumab + ipilimumab (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: słaba); ▪ klinicyści mogą zaoferować pacjentom terapię niwolumab + ipilimumab + 2 cykle chemioterapii opartej na pochodnych platyny (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: słaba); ▪ klinicyści mogą zaoferować pacjentom terapię D + T + chemioterapię opartą na pochodnych platyny (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: słaba); ▪ w przypadku pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii dubletowej pochodnymi platyny +/- anty-PD-(L)1 lub odmawiających jej zastosowania, można zaproponować monoterapię anty-PD-1 (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: słaba). • Płaskonabłonkowy NDRP z negatywną ekspresją PD-L1 lub nieznaną (<1%):

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ klinicyści mogą zaoferować pacjentom terapię pembrolizumab + karboplatyna + paklitaksel (lub nab-paklitaksel) lub cemiplimab + karboplatyna + paklitaksel (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: słaba); ▪ klinicyści mogą zaoferować pacjentom terapię niwolumab + ipilimumab (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: słaba); ▪ klinicyści mogą zaoferować pacjentom terapię niwolumab + ipilimumab + 2 cykle chemioterapii opartej na pochodnych platyny (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: słaba); ▪ klinicyści mogą zaoferować pacjentom terapię D + T + chemioterapię opartą na pochodnych platyny (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: słaba). <p><i>Jakość dowodów i siła rekomendacji określona zgodnie z GRADE.</i></p>
ESMO 2023 (Europa)	<p><u>Zalecenia ogólne dot. leczenia zaawansowanego/rozszianego NDRP:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • strategia leczenia powinna uwzględniać histologię, patologię molekularną, wiek, stan sprawności chorego (ECOG), choroby współistniejące i preferencje pacjenta [IV, A]; • leczenie systemowe powinno być oferowane wszystkim pacjentom w IV stopniu zaawansowania z ECOG 0-2 [I, A]; • na każdym etapie leczenia NDRP należy mocno zachęcać do zaprzestania palenia ze względu na poprawę rokowania [II, A]; • strategię leczenia pacjentów z chorobą skąpoprzerezutową należy omówić na wstępie w ramach wielodyscyplinarnej komisji ds. nowotworów [IV, A]; • stosowanie pemetreksedu jest ograniczone do niepłaskonabłonkowego NDRP w jakiegokolwiek linii leczenia [I, A]. <p><u>Zalecenia szczegółowe dot. leczenia skojarzonego pierwszej linii w zaawansowanym NDRP z ECOG 0-1, niezależnie od statusu PD-L1 i bez przeciwwskazań do terapii inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych (ang. immune checkpoint inhibitor, ICI):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • preferowane są kombinacje chemioterapii na bazie platyny z inhibitorami anty-PD-(L1) względem samej chemioterapii na bazie platyny [I, A]; • w przypadku pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP, opcje leczenia 1. linii obejmują immunochemioterapię: <ul style="list-style-type: none"> ▪ pembrolizumab + pemetreksed + pochodna platyny [I, A], ▪ atezolizumab + bewacyzumab + paklitaksel + karboplatyna [I, A], ▪ atezolizumab + karboplatyna + nab-paklitaksel [I, A] lub ▪ niwolumab + ipilimumab + 2 cykle chemioterapii [I, A]; • w przypadku pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym opcje leczenia 1. linii obejmują immunochemioterapię: <ul style="list-style-type: none"> ▪ pembrolizumab + karboplatyna + (nab)-paklitaksel [I, A] lub ▪ niwolumab + ipilimumab + 2 cykle chemioterapii [I, A]; • terapia cemiplimabem i dubletem pochodnych platyny (z leczeniem podtrzymującym pemetreksedem w przypadku histologii innej niż płaskonabłonkowa) [I, A] i D+T wraz z dubletem pochodnych platyny [I, A] są opcjami leczenia niezależnie od histologii [z przyp. analityka: w momencie opublikowania wytycznych ww. schemat oparty o D+T nie był zatwierdzony przez EMA a jedynie przez FDA] • niwolumab + ipilimumab jest opcją w leczeniu guzów z ekspresją PD-L1\geq1%, niezależnie od histologii [I, A]; • czas trwania leczenia należy dostosować do skuteczności klinicznej i tolerancji [IV, A]; • w większości zarejestrowanych strategii czas leczenia ICI ograniczono do 2 lat, dlatego też można je odstawić po 2 latach [I, B]. Ze względu na ryzyko toksyczności, zwłaszcza należy odradzać kontynuowanie leczenia niwolumabem + ipilimumabem po 2 latach [I, A]. <p><u>Zalecenia szczegółowe dot. leczenia skojarzonego pierwszej linii w zaawansowanym NDRP z ECOG \geq 2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • należy rozważyć dublety oparte na platynie (najlepiej karboplatyna) u pacjentów kwalifikujących się do leczenia ze stopniem sprawności ECOG = 2 [I, A]; • jednorazowa chemioterapia z gemcytabiną, winorelbina, docetakselem [I, B] lub pemetreksedem (wyłącznie w niepłaskonabłonkowym NDRP) jest opcją alternatywną [II, B]; • nie ma obecnie wystarczających danych na temat stosowania ICI w monoterapii u pacjentów ze stanem sprawności 2, ale można rozważyć tę opcję leczenia [III, B]; • pacjentom ze stanem sprawności 3-4 należy zaproponować najlepszą opiekę wspomagającą [III, A]. <p><u>Zalecenia szczegółowe dot. leczenia pierwszej linii w zaawansowanym NDRP pacjentów w podeszłym wieku:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zalecenia dot. leczenia u pacjentów w podeszłym wieku z dobrym poziomem sprawności i odpowiednią funkcją narządów są podobne do zaleceń dla populacji ogólnej, natomiast korzyści leczenia immunochemioterapią (chemioterapia + ICI) nie są jasne dla grupy powyżej 75 r.ż. [III, A]; • należy omówić toksyczność dubletów platyny, jednakże karboplatyna jest preferowaną opcją gdy toksyczność jest uznawana za tolerowaną [I, A]; • w przypadku pacjentów niekwalifikujących się do dubletu chemioterapii, jednorazowa chemioterapia pozostaje standardem opieki w ww. grupie [I, B].

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Poziom dowodów naukowych:</u> <i>I: dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, RCT dobrej jakości (niskie ryzyko błędu) lub metaanaliz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności; II: małe badania randomizowane lub duże randomizowane badania z ryzykiem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub metaanaliza z takich badań lub badania z udowodnioną heterogenicznością; III: prospektywne badania kohortowe; IV: retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; V: badania bez grupy kontrolnej, raporty przypadków, opinie ekspertów.</i></p> <p><u>Kategorie rekomendacji</u> <i>A: silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną; mocno rekomendowana interwencja; B: silne lub umiarkowane dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną; generalnie rekomendowany; C: niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyść nie przewyższają ryzyka lub wad (działania niepożądane, koszty itp.); opcjonalnie rekomendowany; D: umiarkowane dowody wskazujące na brak skuteczności lub niekorzystne wyniki; generalnie nierekomendowany; E: silne dowody wskazujące na brak skuteczności lub niekorzystne wyniki; nigdy nierekomendowany.</i></p>

ASCO, American Society of Clinical Oncology; D+T, durwalumab + tremelimumab; ESMO, European Society for Medical Oncology; NCCN, National Comprehensive Cancer Network; NDRP, niedrobnokomórkowy rak płuca; PTOK, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono z prośbą o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano jedną odpowiedź, w której odniesiono się do rekomendowanych technologii w przedmiotowym wskazaniu.

Konsultant Krajowy (KK) w dz. onkologii klinicznej, prof. Krzakowski, podkreśla, że w wyniku refundacji wnioskowanego schematu leczenia, tj. durwalumab + tremelimumab + chemioterapia oparta na platynie (D+T+CTH), zmniejszy się odsetek pacjentów leczonych schematem pembrolizumab + chemioterapia (P+CTH) o 30%, natomiast odsetek leczonych niwololumabem + ipilimumabem w skojarzeniu z chemioterapią (N+I+CTH) nie ulegnie zmianie. Ekspert zaznacza, że wszystkie ww. technologie prowadzą do uzyskania podobnych korzyści dla pacjenta.

Tabela 11. Podsumowanie opinii eksperckich w zakresie rekomendowanych technologii medycznych

Ekspert kliniczny	Podsumowanie opinii
<p>prof. Maciej Krzakowski KK w dz. onkologii klinicznej</p>	<p>Na podstawie szacunków własnych, wśród obecnie stosowanych technologii opcjonalnych do wnioskowanej, ekspert jako najskuteczniejszą wymienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> terapię P+CTH stosowaną u ok. 70% pacjentów (po refundacji wnioskowanej terapii udział zmniejszy się do 40%). <p>Wśród pozostałych opcji terapeutycznych ekspert wymienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> terapię N+I+CTH u ok. 30% pacjentów (po refundacji wnioskowanej terapii udział nie ulegnie zmianie). <p>Ekspert wskazuje, że udział D+T+CTH będzie wynosił ok. 30%. Podkreśla jednak, że wszystkie ww. technologie prowadzą do uzyskania podobnych korzyści dla pacjenta.</p> <p>Chorzy na raka niepłaskonabłonkowego i w bardzo dobrym stanie sprawności oraz bez przerzutów w mózgu i wątrobie mogą stanowić grupę, która skorzysta najbardziej ze stosowania ocenianej technologii.</p> <p>Wśród istotnych punktów końcowych we wnioskowanym wskazaniu ekspert wskazuje wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz wydłużenie czasu przeżycia całkowitego (OS). Minimalna istotna kliniczna różnica (MCID) dla PFS to 2 mies. a dla OS to 4 mies.</p> <p>Ponadto, ekspert zwraca również uwagę na niedostateczną dostępność badania ekspresji PD-L1 oraz stanu genów EGFR, ALK i ROS1. Wskazuje też, że współchorobowość wyklucza możliwość zastosowania immunoterapii.</p>

D+T+CTH, durwalumab + tremelimumab + chemioterapia oparta na platynie; KK, konsultant krajowy; MCID, minimalna istotna kliniczna różnica; N+I+CTH, niwololumab + ipilimumab + chemioterapia; NDRP, niedrobnokomórkowy rak płuca; NOS, nie określony; OS, przeżycie całkowite; P+CTH, pembrolizumab + chemioterapia; PD-L1, ligand dla receptora programowanej śmierci 1; PFS, przeżycie wolne od progresji choroby

3.5. Refundowane technologie medyczne

W obowiązującym programie lekowym B.6 leczeniu chorych na NDRP bez mutacji EGFR lub ALK i z ekspresją PD-L1 < 50% refundowane są pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny lub w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną oraz niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią opartą o pochodne platyny.

W ramach chemioterapii katalog C w leczeniu raka płuc ICD-10 C34 (wraz z podkodami): karboplatyna, cisplatyna, cyklofosamid, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, irinotekan, lanreotidum, metotreksat, oktreatyd, paklitaksel, topotekan (doustnie, we wstrzyknięciu), winkrystyna, winorelbina oraz pemetreksed w leczeniu pacjentów dorosłych z rozpoznaniem gruczolakoraka płuca lub wielkokomórkowego raka płuca lub NDRP z przewagą wymienionych typów histologicznych.

Tabela 12. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu w ramach programów lekowych

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	GTIN	Grupa limitowa	CZN	UCZ	CHB	Limit finansowania
Ipilimumabum	Yervoy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990872442	1124.0, Ipilimumab	12613,80	13622,90	14440,28	14162,90
	Yervoy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml	1 fiol.po 40 ml	05909990872459		50455,19	54491,61	56651,61	56651,61
Nivolumabum	Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991220518	1144.0, Nivolumab	5915,61	6388,86	6772,19	6772,18
	Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	05909991220501		2366,24	2555,54	2708,87	2708,87
Pembrolizumabum	Keytruda, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 4 ml	05901549325126	1143.0, Pembrolizumab	13039,48	14082,64	14927,60	14927,60

CHB, cena hurtowa brutto; CZN, cena zbytu netto; UCZ, urzędowa cena zbytu

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 13. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<ul style="list-style-type: none"> • pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią (P+CTH), tj. <ul style="list-style-type: none"> ○ z pemetreksedem i pochodną platyny, ○ z paklitakselem i karboplatiną, • niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią opartą o pochodne platyny (N+I+CTH) 	<p>W wytycznych praktyki klinicznej, w ramach leczenia I linii niedrobnokomórkowego raka płuca z ekspresją PD-L1 <50% zalecana jest immunoterapia stosowana wraz z chemioterapią. W Polsce refundowane są następujące opcje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny w leczeniu raka o podtypie niepłaskonabłonkowym; • pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną w leczeniu raka płaskonabłonkowego lub NOS (bez ustalonego podtypu); • N+I+CTH (2 cykle). <p>Refundowane wskazania dla ww. opcji są zbieżne z rozpatrywanym wskazaniem dla wnioskowanej interwencji – należy zaznaczyć, że durwalumab stosowany w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny miałby być docelowo dodany jako kolejna opcja farmakologiczna w programie lekowym B.6, z analogicznymi kryteriami kwalifikacji do leczenia jak w przypadku N+I+CTH oraz pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią (z lub bez pemetreksedu, w zależności od podtypu histologicznego).</p> <p>W związku z powyższym opcje te będą stanowiły komparatory dla wnioskowanej interwencji. Dokonując wyboru strategii terapeutycznej w zakresie rodzaju immunochemioterapii lekarz decyduje czy u danego pacjenta bardziej odpowiednie będzie zastosowanie pojedynczej immunochemioterapii (tj. pembrolizumab, który jest przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko receptorowi PD-1) czy też podwójnej immunochemioterapii (tj. niwolumabu + ipilimumabu), a więc zbieżnej strategii terapeutycznej jak w przypadku wnioskowanego skojarzenia.</p>	<p>Wybór uznaje się za prawidłowy, zgodny z aktualną wiedzą medyczną i statusem refundacyjnym.</p>

Komentarz analityków Agencji

Wnioskodawca w treści analiz wskazuje, że terapia N+I+CTH będzie tzw. komparatorem głównym, natomiast schematy oparte na pembrolizumabie w skojarzeniu z CTH (P+CTH) będą komparatorami dodatkowymi. Należy zaznaczyć, że Konsultant Krajowy (KK) w dz. onkologii klinicznej wymienia zarówno schematy oparte na pembrolizumabie, jak i N+I+CTH jako technologie alternatywne do terapii wnioskowanej. Jednak KK podkreśla, że to terapia P+CTH jest obecnie technologią najskuteczniejszą, stosowaną u ok. 70% pacjentów a po refundacji terapii wnioskowanej (D+T+CTH) udział P+CTH zmniejszy się do 40%. W przypadku terapii N+I+CTH odsetki nie ulegną zmianie. W opinii analityków Agencji niezasadne jest dzielenie refundowanych komparatorów na główne i dodatkowe – zgodnie z wymaganiami minimalnymi należy przedstawić porównania ze wszystkimi refundowanymi komparatorami.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych oraz wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> dorośli pacjenci z NDRP, wcześniej nieleczeni w stadium zaawansowania IV lub III (z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia), z ekspresją PD-L1 <50%, przy jednoczesnym braku mutacji aktywującej w genie EGFR lub mutacji genu ALK* <p><i>* w przypadku braku badań przeprowadzonych bezpośrednio w populacji pacjentów z PD-L1 <50% dopuszczano możliwość włączenia badań przeprowadzonych w populacji ogólnej, tj. niewyselekcjonowanej pod względem statusu ekspresji PD-L1, pod warunkiem, że wyodrębniono w nich wyniki we wnioskowanej populacji</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> populacja w wieku poniżej 18. r.ż.; inne jednostki chorobowe niż NDRP w III i IV stadium; leczenie 2. i kolejnych linii (w tym leczenie adjuwantowe czy neoadjuwantowe); 	-
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> durwalumab (Imfinzi) stosowany w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny, w dawkowaniu zgodnym z ChPL i programem lekowym 	<ul style="list-style-type: none"> inna niż wymieniona; nieodpowiednie dawkowanie; 	-
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> podwójna immunochemioterapia: niwolumab+ipilimumab+chemioterapia oparta na pochodnych platyny; pojedyncza immunochemioterapia: pembrolizumab+chemioterapia oparta na pochodnych platyny; w tym pembrolizumab: <ul style="list-style-type: none"> w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny w leczeniu raka o podtypie niepłaskonabłonkowym; w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną w leczeniu raka płaskonabłonkowego lub NOS (bez ustalonego podtypu). 	<ul style="list-style-type: none"> niezgodny z założonymi 	-
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od progresji choroby [lub zgonu] (PFS); przeżycie całkowite (OS); przeżycie wolne od drugiej kolejnej progresji choroby [lub zgonu] (PFS2); wskaźnik przeżyć wolnych od progresji choroby czy wskaźniki przeżycia całkowitego w określonych punktach czasowych okresu obserwacji, czas do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii (ang. time to first subsequent therapy; TFST), czas do rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii (ang. time to second subsequent therapy; TSST), odpowiedź na leczenie (w tym obiektywna, całkowita, częściowa); czas trwania odpowiedzi na leczenie; 	<ul style="list-style-type: none"> inne niż wymienione lub brak wyników 	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> zgon z jakichkolwiek przyczyn. jakość życia bezpieczeństwo 		
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne oraz badania o niższej wiarygodności (z rzeczywistej praktyki klinicznej); przeglądy systematyczne, raporty HTA, porównania pośrednie oparte na przeglądach systematycznych; 	<ul style="list-style-type: none"> oceniające jedynie właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne; przeprowadzone na zdrowych ochotnikach; przeprowadzone z zastosowaniem modeli zwierzęcych; oceniające efektywność kosztową; badania in vitro; dot. analizy mechanizmów rozwoju oporności na immunoterapię; opracowania wtórne o charakterze artykułów poglądowych (spośród opracowań wtórnych wykluczono wszystkie publikacje, które nie miały formy meta-analizy, analizy zbiorczej, raportu HTA, porównania pośredniego lub przeglądu systematycznego). 	-

ChPL, Charakterystyka Produktu Leczniczego; NDRP, niedrobnokomórkowy rak płuca

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dla wnioskowanych technologii dokonano przeszukania w bazach głównych MEDLINE, EMBASE oraz The Cochrane Library, jak również w innych, biomedycznych bazach danych (np. TRIP Database) czy w rejestrach badań klinicznych i stronach towarzystw naukowych. Jako datę wyszukiwania podano 1.03.2024 r. roku, a dla dostarczonego przez wnioskodawcę porównania pośredniego – 02.2024 r.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazie MEDLINE (via PubMed). Przeszukiwanie zostało przeprowadzone 04.09.2024 r. W wyniku wyszukiwań własnych Agencji nie odnaleziono publikacji wpływających na zmianę wnioskowania przedstawionego w przeglądzie wnioskodawcy. Uwzględniono jednak dane pochodzące z najnowszej analizy post-hoc **Garon 2024** przeprowadzonej w podgrupach badania POSEIDON, dla przedstawienia danych dot. populacji z NDRP z ekspresją PD-L1 poniżej 50% z datą odcięcia (cut-off): 12.03.2021 dla analizy przeżycia całkowitego (OS). Kluczowe wyniki przedstawiono w rozdziale 4.2.1.1.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach przeglądu systematycznego dla terapii durwalumabem stosowanym w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny (D+T+CTH), w leczeniu 1. linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%, przy braku mutacji EGFR lub mutacji ALK włączono:

- 1 RCT III fazy o akronimie POSEIDON (NCT03164616) dot. zastosowania D+T+CTH vs D+CTH vs CTH w leczeniu 1. linii dorosłych pacjentów z NDRP w stadium rozsiewu (IV stopień zaawansowania);
- 1 RCT II fazy o akronimie CCTG BR34 (NCT03057106) dot. zastosowania D+T+CTH vs D+T w leczeniu 1. linii dorosłych pacjentów z NDRP w IV stadium zaawansowania;
- 4 przeglądy systematyczne z metaanalizami sieciowymi (NMA) uwzględniające badania dla D+T+CTH: Liu 2023, Li 2023, Sheng 2021 oraz Wenfan 2023.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną interwencję z komparatorami, dlatego też do ww. przeglądu wnioskodawcy włączono:

- porównanie pośrednie MAIC wnioskowanej interwencji z komparatorami na podstawie danych poufnych od wnioskodawcy, abstraktu Johal 2022 i kluczowych badań dla komparatorów: KEYNOTE-407, KEYNOTE-189 oraz CheckMate 9LA.

4.1.3.1. **Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy****Tabela 15. Skrótowa charakterystyka badań dot. terapii wnioskowanej, włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>POSEIDON (Johnson 2023; Garon 2023; Peters 2023 ab.konf. + inne ab. konf.; ██████████)</p> <p><u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> AstraZeneca</p>	<p>Typ: eksperymentalne, randomizowane, wieloośrodkowe, przeprowadzone w układzie grup równoległych, trójramienne, otwarte badanie fazy III</p> <p>Liczba ośrodków: 175 ośrodków wg ClinicalTrials (w tym Polska)</p> <p>Randomizacja: tak, 1:1:1 [stratyfikacja wg ekspresji PD-L1 ($\geq 50\%$ vs $< 50\%$), zaawansowania choroby (IVA vs IVB) i typu histologicznego nowotworu]</p> <p>Zaślepienie: tylko w ocenie punktów końcowych związanych z progresją choroby i odpowiedzią na leczenie</p> <p>Typ hipotezy: <i>superiority</i></p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> D+T+CTH, tj. dożylnie durwalumab 1500 mg + tremelimumab 75 mg + CTH oparta na pochodnych platyny, co 3 tyg. (co 21 dni) przez 4 cykle, a następnie durwalumab 1500 mg co 4 tyg., do czasu progresji z 1 dodatkową dawką tremelimumabu po chemioterapii w 16 tyg./6 cyklu (5 dawka leku); D+CTH, tj. dożylnie durwalumab 1500 mg + CTH oparta na pochodnych platyny, co 3 tyg. (co 21 dni) przez 4 cykle, potem durwalumab 1500 mg co 4 tyg., do czasu progresji; <p>Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> CTH oparta na pochodnych platyny – do 6 cykli (21-dniowych). <p>Schemat CTH^a był dopasowany w zależności od typu histologicznego NDRP.</p> <p>Mediana follow up dla badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> ogółem: 63,4 mies., cut-off: 24.08.2023, wyniki dla 5-letniego OS (Peters 2023, ab. konf.) dla podgrupy PD-L1 $< 50\%$, cut-off 24.07.2019 dla PFS (10,3 mies.) i 12.03.2021 dla OS (34,9 mies.) i bezpieczeństwa <p>Liczba pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> D+T+CTH, n=338 D+CTH, n=338 CTH, n=337 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat (wyj. populacja japońska wiek ≥ 20 lat); histologicznie/cytologicznie potwierdzony NDRP w stadium IV niekwalifikujący się do leczenia chirurgicznego/radioterapii; brak mutacji aktywującej w genie EGFR lub mutacji genu ALK; brak wcześniejszej CTH lub innej terapii ogólnoustrojowej z powodu przerzutowego NDRP; ekspresja PD-L1 w guzie potwierdzona przed randomizacją przez laboratorium referencyjne przy użyciu testu Ventana SP263 PD-L1 IHC; brak wcześniejszej ekspozycji na terapię immunologiczną; stan sprawności w skali ECOG 0-1; choroba mierzalna wg RECIST 1.1; oczekiwana długość życia > 12 tyg. w momencie randomizacji; masa ciała > 30 kg; właściwe funkcjonowanie narządów oraz szpiku. <p>Szczegółowe kryteria włączenia – patrz AKL wnioskodawcy <i>Aneks 15.4</i></p> <p>Kryteria wykluczenia: Patrz AKL wnioskodawcy <i>Aneks 15.4</i></p>	<p>Pierwszorzędowy (dla porównania D+CTH vs CTH)</p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od progresji choroby/zgonu (PFS) w centralnej, niezależnej, zaślepionej ocenie; przeżycie całkowite (OS) <p>Wybrane kluczowe drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> PFS i OS dla porównania D+T+CTH vs CTH; 12-miesięczy PFS; odpowiedź na leczenie (ORR); czas trwania odpowiedzi na leczenie; ocena ww. wyników leczenia w zależności od statusu ekspresji PD-L1 i mutacji (podgrupy); bezpieczeństwo, jakość życia.
<p>CCTG BR34 (Leighl 2022, Leitzel 2022 ab.konf.)</p> <p><u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> AstraZeneca oraz granty z Canadian</p>	<p>Typ: randomizowane, przeprowadzone równoległe, wieloośrodkowe, dwuramienne, otwarte badanie II fazy</p> <p>Liczba ośrodków: 44 ośrodki (Kanada, Australia)</p> <p>Randomizacja: tak, 1:1</p> <p>Zaślepienie: badanie otwarte</p> <p>Typ hipotezy: <i>superiority</i></p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> dorośli pacjenci z potwierdzonym NDRP w stadium IV, płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym; ECOG 0-1; choroba mierzalna wg RECIST 1.1; 	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> OS; <p>Wybrane kluczowe drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> PFS w ocenie badacza; ORR w ocenie badacza;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Cancer Society Research Institute	<p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> D+T+CTH, tj. dożylnie durwalumab 1500 mg + tremelimumab 75 mg + chemioterapia opartą na pochodnych platyny <p>Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> D+T, tj. dożylnie durwalumab 1500 mg + tremelimumab 75 mg. <p>Mediana follow up dla badania: 16,6 mies. (cut-off: 1.12.2019)</p> <p>Liczba pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> grupa D+T+CTH, n=151 grupa kontrolna D+T, n=150 	<ul style="list-style-type: none"> brak uprzedniego stosowania ogólnoustrojowej chemioterapii przeciwnowotworowej z powodu zaawansowanej lub rozsiaanej choroby; pisemna, świadoma zgoda. <p>Szczegółowe kryteria włączenia – patrz AKL wnioskodawcy <i>Aneks 15.4</i></p> <p>Kryteria wykluczenia: Patrz AKL wnioskodawcy <i>Aneks 15.4</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> ocena ww. wyników leczenia w zależności od statusu ekspresji PD-L1 i mutacji (podgrupy); bezpieczeństwo.

a) niepłaskonabłonkowy NDRP: pemetreksed 500 mg/m² powierzchni ciała (pc) z karboplatiną AUC (pole powierzchni pod krzywą stężenia leku w czasie) 5 - 6 lub cisplatyną 75 mg/m² pc. co 3 tygodnie; o ile nie było przeciwwskazań w opinii badacza, można było podać pemetreksed w leczeniu podtrzymującym; płaskonabłonkowy NDRP: gemcytabina 1000 lub 1250 mg/m² pc. w 1. i 8. dniu z cisplatyną 75 mg/m² pc. lub karboplatiną AUC 5-6 w 1. dniu, co 3 tygodnie; niepłaskonabłonkowy lub płaskonabłonkowy NDRP: nab-paklitaksel 100 mg/m² pc. w 1., 8. i 15. dniu z karboplatiną AUC 5-6 w 1. dniu co 3 tygodnie.

ALK, gen kinazy chłoniaka anaplastycznego; CTH, chemioterapia; D+T, durwalumab + tremelimumab; ECOG, skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR, gen receptora naskórkowego czynnika wzrostu; NDRP, niedrobnokomórkowy rak płuca; OS, przeżycie całkowite; ORR, odpowiedź na leczenie; PFS, przeżycie wolne od progresji

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocena jakości badań pierwotnych

Wnioskodawca dokonał oceny wiarygodności oraz jakości metodologicznej badań randomizowanych z grupą kontrolną, tj. POSEIDON i CCTG BR34, w oparciu o narzędzie Cochrane'a (RoB2). Ryzyko błędu systematycznego w przypadku obu badań zostało ocenione jako wysokie (z uwagi na otwarty charakter badań).

W zakresie badań randomizowanych włączonych do porównania pośredniego przez wnioskodawcę nie odnotowano badań z wysokim ryzykiem błędu systematycznego wg RoB2.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy

Badanie POSEIDON

- „badanie otwarte, niemniej jednak ocena punktów końcowych związanych z przeżyciem była przeprowadzana centralnie, niezależnie i w zamaskowany sposób;
- do badania kwalifikowano pacjentów nienależnie od statusu ekspresji PD-L1, niemniej jednak przedstawiono wyniki w subpopulacji z PD-L1 <50%, która stanowiła zdecydowaną większość pacjentów zrekrutowanych do badania (około 70%; ponadto randomizacja w badaniu była przeprowadzona ze stratyfikacją między innymi ze względu na status ekspresji PD-L1);
- najnowsze wyniki z zakresu przeżycia całkowitego, jak również większość wyników w subpopulacji z PD-L1, zostały opisane na podstawie nieopublikowanego raportu z badania klinicznego, dostarczonego przez Zamawiającego;
- w badaniu wnioskowaną interwencję porównano z nieodpowiednim komparatorem, tzn. chemioterapią opartą na pochodnych platyny; niemniej jednak badanie to stanowiło podstawę rejestracji wnioskowanej interwencji w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca; ponadto w momencie przeprowadzenia badania chemioterapia oparta na pochodnych platyny stanowiła standardowe postępowanie terapeutyczne;
- wyniki z zakresu bezpieczeństwa oraz jakości życia związanej ze zdrowiem przedstawiono jedynie w populacji ogólnej pacjentów, nienależnie od statusu ekspresji PD-L1”;

Porównanie pośrednie MAIC

- „porównanie opisane na podstawie nieopublikowanych danych dostarczonych przez Zamawiającego;
- w dopasowaniu populacji uwzględniono trzy kluczowe modyfikatory leczenia: rasę, status palenia tytoniu oraz typ histologiczny nowotworu – nie można wykluczyć wpływu innych, nieraportowanych w badaniu cech pacjentów na uzyskane wyniki;

- w przypadku subpopulacji pacjentów wyodrębnionych ze względu na typ histologiczny nowotworu nie były dostępne charakterystyki wyjściowe tych chorych w badaniach dla komparatorów;
- występowały pewne różnice pomiędzy rodzajami CTH stosowanymi w grupach kontrolnych (będących wspólnym komparatorem w porównaniu pośrednim) – założono, że skuteczność tych opcji jest porównywalna;
- zmniejszona wielkość próby po ponownym ważeniu z powodu braku równowagi pomiędzy grupami spowodowała utratę mocy statystycznej. Jednakże efektywna wielkość próby, która ilościowo określa wpływ ważenia wykazała, że przeprowadzone porównania miały odpowiednią moc;
- w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim nie korygowano różnic w terapiach stosowanych po progresji choroby. Jednakże podobny odsetek pacjentów otrzymał kolejne terapie w ramieniu kontrolnym w badaniach POSEIDON i CheckMate 9LA (odpowiednio 33% i 36%); 57% pacjentów otrzymało kolejne terapie w ramieniu kontrolnym w badaniu KEYNOTE-189, co umożliwił projekt badania;
- porównanie bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji z komparatorami było możliwe jedynie w populacji ogólnej pacjentów, tj. niewyselekcjonowanej pod względem statusu ekspresji PD-L1;
- (...) w związku z faktem, że w badaniach dla komparatorów wyniki raportowano jedynie w subpopulacji pacjentów z PD-L1 <1% i PD-L1 1-49%, w celu przeprowadzenia porównania pośredniego z wnioskowaną interwencją konieczne było wyodrębnienie danych z badania POSEIDON w analogicznych subpopulacjach (wymagało to dostępu do indywidualnych danych pacjentów, które były w posiadaniu Zamawiającego);
- w celu przeprowadzenia MAIC założono, że rozkład modyfikatorów efektu leczenia w podgrupach pacjentów wyodrębnionych ze względu na status ekspresji PD-L1 jest podobny do tego w populacjach ogólnych zastosowanych do ważenia (tj. odsetek pacjentów azjatyckich lub osób niepalących jest podobny w subpopulacji z rakiem niepłaskonabłonkowym z PD-L1 <1% jak w ogólnej subpopulacji z rakiem niepłaskonabłonkowym);
- ważenie (dopasowanie) subpopulacji pacjentów z badania POSEIDON względem pacjentów z badań dla komparatorów (z PD-L1 <1% i PD-L1 1-49%) spowodowało znaczne obniżenie efektywnej wielkości próby, niemniej jednak wielkość próby wciąż była wystarczająca do przeprowadzenia obliczeń”.

Ograniczenia syntezy według wnioskodawcy

- „brak dostępnych badań pierwotnych uwzględniających porównanie D+T+CTH względem komparatorów, w analizowanej populacji, co wynika z faktu, że w momencie przeprowadzenia badania rejestracyjnego POSEIDON immunochemioterapia nie stanowiła standardu terapeutycznego we wnioskowanym wskazaniu; należy zaznaczyć, że w badaniu CheckMate 9LA dla głównego komparatora – N+I+CTH również dokonano porównania względem samej CTH;
- brak dostępnych badań przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej uwzględniających zastosowanie D+T+CTH w analizowanej populacji, co wynika z relatywnie niedawnej rejestracji wnioskowanej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu”.

Komentarz analityków Agencji

Ograniczeniem analizy klinicznej jest podkreślany również przez wnioskodawcę brak randomizowanych badań bezpośrednich porównujących wnioskowaną interwencję z wybranymi komparatorami. Włączone do analizy badania randomizowane z grupą kontrolną zostały ocenione jako badania o wysokim ryzyku błędu systematycznego i dotyczą porównania D+T+CTH z samą chemioterapią lub połączeniem D+CTH.

W związku z powyższym przeprowadzono porównanie pośrednie MAIC, które wiąże się niższą wiarygodnością uzyskanych wyników. Wynika to z metodyki porównania oraz heterogeniczności uwzględnionych prób klinicznych.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności dla terapii D+T+CTH

Zarówno w badaniu POSEIDON, jak i CCTG BR34, wnioskowaną technologię durwalumab + tremelimumab + chemioterapia oparta na platynie (D+T+CTH) porównywano z technologiami nieuwzględnionymi w analizie jako potencjalne komparatory, tj. samą CTH i schematem D+T. Wyniki badania POSEIDON posłużyły jednak do przygotowanego przez wnioskodawcę porównania pośredniego z wybranymi wcześniej komparatorami.

Poniżej przedstawiono kluczowe wyniki analizy skuteczności klinicznej w oparciu o ww. badania randomizowane (POSEIDON i CCTG BR34) dotyczące leczenia wnioskowaną technologią D+T+CTH dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w stadium rozsiewu i z ekspresją PD-L1 <50%. W zakresie badania POSEIDON uwzględniono również opublikowane wyniki analizy post-hoc Garon 2024 dla wnioskowanej podgrupy pacjentów z PD-L1 <50%.

Charakterystyka populacji

W badaniu POSEIDON (N=1013) losowo przydzielono pacjentów z NDRP do odpowiednich grup leczenia, tj. grupy badanej D+T+CTH, w której podawano dożylnie durwalumab 1500 mg + tremelimumab 75 mg + CTH opartą na pochodnych platyny (n=338, z czego 237 pacjentów z ekspresją PD-L1 <50%); grupy D 1500 mg + CTH (n=338, w tym 243 chorych z ekspresją PD-L1 <50%) oraz grupy kontrolnej, gdzie stosowano jedynie CTH opartą na pochodnych platyny (n=337, w tym 240 pacjentów z ekspresją PD-L1 <50%). Charakterystyki wyjściowe chorych były zrównoważone między wszystkimi grupami, gdzie ok. 70% stanowiły osoby z ekspresją PD-L1 <50%, większość badanych miało histologię niepłaskonabłonkową NDRP i stan sprawności ECOG=1 (powyżej 60%) a najwięcej pacjentów było płci męskiej (powyżej 70%). Mediana wieku to ok. 63-64 lata w zależności od badanej grupy.

W badaniu CCTG BR34 uczestniczyło 301 dorosłych pacjentów z potwierdzonym NDRP w stadium IV, wcześniej nieleczonych, bez mutacji genów EGFR i ALK, zrandomizowanych do grupy interwencji, tj. D+T+CTH (dawkowanie jak w badaniu POSEIDON, n=151) oraz grupy kontrolnej, tj. terapii D+T (odpowiednio 1500 mg i 75 mg, n=150). Mediana wieku wynosiła 64 lata a największą grupę badanych stanowili mężczyźni (ok. 54%). W przeciwieństwie do badania POSEIDON przeważali w danym badaniu pacjenci w stadium IVB (ok. 70%). Podobnie jak w badaniu POSEIDON, większość badanych to pacjenci ze sprawnością ECOG=1, z niepłaskonabłonkowym NDRP oraz z ekspresją PD-L1 <50%.

Oceny skuteczności klinicznej dokonano wśród wszystkich uczestników ww. badań (populacja ITT) a analizę bezpieczeństwa przeprowadzono u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia.

Mając na uwadze wnioskowane wskazanie poniżej uwzględniono jedynie wyniki przedstawione dla podgrupy z ekspresją PD-L1 <50% w zakresie skuteczności klinicznej.

Skuteczność kliniczna

W ramach przedmiotowej analizy przedstawiono poniżej wyniki jedynie dla kluczowych, pierwszorzędowych punktów końcowych uwzględnionych w badaniach, tj. przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od progresji (PFS). Wyniki przedstawiono dla możliwie najdłuższych okresów obserwacji, a za datę odcięcia danych w przypadku badania POSEIDON uwzględniono 24.07.2019 dla oceny PFS oraz 12.03.2021 dla OS (przy czym w perspektywie długoterminowej – 60 mies. okres obserwacji – był to 24.08.2023), natomiast w badaniu CCTG BR34 był to 01.12.2019 dla wszystkich ww. punktów końcowych.

Dodatkowo przedstawiono wyniki w zakresie jakości życia pacjentów wg badania POSEIDON dla populacji ogólnej.

Szczegółowe wyniki dla wszystkich punktów końcowych w ww. badaniach znajdują się w AKL wnioskodawcy, dla badania POSEIDON w rozdz. 5 oraz aneksie 15.5 oraz dla badania CCTG BR34 w rozdz. 7 i aneksie 15.6.

Wyniki dot. przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od progresji (PFS)

Zgodnie z wynikami badania POSEIDON, terapia D+T+CTH w porównaniu z samą chemioterapią opartą na pochodnych platyny w populacji z rozsianym NDRP z ekspresją PD-L1<50%, wiąże się z istotnie dłuższą medianą OS ([redacted]) oraz niższym ryzykiem zgonu o blisko 18%, natomiast wynik ten był na granicy istotności statystycznej (HR=0,82; 95%CI: 0,68; 1,00; p=0,057; cut-off: 12.03.2021). [redacted]

We wspomnianej grupie docelowej osiągnięto również istotnie dłuższy PFS dla terapii D+T+CTH w porównaniu z CTH () oraz niższe ryzyko progresji choroby lub zgonu . Zarówno wskaźnik PFS po 12 mies. od randomizacji, jak i OS po 24 mies. i po 60 mies. były w grupie D+T+CTH niż w grupie kontrolnej.

Wyniki mediana dla PFS w badaniu CCTG BR34 dla D+T+CTH były zbliżone do wyników badania POSEIDON (5,9 mies.). Osiągnięto również istotnie statystycznie niższe ryzyko progresji choroby dla D+T+CTH w stosunku do grupy leczonej D+T (HR=0,69; 95%CI: 0,51; 0,94; p<0,05; cut-off: 1.12.2019). W przypadku OS nie osiągnięto wyników istotnych statystycznie, natomiast mediana OS była nieznacznie wyższa w grupie kontrolnej o ok. 0,2 miesiąca.

Warto podkreślić, że wyniki dla populacji ogólnej, tj. niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1 były porównywalne do wyników w wyżej opisanej podgrupie dorosłych z PD-L1 <50% (mając na uwadze, że blisko 70% badanych stanowiły osoby w ww. podgrupie).

Tabela 16. Zestawienie wyników dot. przeżycia całkowitego (OS) i wolnego od progresji (PFS) w badaniach POSEIDON i CCTG BR34

Parametry			POSEIDON ^a		CCTG BR34 ^b	
			D+T+CTH (n=338)	CTH (n=337)	D+T+CTH (n=150)	D+T (n=151)
			PD-L1 <50% (n=237)	PD-L1 <50% (n=240)	PD-L1 <50% (n=204)	
OS	mediana	miesiące (95%CI)			14,6	14,8
		HR (95% CI)	0,82 (0,68; 1,00), p=0,057 ^d		1,02 (0,75; 1,39), p>0,05	
	po 24 mies. od randomizacji, % (95%CI)			bd	bd	
	po 60 mies. od randomizacji, % (95%CI)			bd	bd	
PFS	mediana	miesiące (95%CI)			5,9	2,8
		HR (95% CI)			0,69 (0,51; 0,94), p<0,05	
	po 12 mies. od randomizacji, % (95%CI)			bd	bd	

a) Dane na podstawie

oraz Johnson 2023, data odcięcia (cutoff): 24.07.2019 dla oceny PFS; 12.03.2021 dla OS

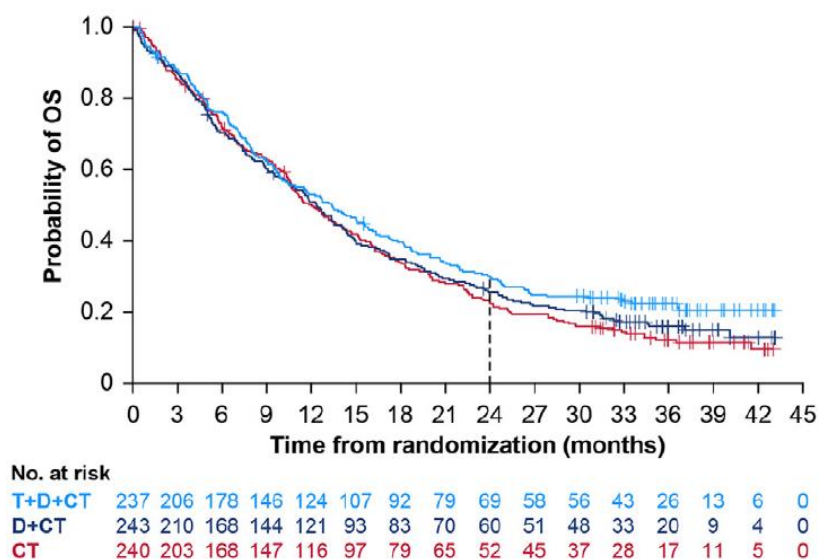
b) Dane na podstawie Leigh 2022, data odcięcia (cutoff): 1.12.2019, mediana okresu obserwacji: 16,6 mies.

bd, brak danych; CI, przedział ufności; CTH, chemioterapia oparta na platynie; D+T, durwalumab + tremelimumab; OS, przeżycie całkowite; PFS, przeżycie wolne od progresji

Analiza post-hoc Garon 2024 dla OS w grupie z ekspresją PD-L1 <50%

Wyniki opublikowanej w maju 2024 r. analizy post-hoc w grupie z ekspresją PD-L1 <50% dla OS pokrywają się z szacunkami wnioskodawcy przedstawionymi na podstawie danych poufnych (cut-off: 12.03.2021). Mediana OS w ww. grupie leczonej D+T+CTH wyniosła 13,3 mies. (95%CI: 10,3; 15,7) vs 12 mies. w grupie otrzymującej CTH (95%CI: 10,6; 14,1). 24 mies. OS dla D+T+CTH wyniósł 29,8% i był istotnie wyższy niż w grupie kontrolnej (22,5%). Szczegółowe informacje znajdują się na rysunku poniżej.

	Events, n/N (%)	Median OS, months (95% CI)	24-month OS, % (95% CI)	HR vs CT (95% CI)
T+D+CT	182/237 (76.8)	13.3 (10.3–15.7)	29.8 (24.1–35.8)	0.82 (0.67–1.00)
D+CT	200/243 (82.3)	12.3 (10.4–14.0)	25.8 (20.4–31.5)	0.94 (0.77–1.14)
CT	205/240 (85.4)	12.0 (10.6–14.1)	22.5 (17.4–28.1)	–



Rysunek 1. Przeżycie całkowite (OS) pacjentów z PD-L1<50% wg analizy post-hoc Garon 2024

Data odcięcia danych (cutoff): 12.03.2021. CT, chemioterapia oparta na pochodnych platyny; HR, hazard względny; OS, przeżycie całkowite; T+D+CT, durwalumab + tremelimumab + chemioterapia oparta na pochodnych platyny

Jakość życia

W badaniu POSEIDON poddano analizie również jakość życia pacjentów z rozsiałym NDRP, gdzie blisko 96% z nich wypełniło podstawowe kwestionariusze EORTC-QLQ-C30 (ang. European Organisation for Research and Treatment of Cancer 30-item core quality of life questionnaire version 3) i 13-elementowy moduł dla raka płuca (QLQ-LC13). Wyniki te dotyczyły populacji ogólnej – brak analizy w podgrupie z PD-L1 <50%.

Zastosowanie D+T+CTH vs CTH wiązało się z istotnym wydłużeniem czasu do pogorszenia ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (odpowiednio mediana 8,3 mies. vs 5,6 mies.; HR = 0,78; 95%CI: 0,63; 0,96), ale i funkcjonowania fizycznego, poznawczego, jak również z większą szansą na poprawę funkcjonowania fizycznego, emocjonalnego, poprawę nasilenia bólu, nudności/wymiotów, zaparć w stosunku do grupy kontrolnej (CTH). W zakresie objawów charakterystycznych dla raka płuca odnotowano poprawę w zakresie duszności, krwiotłucia, ale i bólu w różnych częściach ciała (innych niż klatka piersiowa, ręce i ramiona).

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla terapii D+T+CTH

Przedstawione w analizie bezpieczeństwa wyniki dla terapii durwalumab + tremelimumab + chemioterapia oparta na platynie (D+T+CTH) dotyczą populacji ogólnej z NDRP niezależnie od ekspresji PD-L1 (brak dokładnych wyników w podgrupach).

Zarówno w badaniu POSEIDON, jak i badaniu CCTG BR34 w wyniku stosowania terapii D+T+CTH odnotowano przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) u wszystkich pacjentów poddanych analizie. TEAE związane z jakimkolwiek leczeniem odnotowano wśród 93% badanych w grupie D+T+CTH i nieco mniej, tj. 89% w grupie kontrolnej – CTH, w badaniu POSEIDON. Zgony związane z TEAE spowodowanymi jakimkolwiek leczeniem zostały odnotowane zarówno w grupie D+T+CTH, jak i grupach kontrolnych. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między ww. grupami. Ze statystycznie istotnie wyższym ryzykiem wystąpienia w grupie D+T+CTH (POSEIDON) wiązały się głównie ciężkie TEAE związane z leczeniem, natomiast ich odsetek [redacted]. Podobnie ciężkie TEAE ogółem występowały istotnie częściej w grupie D+T+CTH, a ich odsetek [redacted].

Do najczęściej raportowanych TEAE związanych z leczeniem należały:

- w badaniu POSEIDON (u $\geq 10\%$ pacjentów): niedokrwistość (44%), nudności (38%), neutropenia (29%), obniżenie apetytu (21%) a najczęstszym wśród TEAE ≥ 3 st. była niedokrwistość i neutropenia;
- w badaniu CCTG BR34 (u $\geq 15\%$ pacjentów): niedokrwistość (97%), neutropenia (74%), leukopenia (74%), zmęczenie (63%), nudności (59%), trombocytopenia (56%) a najczęstszym wśród TEAE ≥ 3 st. była ww. neutropenia.

Szczegółowe dane zostały przedstawione w AKL wnioskodawcy – rozdz. 15.5.4 i 15.6. i w tabeli poniżej.

Tabela 17. Ogólne zestawienie wyników profilu bezpieczeństwa terapii D+T+CTH i technologii alternatywnych, uwzględnionych w badaniach POSEIDON i CCTG BR34

Zdarzenia niepożądane	POSEIDON				CCTG BR34	
	D+T+CTH (n=330)		CTH (n=333)		D+T+CTH (n=148)	D+T (n=149)
	cut-off: 12.03.2021	cut-off: 24.08.2023	cut-off: 12.03.2021	cut-off: 24.08.2023	cut-off: 01.12.2019	
TEAE ogółem, n(%)	321 (97)	bd	320 (96)	bd	148 (100)	147 (100)
związane z leczeniem^a	306 (93)	bd	298 (89)	bd	bd	bd
 prowadzące do przerwania leczenia	51 (15)	bd	33 (10)	bd	34 (23)	21 (14)
 prowadzące do zgonu	11 (3) ^c	[redacted]	8 (2) ^c	[redacted]	5 (3) ^b	3 (2) ^b
 ciężkie TEAE	91 (28)	[redacted]	59 (18)	[redacted]	bd	bd
Ciężkie TEAE ogółem, n(%)	146 (44)	[redacted]	117 (35)	[redacted]	102 (69)	84 (56)

a) Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (TEAE) ocenione przez badacza jako prawdopodobnie związane z jakimkolwiek badanym leczeniem

b) Związane z leczeniem TEAE ≥ 3 st.: Zgony przypisywane leczeniu w ramieniu D+T+CTH nastąpiły z powodu zapalenia płuc (1), pogorszenia sprawności funkcjonalnej (1), perforacji żołądka (1), ostrego uszkodzenia nerek i zapalenia płuc (1) oraz nieokreślone inaczej (1). Zgony przypisywane leczeniu w ramieniu D+T nastąpiły z powodu zapalenia płuc (1), zapalenia płuc i sepsy (1) oraz nieokreślone inaczej (1).

c) TEAE związanymi z leczeniem prowadzącymi do śmierci były: autoimmunologiczne zapalenie wątroby, autoimmunologiczne zapalenie mięśnia sercowego, autoimmunologiczne zapalenie nerek i autoimmunologiczne zapalenie trzustki (wszystkie u tego samego pacjenta), posocznica u 2 pacjentów i ostre uszkodzenie nerek, COVID-19, zgon, neutropenia z gorączką, perforacja wrzodu żołądka, udar niedokrwiczny, zapalenie płuca i niewydolność nerek u 2 pacjenta w ramieniu D+T+CTH; oraz pancytopenia i zapalenie płuca (u tego samego pacjenta), neutropenia z gorączką i zatorowość u 2 pacjentów i ostry zawał mięśnia sercowego, zapalenie płuc i zakrzepicę tętnicy płucnej u 1 pacjenta w każdej grupie chemioterapii.

bd, brak danych; CTH, chemioterapia oparta na platynie; D+T, durwalumab + tremelimumab; D+T+CTH, durwalumab + tremelimumab + chemioterapia oparta na platynie; TEAE, zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

4.2.1.3. Wyniki porównania pośredniego (MAIC)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.2.1.4. Wyniki badań wtórnych

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono również 4 przeglądy systematyczne z metaanalizami sieciowymi (NMA) uwzględniające badania dla D+T+CTH: Liu 2023 (niska jakość wg AMSTAR 2), Li 2023 (umiarkowana jakość wg AMSTAR 2), Sheng 2021 (niska jakość wg AMSTAR 2) oraz Wenfan 2023 (krytycznie niska jakość wg AMSTAR 2). Wszystkie publikacje dotyczyły I linii leczenia NDRP, jedynie przegląd Li 2023 uwzględnił również kolejne linie leczenia NDRP. Wyniki ww. przeglądów przedstawiono dla populacji ogólnej, bez wyodrębnienia danych w podgrupie z ekspresją PD-L1 <50%.

Niezależnie od linii leczenia i ekspresji PD-L1, w większości uwzględnionych opracowań wtórnych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dla analizowanych porównań technologii wnioskowanej z P+CTH czy N+I+CTH, zarówno dla punktów końcowych związanych z przeżyciem pacjenta (PFS czy OS), jak i odpowiedzi na leczenie (ORR) czy bezpieczeństwa interwencji. Jedynie w przypadku przeglądu Liu 2023 odnotowano istotną statystycznie różnicę ($p < 0,05$) dla porównania P+CTH vs D+T+CTH w zakresie PFS, gdzie HR=0,72 (95%CrI: 0,58; 0,91).

Szczegółowe informacje znajdują się w AKL wnioskodawcy – rozdz. 9.1.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Imfinzi w skojarzeniu z tremelimumabem w dawce 75 mg i chemioterapią opartą na pochodnych platyny

Bezpieczeństwo stosowania produktu Imfinzi podawanego w skojarzeniu z tremelimumabem 75 mg i chemioterapią opiera się na danych pochodzących od 330 pacjentów z NDRP w stadium rozsiewu. Najczęstszymi (> 20%) działaniami niepożądanymi były: niedokrwistość (49,7%), nudności (41,5%), neutropenia (41,2%), uczucie zmęczenia (36,1%), wysypka (25,8%), małopłytkowość (24,5%) i biegunka (21,5%). Najczęstszymi (> 2%) działaniami niepożądanymi stopnia ≥ 3 . według NCI CTCAE były: neutropenia (23,9%), niedokrwistość (20,6%), zapalenie płuc (9,4%), małopłytkowość (8,2%), leukopenia (5,5%), uczucie zmęczenia (5,2%), zwiększenie aktywności lipazy (3,9%), zwiększenie aktywności amylazy (3,6%), gorączka neutropeniczna (2,4%), zapalenie jelita grubego (2,1%) oraz zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (2,1%). Leczenie produktem leczniczym Imfinzi zakończono z powodu działań niepożądanych u 8,5% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia były: zapalenie płuc (2,1%) i zapalenie jelita grubego (1,2%).

Leczenie produktem leczniczym Imfinzi zostało przerwane z powodu działań niepożądanych u 49,4% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia były: neutropenia (16,1%), niedokrwistość (10,3%), małopłytkowość (7,3%), leukopenia (5,8%), zapalenie płuc (5,2%), zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (4,8%), zapalenie jelita grubego (3,3%) i zapalenie pęcherzyków płucnych (3,3%).

Lista działań niepożądanych w ujęciu tabelarycznym

Poniżej przedstawiono częstość występowania działań niepożądanych u pacjentów leczonych produktem Imfinzi w skojarzeniu z tremelimumabem w dawce 75 mg i chemioterapią opartą na związkach platyny w badaniu POSEIDON (N=330) Zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz według częstości występowania zostały określone jako bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) lub częstość nieznaną. Poniżej przedstawiono działania niepożądane zakwalifikowane jako bardzo częste lub częste w analizowanej populacji.

Tabela 20. Działania niepożądane zgłaszane jako bardzo częste lub częste u pacjentów leczonych Imfinzi (durwalumab) w skojarzeniu z tremelimumabem 75 mg i chemioterapią opartą na pochodnych platyny wg ChPL

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Wszystkie stopnie
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych ^a , zapalenie płuc ^b	Bardzo często
	Grypa, kandydoza jamy ustnej	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość ^d , neutropenia ^{d,e} , małopłytkowość ^{d,f} , leukopenia ^{d,g}	Bardzo często
	Gorączka neutropeniczna ^d , pancytopenia ^d	Często
Zaburzenia endokrynologiczne	Niedoczynność tarczycy ⁱ	Bardzo często
	Nadczynność tarczycy ^j , niedoczynność nadnerczy, niedoczynność przysadki mózgowej/ zapalenie przysadki mózgowej, zapalenie tarczycy ^k	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszone łaknienie ^d	Bardzo często
Zaburzenia układu nerwowego	Neuropatia obwodowa ^{d,l}	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel/Kaszel z odkrztuszaniem	Bardzo często
	Zapalenie pęcherzyków płucnych ^p , dysfonia	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności ^d , biegunka, zaparcie ^d , wymioty ^d	Bardzo często
	Zapalenie jamy ustnej ^{d,r} , zwiększona aktywność amylazy, ból brzucha ^q , zwiększona aktywność lipazy, zapalenie jelita grubego ^s , zapalenie trzustki ^t	Często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększona aktywność transaminazy asparaginianowej/zwiększona aktywność transaminazy alaninowej ^u	Bardzo często

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Wszystkie stopnie
	Zapalenie wątroby ^v	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie ^d , wysypka ^w , świąd	Bardzo często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów	Bardzo często
	Ból mięśni	Często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, dyzuria	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uczucie zmęczenia ^d , gorączka	Bardzo często
	Obrzęk obwodowy ^{aa}	Często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Reakcja związana z wlewem ^{bb}	Często

^a Obejmuje zapalenie krtani, zapalenie nosogardzieli, zapalenie gardła, nieżyt nosa, zapalenie zatok, zapalenie migdałków, zapalenie tchawicy i oskrzeli oraz zakażenie górnych dróg oddechowych.

^b Obejmuje zapalenie płuc wywołane przez pneumocystis jirovecii, zapalenie płuc i bakteryjne zapalenie płuc.

^d Działanie niepożądane odnosi się wyłącznie do działań niepożądanych chemioterapii w badaniu POSEIDON.

^e Obejmuje neutropenię i zmniejszenie liczby neutrofilii.

^f Obejmuje zmniejszenie liczby płytek krwi i małopłytkowość.

^g Obejmuje leukopenię i zmniejszenie liczby białych krwinek.

ⁱ Obejmuje zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego we krwi, niedoczynność tarczycy i niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym.

^j Obejmuje zmniejszone stężenie hormonu tyreotropowego we krwi i nadczynność tarczycy.

^k Obejmuje autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym, zapalenie tarczycy i podostre zapalenie tarczycy.

^l Obejmuje neuropatię obwodową, parestezję i obwodową neuropatię czuciową.

^p Obejmuje zapalenie pęcherzyków płucnych o podłożu immunologicznym i zapalenie pęcherzyków płucnych.

^q Obejmuje ból w jamie brzusznej, ból w dolnej części brzucha, ból w nadbrzuszu i ból w boku.

^s Obejmuje zapalenie jelita grubego, zapalenie jelita cienkiego i zapalenie jelita cienkiego i grubego.

^t Obejmuje autoimmunologiczne zapalenie trzustki, zapalenie trzustki i ostre zapalenie trzustki.

^u Obejmuje zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej, zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i zwiększenie aktywności transaminaz.

^v Obejmuje autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zapalenie wątroby, uszkodzenie komórek wątrobowych, hepatotoksyczność, ostre zapalenie wątroby i zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym.

^w Obejmuje egzemę, rumień, wysypkę, wysypkę plamistą, wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę grudkową, wysypkę swędzącą i wysypkę krostkową.

^{aa} Obejmuje obrzęk obwodowy i opuchliznę obwodową.

^{bb} Obejmuje reakcje związane z wlewem i pokrzywkę.

Opis wybranych działań niepożądanych

Ze stosowaniem produktu Imfinzi związane jest występowanie działań niepożądanych na podłożu immunologicznym. Większość z nich, w tym reakcje ciężkie, ustępowały po wdrożeniu odpowiedniego leczenia farmakologicznego i (lub) po modyfikacji leczenia. Poniższe dane pochodzą z połączonej bazy danych dot. bezpieczeństwa stosowania produktu Imfinzi w skojarzeniu z tremelimumabem (n=2 280).

Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym

Zapalenie pęcherzyków płucnych o podłożu immunologicznym wystąpiło u 86 (3,8%) pacjentów, w tym stopnia 3. – u 30 (1,3%) pacjentów, stopnia 4. u 1 (< 0,1%) pacjenta, a stopnia 5. (zgon) u 7 (0,3%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 57 dni (zakres: 8-912 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 79 spośród 86 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Siedmiu pacjentów otrzymało także inne immunosupresanty. Leczenie zakończono u 39 pacjentów. Objawy ustąpiły u 51 pacjentów.

Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym

Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym wystąpiło u 80 (3,5%) pacjentów, w tym stopnia 3. – u 48 (2,1%) pacjentów, stopnia 4. – u 8 (0,4%) pacjentów, a stopnia 5. (zgon) – u 2 (< 0,1%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 36 dni (zakres: 1 - 533 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 68 spośród 80 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Ośmiu pacjentów otrzymało także inne immunosupresanty. Leczenie zakończono u 27 pacjentów. Objawy ustąpiły u 47 pacjentów.

Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym

Zapalenie jelita grubego lub biegunka o podłożu immunologicznym wystąpiły u 167 (7,3%) pacjentów, w tym stopnia 3. – u 76 (3,3%) pacjentów i stopnia 4. – u 3 (0,1%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 57 dni (zakres: 3 - 906 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 151 spośród 167 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Dwudziestu dwóch pacjentów otrzymało także inne immunosupresanty. Leczenie zakończono u 54 pacjentów. Objawy ustąpiły u 141 pacjentów. Niezbyt często zgłaszano perforację jelita i perforację jelita grubego u pacjentów otrzymujących produkt Imfinzi w skojarzeniu z tremelimumabem.

Endokrynopatie o podłożu immunologicznym

Niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 209 (9,2%) pacjentów, w tym stopnia 3. – u 6 (0,3%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 85 dni (zakres: 1-624 dni). Trzynastu pacjentów otrzymało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 8 spośród 13 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Leczenie zakończono u 3 pacjentów. Objawy ustąpiły u 52 pacjentów. Niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym była poprzedzona nadczynnością tarczycy o podłożu immunologicznym u 25 pacjentów lub zapaleniem tarczycy o podłożu immunologicznym u 2 pacjentów.

Nadczynność tarczycy o podłożu immunologicznym

Nadczynność tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 62 (2,7%) pacjentów, w tym stopnia 3. – u 5 (0,2%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 33 dni (zakres: 4-176 dni). Osiemnastu pacjentów otrzymało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 11 spośród 18 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Pięćdziesięciu trzech pacjentów wymagało zastosowania innej terapii (tiamazol, karbimazol, propylotiouracyl, nadchloran, antagonistą kanału wapniowego lub lek beta adrenolityczny). U jednego pacjenta zakończono leczenie z powodu nadczynności tarczycy. Objawy ustąpiły u 47 pacjentów.

Zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym

Zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiło u 15 (0,7%) pacjentów, w tym stopnia 3. – u 1 (< 0,1%) pacjenta. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 57 dni (zakres: 22-141 dni). Pięciu pacjentów otrzymało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 2 spośród 5 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Trzynastu pacjentów wymagało zastosowania innej terapii, w tym hormonalnej terapii zastępczej, tiamazolu, karbimazolu, propylotiouracylu, nadchloranu, antagonistów kanału wapniowego lub leku beta-adrenolitycznego. U żadnego z pacjentów nie zakończono leczenia z powodu zapalenia tarczycy o podłożu immunologicznym. Objawy ustąpiły u 5 pacjentów.

Niewydolność kory nadnerczy o podłożu immunologicznym

Niedoczynność nadnerczy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 33 (1,4%) pacjentów, w tym stopnia 3. u 16 (0,7%) pacjentów, a stopnia 4. u 1 (< 0,1%) pacjenta. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 105 dni (zakres: 20-428 dni). Trzydziestu dwóch pacjentów otrzymało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 10 spośród 32 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Leczenie zakończono u jednego pacjenta. Objawy ustąpiły u 11 pacjentów.

Cukrzyca typu 1 o podłożu immunologicznym

Cukrzyca typu 1 o podłożu immunologicznym wystąpiła u 6 (0,3%) pacjentów, w tym stopnia 3. – u 1 (< 0,1%) pacjenta, a stopnia 4. – u 2 (< 0,1%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 58 dni (zakres: 7-220 dni). Wszyscy pacjenci wymagali podania insuliny. Leczenie zakończono u 1 pacjenta. Objawy ustąpiły u 1 pacjenta.

Zapalenie przysadki/niedoczynność przysadki o podłożu immunologicznym

Zapalenie przysadki mózgowej/niedoczynność przysadki mózgowej o podłożu immunologicznym wystąpiły u 16 (0,7%) pacjentów, w tym stopnia 3. – u 8 (0,4%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów tych zdarzeń wyniosła 123 dni (zakres: 63-388 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 8 spośród 16 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Czterech pacjentów wymagało także leczenia hormonalnego. Leczenie zakończono u 2 pacjentów. Objawy ustąpiły u 7 pacjentów.

Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym

Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym wystąpiło u 9 (0,4%) pacjentów, w tym stopnia 3. u 1 (< 0,1%) pacjenta. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 79 dni (zakres: 39-183 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali

kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 7 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Leczenie zakończono u 3 pacjentów. Objawy ustąpiły u 5 pacjentów.

Wysypka o podłożu immunologicznym

Wysypka lub zapalenie skóry o podłożu immunologicznym (w tym pemfigoid) wystąpiły u 112 (4,9%) pacjentów, w tym stopnia 3. – u 17 (0,7%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 35 dni (zakres: 1-778 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 57 ze 112 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Leczenie zakończono u 10 pacjentów. Objawy ustąpiły u 65 pacjentów.

Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych

Wśród pacjentów leczonych produktem Imfinzi w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny, odsetek pacjentów, u których wystąpiła zmiana wyników badań laboratoryjnych z poziomu początkowego do stopnia 3. lub 4. był następujący: 6,2% dla zwiększonej aktywności transaminazy alaninowej, 5,2% dla zwiększonej aktywności transaminazy asparaginianowej, 4,0% dla zwiększonego stężenia kreatyniny we krwi, 9,4% dla zwiększonej aktywności amylazy oraz 13,6% dla zwiększonej aktywności lipazy. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła zmiana stężenia TSH względem wartości początkowej, która mieściła się między wartościami \leq GGN a $>$ GGN wyniósł 24,8%, a odsetek pacjentów, u których wystąpiła zmiana stężenia TSH względem wartości początkowej, która mieściła się między wartościami \geq DGN a $<$ DGN wyniósł 32,9%.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA i FDA

W ramach wyszukiwania informacji dot. bezpieczeństwa analizowanych technologii lekowych przejrano strony internetowe instytucji URPL, EMA oraz FDA. W przypadku URPL czy EMA nie odnaleziono informacji o działaniach niepożądanych innych, niż przedstawione w ChPL.

Na podstawie danych uzyskanych z systemu raportowania zdarzeń niepożądanych FDA (FAERS, ang. FDA Adverse Event Reporting System) dla produktu leczniczego (durwalumab) odnotowano ryzyko wystąpienia:

- rogowiaka kolczystokomórkowego (łac. keratoacanthoma) wg komunikatu kwiecień-czerwiec 2022¹;
- twardziny układowej (łac. scleroderma) oraz stwardniającego zapalenia dróg żółciowych (ang. sclerosing cholangitis) wg komunikatu styczeń-marzec 2021²;
- zespołu rozpadu guza (ang. tumour lysis syndrome) wg komunikatu lipiec-sierpień 2021³;

FDA ocenia potrzebę podjęcia działań regulacyjnych w ww. zakresach.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie WHO

Na stronie WHO, w dn. 05.09.2024 r. odnaleziono informacje na temat najczęściej występujących działań niepożądanych podczas terapii durwalumabem i tremelimumabem, raportowanych osobno dla każdej substancji czynnej oraz łącznie.

Działania niepożądane raportowane dla terapii skojarzonej durwalumab + tremelimumab (D+T)

W przypadku terapii D+T zgłoszono 11 działań niepożądanych, gdzie większość z nich dotyczyła płci męskiej (73%) zamieszkującej w Europie (36%) lub na terenie Ameryki (45%). Dla największego odsetka działań niepożądanych wiek pacjentów nie był znany (55%).

Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych ($\geq 8\%$) należały te związane progresją nowotworu złośliwego (n=4, 25%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n=3, 19%) oraz zaburzenia układu trawiennego (n=3, 12%) i urazy, zatrucia, komplikacje proceduralne (n=3, 12%).

¹ FAERS Imfinzi. Pozyskano z: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2022-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event> [dostęp 05.09.2024]

² FAERS Imfinzi. Pozyskano z: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> [dostęp 05.09.2024]

³ FAERS Imfinzi. Pozyskano z: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> [dostęp 05.09.2024]

Działania niepożądane raportowane oddzielnie dla terapii durwalumabem i tremelimumabem

W zakresie terapii durwalumabem ogółem zgłoszono 9 729 działań niepożądanych. Większość zgłoszeń pochodziła z Europy (38%) i dotyczyła głównie mężczyzn (57%). Dla największego odsetka działań niepożądanych wiek pacjentów był nieznany (37%).

W przypadku terapii tremelimumabem ogółem zgłoszono 710 działań niepożądanych. Większość zgłoszeń pochodziła z regionu amerykańskiego (60%) i dotyczyła głównie mężczyzn (54%). Największy odsetek działań niepożądanych dotyczył pacjentów w wieku 45-64 lat (31%).

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych zarówno terapii durwalumabem, jak i tremelimumabem należały zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (głównie zgon, gorączka i zmęczenie), zaburzenia układu oddechowego (głównie zapalenie płuc i duszność) oraz trawiennego (głównie biegunka i zapalenie jelita grubego).

Poniżej przedstawiono najczęściej ($\geq 8\%$) raportowane działania niepożądane durwalumabu i tremelimumabu wg WHO.

Tabela 21. Zestawienie najczęstszych działań niepożądanych dla durwalumabu lub tremelimumabu wg WHO

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych	
	durwalumab	tremelimumab
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	2 472 (16%)	137 (12%)
zgon	837	26
zmęczenie	327	18
astenia	305	4
gorączka	240	34
progresja choroby	124	9
Zaburzenia układu oddechowego	2 459 (15%)	98 (8%)
zapalenie płuc	1 182	37
duszność	394	27
śródmiaższowa choroba płuc	295	2
kaszel	250	6
Zaburzenia układu trawiennego	1 235 (8%)	184 (16%)
biegunka	294	47
zapalenie jelita grubego	208	71
nudności	196	18
wymioty	130	22
zaparcia	100	5

Źródło: baza VigiAccess (<https://vigiaccess.org/>), data odczytu: 05.09.2024

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę jest ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Imfinzi (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu 1. linii u dorosłych pacjentów z NDRP w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%, w ramach programu lekowego.

Stosowanie durwalumabu i tremelimumabu w skojarzeniu z chemioterapią (D+T+CTH) porównano w analizie minimalizacji kosztów ze stosowaniem pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią (P+CTH) oraz niwolumabu i ipilimumabu z dwoma cyklami chemioterapii (N+I+CTH). Perspektywa NFZ (tożsama ze wspólną), 8-letni horyzont czasowy.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Uwzględniono koszty leków i ich podania, monitorowania oraz koszty leczenia działań niepożądanych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 22. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy [zł]

Kategoria	D+T+CTH	N+I+CTH	P+CTH
Perspektywa NFZ			
Koszt leczenia	██████████ ██████████	██████████	██████████
Koszt inkrementalny	-	Bez RSS: 225 700,10 ██████████	Bez RSS: 330 040,90 ██████████

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie D+T+CTH w miejsce N+I+CTH jest droższe o ok. 226 tys. zł bez uwzględnienia RSS ██████████ po uwzględnieniu RSS, natomiast w miejsce P+CTH droższe o ponad 330 tys. zł i ██████████ odpowiednio bez i z RSS.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca nie przedstawił RCT dowodzących wyższości wnioskowanej interwencji nad refundowanymi komparatorami, zatem **zachodzą** okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR. ██████████

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną analizę wrażliwości. W analizie deterministycznej przetestowano m.in. alternatywne stopy dyskontowe, horyzont czasowy czy prawdopodobieństwo dyskontynuacji. Analiza wrażliwości prawidłowa, [REDACTED]

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 23. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Przedstawiono analizę minimalizacji kosztów
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont 8-letni
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, 3,5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd na potrzeby oszacowania efektów zdrowotnych do rankingu CUR
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przedstawił deterministyczną analizę wrażliwości

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Technika analityczna, założenia, wybór komparatorów i struktura modelu prawidłowe. Model przejrzysty, makra zaimplementowane prawidłowo. Opis scenariuszy analizy wrażliwości wydaje się zbyt lakoniczny.

Wnioskodawca wskazuje, że głównym ograniczeniem analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z refundowanymi komparatorami. Dodatkowo wnioskodawca zwraca uwagę, że stosowanie terapii lekiem Yervoy może wymagać utylizacji znacznej części niewykorzystanej fiołki leku. Założenie zostało przetestowane w ramach analizy wrażliwości [REDACTED]

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe prawidłowe. Nie zidentyfikowano ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

5.3.3. Ocena walidacji

Wnioskodawca zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Wnioskodawca odnalazł jedną analizę ekonomiczną dotyczącą ocenianej interwencji, jednak komparatorem było wyłącznie stosowanie chemioterapii (analiza użyteczności kosztów). Wnioskodawca nie odnalazł także badań długookresowych pozwalających na przeprowadzenie walidacji zewnętrznej.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji wprowadzili do modelu ceny komparatorów na podstawie informacji o zawartych RSS uzyskanej od MZ. Zaktualizowane wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 24. Wyniki analizy podstawowej po aktualizacji kosztów komparatorów [zł]

Kategoria	D+T+CTH	N+I+CTH	P+CTH
Perspektywa NFZ			
Koszt leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt inkrementalny	-	[REDACTED]	[REDACTED]

Zgodnie z zaktualizowanymi szacowaniami stosowanie D+T+CTH w miejsce N+I+CTH jest [REDACTED], natomiast w miejsce P+CTH [REDACTED]

Wnioskodawca nie przedstawił RCT dowodzących wyższości wnioskowanej interwencji nad refundowanymi komparatorami, zatem **zachodzą** okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR. [REDACTED]

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Imfinzi (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z NDRP w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 poniżej 50%, w ramach programu lekowego.

Analizę przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym. Analizę wykonano z perspektywy NFZ, która jest tożsama z perspektywą wspólną (brak dopłat pacjenta do leków w programie lekowym). Dla kluczowych danych wejściowych przeprowadzono analizę wrażliwości.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

W analizie podstawowej, punktem wyjściowym do oszacowania liczebności populacji docelowej były dane NFZ dotyczące liczby pacjentów stosujących pembrolizumab w leczeniu 1. linii dorosłych pacjentów z NDRP w stadium rozsiewu. Odsetek pacjentów z PD-L1<50% wśród dorosłych pacjentów z NDRP w stadium rozsiewu poddawanych 1. linii leczenia w Polsce zaczerpnięto z badania Knetki-Wroblewska 2023 (66,6%) i danych z badania POSEIDON (71,1%);

Odsetek pacjentów kontynuujących leczenie pembrolizumabem w kolejnych latach określono na podstawie wyników Analizy ekonomicznej.

Udziały

Wnioskowana interwencja miałaby zastąpić 50% terapii niwolumabem + ipilimumabem oraz 2,5% terapii pembrolizumabem. Udziały w scenariuszu nowym przyjęto na poziomie 26% dla wnioskowanej technologii, 49% dla pembrolizumabu i 25% dla niwolumabu + ipilimumab.

Koszty

W analizie uwzględniono analogiczne założenia i dane wejściowe dla kosztów, jak w analizie ekonomicznej.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet – liczebność populacji wg wnioskodawcy

Populacja	I rok	II rok	III rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet – oszacowania wnioskodawcy [zł]

Wariant	Perspektywa NFZ (bez RSS)			Perspektywa NFZ (z RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący						
Prawdopodobny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy						
Minimalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Prawdopodobny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Maksymalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty Imfinzi						
Minimalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Prawdopodobny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Maksymalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt Imjudo						
Minimalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Prawdopodobny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Maksymalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty inkrementalne						
Minimalny	23 276 989	29 564 683	32 203 657	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Prawdopodobny	64 249 005	82 101 310	89 672 198	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Maksymalny	155 583 607	207 037 788	244 840 520	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktów leczniczych Imfinzi + Imjudo spowoduje wzrost wydatków NFZ w wariantcie bez RSS o 64,25 mln zł w I roku, o 82,10 mln zł w II roku oraz o 89,67 mln zł w III refundacji, a także [redacted]

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 27. 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	Jednak oszacowanie liczebności populacji docelowej wnioskodawca przeprowadził wieloetapowo, zatem istnieje niepewność w zakresie tego oszacowania.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wykonano analizę w horyzoncie 3-letnim.
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	Agencja przeprowadziła dodatkowe obliczenia własne, w których przyjęto ceny komparatorów na podstawie bazy NFZ i informacji o zawartych RSS uzyskanej od MZ.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Wnioskodawca przyjął arbitralnie, że wnioskowana interwencja miałaby zastąpić 50% terapii niwolumabem + ipilimumabem oraz zaledwie 2,5% terapii pembrolizumabem. Jednocześnie wszystkie 3 terapie mają tożsame wskazanie i nie są dostępne dowody naukowe potwierdzające przewagę kliniczną żadnego z analizowanych schematów leczenia.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Jednak we wniosku refundacyjnym zadeklarowano wielkość rocznych dostaw na poziomie minimalnego wariantu potencjalnie zrefundowanych opakowań, przedstawionego w analizie AWB.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla analizowanych scenariuszy

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W ramach walidacji wewnętrznej dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji zweryfikowali, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Sprawdzono również, czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet i/lub w uzupełnieniu analiz.

Udziały

Wnioskodawca przyjął, że wnioskowana populacja jest leczona w 50% pembrolizumabem + chemioterapią (P+CTH) oraz w 50% niwolumabem + ipilimumabem + chemioterapią (N+I+CTH). W analizie przyjęto arbitralnie, że wnioskowana interwencja miałaby zastąpić 50% terapii N+I+CTH oraz zaledwie 2,5% terapii P+CTH. Ostateczne udziały w scenariuszu nowym wynoszą 26% wnioskowana technologia, 49% P+CTH i 25% N+I+CTH. Wg opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii aktualnie 70% pacjentów stosuje P+CTH i 30% N+I+CTH. W przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii 40% będzie stosować P+CTH i po 30% pacjentów N+I+CTH oraz D+T+CTH.

Ograniczenia wnioskodawcy

W ramach niniejszej analizy część parametrów określono na podstawie wyników modelowania opisanego w AE. Tym samym, niektóre ograniczenia AE dotyczą również niniejszej analizy wpływu na budżet. Niemniej jednak, wpływ założeń i parametrów modelu analizy ekonomicznej nie był istotny zgodnie z wynikami analizy wrażliwości.

Ograniczeniem związanym z oceną liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym, wskazanym we wniosku, jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji, jak i poczynione założenia w odniesieniu do oceny liczebności analizowanej populacji pacjentów.

Brakuje szczegółowych danych epidemiologicznych dotyczących stanu klinicznego wskazanego we wniosku w Polsce, które mogłyby być wykorzystane w niniejszej analizie. Tym samym konieczne było uwzględnienie przybliżonych wskaźników epidemiologicznych, dotyczących innych krajów lub szerszych populacji pacjentów.

Należy jednak podkreślić, że w analizie wykorzystano najlepsze dostępne dane odzwierciedlające aktualną sytuację w Polsce. Jednocześnie w ramach analizy wrażliwości uwzględniono opcjonalne źródła danych, które pozwalały uzyskać podobne wyniki analizy jak w przypadku analizy podstawowej.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki.

Testując alternatywne założenia kalkulacji liczebności populacji docelowej, zaobserwowano zmianę wyników analizy podstawowej w zakresie: od -39% do +40%.

Najwyższy wpływ miały założenia dotyczące liczebności populacji docelowej oraz założenia dotyczące kontynuacji leczenia z wykorzystaniem poszczególnych schematów leczenia. Zmianę wniosku względem analizy podstawowej (brak oszczędności w 2. i/lub 3. roku wariantu z RSS) zaobserwowano wyłącznie w ramach scenariuszy analizy wrażliwości zakładających krótsze stosowanie aktualnie refundowanych schematów leczenia względem wnioskowanej technologii (3 z przeprowadzonych 51 scenariuszy), tj. scenariusza uwzględniającego podawanie niwolumabu i ipilimumabu tylko przez 35 cykli (warunki badania klinicznego CheckMate 9LA, nie obserwowane w praktyce klinicznej) oraz scenariusza zakładającego krótszy okres stosowania komparatora względem wnioskowanej technologii na podstawie naiwnego zestawienia median czasu leczenia z badań klinicznych lub uwzględnienia średniego wyniku porównania pośredniego przeżycia wolnego od progresji po zastosowaniu porównywanych interwencji (nieistotne różnice).

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Do obliczeń własnych Agencji przyjęto ceny komparatorów na podstawie bazy NFZ i informacji o zawartych RSS uzyskanej od MZ.

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet w perspektywie NFZ – obliczenia własne zakładające ceny komparatorów na podstawie bazy NFZ oraz informacji o zawartych RSS uzyskanej od MZ [zł]

Wariant	Perspektywa NFZ (bez RSS)			Perspektywa NFZ (z RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący						
Prawdopodobny	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Scenariusz nowy						
Minimalny	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Prawdopodobny	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Maksymalny	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszty Imfinzi						
Minimalny	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Prawdopodobny	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Maksymalny	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszt Imjudo						
Minimalny	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Prawdopodobny	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Maksymalny	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszty inkrementalne						
Minimalny	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Prawdopodobny	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Maksymalny	████████	████████	████████	████████	████████	████████

Zgodnie z oszacowaniami Agencji objęcie refundacją produktów leczniczych Imfinzi + Imjudo spowoduje

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie zgłoszono uwag do treści proponowanego programu lekowego we wnioskowanym wskazaniu.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leków Imfinzi (durwalumab) + Imjudo (tremelimumab) w przedmiotowym wskazaniu, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono w dn. 09.08.2024 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: „Imfinzi”, „Imjudo”, „tremelimumab” oraz „durwalumab”. Odnaleziono dwie opublikowane rekomendacje refundacyjne – francuską HAS 2023 i niemiecką G-Ba 2023. Wytyczne HAS 2023, wskazują na bardzo małą korzyść kliniczną omawianej terapii, natomiast wytyczne niemieckie G-Ba 2023 podkreślają brak dodatkowych korzyści w stosunku do analizowanych komparatorów.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 29. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Imfinzi (durwalumab) + Imjudo (tremelimumab)

Organizacja	Populacja	Treść i uzasadnienie
HAS 2023 (Francja)	dorośli pacjenci z przerzutowym NDRP bez mutacji EGFR lub ALK.	<p>Pozytywna rekomendacja, ale bardzo mała kliniczna wartość dodana.</p> <p>Pozytywna opinia dla refundacji Imfinzi (durwalumab, D) + Imjudo (tremelimumab, T) w skojarzeniu z chemioterapią (CTH) na bazie platyny, w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z przerzutowym NDRP przy braku aktywacji mutacji EGFR lub ALK.</p> <p>Komisja uważa, że skojarzenie D+T+CTH zapewnia bardzo małą poprawę w zakresie świadczenia usług medycznych (ASMR IV) w porównaniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny.</p> <p>Wykazano wyższość D+T w skojarzeniu z chemioterapią na pochodnych platyny w porównaniu z samą chemioterapią, u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni z powodu przerzutowego NDRP, pod względem całkowitego przeżycia (OS) w randomizowanym, otwartym badaniu III fazy.</p> <p>Jednocześnie, m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • profil bezpieczeństwa charakteryzował się wzrostem liczby poważnych zdarzeń niepożądanych (44,2%), zdarzeń niepożądanych stopnia 3 (65,8%), trwałego przerwania leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego (22,1%) i zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym (33,6%); • nie wykazano wpływu leczenia na jakość życia.
G-Ba 2023 (Niemcy)	dorośli pacjenci z przerzutowym NDRP z ekspresją PD-L1 <50% bez mutacji EGFR lub ALK	<p>Brak dodatkowych korzyści w odniesieniu do komparatorów</p> <p>Z powodu braku bezpośrednich badań porównawczych D+T i chemioterapią opartą na platynie w porównaniu z odpowiednim komparatorem, firma farmaceutyczna przeprowadziła porównanie pośrednie zgodnie z procedurą Buchera. W celu udowodnienia dodatkowych korzyści, uwzględniono badanie POSEIDON po stronie D+T z chemioterapią opartą na platynie, oraz badanie CA209-9LA dotyczące stosowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i 2 cyklami chemioterapii opartej o pochodne platyny.</p> <p>W ogólnej ocenie, dodatkowa korzyść ze stosowania D+T+CTH w porównaniu z niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem u dorosłych z przerzutowym NDRP z ekspresją PD-L1 < 50% bez mutacji EGFR lub ALK nie została udowodniona.</p>

ASMR, kliniczna wartość dodana leku (fr. Amélioration du service médical rendu); CTH, chemioterapia; D+T, durwalumab + tremelimumab; G-Ba, Der Gemeinsamer Bundesausschuss; HAS, Haute Autorité de Santé; NDRP, niedrobnokomórkowy rak płuca

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 30. Warunki finansowania Imfinzi i Imjudo w ocenianym wskazaniu ze środków publicznych w UE i EFTA

Kraje UE/EFTA	Dostępność w obrocie		Produkt refundowany		Warunki i ograniczenia refundacji		Instrumenty dzielenia ryzyka	
	Imfinzi	Imjudo	Imfinzi	Imjudo	Imfinzi	Imjudo	Imfinzi	Imjudo
Austria	TAK	TAK	TAK	TAK				
Belgia	TAK	ND	NIE	ND				
Bułgaria	TAK	NIE	NIE	ND				
Chorwacja	TAK	NIE	NIE	ND				
Cypr	TAK	NIE	NIE	ND				
Czechy	TAK	NIE	NIE	ND				
Dania	TAK	ND	NIE	ND				
Estonia	TAK	NIE	NIE	ND				
Finlandia	TAK	NIE	NIE	ND				
Francja	TAK	ND	NIE	ND				
Grecja	TAK	ND	TAK	ND				
Hiszpania	TAK	NIE	NIE	ND				
Holandia	TAK	NIE	NIE	ND				
Irlandia	TAK	ND	NIE	ND				
Islandia	TAK	NIE	NIE	ND				
Liechtenstein	TAK	NIE	NIE	ND				
Litwa	TAK	NIE	NIE	ND				
Luksemburg	TAK	NIE	NIE	ND				
Łotwa	TAK	NIE	NIE	ND				
Malta	ND	NIE	ND	ND				
Niemcy	TAK	TAK	TAK	TAK				
Norwegia	TAK	ND	NIE	ND				
Portugalia	ND	ND	ND	ND				
Rumunia	TAK	NIE	NIE	NIE				
Słowacja	TAK	ND	NIE	ND				
Słowenia	ND	NIE	ND	ND				
Szwajcaria	TAK	ND	NIE	ND				
Szwecja	TAK	NIE	NIE	ND				
Węgry	TAK	NIE	NIE	ND				
Włochy	TAK	NIE	NIE	ND				

D, durwalumab; ND, nie dotyczy; T, tremelimumab

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Imfinzi w ocenianym wskazaniu refundacyjnym jest finansowany

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 12.07.2024 r., znak PLR.4500.1166.2024.19.MKO, PLR.4500.1167.2024.18.MKO, Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12.05.2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Imjudo (tremelimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1,25 ml, GTIN 05000456037105,
- Imfinzi (durwalumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 10 ml, GTIN 05000456031493, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10 C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C45)”.

Alternatywne technologie medyczne

Komparatorami dla durwalumabu + tremelimumabu + chemioterapii opartej na platynie (D+T+CTH) w zdefiniowanej populacji docelowej są pembrolizumab + chemioterapia (P+CTH; tj. pembrolizumab w skojarzeniu z pemetrekselem i pochodną platyny lub z paklitakselem i karboplatiną), oraz niwolumab + ipilimumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą o pochodne platyny (N+I+CTH).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Wyniki badań POSEIDON i CCTG BR34

W ramach przeglądu systematycznego dla terapii durwalumabem + tremelimumabem + chemioterapią opartą na platynie (D+T+CTH) nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących jej skuteczność z wybranymi komparatorami w populacji dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w stadium rozsiewu i z ekspresją PD-L1 <50%. Uwzględnione w przeglądzie badania pierwotne dotyczyły porównania wnioskowanej interwencji z samą chemioterapią (CTH; RCT POSEIDON) lub schematem durwalumab + tremelimumab (D+T; RCT CCTG BR34). Zarówno badanie POSEIDON (III fazy), jak i CCTG BR34 (II fazy) miały charakter otwarty a ryzyko błędu systematycznego w przypadku obu badań zostało ocenione jako wysokie według RoB2 Cochrane'a.

Zgodnie z wynikami badania POSEIDON, terapia D+T+CTH w porównaniu z samą CTH w populacji z rozsiałym NDRP z ekspresją PD-L1<50%, wiąże się z istotnie dłuższą medianą przeżycia całkowitego – OS (13,3 mies. vs 12 mies.; wg Garon 2024) oraz niższym ryzykiem zgonu o blisko 18%, natomiast wynik ten był na granicy istotności statystycznej (HR=0,82; 95%CI: 0,68; 1,00; p=0,057; cut-off: 12.03.2021).

We wspomnianej grupie docelowej osiągnięto również istotnie dłuższy PFS dla terapii D+T+CTH w porównaniu z CTH () oraz niższe ryzyko progresji choroby lub zgonu . Zarówno wskaźnik PFS po 12 mies. od randomizacji, jak i OS po 24 mies. i po 60 mies. były w grupie D+T+CTH niż w grupie kontrolnej. Wyniki mediany dla PFS w badaniu CCTG BR34 dla D+T+CTH były zbliżone do wyników badania POSEIDON (5,9 mies.). Osiągnięto również istotnie statystycznie niższe ryzyko progresji choroby dla D+T+CTH w stosunku do grupy leczonej D+T (HR=0,69; 95%CI: 0,51; 0,94; p<0,05; cut-off: 1.12.2019). W przypadku OS nie osiągnięto wyników istotnych statystycznie, natomiast mediana OS była nieznacznie wyższa w grupie kontrolnej o ok. 0,2 miesiąca.

W zakresie poprawy jakości życia ocenianej w badaniu POSEIDON, zastosowanie D+T+CTH vs CTH wiązało się z istotnym wydłużeniem czasu do pogorszenia ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (odpowiednio mediana 8,3 mies. vs 5,6 mies.; HR=0,78; 95%CI: 0,63; 0,96).

Zarówno w badaniu POSEIDON, jak i badaniu CCTG BR34 w wyniku stosowania terapii D+T+CTH odnotowano przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) u wszystkich pacjentów poddanych analizie. Ze statystycznie istotnie wyższym ryzykiem wystąpienia w grupie D+T+CTH (POSEIDON) wiązały się głównie ciężkie TEAE związane z leczeniem,

Podobnie ciężkie TEAE ogółem występowały istotnie częściej w grupie D+T+CTH,

Do najczęściej raportowanych TEAE związanych z leczeniem w ww. badaniach należały: niedokrwistość, neutropenia, nudności. Analiza profilu bezpieczeństwa dotyczyła jednak populacji ogólnej, niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1.

Z kolei, zgodnie z profilem zgłaszanych działań niepożądanych wg WHO (stan na 05.09.2024) w wyniku terapii z zastosowaniem durwalumabu czy tremelimumabu najczęściej odnotowywano: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (głównie zgon, gorączka i zmęczenie), zaburzenia układu oddechowego (głównie zapalenie płuc i duszność) oraz trawienne (głównie biegunka i zapalenie jelita grubego).

Wyniki porównania pośredniego MAIC

W związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię D+T+CTH z wybranymi komparatorami, przeprowadzono

Wyniki opracowań wtórnych

Do analizy klinicznej włączono również 4 przeglądy systematyczne z metaanalizami sieciowymi (Liu 2023, Li 2023, Sheng 2021 oraz Wenfan 2023), które dotyczyły populacji ogólnej z NDRP, bez wyodrębnienia danych w podgrupie z ekspresją PD-L1 <50%. W większości z nich nie odnotowano istotnych różnic dla analizowanych porównań technologii wnioskowanej z P+CTH czy N+I+CTH, zarówno dla punktów końcowych związanych z przeżyciem pacjenta, jak i bezpieczeństwa interwencji.

Aktualne wytyczne praktyki klinicznej we wnioskowanym wskazaniu

Odnaleziono 4 dokumenty wytycznych praktyki klinicznych, tj. rekomendacje polskie (PTOK 2022), wytyczne amerykańskie (NCCN 2024, ASCO 2023) oraz zalecenia europejskie (ESMO 2023). Jedynie wytyczne zagraniczne odnosiły się do wnioskowanej terapii D+T+CTH.

Najnowsze wytyczne amerykańskiej NCCN 2024 zalecają stosowanie durwalumabu + tremelimumabu (D+T) wraz z chemioterapią opartą na platynie oraz paklitakselu związanym z albuminą lub pemetreksedzie lub gemcytabinie jako „inną opcję zalecaną” w zakresie leczenia 1. linii pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym NDRP z ekspresją PD-L1 <50%, w stanie sprawności 0-2. Wśród opcji preferowanych wytyczne NCCN 2024 wskazują przede wszystkim schematy leczenia oparte na platynie + pemetreksed oraz pembrolizumab lub cemiplimab a w przypadku płaskonabłonkowego NDRP schematy leczenia oparte na platynie + paklitaksel lub paklitaksel związany z albuminą + pembrolizumab lub cemiplimab.

Inne wytyczne amerykańskie, tj. ASCO 2023, wskazują, że lekarze mogą oferować pacjentom terapię D+T wraz z chemioterapią opartą na pochodnych platyny zarówno w niepłaskonabłonkowym jak i płaskonabłonkowym NDRP, z ekspresją PD-L1 <50%.

Mając na uwadze, że pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej produktu leczniczego Imjudo (w skojarzeniu z durwalumabem) jest z 20.02.2023 r., wytyczne polskie PTOK z 2022 r. nie odnoszą się do zasadności terapii durwalumabu w skojarzeniu z tremelimumabem (D+T) w pierwszej linii leczenia pacjentów z rozsiałym NDRP, bez mutacji aktywujących EGFR i ALK, ale z PD-L1 <50%. Zalecenia te podkreślają jednak, że w ww. populacji chorzy powinni otrzymywać pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią lub samą chemioterapię (schematy dwulekowe z cisplatyną lub karboplatyną).

Wytyczne europejskie ESMO 2023, wskazują, że terapia D+T wraz z dubletem pochodnych platyny może być opcją leczenia niezależnie od histologii, w zaawansowanym NDRP z ECOG 0-1, niezależnie od statusu PD-L1 i bez przeciwwskazań do terapii inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych (zalecenia te zostały opublikowane przed wydaniem pozwolenia EMA na dopuszczenie ww. schematu leczenia w przedmiotowym wskazaniu).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie D+T+CTH w miejsce N+I+CTH jest droższe o ok. 226 tys. zł bez uwzględnienia RSS, natomiast po uwzględnieniu RSS, natomiast w miejsce P+CTH droższe o ponad 330 tys. zł i odpowiednio bez i z RSS.

Wnioskodawca nie przedstawił RCT dowodzących wyższości wnioskowanej interwencji nad refundowanymi komparatorami, zatem **zachodzą** okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR.

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną analizę wrażliwości. W analizie deterministycznej przetestowano m.in. alternatywne stopy dyskontowe, horyzont czasowy czy prawdopodobieństwo dyskontynuacji. Analiza wrażliwości prawidłowa,

Technika analityczna, założenia, wybór komparatorów i struktura modelu prawidłowe. Model przejrzysty, makra zaimplementowane prawidłowo. Opis scenariuszy analizy wrażliwości wydaje się zbyt lakoniczny.

Wnioskodawca wskazuje, że głównym ograniczeniem analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z refundowanymi komparatorami. Dodatkowo wnioskodawca zwraca uwagę, że stosowanie terapii lekiem Yervoy może wymagać utylizacji znacznej części niewykorzystanej fiolki leku. Założenie zostało przetestowane w ramach analizy wrażliwości

Analitycy Agencji wprowadzili do modelu ceny komparatorów na podstawie informacji o zawartych RSS uzyskanej od MZ. Zgodnie z zaktualizowanymi szacowaniami stosowanie D+T+CTH w miejsce N+I+CTH jest , natomiast w miejsce P+CTH

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Imfinzi (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu 1. linii u dorosłych pacjentów z NDRP w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1<50%, w ramach programu lekowego. Analizę przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym. Analizę wykonano z perspektywy NFZ, która jest tożsama z perspektywą wspólną.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktów leczniczych Imfinzi + Imjudo spowoduje wzrost wydatków NFZ w wariantcie bez RSS o 64,25 mln zł w I roku, o 82,10 mln zł w II roku oraz o 89,67 mln zł w III refundacji, a także

Do obliczeń własnych Agencji przyjęto ceny komparatorów na podstawie bazy NFZ i informacji o zawartych RSS uzyskanej od MZ. Zgodnie z oszacowaniami Agencji objęcie refundacją produktów leczniczych Imfinzi + Imjudo spowoduje

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono dwie opublikowane rekomendacje refundacyjne – francuską HAS 2023 i niemiecką G-Ba 2023. Wytyczne HAS 2023, wskazują na bardzo małą korzyść kliniczną omawianej terapii, natomiast wytyczne niemieckie G-Ba 2023 podkreślają brak dodatkowych korzyści w stosunku do analizowanych komparatorów.

Uwagi do programu lekowego

Nie zgłoszono.

11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy zgodne z rozporządzeniem ws. wymagań minimalnych.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Ostatecznie zweryfikowane analizy zgodne z wytycznymi HTA AOTMiT 2016.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Johnson ML, Cho BC, Luft A, Alatorre-Alexander J, Geater SL, Laktionov K, Kim SW, Ursol G, Hussein M, Lim FL, Yang CT, Araujo LH, Saito H, Reinmuth N, Shi X, Poole L, Peters S, Garon EB, Mok T; POSEIDON investigators. Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III POSEIDON Study. *J Clin Oncol*. 2023 Feb 20;41(6):1213-1227.
- Garon EB, Cho BC, Luft A, Alatorre-Alexander J, Geater SL, Kim SW, Ursol G, Hussein M, Lim FL, Yang CT, Araujo LH, Saito H, Reinmuth N, Medic N, Mann H, Shi X, Peters S, Mok T, Johnson M. Patient-reported outcomes with durvalumab, with or without tremelimumab, plus chemotherapy as first-line treatment for metastatic non-small-cell lung cancer (POSEIDON). *Lung Cancer*. 2023 Dec;186:107422.
- Peters S, Cho BC, Luft A, et al. LBA3 Durvalumab (D) ± tremelimumab (T) + chemotherapy (CT) in first-line (1L) metastatic NSCLC (mNSCLC): 5-year (y) overall survival (OS) update from the POSEIDON study. *Immuno-Oncology and Technology 2023 20 Supplement Article Number 100693*. [ab. konferencyjny] <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-immuno-oncology-congress-2023/durvalumab-d-tremelimumab-t-chemotherapy-ct-in-first-line-metastatic-m-nsclc-5-year-overall-survival-os-update-from-the-poseidon-study> [dostęp 10.09.2024]
- Garon EB, Cho BC, Luft A, Alatorre-Alexander J, Geater SL, Trukhin D, Kim SW, Ursol G, Hussein M, Lim FL, Yang CT, Araujo LH, Saito H, Reinmuth N, Kohlmann M, Lowery C, Mann H, Peters S, Mok TS, Johnson ML. A Brief Report of Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Outcomes by Tumor PD-L1 Expression in the Phase 3 POSEIDON Study. *Clin Lung Cancer*. 2024 May;25(3):266-273.e5.
- Leighl NB, Laurie SA, Goss GD, et al. CCTG BR34: A Randomized Phase 2 Trial of Durvalumab and Tremelimumab With or Without Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Metastatic NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2022 Mar;17(3):434-445.
- Leitzel K, Ali SM, Ding K, et al. Effect of bone metastasis on outcomes in the CCTG BR.34 phase II randomized trial of dual immune checkpoint inhibitor (ICI) treatment with or without chemotherapy in high-risk, stage IVA/B NSCLC. *Journal of clinical oncology*, 2022, 40(16). https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.9067 [dostęp 10.09.2024]
- Liu T, Wu S, Fang W, Li H, Su L, Qi G, Li H, Liu Y. Identifying optimal first-line immune checkpoint inhibitors based regimens for advanced non-small cell lung cancer without oncogenic driver mutations: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*. 2023 Apr 18;18(4):e0283719.
- Li Y, Liang X, Li H, Chen X. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors for advanced non-small cell lung cancer with or without PD-L1 selection: A systematic review and network meta-analysis. *Chin Med J (Engl)*. 2023 Sep 20;136(18):2156-2165.
- Sheng L, Gao J, Xu Q, Zhang X, Huang M, Dai X, Li S, Liu L. Selection of optimal first-line immuno-related therapy based on specific pathological characteristics for patients with advanced driver-gene wild-type non-small cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Ther Adv Med Oncol*. 2021 May 29;13:17588359211018537.
- Wenfan F, Manman X, Xingyuan S, Zeyong J, Jian Z, Lu D. Comparison of the profiles of first-line PD-1/PD-L1 inhibitors for advanced NSCLC lacking driver gene mutations: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Ther Adv Chronic Dis*. 2023 Oct 11;14:20406223231189224.

Publikacje dla porównania pośredniego

- Johal S, Miranda M, Sarbajna T, et al. Matching-adjusted indirect treatment comparison of tremelimumab + durvalumab + chemotherapy vs pembrolizumab + chemotherapy and nivolumab + ipilimumab + chemotherapy for first-line metastatic NSCLC. *Journal For Immunotherapy Of Cancer*, 2022, 10, A607. https://jitc.bmj.com/content/10/Suppl_2/A608 [dostęp 10.09.2024]
- Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2040-2051.
- Novello S, Kowalski DM, Luft A et al. Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Update of the Phase III KEYNOTE-407 Study. *J Clin Oncol*. 2023 Apr 10;41(11):1999-2006.

- Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;378:2078-2092.
- KEYNOTE-189**
Garassino MC, Gadgeel S, Speranza G et al. KEYNOTE-189 5-year update: first-line pembrolizumab + pemetrexed and platinum vs placebo + pemetrexed and platinum for metastatic nonsquamous NSCLC. *Annals of Oncology* (2022) 33 (suppl_7): S448-S554.
- Garassino MC, Gadgeel S, Peranza G i wsp. Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Platinum in Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase 3 KEYNOTE-189 Study. *J Clin Oncol.* 2023 Apr 10;41(11):1992-1998.
- Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, Schenker M, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 Feb;22(2):198-211. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30641-0. Epub 2021 Jan 18. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2021 Mar;22(3):e92. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00082-6. PMID: 33476593.
- CheckMate 9LA**
Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, et al. First-line nivolumab + ipilimumab + 2 cycles of chemotherapy vs chemotherapy alone (4 cycles) in patients with metastatic non-small cell lung cancer: 3-year update from CheckMate-9LA. Presented at the American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting 2022, June 3-7, Chicago.
- Carbone DP, Ciuleanu TE, Schenker M, Cobo M, et al. Four-year clinical update and treatment switching-adjusted outcomes with first-line nivolumab plus ipilimumab with chemotherapy for metastatic non-small cell lung cancer in the CheckMate 9LA randomized trial. *J Immunother Cancer.* 2024 Feb 12;12(2):e008189.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ASCO 2023**
Jaiyesimi, I. A., Leighl, N. B., Ismaila, N., et al. 2024. Therapy for stage IV non-small cell lung cancer with driver alterations: ASCO living guideline, version 2023.3. *Journal of clinical oncology*, 42(11), e1-e22. <https://ascopubs.org/doi/pdfdirect/10.1200/JCO.23.02746> [dostęp 19.08.2024]
- ESMO 2023**
Hendriks LE., Kerr K., Menis J., et al. on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023;34(4):358-376. <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2822%2904785-8> [dostęp 19.08.2024]
- G-Ba 2023**
Justification of the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a (SGB V) and Annex XIIa – Combinations of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Durvalumab (new therapeutic indication: non-small cell lung cancer, EGFR/ALK-negative, first-line, combination with tremelimumab and platinum-based chemotherapy) [dostęp 10.09.2024]
- HAS 2023**
IMFINZI 50 mg/ml & TREMELIMUMAB ATRAZENECA 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion Nouvelle indication et Première évaluation, 30.08.2023 https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20228_IMFINZI_TREMELIMUMAB_ATRAZENECA_PIC_INS_EI_AvisDef_CT20228-20227.pdf [dostęp: 10.09.2024]
- NCCN 2024 v.7**
NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 7.2024 - June 26, 2024. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf [dostęp 19.08.2024]
- PTOK 2022**
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej – Krzakowski, M., Jassem, J., et al. 2022. Nowotwory klatki piersiowej. *Onkologia w Praktyce Klinicznej-Edukacja*, 8(1), 1-41.

Pozostałe publikacje

- Interna Szczeklika 2023**
Jassem J., Wysocki WM., Mejza F., 2023. Rak płuca. *Interna Szczeklika – Mały Podręcznik.* <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.14.1>. [dostęp 31.07.2024]

MPZ w zakresie onkologii	https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/prognoza-epidemiologiczna/	[dostęp 31.07.2024]
ORP nr 119/2021	Opinia Rady Przejrzystości nr 119/2021 z dnia 23 sierpnia 2021 roku w sprawie oceny wartości klinicznej technologii lekowych pod kątem ich umieszczenia w wykazie technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej	
Rekomendacja Prezesa Agencji nr 97/2021	Rekomendacja nr 97/2021 z dnia 27 lipca 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku leku Imfinzi (durwalumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie drobnokomórkowego oraz niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”	
Rekomendacja Prezesa Agencji nr 94/2019	Rekomendacja nr 94/2019 z dnia 31 października 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Imfinzi (durwalumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”	
SRP nr 96/2019	Rekomendacja nr 94/2019 z dnia 31 października 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Imfinzi (durwalumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”	
SRP nr 97/2021	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 97/2021 z dnia 26 lipca 2021 roku w sprawie oceny leku Imfinzi (durwalumabum) w ramach programu lekowego: „Leczenie drobnokomórkowego oraz niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”	