



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku **Imfinzi (durwalumab)**

we wskazaniu:

leczenie konsolidujące w ramach programu lekowego B.6
„Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10 C34) oraz
międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C45)”

Analiza weryfikacyjna

DAS.423.1.4.2025

Data ukończenia: 01.10.2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem AstraZeneca AB o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., 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 z późn. zm.), 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 2025 r., poz. 907 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AstraZeneca AB.

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

Zakres wyłączenia jawności: 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.

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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 z późn. zm.), 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 2025 r., poz. 907 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 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 szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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 z późn. zm.), 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 2025 r., poz. 907 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
CDA-AMC (wcześniej CADTH)	Canada's Drug Agency (wcześniej: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CRT	chemioradioterapia
CTH	chemioterapia
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DOR	czas odpowiedzi na leczenie
DRP/SCLC	drobnokomórkowy rak płuca (ang. small cell lung cancer)
DUR	durvalumab (wnioskowana technologia lekowa)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
LY	lata życia (life years)
MCID	minimalna klinicznie istotna różnica
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NSCLC / NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. non-small cell lung cancer)
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
ORR	obiektywna odpowiedź na leczenie
OS	przeżycie całkowite
PFS	przeżycie wolne od progresji
PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy
PLC	placebo

PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
QoL	jakość życia
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
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 ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
RT	radioterapia
SMC	Scottish Medicines Consortium
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
TTDM	czas do zgonu lub przerzutów odległych
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)
W&W	strategia „watch and wait”, aktywny nadzór/monitorowanie
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (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

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Kluczowe informacje i wnioski	8
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	12
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	14
4. Ocena analizy klinicznej	15
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	15
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	15
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	16
4.1.1.2. Ocena badań	18
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników	19
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	20
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności DUR vs PLC	20
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa DUR vs PLC	24
5. Ocena analizy ekonomicznej	25
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	25
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	25
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	25
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	25
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	25
5.2.2. Wyniki analizy progowej	26
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	26
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	26
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej	27
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	27
6. Ocena analizy wpływu na budżet	28
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	28
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	28
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	28
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	28
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej	28
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości	29
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	29
6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet	30
6.3.2. Obliczenia własne Agencji	30

7.	Uwagi do zapisu programu lekowego	31
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	32
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	34
10.	Źródła	36
11.	Załączniki.....	38

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 04.08.2025
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1163.2025.16.MKO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Imfinzi (durwalumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol., GTIN 05000456031493
- Wnioskowane wskazanie:
 - leczenia konsolidujące chorych z ograniczoną postacią drobnokomórkowego raka płuca w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10 C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C45)”

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

Grupa limitowa:

- istniejąca: 1218.0, durwalumab

Proponowana cena zbytu netto:

-

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

Podmiot odpowiedzialny

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Szwecja

Wnioskodawca

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Szwecja

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego: Imfinzi (durwalumab), we wskazaniu leczenie konsolidujące chorych z ograniczoną postacią drobnokomórkowego raka płuca, w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10 C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C45)”.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Imfinzi (durwalumab) jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Zaproponowano instrument podziału ryzyka (RRS, ang. risk sharing scheme),

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa nie budzą zastrzeżeń.

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Imfinzi (durwalumab)

Wariant	Opakowanie	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
bez RSS	50 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml						
z RSS							

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

Problem zdrowotny

Drobnokomórkowy rak płuca (SCLC lub DRP, ang. small cell lung cancer) to agresywny nowotwór złośliwy, wywodzący się z komórek neuroendokrynnych oskrzeli. Stanowi około 10-15% wszystkich nowo rozpoznanych przypadków raka płuca. Charakteryzuje się niespecyficznymi objawami, szybkim wzrostem, wysoką złośliwością i potencjałem do wczesnego tworzenia przerzutów. Ze względu na powyższe, większość przypadków diagnozowana jest w rozległym stadium.

Podstawowym czynnikiem ryzyka rozwoju SCLC jest palenie tytoniu (~95% przypadków dot. osób palących lub byłych palaczy). Nowotwór ten dotyka głównie osoby w wieku powyżej 60 lat, częściej mężczyzn, choć w ostatnich dekadach wzrasta także zapadalność wśród kobiet.

Zgodnie z danymi WHO, rak płuca pozostaje główną przyczyną zgonów nowotworowych na świecie. Co roku diagnozuje się ok. 2,2 miliona nowych przypadków raka płuca, z czego SCLC stanowi ok. 220-330 tys.. Roczna liczba zgonów z powodu raka płuca na świecie przekracza 1,7 miliona. W Polsce każdego roku odnotowuje się ok. 22-23 tys. nowych zachorowań na raka płuca, z czego blisko 2-3 tys. to SCLC.

Pomimo postępów w leczeniu, rokowanie dla pacjentów z SCLC pozostaje niekorzystne, a 5-letnie przeżycie obserwuje się u mniej niż 5% chorych. Leczenie opiera się głównie na chemioterapii i radioterapii, ale choroba często nawraca w ciągu 1-2 lat.

Alternatywne technologie medyczne

Aktualnie nie ma refundowanej technologii lekowej, która byłaby alternatywną do wnioskowanej. W ramach leczenia konsolidującego chorych stosuje się głównie strategię obserwacji/monitorowania pacjenta – „watch and wait” (W&W).

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinię prof. Macieja Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Ekspert zaznacza, że obecnie nie ma w Polsce żadnej alternatywy dla wnioskowanej terapii konsolidującej po jednoczesnej chemioradioterapii (CRT) w stadium TNM I-III. Podkreśla, że istotnym problemem jest zbyt długi proces diagnostyczny (w tym określanie zaawansowania nowotworu), co skutkuje zbyt małym odsetkiem chorych w ww. stadium. Rozwiązaniem byłoby natomiast prowadzenie postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w ośrodkach kompetencji.

W opinii eksperta, grupą chorych, u jakiej terapia konsolidująca durwalumabem (DUR) nie znajdzie zastosowania są pacjenci z przeciwwskazaniami do immunoterapii i z progresją po CRT.

Wśród klinicznie istotnych punktów końcowych dla określenia skuteczności terapii DUR, ekspert wskazuje: czas przeżycia całkowitego (OS; MCID: 18 mies.) i czas przeżycia wolnego od progresji (PFS; MCID: 6 mies.).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Kluczowe wyniki analizy skuteczności klinicznej durwalumabu (DUR) w ramach terapii konsolidującej zostały przedstawione na podstawie RCT ADRIATIC (niskie ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane RoB2) stanowiącego porównanie bezpośrednie ww. technologii (n=264) z placebo (PLC, n=266).

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi badania były wskaźniki przeżycia, tj. przeżycie całkowite (OS) oraz wolne od progresji choroby (PFS).

Zgodnie z wynikami analizy okresowej RCT ADRIATIC (ang. interim analysis; data odcięcia: 15.01.2024 r.), terapia konsolidująca DUR wiązała się z istotną statystycznie redukcją ryzyka zgonu o 27% względem pacjentów otrzymujących PLC (HR=0,73; 95%CI: 0,57; 0,93, p=0,01). Wykazano też istotne klinicznie wydłużenie mediany OS o ponad 22 mies. na korzyść DUR (odpowiednio 55,9 mies. vs 33,4 mies.). Zgodnie z krzywymi Kaplana-Meiera dla OS, zaobserwowano, że efekt leczenia jest spójny w czasie. Ponadto odsetki pacjentów z 2-letnim i 3-letnim OS były istotnie większe w grupie technologii wnioskowanej niż w grupie PLC (odpowiednio 68% vs 58,5% oraz 56,5% vs 47,6%).

Terapia DUR również istotnie statystycznie zmniejszała ryzyko progresji o 24% względem PLC (HR=0,76; 95%CI: 0,61; 0,95; p=0,02). W ocenie niezależnej komisji mediana PFS wydłużyła się o ponad 7 mies. na korzyść DUR (odpowiednio 16,6 mies. vs 9,2 mies.; wynik istotny klinicznie). Podobnie jak w przypadku OS, krzywe Kaplana-Meiera wskazują na możliwość utrzymania spójnego efektu leczenia w czasie. Odsetki pacjentów z 1,5-letnim i 2-letnim PFS były istotnie większe w grupie leczonej DUR vs PLC (odpowiednio 48,8% vs 36,1% oraz 46,2% vs 34,2%).

Trzeba mieć jednak na uwadze, że w ciągu 24 mies. badania, u blisko 2/3 pacjentów w grupie PLC doszło do progresji lub zgonu, pomimo osiągnięcia odpowiedzi na leczenie po zastosowanej wcześniej CRT. Sytuacja ta podkreśla agresywny charakter choroby jaką jest SCLC.

Wśród kluczowych, drugorzędowych punktów końcowych oceniano również odpowiedź na leczenie (ORR) i czas jej trwania (DOR) oraz jakość życia pacjenta.

Wyniki w zakresie ORR nie były istotne statystycznie i początkowo wskazywały na korzyść komparatora (ORR=30,3% dla DUR vs ORR=32% dla PLC; OR=0,93; 95%CI: 0,59; 1,46). Natomiast odsetek pacjentów, którzy pozostawali w stanie ORR po roku był większy w grupie DUR (73,7%) vs PLC (60,3%), a efekt ten utrzymywał się w czasie i po 1,5 roku (18 mies.) w dalszym ciągu obserwowano większe odsetki pacjentów z trwającą ORR (71,5% vs 55,2%). Dodatkowo, mediana DOR była o 5 mies. dłuższa w grupie przyjmującej terapię konsolidującą DUR (33 mies. vs 27,7 mies.).

Mając na uwadze wyniki kwestionariuszy dot. pomiaru jakości życia (EORTC QLQ-C30 i QLQ-LC13), terapia konsolidująca DUR we wnioskowanej populacji pacjentów pozwala na utrzymanie wyjściowego statusu jakości życia (QoL).

Terapia DUR z kolei, wiązała się z blisko 2-krotnie wyższą, istotną klinicznie, poprawą w zakresie obserwowanego bólu w klatce piersiowej (OR=2,28; 95%CI: 1,08; 4,95).

Ograniczenia analizy

Uwzględniono tylko jedno wiarygodne RCT ADRIATIC porównujące wnioskowaną technologię lekową z PLC. Wyniki tego badania zostały oparte na dostępnej, pierwszej analizie okresowej i pomimo dojrzałości danych >50% mogą jeszcze ulec zmianie. W zakresie ww. RCT warto zwrócić uwagę na zmianę w protokole badania, charakterystykę populacji docelowej (ok. 49% badanych pochodziło z Azji a tylko 36% z regionu europejskiego), wysoki odsetek utraconych obserwacji w trakcie badania (via agresywny przebieg SCLC).

Nie odnaleziono danych rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE/RWD), które mogłyby potwierdzić również skuteczność praktyczną wnioskowanego leku.

Należy podkreślić, że obecnie w zakresie terapii konsolidującej nie ma refundowanej, alternatywnej technologii lekowej. Aktualna praktyka kliniczna sugeruje, że pacjenci bez progresji poddawani są głównie aktywnej obserwacji (strategia W&W).

Analiza bezpieczeństwa

Zgodnie z RCT ADRIATIC, terapia konsolidująca DUR po wcześniej stosowanej CRT w ograniczonej postaci SCLC charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Mając na uwadze agresywny charakter SCLC, częstość zgonów spowodowanych zdarzeniami niepożądanymi ogółem (AEs) nie przekraczała 3% w obu

grupach, natomiast dwa z nich zostały uznane przez badacza za potencjalnie związane z leczeniem DUR (<1%; w wyniku encefalopatii i zapalenie płuc o podłożu nieinfekcyjnym).

AEs ogółem, jak i związane z leczeniem (w tym ciężkie AEs) były istotnie statystycznie częstsze w grupie DUR. W grupie DUR istotnie statystycznie częściej niż w PLC odnotowywano AEs o podłożu immunologicznym (32% vs 10%; OR=4,16; 95%CI: 2,59; 6,69; p<0,001).

Wśród najczęściej zgłaszanych AEs związanych z leczeniem, z istotnie statystycznie wyższą częstością w grupie DUR, odnotowano: niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy i chorobę płuc o podłożu immunologicznym. W zakresie AEs o podłożu immunologicznym, w grupie DUR istotnie statystycznie częściej, bo ponad 4-krotnie, odnotowywano ww. niedoczynność tarczycy i zapalenie płuc.

Profil ten pokrywa się z zapisami ChPL Imfinzi, gdzie wśród najczęstszych działań niepożądanych ≥ 3 . stopnia monoterapii DUR wymienia się głównie zapalenie płuc, a wśród działań niepożądanych ogółem kategoryzowanych jako bardzo częste ($\geq 1/10$ przypadków) wskazuje się zakażenia górnych dróg oddechowych, niedoczynność tarczycy, kaszel, biegunkę, ból brzucha, gorączkę, wysypkę/świąd oraz artralgię.

Analiza ekonomiczna

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie durwalumabu jako leczenia konsolidującego w miejsce aktywnej obserwacji jest droższe i wiąże się z większymi efektami zdrowotnymi. Oszacowany ICUR wyniósł 309 tys. zł bez uwzględniania RSS i [REDACTED]. Aktualna wysokość proggu użyteczności kosztowej to 217 641 zł/QALY.

Progowa cena zbytu netto leku Imfinzi, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowany w analizie podstawowej, jest równy wysokości proggu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [REDACTED].

Wnioskodawca przedstawił RCT dowodzące wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanym komparatorem (brakiem leczenia konsolidującego, a następnie chemioimmunoterapią po nawrocie choroby), zatem **nie zachodzą** okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR.

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. Analiza wrażliwości prawidłowa, wyniki stabilne.

W analizie deterministycznej przetestowano m.in. długość horyzontu czasowego, alternatywne wartości użyteczności czy parametrów dotyczących skuteczności. [REDACTED]

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

W analizie przyjęto 3-letni horyzont czasowy obejmujący okres od stycznia 2026 roku do końca grudnia 2028 r. Liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym oszacowano na [REDACTED].

Zgodnie z wynikami analizy wydatki płatnika publicznego związane z refundacją wnioskowanej terapii wyniosą [REDACTED] oraz 68 mln zł w I roku, 107 mln zł w II roku i 106 mln zł w III roku refundacji w wariantcie bez RSS.

Uwagi do zapisów programu lekowego

W procesie przygotowywania raportu nie otrzymano żadnych uwag do projektu programu lekowego.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono jedynie kanadyjską rekomendację refundacyjną (CDA-AMC 2025) dla przedmiotowego wskazania oraz decyzję wczesnego dostępu do leczenia i jego przedłużenia w ramach francuskiego systemu ochrony zdrowia (HAS 2024). W pozytywnej rekomendacji CDA-AMC 2025 wskazuje się na zasadność refundacji durwalumabu, natomiast warunkiem koniecznym jest obniżenie ceny leku celem uzyskania efektywności kosztowej.

Należy podkreślić, że w większości rozpatrywanych agencji zagranicznych proces oceny zasadności refundacji durwalumabu w przedmiotowym wskazaniu wciąż trwa (m.in. NICE, SMC, Medicinradets).

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 2. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	Imfinzi (durwalumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. à 10 ml, GTIN 05000456031493
Kod ATC	L01FF03 (grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciała - lek, inhibitory PD-1/PD-L1 (białka 1/ligandu 1 programowanej śmierci komórki)
Droga podania	infuzja dożylna (trwająca 1 godz.); dla ograniczonego SCLC: 1500 mg co 4 tyg. do wystąpienia progresji choroby, niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych lub maks. przez 24 mies.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Ekspresja białka liganda programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-L1) to adaptacyjna odpowiedź immunologiczna, która pomaga nowotworowi uniknąć wykrycia i eliminacji przez układ immunologiczny. Ekspresja PD-L1 może być indukowana przez sygnały zapalne (np. interferon gamma) i może ulegać ekspresji zarówno na komórkach nowotworowych, jak i komórkach układu immunologicznego związanych z nowotworem w 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. 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). Selektywna blokada interakcji PD-L1/PD-1 i PD-L1/CD80 zmniejsza odpowiedź przeciwnowotworową układu immunologicznego i zwiększa aktywację limfocytów T.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym / kryteria kwalifikacji do programu lekowego	W ramach programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10 C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C45)“: <u>Kryteria kwalifikacji dla chorych z ograniczoną postacią drobnokomórkowego raka płuca do leczenia konsolidującego durwalumabem:</u> - rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne drobnokomórkowego raka płuca; - zaawansowanie kliniczne: ograniczona postać choroby (ang. limited stage) wg klasyfikacji VASLG lub I – III stopień zaawansowania wg klasyfikacji TNM - chorzy po radykalnej chemioradioterapii jednocześnie z zastosowaniem pochodnych platyny, gdzie napromienianie klatki piersiowej należy rozpocząć przed rozpoczęciem 3. cyklu chemioterapii; - wykluczenie progresji choroby po chemioradioterapii jednocześnie, gdzie napromienianie klatki piersiowej należy rozpocząć przed rozpoczęciem cyklu chemioterapii – stan potwierdzony w badaniu tomografii komputerowej (TK wykonanym w okresie do 6 tygodni po zakończeniu radioterapii); - wiek powyżej 18 roku życia; - stopień sprawności 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; - nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących; - nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyjątkiem cukrzycy, niedoczynności tarczycy, łuszczycy, wyprysku, liszaja płaskiego i bielactwa; - czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL; - czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL; - nieobecność przeciwwskazań do stosowania durwalumabu określonych w ChPL; - wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem; - leczenie metodą profilaktycznego napromieniania czaszki może zostać zastosowane według uznania lekarza prowadzącego i zgodnie z lokalnymi standardami opieki medycznej; leczenie to musi zostać przeprowadzone po zakończeniu chemioradioterapii i przed podaniem pierwszej dawki durwalumabu.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	tak, procedura scentralizowana z 21.09.2018 r. (ostatnie przedłużenie pozwolenia: 24.04.2023 r.) rozszerzenie wskazania do monoterapii konsolidacyjnej ograniczonego SCLC – decyzja EMA: 12.03.2025 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) Imfinzi w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie monoterapią Imfinzi podawaną jako leczenie adjuwantowe, jest wskazany w leczeniu osób dorosłych z operacyjnym NDRP i wysokim ryzykiem nawrotu oraz brakiem mutacji w genie EGFR lub reanżacji genu ALK. Imfinzi w monoterapii jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) u pacjentów dorosłych, u których stwierdza się ekspresję PD-L1 na ≥ 1% komórek guza oraz u których nie nastąpiła progresja choroby po chemioradioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny.

	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 (EGFR) lub mutacji ALK. Drobnokomórkowy rak płuca (DRP) Imfinzi w monoterapii jest wskazany w leczeniu osób dorosłych z ograniczoną postacią drobnokomórkowego raka płuca, u których nie doszło do progresji choroby po chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny. Imfinzi w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną lub cisplatyną jest wskazany w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca (rozległym DRP). - Rak dróg żółciowych (RDŻ) Imfinzi w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną jest wskazany w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z nieoperacyjnym lub rozsiałym RDŻ. - Rak wątrobowokomórkowy (ang. hepatocellular carcinoma, HCC) Imfinzi w monoterapii jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u osób dorosłych z zaawansowanym lub nieoperacyjnym HCC. Imfinzi w skojarzeniu z tremelimumabem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych z zaawansowanym lub nieoperacyjnym HCC. - Rak endometrium Imfinzi w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem jest wskazany w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, którzy kwalifikują się do terapii systemowej, po którym następuje leczenie podtrzymujące: Imfinzi w monoterapii w raku endometrium z zaburzeniami w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR) lub Imfinzi w skojarzeniu z olaparybem w raku endometrium bez zaburzeń w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (pMMR). - Rak pęcherza moczowego naciekający warstwę mięśniową (MIBC) Imfinzi w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu neoadjuwantowym, po którym następuje monoterapia Imfinzi w leczeniu adjuwantowym po radykalnej cystektomii, jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z operacyjnym rakiem pęcherza moczowego naciekającym warstwę mięśniową.
Status leku sierocego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	- okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. periodic safety update reports, PSURs); - badania po wydaniu pozwolenia: EMA wymaga dalszych badań skuteczności i bezpieczeństwa, m.in. dla leczenia skojarzonego w ramach badań DUO-E i AEGEAN, z terminami analiz w grudniu 2025/2026 r. i w 2 kwartale 2029 r.
Aktualny status refundacyjny	B.148 Leczenie chorych na raka endometrium B.5 Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego lub raka dróg żółciowych B.6 Leczenie chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej

Źródło: ChPL Imfinzi, Program lekowy

3.2. 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/>
- American Society of Clinical Oncology (ASCO); <https://www.asco.org/>
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN); <https://www.nccn.org/home>
- European Society of Medical Oncology (ESMO); <https://www.esmo.org/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w 22.08.2025 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych po dacie rejestracji ocenianej interwencji (12.03.2025 r. rejestracja EMA, 4.12.2024 rejestracja FDA) Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2025 (Polska)	- U chorych na DRP w stopniach zaawansowania I–III należy stosować jednoczesną radiochemioterapię (CRT) oraz podtrzymującą immunoterapię (IT) durwalumabem po uzyskaniu obiektywnej odpowiedzi lub stabilizacji pod wpływem CRT; w przypadku przeciwwskazań do CRT — kolejno CTH i RT (I, A). - W CTH pierwszej linii należy stosować schemat złożony z cisplatyny i etopozydu (I, A). - Chirurgiczne leczenie można rozważać jedynie w stopniach zaawansowania T1–2 N0 (III, A).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• U chorych w IV stopniu zaawansowania należy zastosować CTH lub chemioimmunoterapię z udziałem atezolizumabu lub durwalumabu (I, A), a w przypadku uzyskania odpowiedzi rozważyć napromienianie klatki piersiowej (I, B). • U chorych z odpowiedzią na CRT lub CTH należy zastosować elektywne napromienianie mózgu (25 Gy w 10 frakcjach, w ciągu 2–5 tygodni od zakończenia CRT lub CTH) (I, A) lub — w IV stopniu zaawansowania — regularne badania MR OUN (II, B). • U chorych z nawrotem, w zależności od charakterystyki klinicznej, efektu pierwszorazowego leczenia oraz czasu do nawrotu, można zastosować CTH drugiej linii, paliatywną RT lub leczenie objawowe (II, A). • Jeśli progresja dotyczy wyłącznie mózgu, w zależności od stanu chorego, wcześniejszego leczenia oraz obecności i nasilenia objawów neurologicznych, można zastosować CHT, RT lub skojarzenie obu metod. <i>Poziomy jakości dowodów:</i> I — dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub z metaanaliz badań klinicznych z randomizacją; II — dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych; III — dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych; IV — dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub z opinii ekspertów <i>Kategorie rekomendacji:</i> A — jednoznacznie potwierdzone i bezwzględnie użyteczne; B — prawdopodobne i potencjalnie użyteczne; C — określone indywidualnie
NCCN 2025 (USA)	Terapia pierwotna lub adjuwantowa w ograniczonym stadium DRP • Zalecane są cztery cykle chemioterapii cytotoksycznej. • Planowana długość cyklu powinna wynosić co 21-28 dni podczas jednoczesnej radioterapii (RT). • Podczas chemioterapii cytotoksycznej + RT zaleca się stosowanie cisplatyny/etopozydu (kategoria 1). • Nie zaleca się stosowania mieloidalnych czynników wzrostu (ang. granulocyte-macrophage colony-stimulating factors, GM-CSF) podczas jednoczesnej chemioterapii cytotoksycznej i RT (kategoria 1 dla niestosowania GM-CSF). <i>Preferowane schematy:</i> • Cisplatyna 75 mg/m² pierwszego dnia i etopozyd 100 mg/m² w dniu 1, 2, 3; • Cisplatyna 60 mg/m² pierwszego dnia i etopozyd 120 mg/m² w dniu 1, 2, 3; • Karboplatyna obszar pod krzywą (AUC) 5-6 dzień 1 i etopozyd 100 mg/m² w dniu 1, 2, 3 (gdy cisplatyna jest przeciwwskazana lub nie jest tolerowana) • Terapia konsolidująca: ➢ Durwalumab 1500 mg pierwszego dnia, podawany co 28 dni (kategoria 1) Osoby, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu systemowym + jednoczesnej RT, mogą kontynuować leczenie durwalumabem do czasu progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności lub maksymalnie przez 24 miesiące <i>Inne zalecane schematy leczenia:</i> • Cisplatyna 25 mg/m² w dniu 1, 2, 3 i etopozyd 100 mg/m² w dniu 1, 2, 3; <i>Siła rekomendacji:</i> 1 — oparta na dowodach wysokiej jakości (≥1 randomizowane badania III fazy lub wysokiej jakości metaanalizy), jednogłośnie zgodność NCCN do zasadności rekomendacji 2A — oparta na dowodach niższej jakości, jednogłośnie zgodność NCCN do zasadności rekomendacji 2B — oparta na dowodach niższej jakości, zgodność NCCN do zasadności rekomendacji 3 — oparta na dowodach dowolnej jakości, znaczna niezgodność NCCN do zasadności stosowania interwencji
NCI 2025 (USA)	Dostępne opcje leczenia u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuc w ograniczonym stadium Chemioterapia i radioterapia • Chemioterapia etopozydem i cisplatyną w połączeniu z radioterapią klatki piersiowej jest najczęstszą metodą leczenia. Optymalny czas trwania chemioterapii nie jest jasno określony, ale nie ma poprawy w zakresie przeżycia po czasie podawania leku przekraczającym 3 do 6 miesięcy [Poziom dowodu A1]. [Poziom dowodu A1]. • Radioterapia dwa razy dziennie (45 Gy w ciągu 3 tygodni) wykazała niewielką korzyść przeżycia w porównaniu do radioterapii raz dziennie (45 Gy w ciągu 5 tygodni), ale wiązała się z większym ryzykiem zapalenia przełyku [Poziom dowodu A1]. • Pacjenci z przeciwwskazaniami do radioterapii mogą otrzymywać samą chemioterapię. Leczenie konsolidujące po chemioradioterapii • Durwalumab został przebadany jako terapia konsolidacyjna po chemioradioterapii. Badanie ADRIATIC wykazało, że stosowanie durwalumabu jako leczenia konsolidującego po chemioradioterapii poprawia przeżycie całkowite (OS) i przeżycie bez progresji (PFS) [Poziom dowodów: A1]. Operacja, po której następuje chemioterapia lub chemioradioterapia • Rola chirurgii w leczeniu pacjentów z SCLC jest nieudowodniona. Operację można rozważyć jedynie u pacjentów z bardzo ograniczonym stadium choroby (guzy ograniczone do płuca i ipsilateralnych węzłów chłonnych) [Poziom dowodów C2]. Po operacji zalecana jest chemioterapia z radioterapią lub bez niej [Poziom dowodów C2] Profilaktyczne napromienianie ośrodkowego układu nerwowego (PCI)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Pacjenci, którzy osiągnęli całkowitą remisję, powinni otrzymać PCI w celu zmniejszenia ryzyka przerzutów do mózgu [Poziom wiarygodności A1]. PCI zmniejsza ryzyko nawrotu w ośrodkowym układzie nerwowym i poprawia całkowite przeżycie [Poziom dowodów A1]. Poziom dowodów: Poziom dowodów A1 - randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne (podwójnie zaślepienie lub niezaślepienie) z punktem końcowym całkowitego przeżycia od określonego czasu, całkowitej śmiertelności lub śmiertelności specyficznej dla przyczyny. Poziom dowodów C2 - serie przypadków lub inny projekt badania obserwacyjnego, w tym badania z nienastępującymi po sobie przypadkami, których punktem końcowym jest przeżycie wolne od zdarzeń, przeżycie wolne od choroby lub różnice w czasie przeżycia wolnym od progresji.
ASCO 2024 (USA)	Rekomendacje dotyczące drobnokomórkowego raka płuca w stadium ograniczonym - Pacjentom z DRP w stadium ograniczonym, którzy ukończyli równoczesną chemioradioterapię oraz u których nie występuje progresja choroby (ECOG PS 0-2) należy proponować immunoterapię konsolidacyjną durwalumabem przez okres do 2 lat, jeśli nie ma przeciwwskazań do immunoterapii (Jakość dowodów: moderate; Siła rekomendacji: strong). - Pacjentom z DRP w stadium ograniczonym i ECOG PS 3-4 z powodu DRP, którzy byli leczeni jednocześnie lub sekwencyjnie chemioterapią i radioterapią, można zaproponować immunoterapię konsolidacyjną durwalumabem przez okres do 2 lat, jeśli nie ma przeciwwskazań do immunoterapii i nastąpi poprawa PS (Jakość dowodów: low; Siła rekomendacji: conditional). - U pacjentów z nawrotowym DRP z odstępem wolnym od chemioterapii wynoszącym <90 dni może być zaproponowana jednolekowa terapia ogólnoustrojowa. Preferowanymi lekami są topotekan, lurbinectedyna lub tarlatamab (jakość danych: moderate; Siła rekomendacji: strong). - U pacjentów z nawrotowym SCLC z odstępem między chemioterapią wynoszącym co najmniej 90 dni można zaproponować ponowne leczenie schematem opartym na platynie lub jednolekową terapią ogólnoustrojową (preferowane leki to topotekan, lurbinectedyna lub tarlatamab) (Jakość danych: moderate; Siła rekomendacji: strong). Jakość dowodów: high – jesteśmy przekonani, że prawdziwy efekt jest zbliżony do oszacowania efektu; moderate – jesteśmy umiarkowanie pewni oszacowania efektu: rzeczywisty efekt prawdopodobnie będzie zbliżony do oszacowania efektu, ale istnieje możliwość, że jest zasadniczo inny; low – nasze zaufanie do oszacowania efektu jest ograniczone: rzeczywisty efekt może znacznie różnić się od oszacowania efektu; very low – mamy bardzo małe zaufanie do oszacowania efektu: prawdziwy efekt prawdopodobnie będzie znacznie różnił się od oszacowania efektu; Siła rekomendacji: strong – w zaleceniach dotyczących interwencji pożądane efekty interwencji przeważają nad skutkami niepożądanymi. w zaleceniach przeciwko interwencji niepożądane skutki interwencji przeważają nad jej pożądanymi skutkami. wszystkie lub prawie wszystkie poinformowane osoby dokonałyby zalecanego wyboru za lub przeciw interwencji; conditional – w zaleceniach dotyczących interwencji pożądane skutki prawdopodobnie przeważają nad skutkami niepożądanymi, ale istnieje znaczna niepewność. w zaleceniach przeciwko interwencji skutki niepożądane prawdopodobnie przeważają nad efektami pożądanymi, ale istnieje znaczna niepewność. większość dobrze poinformowanych osób wybrałaby zalecany sposób postępowania, ale znacząca ich liczba by tego nie zrobiła

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 4. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
placebo i aktywny nadzór / obserwacja (strategia „watch and wait” [W&W]), czyli postępowanie polegające na obserwacji pacjentów, bez aktywnego leczenia	TAK	Aktualnie we wnioskowanym wskazaniu tj. w leczeniu chorych z ograniczoną postacią (I-III stopień wg klasyfikacji TNM) DRP, u których nie doszło do progresji choroby po CRT opartej na pochodnych platyny, nie jest obecnie refundowana żadna substancja czynna. Z uwagi na brak refundowanych substancji w analizowanym wskazaniu uznano, że odpowiednim komparatorem dla durwalumabu jest placebo. (...)Na podstawie przeglądu polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej, statusu refundacyjnego w Polsce oraz opinii eksperta klinicznego wynika, że postępowaniem stanowiącym w Polsce aktualną praktykę kliniczną dla analizowanej populacji jest placebo rozumiane jako aktywny nadzór/aktywna obserwacja (strategia „watch and wait”, czyli postępowanie polegające na obserwacji pacjentów, bez aktywnego leczenia).	Wybór prawidłowy zgodny z aktualną praktyką kliniczną i statusem refundacyjnym.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 5. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	dorośli pacjenci z ograniczoną postacią SCLC/DRP, u których nie doszło do progresji choroby po chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny, spełniający kryteria do proponowanego programu lekowego	inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia	-
Interwencja	durwalumab (dawkowanie zgodne z ChPL)	inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia	-
Komparatory	placebo rozumiane jako aktywny nadzór / aktywna obserwacja (strategia „watch and wait”, czyli postępowanie polegające na obserwacji pacjentów, bez aktywnego leczenia)	inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia	-
Punkty końcowe	- skuteczność kliniczna: - przeżycie całkowite (OS); - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); - obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR); - czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR); - poszczególne kategorie odpowiedzi na leczenie (całkowita odpowiedź, częściowa odpowiedź, stabilizacja choroby, progresja choroby); - PFS podczas kolejnej linii leczenia (PFS2); - czas do zgonu lub przerzutów odległych (TTDM); - zastosowanie kolejnej terapii przeciwnowotworowej; - efekty zdrowotne oceniane przez pacjenta dotyczące jakości życia i objawów choroby (np. EORTC QLQ-C30, QLQ-LC13); - profil bezpieczeństwa: - przerwanie leczenia (ogółem, z powodu progresji choroby, zdarzeń niepożądanych); - poszczególne kategorie zdarzeń niepożądanych (AEs): AEs ogółem, AEs potencjalnie związane z leczeniem, ciężkie AEs; - poszczególne zdarzenia niepożądane (niezależnie od stopnia nasilenia oraz AEs stopnia 3-4); - zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu; - zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia; - zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym; - inne kategorie zdarzeń niepożądanych raportowane w badaniach; - ekspozycja na badane leczenie	inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	Analiza główna: • randomizowane badania kontrolowane (RCT); Przegląd badań wtórnych: • przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria PICOS w zakresie populacji i interwencji; Dodatkowa analiza efektywności praktycznej: • prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne IV fazy (jeżeli dostępne).	• inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia	-
Inne kryteria	• publikacje w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innych); • badania opublikowane w wersji pełnotekstowej wraz z doniesieniami konferencyjnymi, w przypadku, gdyby prezentowały dodatkowe lub uaktualnione wyniki badań	• inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia	-

ChPL, Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla durvalumabu (DUR) w zakresie leczenia konsolidującego, do analizy klinicznej włączono:

- jedno badanie pierwotne, tj. **RCT ADRIATIC** (Cheng 2024, Senan 2020, EMA 2025 oraz materiały konferencyjne) dot. oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii konsolidującej durvalumabem (DUR; n=264) vs placebo (PLC; n=266) w populacji dorosłych pacjentów z ograniczoną postacią drobnokomórkowego raka płuca (SCLC/DRP), u których nie wystąpiła progresja choroby po jednoczesnej chemioradioterapii (CRT) z zastosowaniem pochodnych platyny;
- oraz jeden **przegląd Nabipur 2025** dot. podsumowania i oceny terapeutycznych zastosowań inhibitorów PD-L1 (takich jak atezolizumab, **durvalumab**, pembrolizumab i niwolumab) w leczeniu SCLC:
 - z przerw. analityków Agencji: przegląd ten nie spełnia warunków przeglądu systematycznego, zatem nie powinien zostać włączony do przedmiotowej analizy (jest to tzw. przegląd narracyjny [ang. narrative review] oparty na selektywnym doborze badań i opisowym streszczeniu ich wyników, bez zastosowania metaanalizy ani obiektywnych kryteriów włączenia/wyłączenia; dodatkowo brak ww. przeglądu w bazach takich jak PROSPERO, co jest standardem w przypadku przeglądów systematycznych). Mając na uwadze powyższe w niniejszej AWA odstąpiono od opisu ww. przeglądu.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazie MEDLINE (via PubMed) z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji (*durvalumab, Imfinzi*) i wnioskowanego wskazania (*limited-stage small-cell lung cancer; consolidation therapy*). Wyszukiwanie zostało przeprowadzone 2 września 2025 r.

W wyniku wyszukiwania weryfikacyjnego nie odnaleziono badań wpływających na zmianę wnioskowania przedstawionego w przeglądzie wnioskodawcy, w tym randomizowanych badań klinicznych.

Nie odnaleziono też badań obserwacyjnych dotyczących efektywności praktycznej (RWE/RWD) durvalumabu stosowanego jako terapia konsolidująca w leczeniu dorosłych pacjentów z ograniczonym SCLC, u których nie doszło do progresji choroby po CRT. Brak tych badań może wynikać z niedawnej rejestracji leku Imfinzi we wnioskowanym wskazaniu (decyzja EMA z 12.03.2025 r.).

Tabela 6. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
ADRIATIC (NCT03703297, EMA 2025, Cheng 2024, Senan 2020 oraz materiały konferencyjne) <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> AstraZeneca	Typ: międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy, kontrolowane placebo Liczba ośrodków: 179 (w 19 krajach Ameryki Płn. i Płd., Europy i Azji, w tym też w Polsce – 5 ośrodków) Randomizacja: tak, początkowo 1:1:1 (DUR vs DUR + tremelimumab [TRE] vs PLC), później po zmianie protokołu 1:1 (DUR vs PLC)^b Zaślepienie: tak, podwójnie zaślepienie (pacjenci, badacze, personel ośrodków) Typ hipotezy: superiority (wyższości) Liczba ramion: 3 Okres obserwacji (OB): 09.2018-15.01.2024 r. - Cheng 2024 – dla populacji <u>pacjentów ocenzurowanych</u>: - mediana OB dla OS: 37,2 mies. dla DUR i PLC; - mediana OB. dla PFS: 27,4 mies. dla DUR i 37,7 mies. dla PLC; - EMA 2025 – dla populacji ITT: - mediana OB dla OS: 30,75 mies. dla DUR i 28,63 mies. dla PLC; - mediana OB. dla PFS: 9,07mies. dla DUR i 7,39 mies. dla PLC	Grupa interwencji: - durwalumab (DUR) dożylnie (i.v.) 1500 mg^a co 4 tyg. (n=264); - DUR + TRE, odpowiednio 1500 mg^a + 75 mg co 4 tyg. (grupa nie stanowiąca przedmiotu niniejszej analizy); Grupa kontrolna: - placebo (PLC, roztwór soli fizjologicznej lub dekstrozy) i.v. co 4 tyg., schemat analogiczny do grupy interwencji (n=266) Mediana ekspozycji na leczenie: DUR: 40,4 tyg. vs PLC: 35,9 tyg. Mediana infuzji: 9 w obu analizowanych grupach Utracone obserwacje: 67% pacjentów w grupie DUR i 74% w grupie PLC przerwało leczenie; główne powody: progresja choroby (46 vs 58%) i AEs (16 vs 11%)	Kryteria włączenia: - wiek $\geq$ 18 lat i oczekiwana długość życia $\geq$ 12 tyg.; - ograniczony SCLC stadium I–III (I/II musiało być nieoperacyjne); - ECOG 0-1; - brak progresji po jednoczesnej CRT (cCRT: 4 cykle platyny + etopozyd [CTH]+ radioterapia [RT]; a początek RT najpóźniej do końca 2. cyklu CTH); - profilaktyczne naświetlanie mózgowia (PCI) dozwolone po cCRT; - dostępność próbki guza; - odpowiednie funkcjonowanie narządów i szpiku; - masa ciała >30 kg; - pisemna zgoda na udział w badaniu. Kryteria wykluczenia, m.in.: - rozległe SCLC lub mieszana histologia SCLC/NSCLC; - progresja choroby podczas cCRT; - nierozwiązane działania niepożądane $\geq$ stopnia 2 (np. neuropatia i inne toksyczności po cCRT); - choroby autoimmunologiczne lub zapalne; - inne nowotwory pierwotne; - aktywne infekcje (HIV, HBV, HCV, gruźlica, zapalenie płuc ≥ 2 st.); - przerzuty do mózgu lub ucisk rdzenia kręgowego; - allogeniczny przeszczep narządów w przeszłości; - nadwrażliwość na substancje w badaniu; - ciąża lub karmienie piersią oraz osoby nie stosujące skutecznej antykoncepcji od momentu kwalifikacji do 3 mies. po ostatniej dawce terapii.	Pierwszorzędowy: - przeżycie całkowite (OS); - przeżycie wolne od progresji (PFS); Pozostałe (kluczowe): - OS w 24 i 36 mies.; - PFS w 18 i 24 mies.; - obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR; odsetek odpowiedzi); - czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR); - czas do śmierci lub przerzutów (TTDM); - czas do drugiej progresji (PFS2); - bezpieczeństwo i tolerancja (zdarzenia niepożądane, AEs); - jakość życia (EORTC QLQ-C30, QLQ-LC13)

a) Jeśli masa ciała (m.c.) spadnie do ≤ 30 kg, pacjent powinien otrzymywać dawkowanie dostosowane do m.c., odpowiadające 20 mg/kg DUR lub PLC co 4 tyg. i 1 mg/kg TRE/PLC co 4 tyg., do czasu, aż m.c. wzrośnie do >30 kg.

b) Pierwszych 600 pacjentów przydzielono losowo do 3 grup w stosunku 1:1:1; następnie kolejnych 130 przydzielono losowo do grup w stosunku 1:1, w których stosowano DUR i PLC.

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania znajduje się w rozdziale 11.2.1. AKL wnioskodawcy.

4.1.1.2. Ocena badań

Ocena poprawności przeglądu systematycznego

W ramach przeglądu systematycznego dot. skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa terapii konsolidującej durwalumabem (DUR) w ograniczonej postaci SCLC, wnioskodawca dokonał przeszukania dowodów naukowych w bazach głównych Medline, Embase i Cochrane (via Ovid) z datą odcięcia: 27 marca 2025 r. Przeszukano również rejestry badań klinicznych z datą odcięcia: 14 maja 2025 r. Dodatkowo przeprowadzono konsultacje z ekspertem klinicznym w dziedzinie onkologii specjalizującym się w leczeniu nowotworów układu oddechowego.

Wyszukiwanie dowodów naukowych zostało przeprowadzone zgodnie z wytycznymi HTA. Przedstawiona przez wnioskodawcę strategia wyszukiwania nie zawiera krytycznych błędów a jej konstrukcja oraz rzetelność przeprowadzenia były wystarczające do właściwej selekcji dowodów naukowych. Wyszukiwanie weryfikacyjne Agencji dodatkowo potwierdziło ww. wnioski.

Ocena jakości badań pierwotnych i wtórnych

Wnioskodawca dokonał oceny wiarygodności oraz jakości włączonych do analizy badań tj. RCT ADRIATIC oraz przeglądu Nabipur 2025.

Wnioskodawca dokonał oceny wiarygodności oraz jakości metodologicznej otwartego RCT ADRIATIC zgodnie z rekomendowanym narzędziem Cochrane RoB2. Dla ocenianych pierwszorzędowych punktów końcowych, ryzyko błędu systematycznego w danym badaniu oceniano ogółem jako niskie. Zarówno projekt badania, jak i jego przebieg oraz raportowanie są prawidłowe i przejrzyste, co potwierdza trafność wyników.

W przypadku badania wtórnego Nabipur 2025 oceniono jego jakość na podstawie skali AMSTAR-2 jako krytycznie niską. Należy podkreślić, że skala ta skierowana jest do oceny przeglądów systematycznych, natomiast w opinii Agencji przegląd ten nie spełnia warunków przeglądu systematycznego, zatem nie powinien zostać włączony do przedmiotowej analizy klinicznej. Jest to tzw. przegląd narracyjny (ang. narrative review) oparty na selektywnym doborze badań i opisowym streszczeniu ich wyników, bez zastosowania metaanalizy ani obiektywnych kryteriów włączenia/wyłączenia. Dodatkowo brak ww. przeglądu w bazach takich jak PROSPERO, co jest standardem w przypadku przeglądów systematycznych.

Dokładną ocenę jakości ww. badań przedstawiono w AKL wnioskodawcy rozdz. 11.3.1.2. i 11.3.2.2.

Ograniczenia jakości badań pierwotnych według wnioskodawcy

Nie odniesiono się szczegółowo do tej kwestii. Wyniki w oparciu o narzędzie Cochrane RoB 2 wskazują na wysoką jakość badania i niskie ryzyko błędu systematycznego.

Komentarz analityków Agencji

Należy zwrócić uwagę, że pomimo niskiego ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w głównym badaniu AKL wnioskodawcy, tj. RCT ADRIATIC, odnotowano też kilka ograniczeń:

- W trakcie realizacji badania doszło do istotnej zmiany protokołu, gdzie w listopadzie 2020 r. nastąpiła zmiana zmieniono proporcje randomizacji.
- W zakresie charakterystyki demograficznej populacji badania, warto zwrócić uwagę na to, że blisko połowa pacjentów pochodziła z Azji (ok. 49% w grupie DUR), a ok. 36% z regionu europejskiego, dlatego też wyniki mogą być mniej reprezentatywne dla populacji europejskiej. Jednak ogółem charakterystyka demograficzna i kliniczna badanych była porównywalna i dobrze zbalansowana między grupami DUR i PLC.
- Odnotowano też wysoki odsetek utraconych obserwacji w trakcie badania, w obu analizowanych grupach. Może to być jednak spowodowane agresywnym przebiegiem choroby jaką jest SCLC.
- Przedstawione wyniki w badaniu pochodzą z pierwszej planowanej analizy okresowej (ang. interim analysis), przy dojrzałości danych na poziomie ok. 50% dla OS i 58% dla PFS, dlatego też ostateczne wyniki mogą jeszcze ulec zmianie.

Dodatkowo jak wspomniano wcześniej, włączony przez wnioskodawcę przegląd Nabipur 2025 dot. podsumowania i oceny terapeutycznych zastosowań inhibitorów PD-L1 (takich jak atezolizumab, durwalumab, pembrolizumab i niwolumab) w leczeniu SCLC, nie spełnia kryterium przeglądu systematycznego, w związku z czym nie powinien zostać uwzględniony w niniejszej analizie.

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Ograniczenia syntezy według wnioskodawcy

- „Nie odnaleziono wyników badań obserwacyjnych (prospektywnych lub retrospektywnych IV fazy) z zakresu efektywności praktycznej (ang. real world data, RWD) dla durwalumabu stosowanego jako leczenie konsolidujące w populacji dorosłych pacjentów z ograniczoną postacią drobnokomórkowego raka płuca, u których nie doszło do progresji choroby po chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny. Brak badań RWD wynika z faktu, że produkt leczniczy Imfinzi został niedawno dopuszczony do obrotu we wnioskowanym wskazaniu tj. w marcu 2025 r. otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej, a w grudniu 2024 r. w Stanach Zjednoczonych.
- Ocenę efektywności klinicznej DUR vs PLC przeprowadzono w oparciu o dane pochodzące z trwającego badania ADRIATIC. Uwzględnione w niniejszym przeglądzie dane zostały przedstawione dla analizy okresowej (ang. interim analysis) z datą odcięcia określoną na dzień 15.01.2024 r. oraz medianą obserwacji dla OS wśród pacjentów ocenianych wynoszącą 37,2 miesiąca.
- W ramach analizy głównej przedstawiono wyniki dla ogólnej populacji badania ADRIATIC, zgodnej z kryteriami włączenia. Nie przedstawiono dodatkowych danych zaprezentowanych w ramach analiz post-hoc oraz nie wnioskowano w oparciu o wyniki analizy w podgrupach ze względu na poszczególne cechy populacji (np. rasa itp.).
- Autorzy analizy klinicznej podjęli decyzję o niewłączeniu do analizy publikacji dostępnych jedynie w formie doniesień konferencyjnych (postery, abstrakty, plakaty itp.) jak również publikacji typu list, komentarz. Brak uwzględnienia wskazanych rodzajów publikacji wynika z faktu, że wartość dowodowa danych pochodzących m.in. z abstraktów konferencyjnych, posterów itd. jest z definicji niska i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych; ponadto niemożliwa jest do przeprowadzenia pełna ocena wiarygodności tego typu doniesień (często ze względu na brak wystarczających danych). Istotnym jest jednak fakt, że na etapie systematycznego wyszukiwania odnaleziono abstrakty konferencyjne/ postery/ listy/ komentarze weryfikowano pod kątem identyfikacji nowych danych”.

Komentarz analityków Agencji

W ramach przedstawionej analizy klinicznej uwzględniono tylko jedno wiarygodne RCT ADRIATIC porównujące wnioskowaną technologię lekową (DUR) z placebo (PLC). Należy podkreślić, że wyniki tego badania zostały oparte na dostępnej, pierwszej analizie okresowej i pomimo dojrzałości danych >50% (dla PFS) mogą jeszcze ulec zmianie.

Nie odnaleziono danych rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE/RWD), które mogłyby potwierdzić również skuteczność praktyczną wnioskowanego leku.

Warto mieć na uwadze, że obecnie w zakresie terapii konsolidującej nie ma refundowanej, alternatywnej technologii lekowej. Aktualna praktyka kliniczna sugeruje, że pacjenci bez progresji poddawani są głównie aktywnej obserwacji (strategia W&W).

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono kluczowe wyniki analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa durwalumabu (DUR) w ramach terapii konsolidującej na podstawie **RCT ADRIATIC** stanowiącego **porównanie bezpośrednie ww. technologii z placebo (PLC)**. Przedstawione poniżej dane pochodzą z publikacji głównej badania Cheng 2024, gdzie zaprezentowano wyniki dla pierwszej analizy okresowej (ang. interim analysis), z datą odcięcia danych: 15.01.2024 r. Dane w zakresie jakości życia opracowano w oparciu o abstrakty konferencyjne [redacted].

Do badania początkowo zrekrutowano 939 pacjentów (z 19 krajów), a do analizy włączono 730 chorych (populacja ITT), gdzie do grupy monoterapii DUR przydzielono losowo 264 osób, do grupy kontrolnej PLC – 266 a do grupy DUR+TRE nie będącej ostatecznie przedmiotem analizy – 200 osób.

Badani otrzymywali DUR dożylnie (i.v.) 1500 mg co 4 tygodnie, podobnie PLC i.v. w postaci roztworu 0,9% (masa/objętość; w/v) soli fizjologicznej lub 5% (w/v) dekstrozy, w adekwatnym schemacie leczenia.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi badania były wskaźniki przeżycia, tj. przeżycie całkowite (OS) oraz wolne od progresji choroby (PFS). Wśród drugorzędowych punktów końcowych analizowano głównie obiektywny odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) i czas jej trwania (DOR), jakość życia pacjenta oraz profil bezpieczeństwa.

Ocenę skuteczności wnioskowanej technologii przeprowadzono głównie w populacji ITT, czyli wśród wszystkich pacjentów, którzy zostali zrandomizowani do grupy DUR (n=264) lub PLC (n=266). Jednak analiza ITT nie została zachowana w ocenie jakości życia, ORR i DOR.

Ocenę bezpieczeństwa wnioskowanej technologii przeprowadzono wśród wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku lub PLC, zgodnie z przypisaniem do grupy badawczej (ang. safety population).

Charakterystyka populacji w RCT ADRIATIC

Charakterystyka pacjentów na początku badania była zrównoważona między badanymi grupami. Mediana wieku wynosiła 62 lata a większość stanowili mężczyźni (> 67%). W obu grupach dominowali pacjenci pochodzenia kaukaskiego i azjatyckiego (jednak blisko 49% badanych w grupie DUR pochodziło z regionu azjatyckiego). Zdecydowaną większość badanych (>90%) stanowili obecni lub byli palacze. Więcej niż 87% pacjentów zostało zdiagnozowanych w stadium III choroby, co wskazuje na dominację bardziej zaawansowanej choroby w badaniu (mimo dobrej sprawności ECOG 0-1).

Wcześniejsza jednoczesna CRT obejmowała głównie cisplatynę z etopozydem (ok. 66%) a ponad 88% pacjentów otrzymało 4 cykle CTH. Stosowane schematy radioterapii (RT) obejmowały głównie RT raz dziennie (ok. 72%). Ogółem blisko 54% badanych otrzymało profilaktyczne napromienianie czaszki (PCI). Mając powyższe na uwadze, wyniki RCT ADRIATIC wydają się być najbardziej adekwatne dla pacjentów z ograniczoną postacią SCLC w stadium III, w dobrym stanie ogólnym i po zakończonej cCRT.

Spośród 263 pacjentów w grupie DUR i 265 pacjentów w grupie PLC, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku lub PLC, odpowiednio 88 (ok. 33%) i 70 (ok. 26%) pacjentów ukończyło pełne 24 mies. leczenia. W toku badania blisko 67% w grupie DUR i 74% w grupie PLC przerwało leczenie, głównie z powodu progresji lub AEs.

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności DUR vs PLC

Poniżej przedstawiono kluczowe wyniki analizy skuteczności klinicznej pochodzące z ww. **RCT ADRIATIC**.

Pierwszorzędowe punkty końcowe – wskaźniki przeżycia (OS i PFS)

Przeżycie całkowite (OS)¹

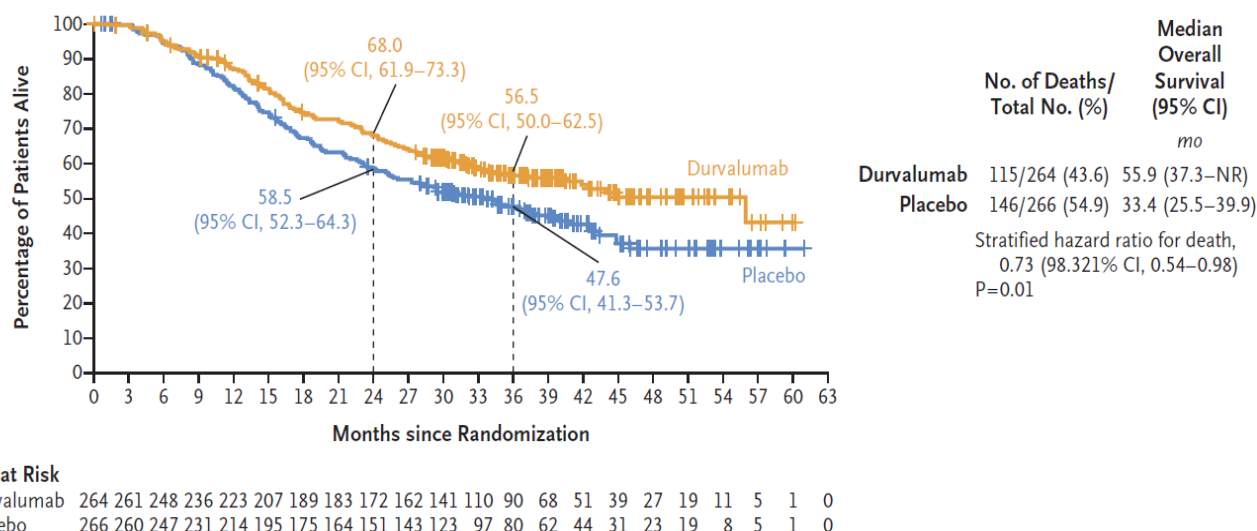
Terapia konsolidująca DUR istotnie statystycznie redukuje ryzyko wystąpienia zgonu o 27% względem pacjentów otrzymujących PLC (HR=0,73; 95%CI: 0,57; 0,93, p=0,01). Mediana OS dla grupy leczonej DUR wyniosła 55,9 mies. a dla grupy kontrolnej PLC – 33,4 mies. Wynik ten wskazuje na istotne wydłużenie mediany OS o ponad 22 mies. na korzyść DUR. Analizy w podgrupach cech klinicznych i demograficznych były spójne z wynikiem uzyskanym dla populacji ogólnej.

Na wykresie poniżej przedstawiającym krzywe Kaplana-Meiera dla OS, obserwowana jest wyraźna separacja krzywych przeżycia od blisko 8 mies. obserwacji, utrzymana w kolejnych miesiącach. Może to wskazywać na

¹ OS definiowane jako czas od randomizacji do wystąpienia zgonu bez względu na przyczynę.

większe prawdopodobieństwo, że jedna z terapii (w tym przypadku DUR) znacząco poprawia OS w porównaniu do drugiej. Ponadto, brak przecięcia ww. krzywych sugeruje, że efekt leczenia jest spójny w czasie.

Dodatkowo, odsetki pacjentów z 2-letnim OS oraz 3-letnim OS były istotnie większe w grupie DUR vs PLC i wynosiły odpowiednio 68% vs 58,5% oraz 56,5% vs 47,6%.



Rysunek 1. Analiza OS w populacji ITT – krzywa Kaplana-Meiera, w RCT ADRIATIC

Wykres pochodzi z publikacji Cheng 2024. Dane dla daty odcięcia: 15.01.2024 r. Znaczniki wskazują dane ocenzone, a linie przerywane oznaczają momenty analiz punktowych przeprowadzonych po 24. i 36. mies. CI, przedział ufności; ITT, populacja zgodna z intencją leczenia; NR, mediana nie została osiągnięta; OS, przeżycie całkowite

Przeżycie wolne od progresji (PFS) wg BICR²

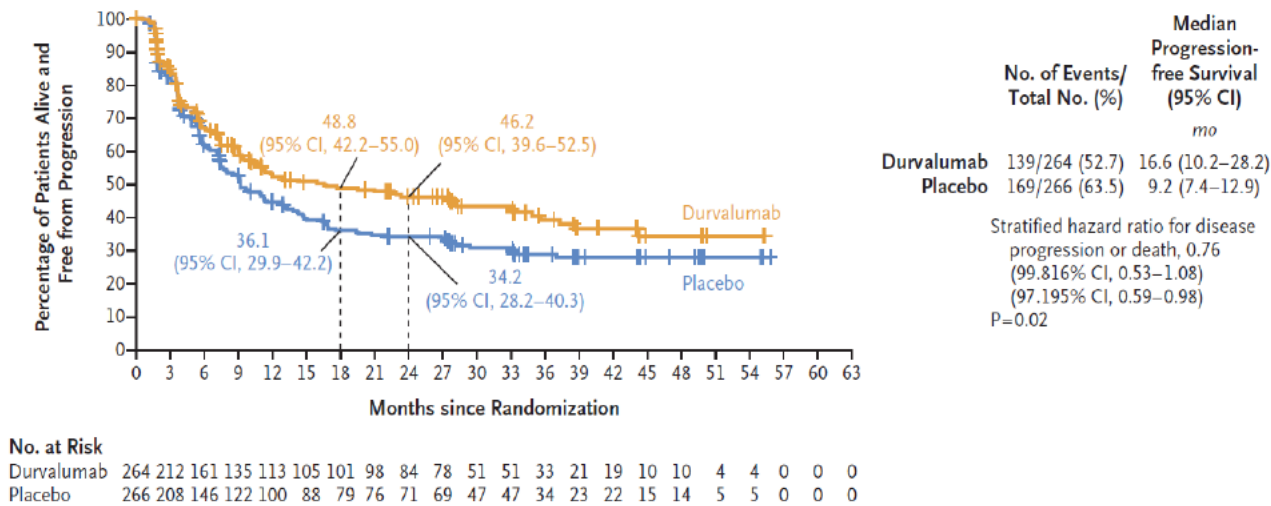
Terapia konsolidująca DUR istotnie statystycznie redukuje ryzyko progresji choroby lub zgonu o 24% vs PLC (HR=0,76; 95%CI: 0,61; 0,95; p=0,02). W ocenie BIRC mediana PFS wyniosła 16,6 mies. w grupie DUR vs 9,2 mies. w grupie PLC. Zatem po zastosowaniu terapii DUR zaobserwowano istotne wydłużenie mediany PFS o ponad 7 mies. względem PLC. Podobnie jak w przypadku OS, wyniki dla analizowanych podgrup klinicznych i demograficznych wskazywały na większą korzyść DUR vs PLC i były spójne z wynikiem dla populacji ogólnej.

Na wykresie poniżej przedstawiającym krzywe Kaplana-Meiera dla PFS, obserwowana jest wyraźna separacja krzywych przeżycia od blisko 6 mies. obserwacji, utrzymana w kolejnych miesiącach. Podobnie jak w przypadku OS może to mieć istotny wpływ na spójność efektu w czasie.

Ponadto, odsetki pacjentów z 1,5-letnim oraz 2-letnim PFS były istotnie większe w grupie leczonej DUR vs PLC, odpowiednio 48,8% vs 36,1% oraz 46,2% vs 34,2%.

Trzeba mieć jednak na uwadze, że w ciągu 24 mies. badania (ok. 2 lata) u blisko 2/3 pacjentów w grupie PLC doszło do progresji lub zgonu, pomimo osiągnięcia odpowiedzi na leczenie po zastosowanej wcześniej CRT. Sytuacja ta podkreśla agresywny charakter choroby jaką jest SCLC.

² PFS definiowano jako czas od randomizacji do wystąpienia obiektywnej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (w przypadku braku progresji). Zostało poddane ocenie przez niezależny centralny zespół oceniający bez znajomości przydziału do grup terapeutycznych (BICR) zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.



Rysunek 2. Analiza PFS wg BICR w populacji ITT – krzywa Kaplana-Meiera, w RCT ADRIATIC
Wykres pochodzi z publikacji Cheng 2024. Dane dla daty odcięcia: 15.01.2024 r. Znaczniki wskazują dane ocenzone, a linie przerywane oznaczają momenty analiz punktowych przeprowadzonych po 18. i 24. mies. BICR, niezależny centralny zespół oceniający; CI, przedział ufności; ITT, populacja zgodna z intencją leczenia; PFS, przeżycie wolne od progresji

Wybrane, kluczowe drugorzędowe punkty końcowe

Odpowiedź na leczenie (ORR)³ i czas jej trwania (DOR)⁴ wg BICR

Analizę ORR przeprowadzono w populacji pacjentów, u których na początku badania stwierdzono chorobę mierzalną (DUR, n=175 i PLC, n=169).

W grupie terapii konsolidującej DUR zaobserwowano ORR u 53 pacjentów (30,3%; 95%CI: 23,6; 37,7), natomiast w grupie przyjmującej PLC u 54 pacjentów (32%; 95%CI: 25; 39,6). Wartości te wydają się być zbliżone, wskazując na niewielką, nieistotną statystycznie różnicę na korzyść grupy kontrolnej (OR=0,93; 95%CI: 0,59; 1,46). Natomiast w zakresie całkowitej odpowiedzi na leczenie wykazano wyższy odsetek 2,9% w populacji leczonej DUR niż w populacji przyjmującej PLC – 2,4%. Należy też dodać, że w grupie DUR u większego odsetka pacjentów odnotowano stabilizację choroby trwającą ≥7 tyg. vs PLC, odpowiednio 53% vs 45%. Ponadto, u mniejszego odsetka badanych w grupie DUR względem PLC doszło do progresji choroby, odpowiednio 13,7% vs 19,5%. Wyniki te nie osiągnęły istotności statystycznej. Szczegółowe dane dot. odpowiedzi na leczenie zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 7. Zestawienie wyników w zakresie odpowiedzi na leczenie dla porównania DUR vs PLC, w RCT ADRIATIC

Punkt końcowy	RCT ADRIATIC			
	DUR, N=175	PLC, N=169	DUR vs PLC	
	n (%) ^a		OR (95%CI) ^b	p
objektywna odpowiedź na leczenie – ORR	53 (30)	54 (32)	0,93 (0,59; 1,46)	0,738
odpowiedź całkowita	5 (3)	4 (2)	1,21 (0,32; 4,60)	0,776
częściowa odpowiedź	48 (27)	50 (30)	0,90 (0,56; 1,44)	0,658
stabilizacja choroby ≥7 tyg.	94 (54)	76 (45)	1,42 (0,82; 2,17)	0,105
progresja choroby	24 (13)	33 (19)	0,66 (0,37; 1,16)	0,149

a) Odsetki podawane w zaokrągleniu.
b) Wartości wyliczone przez wnioskodawcę na podstawie dostępnych danych z publikacji źródłowej Cheng 2024.

Wśród badanych, którzy osiągnęli ORR, mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) wyniosła 33 mies. w grupie leczonej DUR i odpowiednio 27,7 mies. w grupie PLC. Mediana DOR była o ponad 5 mies. dłuższa w grupie przyjmującej terapię konsolidującą DUR.

Dodatkowo, odsetek pacjentów, którzy pozostawali w stanie ORR po roku był większy w grupie DUR (73,7%) vs PLC (60,3%), a efekt ten utrzymywał się w czasie i po 1,5 roku (18 mies.) w dalszym ciągu obserwowano większe odsetki pacjentów z trwającą ORR (71,5% vs 55,2%).

³ ORR definiowano jako odsetki pacjentów, u których na co najmniej 1 wizycie wystąpiła całkowita/częściowa odpowiedź na leczenie (CR/PR).
⁴ DOR definiowano jako czas od daty pierwszej udokumentowanej odpowiedzi (CR/PR) do daty pierwszej udokumentowanej progresji lub zgonu (w przypadku braku progresji choroby).

Jakość życia pacjenta

W analizowanym RCT ADRIATIC przedstawiono wyniki oceny jakości życia pacjentów z ograniczoną postacią SCLC/DRP na podstawie kwestionariuszy: ogólnego EORTC QLQ-C30⁵ i specjalnego modułu dot. raka płuca EORTC QLQ-LC13⁶. Analizowano średnią zmianę jakości życia względem wartości wyjściowych, odsetek pacjentów z istotną klinicznie poprawą (MID ≥ 10 pkt) oraz czas do pogorszenia jakości życia.

Średnia zmiana jakości życia

W przypadku leczonych DUR i PLC, średnie wyjściowe wyniki wg EORTC QLQ-C30 dla GHS/QoL wynosiły ≥ 70 pkt, natomiast dla skali funkcjonalnej > 80 pkt, zatem pacjenci wykazywali się dobrym zdrowiem funkcjonalnym.

Wyniki RCT ADRIATIC wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami DUR i PLC w zakresie większości analizowanych zmiennych dot. jakości życia wg EORTC QLQ-C30 i QLQ-LC13.

Wydaje się, że **terapia konsolidująca DUR we wnioskowanej populacji pacjentów pozwala na utrzymanie wyjściowego statusu jakości życia**. Wyjątkiem jest odnotowana poprawa utraty apetytu, choć nieistotna klinicznie (-6,1 pkt dla DUR i -8,8 pkt dla PLC).

Pacjenci z istotną klinicznie poprawą⁷

Analizę przeprowadzono u pacjentów z wyjściową liczbą punktów wynoszącą ≤ 90 pkt. dla GHS/QoL i skali funkcjonalnych oraz ≥ 10 pkt. w przypadku podskali oceniających objawy choroby.

Terapia DUR związana była jedynie z istotnie wyższym odsetkiem pacjentów (ponad 67%), u których odnotowano poprawę w zakresie obserwowanego bólu w klatce piersiowej względem PLC (ok. 48%). Szansa wystąpienia ww. poprawy była ponad 2-krotnie wyższa niż w grupie PLC (OR=2,28; 95%CI: 1,08; 4,95).

Czas do pogorszenia jakości życia⁸

Analizę przeprowadzono u pacjentów z wyjściową liczbą punktów wynoszącą ≤ 90 pkt dla GHS/QoL i skali funkcjonalnych oraz ≥ 10 pkt w przypadku podskali oceniających objawy choroby.

Terapia konsolidująca DUR związana była

Dla pozostałych parametrów wyniki nie były istotne statystycznie.

Szczegółowe wyniki dot. pozostałych punktów końcowych w zakresie skuteczności klinicznej znajdują się w AKL wnioskodawcy rozdz. 3.3.

⁵ Kwestionariusz *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire–Core 30*: przeznaczony do badania jakości życia (QoL) osób chorujących na nowotwory; składa się z 30 pytań służących do oceny QoL w zakresie skali oceny ogólnego stanu zdrowia (GHS/QoL), 5 skal funkcjonalnych (fizyczna, pełnienia ról, emocjonalna, kognitywna/poznawcza, społeczna) i skali objawów (zmęczenie, ból, nudności i wymioty, duszności, zaburzenia snu, zaparcia, biegunki) oraz poziom zadowolenia z sytuacji finansowej. W skali funkcjonalnej – wyższe wyniki = lepsze fizyczne funkcjonowanie pacjenta, a w przypadku skali oceniających objawy choroby – wyższe wyniki = nasilenie objawów choroby. Zakres punktowy: 0-100 pkt. GHS/QoL i funkcjonowanie fizyczne: 0 pkt = złe, 100 pkt = bardzo dobre. Objawy choroby: 0 pkt = brak, 100 pkt = pogorszenie.

⁶ Kwestionariusz *EORTC quality of life questionnaire, lung cancer module*: moduł uzupełniający skali EORTC mierzący objawy związane z rakiem płuc i skutki uboczne konwencjonalnej CTH i RT. QLQ-LC13 zawiera pytania oceniające takie objawy jak np. kaszel, krwiotłucie, duszność, ból (objawy), ból w jamie ustnej, dysfagię, neuropatię obwodową, łysienie (objawy związane z leczeniem). W przypadku skali/pozycji objawów wyższe wyniki wskazują na bardziej nasilone objawy.

⁷ Odsetek pacjentów, u których podczas ≥ 2 kolejnych wizyt (ocen) przeprowadzonych w odstępie ≥ 14 dni odnotowano klinicznie istotną poprawę względem wartości początkowej.

⁸ Definiowany jako czas od momentu randomizacji do wystąpienia pierwszego klinicznie istotnego pogorszenia jakości życia.

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa DUR vs PLC

Zgodnie z wynikami RCT ADRIATIC, terapia konsolidująca durwalumabem (DUR) po wcześniej stosowanej CRT w ograniczonej postaci SCLC charakteryzuje się **akceptowalnym profilem bezpieczeństwa**. Mając na uwadze agresywny charakter SCLC, częstość zgonów spowodowanych zdarzeniami niepożądanymi ogółem (AEs) nie przekraczała 3% w obu grupach, natomiast dwa z nich zostały uznane przez badacza za potencjalnie związane z DUR (<1%). Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

AEs ogółem, jak i związane z leczeniem (w tym ciężkie AEs) były istotnie statystycznie częstsze w grupie DUR. Dodatkowo, terapia konsolidująca DUR charakteryzowała się istotnie statystycznie wyższą częstością AEs o podłożu immunologicznym⁹ (32% vs 10%; OR=4,16; 95%CI: 2,59; 6,69; p<0,001) niż PLC. Podobnie ryzyko przerwania leczenia z powodu AEs związanych z leczeniem było ponad 2-krotnie wyższe w grupie DUR niż w grupie PLC. Jednak trzeba mieć na uwadze, że w przypadku wszystkich pacjentów, którzy przegrali leczenie w badaniu, chorzy stosujący DUR istotnie statystycznie rzadziej przerywali leczenie z powodu progresji choroby vs PLC (OR=0,61; 95%CI: 0,44; 0,87; p=0,005). Szczegółowe informacje znajdują się w tabeli poniżej.

Wśród najczęściej zgłaszanych AEs związanych z leczeniem, z istotnie statystycznie wyższą częstością w grupie DUR, odnotowano: niedoczynność tarczycy (15% vs 3%; OR=4,97; 95%CI: 2,36; 10,50; p<0,001); nadczynność tarczycy (9% vs 2%; OR=6,28; 95%CI: 2,14; 18,42; p<0,001) i chorobę płuc o podłożu immunologicznym (3% vs 0%; OR=17,63; 95%CI: 1,02; 304,70; p=0,048). Oprócz ww. zgłaszano również AEs dla DUR vs PLC takie jak: świąd czy zapalenie płuc o podłożu nieinfekcyjnym (9% vs 5%), brak apetytu (8% vs 5%), zmęczenie (8% vs 6%), wysypkę (8% vs 4%), zwiększoną aktywność aminotransferazy alaninowej (5% vs 4%), astenię (5% vs 3%), biegunkę (5% vs 2%), popromienne zapalenie płuc (3% vs 4%), zwiększoną aktywność lipazy (3% vs 2%) oraz zwiększoną aktywność amylazy (2% vs 0,4%).

Ponadto, AEs związane z niedoczynnością tarczycy (14% vs 3%) oraz zapaleniem płuc (12% vs 3%) to najczęściej obserwowane AEs o podłożu immunologicznym, których występowanie było istotnie statystycznie wyższe w grupie DUR vs PLC (ponad 4-krotnie).

Szczegółowe informacje znajdują się w AKL wnioskodawcy, rozdz. 3.4.

Tabela 8. Zestawienie zdarzeń niepożądanych dla porównania DUR vs PLC, w RCT ADRIATIC

Zdarzenia niepożądane (AEs)		RCT ADRIATIC ^a		
		DUR, N=262 ^b	PLC, n=265	DUR vs PLC
		n (%)	n (%)	OR (95%CI), p ^c
AEs	jakiegokolwiek ogółem	247 (94)	234 (88)	2,18 (1,15; 4,14); p=0,017
	o podłożu immunologicznym	84 (32)	27 (10)	4,16 (2,59; 6,69); p<0,001
	związane z leczeniem	176 (67)	129 (49)	2,16 (1,52; 3,07); p<0,001
	prowadzące do przerwania leczenia	43 (16)	28 (11)	1,66 (1,00; 2,77); p= 0,051
	związane z leczeniem i prowadzące do przerwania leczenia	30 (12)	15 (6)	2,16 (1,13; 4,11); p= 0,020
	prowadzące do zgonu	7 (3) ^d	5 (2) ^d	1,43 (0,45; 4,56); p=0,548
	związane z leczeniem i prowadzące do zgonu	2 (<1) ^e	0 (0)	5,06 (0,24; 105,22); p=0,295
AEs 3. lub 4. stopnia	ogółem	64 (24)	64 (24)	1,02 (0,68; 1,51); p=0,941
	o podłożu immunologicznym	14 (5)	5 (2)	3,68 (1,20; 11,34); p=0,023
	związane z leczeniem	23 ^e (9)	16 ^e (6)	1,50 (0,77; 2,90); p=0,232
ciężkie AEs	ogółem	78 (30)	64 (24)	1,33 (0,90; 1,96); p=0,147
	związane z leczeniem	32 (12)	17 (6)	2,03 (1,10; 3,75); p=0,024

a) Data odcięcia danych: 15.01.2024 r.

b) 1 pacjent przydzielony losowo do grupy DUR otrzymał tremelimumab (TRE) oprócz DUR i zostanie włączony do innej analizy DUR+TRE.

c) Obliczone przez wnioskodawcę na podstawie dostępnych danych.

d) Powodem zgonów w grupie DUR były: zapalenie płuc i bakteryjne zapalenie płuc (po 2 pacjentów), a także encefalopatia, niewydolność serca i nieinfekcyjne zapalenie płuc (po 1 pacjencie). W grupie PLC były to: zapalenie płuc (u 2 pacjentów) oraz COVID-19, sepsa i rak płaskonabłonkowy krtani (po 1 pacjencie).

e) Odnotowane zgony spowodowane encefalopatią i zapaleniem płuc o podłożu nieinfekcyjnym (ang. pneumonitis) zostały uznane przez badacza za potencjalnie związane z DUR.

⁹ AEs o podłożu immunologicznym zdefiniowane jako zdarzenia o szczególnym znaczeniu (z wyłączeniem reakcji związanych z infuzją, reakcji nadwrażliwości/anafilaktycznych), które są zgodne z mechanizmem zależnym od odpowiedzi immunologicznej i wymagają leczenia systemowymi kortykosteroidami, innymi lekami immunosupresyjnymi lub terapią hormonalną.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę była ocena opłacalności terapii produktem leczniczym Imfinzi (durwalumab) stosowanym w monoterapii w leczeniu konsolidującym dorosłych pacjentów z ograniczoną postacią drobnokomórkowego raka płuca, u których nie doszło do progresji choroby po chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny.

Wnioskodawca przedstawił analizę użyteczności kosztów. W modelu porównano stosowanie durwalumabu w leczeniu konsolidującym z brakiem leczenia konsolidującego (aktywną obserwacją). Należy zwrócić uwagę, że w obydwu ramionach modelu stosowana jest chemioimmunoterapia po nawrocie choroby. Perspektywa NFZ (tożsama ze wspólną), dożywotni horyzont czasowy (38-letni). Model Markowa wnioskodawcy uwzględnia 3 stany zdrowia – przed progresją, po progresji oraz stan zgon.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna na podstawie badania ADRIATIC. Uwzględniono koszty leków i ich podania, kwalifikacji i monitorowania, leczenia nawrotu choroby, zdarzeń niepożądanych oraz koszty opieki paliatywnej. Użyteczności stanów zdrowia w analizie podstawowej na podstawie badania ADRIATIC.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 9. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Durwalumab	Aktywna obserwacja
Efekt [QALY]	5,24	4,01
Efekt inkrementalny [QALY]	-	1,24
Bez RSS		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
ICUR [zł/QALY]	-	308 736
Z RSS		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
ICUR [zł/QALY]		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie durwalumabu jako leczenia konsolidującego w miejsce aktywnej obserwacji jest droższe i wiąże się z większymi efektami zdrowotnymi. Oszacowany ICUR wyniósł 309 tys. zł bez uwzględniania RSS i . Aktualna wysokość progu użyteczności kosztowej to 217 641 zł/QALY.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Progowa cena zbytu netto leku Imfinzi, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowany w analizie podstawowej, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi

Wnioskodawca przedstawił RCT dowodzące wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanym komparatorem (brakiem leczenia konsolidującego, a następnie chemioimmunoterapią po nawrocie choroby), zatem **nie zachodzą** okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. Analiza wrażliwości prawidłowa, wyniki stabilne.

W analizie deterministycznej przetestowano m.in. długość horyzontu czasowego, alternatywne wartości użyteczności czy parametrów dotyczących skuteczności.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 10. 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?	TAK	
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 dożywności (38-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

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

Technika analityczna, wybór komparatorów, założenia i struktura modelu prawidłowe.

Wnioskodawca wskazuje, że głównym ograniczeniem analizy jest niedojrzałość wyników badania ADRIATIC. Dodatkowo wnioskodawca zwraca uwagę, że nie modelowano czasowego przerywania leczenia dopuszczonego przez program lekowy.

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

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 nie odnalazł badań umożliwiających przeprowadzenie walidacji zewnętrznej ani innych analiz ekonomicznych (wnioskodawca wskazuje jedynie na opublikowaną analizę kanadyjską, która wydaje się być oparta na tym samym, globalnym modelu ekonomicznym).

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

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

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej. Wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame z wynikami z perspektywy płatnika publicznego, dlatego przedstawione w analizie wyniki są odpowiednie dla obu perspektyw.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 3-letni horyzont czasowy obejmujący okres od stycznia 2026 roku do końca grudnia 2028 r.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Dorośli pacjenci z ograniczoną postacią drobnokomórkowego raka płuca, u których nie doszło do progresji choroby po chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny, zgodnie z kryteriami kwalifikacji do leczenia w proponowanym programie lekowym.

Populację docelową oszacowano na podstawie danych KRN, danych literaturowych oraz opinii ekspertów klinicznych. W celu określenia minimalnej i maksymalnej wielkości populacji docelowej wykorzystano minimalne i maksymalne wartości liczebności populacji wskazane przez ekspertów klinicznych.

Udziały w rynku

W scenariuszu nowym założono, że wszyscy pacjenci (100%) kwalifikujący się do proponowanego programu lekowego zaczną korzystać z nowej terapii. W ramach analizy wrażliwości przedstawiono natomiast warianty z uwzględnieniem stopniowego rozpoczynania leczenia przez chorych.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono koszty: leków, podania leków, leczenia zdarzeń niepożądanych, kwalifikacji do programu lekowego, monitorowania, leczenia po progresji oraz opieki paliatywnej.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 11. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)	III rok (zakres min/max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku			
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana*	1 937		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym			

* w ramach programów lekowych B.5 „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10: C22.0) lub raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)” oraz B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10 C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C45)”, we wskazaniu odmiennym niż wnioskowane

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 12. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy) [zł]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)			Perspektywa NFZ (z RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący						
Koszty wnioskowanego leku						
Koszty sumaryczne						
Scenariusz nowy						
Koszty wnioskowanego leku						
Koszty pozostałe						
Koszty sumaryczne						
Koszty inkrementalne						
Koszty wnioskowanego leku						
Koszty pozostałe						
Koszty sumaryczne	68 623 055	106 861 199	106 371 072			

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie wrażliwości testowano wpływ zmiany kluczowych parametrów na wyniki analizy. Przeprowadzono 10 scenariuszy, w tym minimalny i maksymalny wariant oszacowania populacji docelowej. W celu określenia minimalnej i maksymalnej wielkości populacji docelowej wykorzystano skrajne oszacowania ekspertów klinicznych. Zgodnie z wynikami, uwzględnienie minimalnego i maksymalnego wariantu populacji docelowej wpływa na spadek/wzrost kosztów inkrementalnych o 12-13% w każdym roku refundacji, zarówno w wariantcie z i bez RSS.

Zgodnie z wynikami analizy wrażliwości największy wpływ na spadek wyników inkrementalnych ma scenariusz uwzględniający stopniowe włączanie chorych do leczenia durwalumabem (70%, 80% i 90%, kolejno w 1, 2 i 3 roku), uzyskane wówczas wydatki płatnika publicznego są niższe kolejno o 30% w I roku, 24% w II i 13% w III roku w porównaniu z wariantem podstawowym analizy.

Największy wpływ na wzrost wyników inkrementalnych ma scenariusz uwzględniający czas trwania leczenia na podstawie PFS, uzyskane wydatki płatnika publicznego są wyższe kolejno o 15% w I roku, 22% w II roku i 67% w III roku w porównaniu z wariantem podstawowym analizy.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 13. 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	Populacje oszacowano na podstawie opinii ekspertów. Oszacowania eksperta od którego Agencja otrzymała opinie potwierdzają założenia przyjęte w analizie wnioskodawcy.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wybór 3-letniego horyzontu czasowego analizy wpływu na budżet uzasadniono maksymalnie 24-miesięcznym okresem leczenia konsolidującego durwalumabem (jeśli wcześniej leczenia nie przerwano z uwagi na wystąpienie progresji lub toksyczności). Wnioskodawca zaznaczył jednak, że zgodnie z ustawą o refundacji, zaproponowane warunki refundacyjne mogą dotyczyć wyłącznie dwóch lat.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Założenia wnioskodawcy dotyczące liczby wykorzystanych opakowań są niespójne (wyższe) z wskazywanym we wniosku poziomem rocznej wielkości dostaw, w przypadku objęcia refundacją.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy skrajnych.

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

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

W celu uproszczenia obliczeń założono, że wszyscy pacjenci diagnozowani w danym roku z ograniczoną postacią DRP, którzy spełniać będą kryteria kwalifikacji do proponowanego PL, będą je spełniać już w roku diagnozy nowotworu. Założenie takie może prowadzić do zawyżenia liczebności populacji docelowej poprzez zbyt szybkie przypisanie części pacjentów do spełnienia kryteriów kwalifikacji PL. Równoważy ono jednak nieuwzględnienie w obliczeniach pacjentów zdiagnozowanych w latach poprzednich, którzy mogliby spełniać kryteria kwalifikacji obecnie. Biorąc pod uwagę niewielkie różnice pomiędzy liczbą nowo zdiagnozowanych chorych w ostatnich latach i w przeprowadzonych prognozach założenie to nie będzie miało wpływu na wyniki analizy.

Założenia wnioskodawcy dotyczące analizy wpływu na budżet wydają się być poprawne i spójne z opinią eksperta klinicznego. Przyjęto, że w przypadku refundacji wszyscy pacjenci (100%) kwalifikujący się do proponowanego programu lekowego zaczną korzystać z nowej terapii w I roku. Takie założenie wpływa na wysokość kosztów inkrementalnych. W rzeczywistości wchodzenie pacjentów do programu może być bardziej stopniowe, rozłożone w czasie, a uzyskanie 100% udziału w rynku nastąpi w kolejnym roku refundacji, niemniej w ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przeprowadził taki wariant analizy.

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

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

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

W procesie przygotowywania raportu nie otrzymano żadnych uwag do projektu programu lekowego.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Imfinzi (durwalumab) we wskazaniu leczenie konsolidujące chorych z ograniczoną postacią drobnokomórkowego raka płuca, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Szkocja – <https://scottishmedicines.org.uk/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Dania – <https://medicinraadet.dk/>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>
- Królestwo Niderlandów – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 26.09.2025 r. przy zastosowaniu słów kluczowych *durvalumab* lub *Imfinzi*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedynie kanadyjską rekomendację refundacyjną (CDA-AMC 2025) dla przedmiotowego wskazania oraz decyzję wczesnego dostępu do leczenia i jego przedłużenia w ramach francuskiego systemu ochrony zdrowia (HAS 2024). W pozytywnej rekomendacji CDA-AMC 2025 wskazuje się na zasadność refundacji durwalumabu, natomiast warunkiem koniecznym jest obniżenie ceny leku celem uzyskania efektywności kosztowej.

Należy podkreślić, że w większości rozpatrywanych agencji zagranicznych proces oceny zasadności refundacji durwalumabu w przedmiotowym wskazaniu wciąż trwa (m.in. NICE, SMC, Medicinradets).

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 14. Rekomendacje refundacyjne dla Imfinzi (durwalumab)

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
CDA-AMC 2025 (Kanada)	leczenia pacjentów z ograniczonym drobnokomórkowym rakiem płuca (SCLC), u których choroba nie postępuje po chemioradioterapii (CRT) opartej na platynie	<u>Rekomendacja pozytywna z warunkami</u> Kanadyjskiej agencja CDA-AMC wydała pozytywną rekomendację refundacyjną dla durwalumabu we wskazaniu monoterapia dorosłych pacjentów z ograniczoną postacią SCLC, u których choroba nie postępuje po leczeniu skojarzonym platyną i radioterapią (chemioradioterapią, CRT), pod warunkiem obniżenia ceny leku celem uzyskania efektywności kosztowej. <i>Uzasadnienie</i> W badaniu fazy III ADRIATIC (n=730) z grupą kontrolną PLC, wykazano, że terapia konsolidująca durwalumabem po CRT: • klinicznie istotnie poprawia OS vs PLC: mediana OS 55,9 mies. vs 33,4 mies. (HR=0,73; p=0,0104). • istotnie poprawia PFS: mediana PFS 16,6 mies. vs 9,2 mies. (HR=0,76; p=0,0161). Zdarzenia niepożądane związane z układem odpornościowym występowały częściej w grupie durwalumabu. Natomiast eksperci kliniczni uznali, że profil bezpieczeństwa jest zgodny z toksycznością znaną dla inhibitorów punktów kontrolnych i może być kontrolowany przy odpowiednim monitorowaniu. Pacjenci wskazali potrzebę terapii o mniejszych efektach ubocznych, które: wydłużają przeżycie, opóźniają progresję choroby, poprawiają jakość życia. Terapia ta mogłaby spełniać te potrzeby, gdyż może poprawiać objawy bólu w klatce piersiowej, nie wykazuje pogorszenia jakości życia w zakresie ogólnego stanu zdrowia czy funkcjonowania. Jednak dane dot. jakości życia są niepewne z powodu dużej liczby rezygnacji z badania. Wskaźnik ICER dla durwalumabu wynosi 79547 USD za 1 rok życia skorygowany o jakość (QALY) w porównaniu z aktywną obserwacją (W&W). Na tym poziomie ICER, durwalumab nie jest uznawany za efektywny kosztowo, aby osiągnąć próg 50 000 USD/QALY cena musi zostać obniżona o 34%. Obecnie brak alternatywnych terapii po progresji choroby podczas leczenia durwalumabem. <i>Data wydania rekomendacji: 27 sierpnia 2025 r.</i>

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
Decyzja HAS 2024* (Francja)	leczenie dorosłych pacjentów z SCLC w stadium ograniczonym, u których choroba nie postępuje po leczeniu CRT	<u>Pozytywna decyzja o dopuszczeniu do wczesnego dostępu</u> Decyzja ta nie stanowi rekomendacji refundacyjnej, ale zezwala na tymczasowe stosowanie leku przed uzyskaniem pełnej rejestracji we wskazaniu: monoterapia dorosłych pacjentów z SCLC w stadium ograniczonym, u których choroba nie postępuje po leczeniu skojarzonym platyną i radioterapią (CRT). Zezwolenie obowiązuje przez 12 mies. i może zostać przedłużone. Dozwolone wyłącznie do użytku szpitalnego i przez specjalistów onkologicznych. Wymaga przestrzegania protokołu terapeutycznego i gromadzenia danych. <u>Zgodnie z aktualizacją informacji HAS z 15 lipca 2025 r., lek ten posiada pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w tym wskazaniu i nadal podlega ww. procedurze wczesnego dostępu.</u> <i>Data wydania pierwszej decyzji: 20 listopada 2024 r.</i>

* Korzystano z tłumaczenia maszynowego na język angielski.
CDA-AMC, Canada’s Drug Agency; HAS, Haute Autorité de Santé

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 15. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	TAK	TAK	• miejscowo zaawansowany, nieoperacyjny NDRP; • 1. linia leczenia DRP		
Belgia	TAK	TAK	• miejscowo zaawansowany, nieoperacyjny NDRP; • 1. linia leczenia DRP		
Bułgaria	TAK	TAK	• miejscowo zaawansowany, nieoperacyjny NDRP; • 1. linia leczenia DRP		
Chorwacja	TAK	TAK	• miejscowo zaawansowany, nieoperacyjny NDRP; • 1. linia leczenia DRP		
Cypr	TAK	TAK	• miejscowo zaawansowany, nieoperacyjny NDRP; • 1. linia leczenia DRP		
Czechy	TAK	TAK	• miejscowo zaawansowany, nieoperacyjny NDRP; • 1. linia leczenia DRP		
Dania	TAK	TAK	• miejscowo zaawansowany, nieoperacyjny NDRP		
Estonia	TAK	TAK	• miejscowo zaawansowany, nieoperacyjny NDRP		
Finlandia	TAK	TAK	• miejscowo zaawansowany, nieoperacyjny NDRP		
Francja	TAK	TAK	• miejscowo zaawansowany, nieoperacyjny NDRP; • 1. linia leczenia DRP		
Grecja	TAK	TAK	• miejscowo zaawansowany, nieoperacyjny NDRP; • 1. linia leczenia DRP		
Hiszpania	TAK	TAK	• miejscowo zaawansowany, nieoperacyjny NDRP; • 1. linia leczenia DRP		
Holandia	TAK	TAK	• miejscowo zaawansowany, nieoperacyjny NDRP		
Irlandia	TAK	TAK	• miejscowo zaawansowany, nieoperacyjny NDRP		
Islandia	TAK	TAK	• miejscowo zaawansowany, nieoperacyjny NDRP		
Liechtenstein	TAK	TAK	• miejscowo zaawansowany, nieoperacyjny NDRP; • 1. linia leczenia DRP		
Litwa	TAK	TAK	• miejscowo zaawansowany, nieoperacyjny NDRP		
Luksemburg	TAK	TAK	• miejscowo zaawansowany, nieoperacyjny NDRP; • 1. linia leczenia DRP		
Łotwa	TAK	TAK	• miejscowo zaawansowany, nieoperacyjny NDRP		
Malta	NIE	-	-		
Niemcy	TAK	TAK	• miejscowo zaawansowany, nieoperacyjny NDRP;		

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
			1. linia leczenia DRP		
Norwegia	TAK	TAK	miejscowo zaawansowany, nieoperacyjny NDRP		
Portugalia	TAK	TAK	miejscowo zaawansowany, nieoperacyjny NDRP		
Rumunia	TAK	TAK	- miejscowo zaawansowany, nieoperacyjny NDRP; 1. linia leczenia DRP		
Słowacja	TAK	TAK	miejscowo zaawansowany, nieoperacyjny NDRP		
Słowenia	TAK	TAK	- miejscowo zaawansowany, nieoperacyjny NDRP; 1. linia leczenia DRP		
Szwajcaria	TAK	TAK	- miejscowo zaawansowany, nieoperacyjny NDRP; 1. linia leczenia DRP		
Szwecja	TAK	TAK	- miejscowo zaawansowany, nieoperacyjny NDRP; 1. linia leczenia DRP		
Węgry	TAK	TAK	- miejscowo zaawansowany, nieoperacyjny NDRP; 1. linia leczenia DRP		
Włochy	TAK	TAK	- miejscowo zaawansowany, nieoperacyjny NDRP; 1. linia leczenia DRP		

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Imfinzi (durvalumab) jest finansowany w 29 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych, wyjątkiem – Malta). Najczęściej refundowany jest w miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym raku płuca (NDRP/NSCLC) oraz w 1. linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca (DRP/SCLC).

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

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy	
Analiza Kliniczna (AKL)	Imfinzi (durwalumab) w leczeniu konsolidującym dorosłych pacjentów z ograniczoną postacią drobnokomórkowego raka płuca (DRP). Analiza efektywności klinicznej. Instytut Arcana. Kraków, maj 2025 r.
Analiza ekonomiczna (AE)	Imfinzi (durwalumab) w leczeniu konsolidującym osób dorosłych z ograniczoną postacią drobnokomórkowego raka płuca (DRP). Analiza ekonomiczna. Instytut Arcana. Kraków, maj 2025 r. [aktualizacja po piśmie ws. wymagań minimalnych: 18.08.2025 r.]
Analiza problemu decyzyjnego (APD)	Imfinzi (durwalumab) w leczeniu konsolidującym dorosłych pacjentów z ograniczoną postacią drobnokomórkowego raka płuca (DRP). Analiza problemu decyzyjnego. Instytut Arcana. Kraków, maj 2025 r.
Analiza wpływu na budżet (AWB/BIA)	Imfinzi (durwalumab) w leczeniu konsolidującym osób dorosłych z ograniczoną postacią drobnokomórkowego raka płuca (DRP). Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Instytut Arcana. Kraków, maj 2025 r.
Odpowiedź na wym. min. 2025	Instytut Arcana a CERTARA Company, 2025. Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Imfinzi (durwalumab) w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10 C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C45)” w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie DAS.423.1.4.2025
Badania pierwotne i wtórne	
RCT ADRIATIC	EMA 2025: Assessment report International non-proprietary name: Durvalumab; Procedure No. EMEA/H/C/004771/II/0069: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/imfinzi-h-c-004771-ii-0069-epar-assessment-report-variation_en.pdf (dostęp 25.08.2025)
	Cheng 2024: Cheng Y, Spigel DR, Cho BC, Laktionov KK, et al. ADRIATIC Investigators. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2024 Oct 10;391(14):1313-1327.
	Senan 2020: Senan S, Okamoto I, et al. Design and Rationale for a Phase III, Randomized, Placebo-controlled Trial of Durvalumab With or Without Tremelimumab After Concurrent Chemoradiotherapy for Patients With Limited-stage Small-cell Lung Cancer: The ADRIATIC Study. Clin Lung Cancer. 2020 Mar;21(2):e84-e88.
	NCT03703297: Study of Durvalumab + Tremelimumab, Durvalumab, and Placebo in Limited Stage Small-Cell Lung Cancer in Patients Who Have Not Progressed Following Concurrent Chemoradiation Therapy (ADRIATIC) https://clinicaltrials.gov/study/NCT03703297?term=NCT03703297&rank=1 (dostęp 25.08.2025)
	Novello, S., Cheng, Y., Spigel, D., Fang, J., i wsp. Patient-Reported Outcomes (PROs) With Consolidation Durvalumab Versus Placebo Following cCRT in Limited-Stage SCLC: ADRIATIC. Journal of Thoracic Oncology. 2024. 19(10 Supplement)(S124-S125.
Nabipur 2025	Nabipur, L., Mouawad, M. and Venketaraman, V. Therapeutic Applications of Programmed Death Ligand 1 Inhibitors in Small Cell Lung Cancer. Biomedicines. 2025. 13(2):07.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
ASCO 2024	Gregory P. Kalemkerian et al. Systemic Therapy for Small Cell Lung Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. JCO 43, 101-105(2025). DOI:10.1200/JCO-24-02245 https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO-24-02245 (dostęp na dzień 26.08.2025)
CDA-AMC 2025	Canada's Drug Agency (CDA-AMC). Reimbursement Recommendation. Durvalumab (Imfinzi). Canadian Journal of Health Technologies. August 2025 Volume 5 Issue 8.
HAS 2024	HAS - IMFINZI (durvalumab) - Small cell lung cancer (SCLC). Early Access Decision 20 November 2024. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3562956/fr/imfinzi-durvalumab-cancer-bronchique-a-petites-cellules-cbpc (dostęp 22.08.2025)
NCCN 2025	National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Small Cell Lung Cancer Version 1.2026 – July 25, 2025 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sclc.pdf (data dostępu 25.08.2025)

NCI 2025	NCI 2025 Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®)—Health Professional Version, https://www.cancer.gov/types/lung/hp/small-cell-lung-treatment-pdq#_83 (dostęp na dzień 25.08.2025)
PTOK 2025	Krzakowski M., Jassem J. i wsp. Nowotwory klatki piersiowej. Wytyczne Postępowania Diagnostyczno-Terapeutycznego, Onkol Prakt Klin Edu 2025, DOI: 10.5603/owpk_edu.107249, opublikowano: 1 sierpnia 2025, https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu/article/view/107249

Pozostałe publikacje

ChPL Imfinzi	Charakterystyka Produktu Leczniczego Imfinzi (11.07.2025)
--------------	---

11. Załączniki

Załącznik 1. Stanowisko eksperckie – prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej