



## Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Imfinzi (durwalumab) we wskazaniu:**

**w skojarzeniu z etopozydem i karboplatyną  
lub cisplatyną w pierwszej linii leczenia  
osób dorosłych z rozległym  
drobnokomórkowym rakiem płuca  
(rozległym DRP)**

Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego

Data ukończenia: 26.08.2021

---

## SPIS TREŚCI

<b>SPIS TREŚCI</b> .....	<b>2</b>
<b>1 WYKAZ WYBRANYCH SKRÓTÓW</b> .....	<b>3</b>
<b>2 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE</b> .....	<b>4</b>
2.1 PRZEDMIOT ANALIZY .....	4
2.2 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ.....	4
2.3 OCENA WIELKOŚCI POPULACJI DOCELOWEJ .....	4
2.4 OCENA SIŁY INTERWENCJI .....	4
2.5 OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH.....	5
2.6 OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA.....	5
2.7 PODSUMOWANIE .....	5
<b>1 PRZEDMIOT ANALIZY</b> .....	<b>6</b>
1.1 Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego.....	6
1.2 Dodatkowe informacje.....	7
<b>2 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ</b> .....	<b>8</b>
2.1 Opis stanu klinicznego .....	8
2.2 Obciążenie chorobą na podstawie GBD .....	9
2.3 Technologie alternatywne .....	10
<b>5.3.1.</b> Technologie alternatywne wg EMA.....	11
5.3.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej .....	11
5.3.3. Miejsce ocenianej technologii klinicznej w procesie leczenia.....	11
5.3.4. Opcje terapeutyczne finansowane w Polsce .....	12
<b>6. OCENA POPULACJI DOCELOWEJ</b> .....	<b>12</b>
<b>7. OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH</b> .....	<b>12</b>
7.1.1. Ocena jakości badań włączonych do analizy .....	13
7.1.2. Podsumowanie oceny jakości dowodów naukowych .....	13
<b>8. OCENA SIŁY INTERWENCJI</b> .....	<b>14</b>
<b>9. SZACOWANIE LYG</b> .....	<b>17</b>
<b>10. ZAGRANICZNE REKOMENDACJE REFUNDACYJNE</b> .....	<b>17</b>
<b>11. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA</b> .....	<b>18</b>
<b>12. PIŚMIENNICTWO</b> .....	<b>18</b>

# 1 WYKAZ WYBRANYCH SKRÓTÓW

<b>AE</b>	Zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i> )
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ATC</b>	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
<b>BIP</b>	Biuletyn Informacji Publicznej
<b>BSC</b>	Najlepsza opieka podtrzymująca (ang. <i>Best Supportive Care</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>DALY</b>	Lata życia skorygowane niesprawnością (ang. <i>Disability Adjusted Life-Years</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EPAR</b>	Raport EMA (ang. <i>European Public Assessment Report</i> )
<b>EUR</b>	Euro – nazwa waluty wprowadzonej w większości państw Unii Europejskiej
<b>GBD</b>	<i>Global Burden of Disease</i>
<b>HRQoL</b>	Jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>Health-Related Quality of Life</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, <i>ICD-10-CM International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> , wykorzystywana przez NFZ
<b>IHME</b>	ang. <i>Institute for Health Metrics and Evaluation</i>
<b>ITT</b>	Analiza zgodna z intencją leczenia (ang. <i>Intention To Treat Analysis</i> )
<b>Komparator</b>	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142)
<b>LZ</b>	Lecznictwo zamknięte
<b>LYG</b>	Zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i> )
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite (ang. <i>Overall Survival</i> )
<b>PFS</b>	Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>Progression-Free Survival</i> )
<b>QALY</b>	Lata życia skorygowane jakością (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i> )
<b>QALYG</b>	Dodatkowe lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality-Adjusted Life Years Gained</i> )
<b>RCT</b>	Badanie z randomizacją (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
<b>RDTL</b>	Ratunkowy Dostęp do Technologii Leczonych
<b>RoB 2.0</b>	Cochrane Risk of Bias Tool 2.0
<b>RMST</b>	ang. <i>restricted mean survival time</i>
<b>RMTL</b>	ograniczony średni czas utracony
<b>Rpz</b>	Kategoria dostępności produktu leczniczego: wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.
<b>YLL</b>	Utracone lata życia (ang. <i>Years of Life Lost</i> )

---

## KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

### PRZEDMIOT ANALIZY

Imfinzi (durwalumab) we wskazaniu: w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną lub cisplatiną w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca (rozległym DRP).

### OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

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

Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

· Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. Disability Adjusted Life-Years), współczynnik na 100 tys.:

- Ogółem: 1 845,1 (1 524,6 - 2 203,0);
- Kobiety: 1 058,0 (1 345,9 - 832,4);
- Mężczyźni: 2 683,7 (3 366,9 - 2 089,4);

W tym:

· Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu YLL (Utracone lata życia; ang. Years of Life Lost), współczynnik na 100 tys.:

- Ogółem: 1 828,0 (1 508,5 - 2 184,8);
- Kobiety: 1 047,7 (1 336,9 - 823,1);
- Mężczyźni: 2 659,3 (3 342,3 - 2 067,5);

### OCENA WIELKOŚCI POPULACJI DOCELOWEJ

Wg AWA Imfinzi obecna liczba chorych w Polsce z rozpoznaniem drobnokomórkowego raka płuca to [redacted]. Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce to [redacted]. W analizie wpływu na budżet, biorąc pod uwagę strukturę rynku, liczebność populacji pacjentów leczonych durwalumabem docelowo w I i II roku od wprowadzenia do PL wnioskodawca oszacował odpowiednio na [redacted].

### OCENA SIŁY INTERWENCJI

Badanie CASPIAN było wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem III fazy, prowadzonym w trybie otwartym, którego celem była ocena skuteczności durwalumabu podawanego z tremelimumabem lub bez tremelimumabu w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną lub cisplatiną w leczeniu rozległego drobnokomórkowego raka płuca. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do jednej z trzech grup badanych (Grupa 1: durwalumab 1500 mg + tremelimumab 75 mg + etopozyd i karboplatyna lub cisplatiną; Grupa 2: durwalumab 1500 mg + etopozyd i karboplatyna lub cisplatiną; Grupa 3: Karboplatyna (AUC 5 lub 6 mg/ml/min) lub cisplatiną (75-80 mg/m<sup>2</sup> pc.) w dniu 1 i etopozyd (80-100 mg/m<sup>2</sup> pc.) dożylnie w dniach 1, 2 i 3 każdego 21-dniowego cyklu przez 4 –6 cykli). Pierwszorzędownym punktem końcowym była ocena przeżycia całkowitego (OS) pacjentów z grupy 2 w porównaniu z grupą kontrolną (3). Przeżycie całkowite pacjentów otrzymujących durwalumab w skojarzeniu z karboplatiną lub cisplatiną oraz etopozydem było IS dłuższe niż pacjentów leczonych karoplatiną lub cisplatiną i etopozydem, HR= 0,75 (95%CI: 0,625; 0,910), p=0,0032; wartość w ramieniu interwencji: 12,9 mies. (95%CI: 11,3; 14,7); wartość w ramieniu komparatora: 10,5 mies. (95%CI: 9,3; 11,2). Przeżycie wolne od progresji było drugorzędownym punktem końcowym. PFS pacjentów otrzymujących durwalumab w skojarzeniu z karboplatiną lub cisplatiną oraz etopozydem było IS dłuższe niż pacjentów leczonych karoplatiną lub cisplatiną i etopozydem, HR= 0,80 (95%CI: 0,665; 0,959); wartość parametru w ramieniu interwencji: 5,1 mies. (95%CI: 4,7; 6,2); wartość parametru w ramieniu komparatora: 5,4 mies. (95%CI: 4,8; 6,2). Odsetek pacjentów u których nie wystąpiła progresja po 6 mies. obserwacji w ramieniu interwencji wynosił 45,4 % (95%CI: 39,3; 51,3), a w ramieniu komparatora: 45,8% (95%CI: 39,5; 51,9), natomiast po 12 mies. obserwacji w ramieniu interwencji odsetek pacjentów bez progresji wyniósł 17,9 % (95% CI: 13,5; 22,8), a w ramieniu komparatora: 5,3% (95%CI: 2,9; 8,8).

---

Odsetek obiektywnych odpowiedzi był lepszy w grupie pacjentów stosujących terapię w durwalumabem (ORR=67,9% (95% CI: 62,0; 73,5)) niż w grupie kontrolnej (ORR=58,0% (95% CI: 51,8; 64,0)). Iloraz szans dla porównania wyników uzyskanych w grupie 2 i grupie 3 wyniósł 1,56 (95%CI: 1,095; 2,218).

## OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH

Wśród głównych ograniczeń EMA podaje różny czas stosowania chemioterapii w ramionach interwencji i komparatora, protokół badania uniemożliwiający rozdzielenie oceny skuteczności fazy indukcyjnej (durwalumab plus chemioterapia) od fazy podtrzymującej (durwalumab w monoterapii), a także obniżenie rangi PFS jako punktu końcowego. Ryzyko błędu systematycznego w badaniu CASPIAN oceniono jako niskie/ umiarkowane. Jedynie w przypadku ukrycia kodu alokacji oraz zaślepienia badaczy i pacjentów ryzyko oceniono jako wysokie, z uwagi na tryb otwarty badania, w pozostałych aspektach ryzyko błędu oceniono jako niskie.

## OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

Podczas analizy zebranych dowodów naukowych dla technologii Imfinzi (durwalumab) we wskazaniu: w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną lub cisplatiną w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca (rozległym DRP) zidentyfikowano następujące niepewności odnoszące się do metodyki materiału dowodowego i/lub przenoszalności wyników badania do warunków polskich (ang. *transferability*) i/lub innych danych wykorzystanych do szacowania populacji lub danych epidemiologicznych:

1. Czas podawania chemioterapii w ramionach eksperymentalnych (grupa 1 oraz grupa 2) wyniósł 4 cykli, podczas gdy w grupie kontrolnej (grupa 3)- do 6 cykli. Co prawda, wytyczne rekomendują 4-6 cykli chemioterapii,
2. jednakże nie ma wielu dowodów porównujących skuteczność 6 cykli vs 4 cykli chemioterapii w leczeniu DRP, a dłuższy okres stosowania chemioterapii może wpływać na akumulację toksyczności.
3. Protokół badania nie pozwolił na rozdzielenie korzyści wynikających z fazy indukcyjnej (durwalumab w skojarzeniu z chemioterapią) od korzyści wynikających z fazy podtrzymującej (durwalumab), jednakże część dowodów przemawia na korzyść stosowania fazy podtrzymującej.
4. W protokole badania klinicznego dokonano zmiany pierwszorzędowego punktu końcowego, z przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji, na przeżycie całkowite. Tym samym, obniżyło to rangę dowodów dla przeżycia wolnego od progresji.
5. Wśród pacjentów włączonych do badania, jedynie około 10% miało przerzuty do mózgu, podczas gdy w praktyce klinicznej odsetek ten jest wyższy (około 15-20%), jednakże EMA uznała, że wynikało to z faktu, że do badania włączano jedynie pacjentów z przerzutami bezobjawowymi lub leczonymi.

## PODSUMOWANIE

Lek został dopuszczony do obrotu w 2018 r. Nie spełnia kryteriów TLI, był oceniany w Agencji.

W randomizowanym badaniu klinicznym III fazy prowadzonym w trybie otwartym (CASPIAN), durwalumab w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną lub cisplatiną okazał się bardziej skuteczny niż etopozyd w skojarzeniu z karboplatiną lub cisplatiną w zakresie przeżycia całkowitego (OS) (pierwszorzędowy punkt końcowy) oraz przeżycia wolnego od progresji (PFS) (drugorzędowy punkt końcowy).

# 1 PRZEDMIOT ANALIZY

W rozdziale przedstawiono podstawowe dane dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz w oparciu o Raport EMA (ang. European Public Assessment Report, EPAR).

## 1.1 Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

W tabeli poniżej przedstawiono dane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.

**Tabela 1** Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa</b>	Imfinzi
<b>Substancja czynna</b>	Durwalumab
<b>Kod ATC</b>	L01XC28
<b>Data dopuszczenia do obrotu przez EMA</b>	2018-09-21
<b>Zarejestrowane wskazanie</b>	W skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną lub cisplatyną w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca (rozległym DRP).
<b>Oceniane wskazanie</b>	W skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną lub cisplatyną w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca (rozległym DRP).
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	AstraZeneca AB
<b>Postać farmaceutyczna</b>	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
<b>Droga podania</b>	dożylna
<b>Dawkowanie</b>	1500 mg
<b>Schemat leczenia</b>	1500 mg w skojarzeniu z chemioterapią co 3 tygodnie (21 dni) przez 4 cykle, a następnie 1500 mg co 4 tygodnie w monoterapii.
<b>Czas leczenia</b>	Terapia ciągła do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych.
<b>Szczegółowe warunki stosowania</b>	Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania. Produkt leczniczy Imfinzi jest przeznaczony do stosowania dożylnego. Produkt leczniczy należy podawać w postaci roztworu do infuzji dożylny przez 1 godzinę. Nie zaleca się zwiększania lub zmniejszania dawki. Może zajść konieczność wstrzymania podawania leku lub zakończenia leczenia w zależności od indywidualnie określonego bezpieczeństwa stosowania i tolerancji. Wytyczne dotyczące postępowania w przypadku działań niepożądanych o podłożu immunologicznym opisano w ChPL.
<b>Badania diagnostyczne</b>	jak poniżej
<b>Badania przy kwalifikacji</b>	Pacjentów należy monitorować pod kątem nieprawidłowych wyników badań czynności nerek przed i okresowo podczas leczenia produktem leczniczym Imfinzi oraz leczyć zgodnie z zaleceniami zawartymi w ChPL.
<b>Badania przy monitorowaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia płuc lub popromiennego zapalenia płuc. Podejrzewane zapalenie płuc należy potwierdzić w ocenie radiologicznej oraz należy wykluczyć inne przyczyny związane z zakażeniami i stanami chorobowymi i stosować leczenie zgodne z zaleceniami zawartymi w ChPL.</li></ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjentów należy monitorować pod kątem nieprawidłowych wyników testów wątrobowych przed i okresowo podczas leczenia produktem leczniczym IMFINZI oraz zgodnie ze wskazaniami opartymi na ocenie klinicznej. Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym powinno być leczone zgodnie z zaleceniami zawartymi w ChPL.</li> <li>• Pacjentów należy monitorować pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia jelita grubego lub biegunki oraz leczyć zgodnie z zaleceniami zawartymi w ChPL.</li> <li>• Pacjentów należy monitorować pod kątem nieprawidłowych wyników badań czynności tarczycy przed i okresowo podczas leczenia oraz zgodnie ze wskazaniami opartymi na ocenie klinicznej. Niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy i zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym należy leczyć zgodnie z zaleceniami zawartymi w ChPL.</li> <li>• Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów niewydolności kory nadnerczy. W przypadku objawowej niewydolności kory nadnerczy, pacjentów należy leczyć zgodnie z zaleceniami zawartymi w ChPL.</li> <li>• Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów cukrzycy typu 1. W przypadku objawowej cukrzycy typu 1, pacjentów należy leczyć zgodnie z zaleceniami zawartymi w ChPL.</li> <li>• Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia przysadki lub niedoczynności przysadki. W przypadku objawowego zapalenia przysadki lub niedoczynności przysadki, pacjentów należy leczyć zgodnie z zaleceniami zawartymi w ChPL.</li> <li>• Pacjentów należy monitorować pod kątem nieprawidłowych wyników badań czynności nerek przed i okresowo podczas leczenia produktem leczniczym IMFINZI oraz leczyć zgodnie z zaleceniami zawartymi w ChPL.</li> <li>• Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów wysypki lub zapalenia skóry oraz leczyć zgodnie z zaleceniami zawartymi w ChPL.</li> <li>• Uwzględniając mechanizm działania produktu leczniczego IMFINZI, mogą wystąpić inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym. U pacjentów leczonych produktem IMFINZI w monoterapii obserwowano następujące działania niepożądane o podłożu immunologicznym: miastenia, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie mięśni, zapalenie wielomięśniowe, zapalenie opon mózgoworzeniowych, zapalenie mózgu, zespół Guillaina-Barregoi trombocytopenia o podłożu immunologicznym. U pacjentów w programie badań klinicznych zgłaszano występowanie przypadków zapalenia trzustki. Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz postępować zgodnie z zaleceniami dla innych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym podanymi w ChPL. W przypadku reakcji związanych z infuzją należy postępować zgodnie z zaleceniami podanymi w ChPL.</li> </ul>
<b>Komentarz</b>	Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne środki zapobiegania ciąży w trakcie leczenia durwalumabem i przez co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki durwalumabu. Podawanie durwalumabu kobietom w okresie ciąży może mieć szkodliwy wpływ na płód i nie zaleca się stosowania durwalumabu w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych środków zapobiegania ciąży podczas leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki.

[Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Imfinzi]

## 1.2 Dodatkowe informacje

W tabeli poniżej przedstawiono dodatkowe dane na podstawie EPAR.

**Tabela 2 Dodatkowe informacje na podstawie EPAR**

<b>Status leku sierocego</b>	NIE
<b>Lek stosowany w onkologii</b>	TAK
<b>Lek biobodobny</b>	NIE
<b>Lek generyczny</b>	NIE

[Źródło: opracowanie własne na podstawie EPAR]

---

### Status refundacyjny

Produkt leczniczy Imfinzi jest aktualnie objęty refundacją w innym wskazaniu - w ramach PL B.6. "Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)" w leczeniu miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca (leczenie konsolidujące).

### Dotychczasowe oceny Agencji

Produkt leczniczy Imfinzi w leczeniu rozległego drobnokomórkowego raka płuca był przedmiotem oceny Agencji. Zlecenie Ministra Zdrowia nr 87/2021 dotyczyło przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji dla leku Imfinzi w ramach programu lekowego: „Leczenie drobnokomórkowego oraz niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 97/2021 z dnia 26 lipca 2021 roku było pozytywne, Rekomendacja nr 97/2021 z dnia 27 lipca 2021 r. Prezesa AOTMiT negatywna (w uzasadnieniu powołano się m.in. na wyższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym łącznie oraz 3-4 stopnia w porównaniu do komparatorów, brak randomizowanych badań klinicznych potwierdzających skuteczność analizowanej terapii w rzeczywistej praktyce klinicznej, a także pozwalających na bezpośrednie porównanie z atezolizumabem w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną, dostępność innych refundowanych opcji leczenia m.in.: wspomnianej powyżej terapii atezolizumabem w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną, dużym prawdopodobieństwem terapia nie jest konkurencyjna cenowo względem refundowanych opcji terapeutycznych).

## **2 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ**

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

### **2.1 Opis stanu klinicznego**

Kod ICD-10: C34

Obszar terapeutyczny: ONKO - nowotwory ukł. oddechowego

#### **Opis problemu zdrowotnego**

##### Definicja i klasyfikacja:

Terminem rak płuca określa się raka tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) i mięszu płucnego (pęcherzyków płucnych).

##### Podział raka płuca:

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

##### Epidemiologia:

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

##### Rokowanie:



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

Źródło: AWA nr OT.4231.27.2021

## 2.2 Obciążenie chorobą na podstawie GBD

Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) produkt leczniczy Imfinzi stosowany jest we wskazaniu należącym do rozpoznania GBD: Rak tchawicy, oskrzeli i płuc C33, C34-C34.92, Z12.2, Z80.1-Z80.2, Z85.1-Z85.20 klasyfikowany jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii C34. W Polsce w 2019 roku z powodu tego rozpoznania odnotowano łącznie dla obu płci 19,4 (15,2 - 24,4) nowych przypadków na 100 tys. ludności, natomiast wskaźnik chorobowości dla obu płci wyniósł odpowiednio 126,5 (100,6 - 157,9) na 100 tys. ludności.

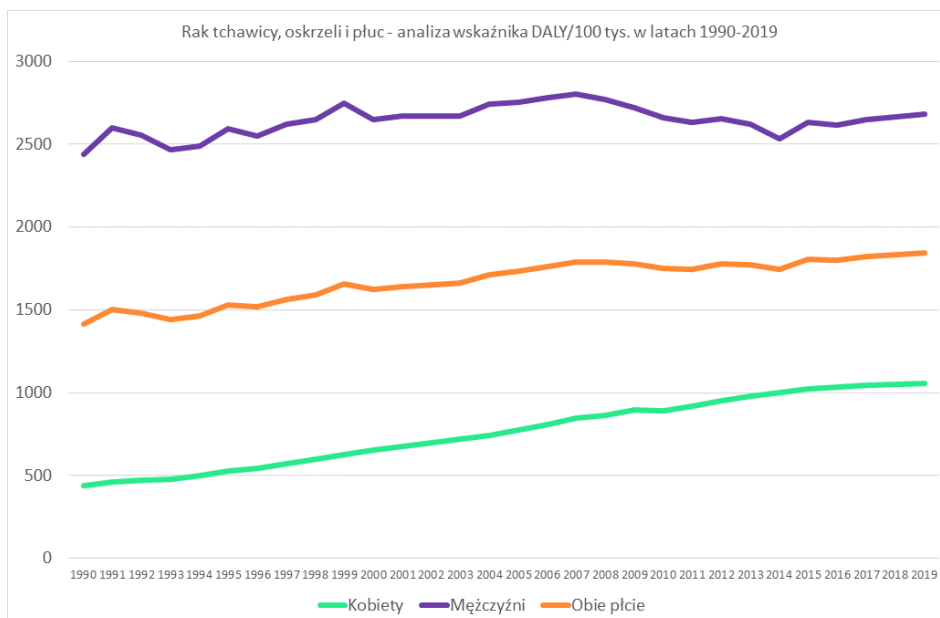
Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia **DALY** (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. **Disability Adjusted Life-Years**), współczynnik na 100 tys.:
  - Ogółem: 1 845,1 (1 524,6 - 2 203,0);
  - Kobiety: 1 058,0 (1 345,9 - 832,4);
  - Mężczyźni: 2 683,7 (3 366,9 - 2 089,4);

W tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu **YLL** (Utracone lata życia; ang. **Years of Life Lost**), współczynnik na 100 tys.:
  - Ogółem: 1 828,0 (1 508,5 - 2 184,8);
  - Kobiety: 1 047,7 (1 336,9 - 823,1);
  - Mężczyźni: 2 659,3 (3 342,3 - 2 067,5);

Wykres trendu dla DALY i YLL:



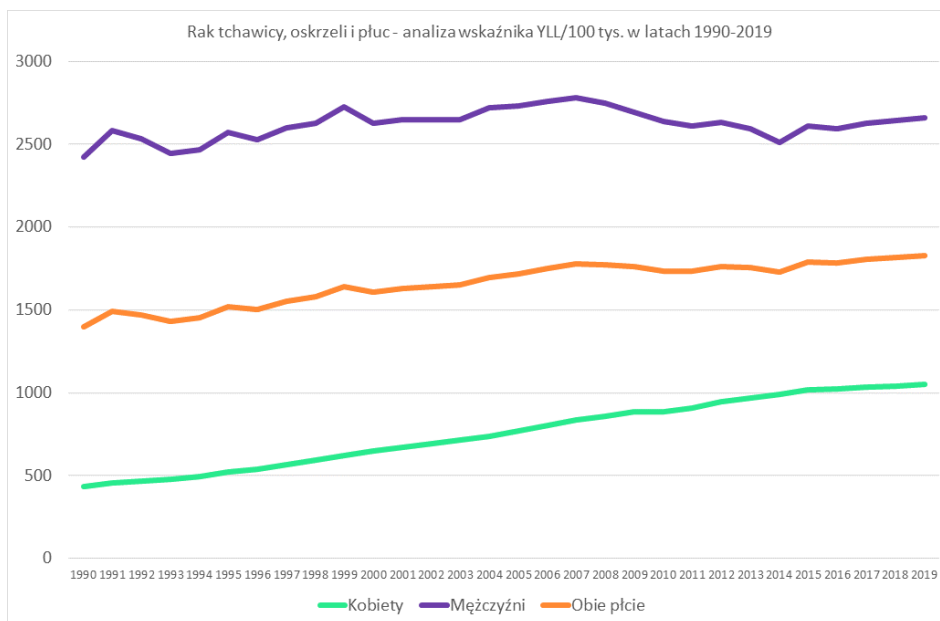


Tabela 3. Wagi niesprawności

Rozpoznanie GBD	Stopień ciężkości choroby	Opis stanu zdrowia	Waga niesprawności
Rak tchawicy, oskrzeli i płuc	Nowotwór, diagnostyka i terapia podstawowa	pacjent odczuwa ból, nudności, zmęczenie i silny lęk oraz znacząco traci na wadze.	0.288 (0.193-0.399)
Rak tchawicy, oskrzeli i płuc	Nowotwór, przerzuty	pacjent odczuwa silny ból, skrajne zmęczenie i silny lęk oraz znacząco traci na wadze.	0.451 (0.307-0.6)
Rak tchawicy, oskrzeli i płuc	Faza terminalna, leczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	pacjent znacznie traci na wadze oraz regularnie stosuje silne leki w celu uniknięcia ciągłego bólu; pacjent nie ma apetytu, odczuwa nudności i musi spędzać większość dnia w łóżku.	0.54 (0.377-0.687)
Rak tchawicy, oskrzeli i płuc	Faza terminalna, nieleczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	pacjent znacząco stracił na wadze i odczuwa ciągły ból; chory nie ma apetytu, ma nudności i musi spędzać większość dnia w łóżku.	0.569 (0.389-0.727)
Rak tchawicy, oskrzeli i płuc	Łagodna anemia w fazie terminalnej, nieleczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	łączone wagi	0.57 (0.391-0.727)
Rak tchawicy, oskrzeli i płuc	Umiarkowana anemia w fazie terminalnej, nieleczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	łączone wagi	0.591 (0.414-0.743)
Rak tchawicy, oskrzeli i płuc	Ostra anemia w fazie terminalnej, nieleczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	łączone wagi	0.631 (0.456-0.782)

<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 26.08.2021 r.]

Tabela 4. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z Rak tchawicy, oskrzeli i płuc

	Kobiety	Mężczyźni	Obie płcie
YLL	207 717,7 (265 054,7 - 163 187,6)	494 867,0 (621 947,5 - 384 736,8)	702 584,7 (579 778,4 - 839 729,5)
DALY	209 754,9 (266 829,9 - 165 023,1)	499 399,5 (626 534,7 - 388 812,2)	709 154,4 (585 977,9 - 846 722,8)

<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 26.08.2021 r.]

## 2.3 Technologie alternatywne

Jednym z elementów oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej jest ocena dostępności technologii alternatywnych zalecanych i/lub stosowanych w ocenianym wskazaniu. Technologie alternatywne (komparatory) identyfikowano na podstawie analizy dokumentów EMA, przeglądu wytycznych praktyki klinicznej oraz przeglądu technologii alternatywnych finansowanych ze środków publicznych w Polsce.

Opis komparatora uwzględni informacje o tym, czy w badaniach rejestracyjnych był stosowany komparator oraz czy komparator jest refundowany w Polsce. W przypadkach braku komparatora weryfikowana jest informacja czy

brak komparatora może być uzasadniony. W przypadku niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej oznacza to brak skutecznej opcji terapeutycznej.

### 5.3.1. Technologie alternatywne wg EMA

Podsumowanie opcji alternatywnych wg EMA

Do niedawna światowy standard leczenia stanowiło 4 do 6 cykli etopozydu z karboplatiną lub cisplatiną z profilaktycznym napromienianiem czaszki. Najnowsze dowody z badań nieklinicznych i klinicznych wskazują, że pozytywny wpływ na odporność przeciwnowotworową w przypadku DRP może mieć blokada immunologicznych punktów kontrolnych (PD1/PD-L1 i CTLA-4). W przypadku terapii pierwszego rzutu najnowsze dane sugerują obiecujące korzyści kliniczne z połączenia szkieletu chemioterapii z inhibitorem immunologicznego punktu kontrolnego.

Na podstawie dokumentu ChPL i EPAR oraz opisanych w nich badań rejestracyjnych zidentyfikowano następujące technologie, które są komparatorami wobec ocenianej technologii:

Chemioterapia pierwszego rzutu oparta na platynie.

### 5.3.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

W ramach oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej dokonano przeszukania wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do ocenianego wskazania w celu odnalezienia rekomendacji postępowania terapeutycznego dotyczących ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów rekomendowanych do stosowania w danym wskazaniu. Celem przeglądu wytycznych praktyki klinicznej jest potwierdzenie uznania przez specjalistów, praktyków przydatności ocenianej technologii.

Podsumowanie przeglądu wytycznych praktyki klinicznej

Zgodnie z wytycznymi ESMO 2021: Durwalumab (Imfinzi) w skojarzeniu z czterema cyklami platyny i etopozydu zalecany jest u wszystkich pacjentów z nieleczonym wcześniej rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 5 Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok, kraj/zasięg	Rekomendowane interwencje
National Institute for Health and Care Excellence, NICE, 2021, Wielka Brytania <a href="https://pathways.nice.org.uk/pathways/lung-cancer/treating-small-cell-lung-cancer.pdf">https://pathways.nice.org.uk/pathways/lung-cancer/treating-small-cell-lung-cancer.pdf</a> ; <a href="https://pathways.nice.org.uk/pathways/lung-cancer#path=view%3A/pathways/lung-cancer/treating-small-cell-lung-cancer.xml=view-node%3Anodes-first-line-treatment-for-extensive-stage-disease">https://pathways.nice.org.uk/pathways/lung-cancer#path=view%3A/pathways/lung-cancer/treating-small-cell-lung-cancer.xml=view-node%3Anodes-first-line-treatment-for-extensive-stage-disease</a>	NICE nie jest w stanie wydać zalecenia dotyczącego stosowania w ramach NHS durwalumabu w skojarzeniu w przypadku nielezonego, rozległego drobnokomórkowego raka płuca u dorosłych, ponieważ firma AstraZeneca wycofała swoje przedłożenie dowodowe/wnioski (evidence submission). Firma potwierdziła, że nie zamierza składać wniosków do oceny, ponieważ jest mało prawdopodobne, aby technologia ta była opłacalnym wykorzystaniem zasobów NHS. NICE zaleca atezolizumab z karboplatiną i etopozydem jako opcję leczenia w nieleczonym, rozległym drobnokomórkowym raku płuca u dorosłych, o statusie sprawności ECOG 0 lub 1 oraz producent dostarcza atezolizumab zgodnie z ustaleniami handlowymi.
European Society for Medical Oncology, ESMO, 2021, Europa <a href="https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(21)01113-3/fulltext">https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(21)01113-3/fulltext</a>	Zaleca się podawanie inhibitoru anty-PD-L1 (atezolizumab [I, A; ESMO-MCBS v1.1 punktacja: 3] lub durwalumabu [I, A; ESMO-MCBS v1.1 punktacja: 3]) w połączeniu z czterema cyklami platyny i etopozydu wszystkim pacjentom z nieleczonym wcześniej rozległym (zaawansowanym stadium) drobnokomórkowym rakiem płuca, PS 0-1 i bez przeciwwskazań do immunoterapii [I, A].

Na podstawie wytycznych zidentyfikowano następujące technologie alternatywne wobec technologii ocenianej: inhibitor anty-PD-L1 (atezolizumab).

### 5.3.3. Miejsce ocenianej technologii klinicznej w procesie leczenia.

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej odnoszą się do ocenianej technologii.

Oceniany lek jest zalecany u nieleczonych wcześniej pacjentów z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca.

### 5.3.4. Opcje terapeutyczne finansowane w Polsce

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne. Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych<sup>1</sup> na dzień 26.08.2021 r., aktualnie w Polsce są finansowane następujące technologie we wskazaniu: drobnokomórkowy rak płuca (rozległy DRP):

- atezolizumab w I linii leczenia DRP (katalog B: program lekowy B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”)
- chemioterapia pierwszego rzutu oparta na platynie (Katalog C: Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Grupa limitowa: 1005.0, Carboplatinum, 1008.0, Cisplatinum, 1031.0, Oxaliplatinum)

## 6. OCENA POPULACJI DOCELOWEJ

Wielkość populacji docelowej oszacowano w oparciu o dostępne dane epidemiologiczne z EPAR oraz najlepsze dostępne źródła dotyczące rozpowszechnienia poszczególnych problemów zdrowotnych. Jeśli technologia medyczna była przedmiotem oceny w Agencji, uwzględniono ponadto dane pochodzące z raportów (analiz weryfikacyjnych) opracowywanych przez AOTMiT.

Tabela 6 Szacowanie wielkości populacji docelowej

Szacowanie populacji – opis
Oszacowania oparto na liczbie pacjentów wymienianej w opiniach ekspertów przekazanych na potrzeby opracowania AWA Imfinzi Nr: OT.4231.27.2021.Wg AWA Imfinzi [redacted]
Populacja docelowa
[redacted]
Zakres min-max
[redacted]
Zapadalność
[redacted]
Źródła
<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/087/AWA/087_OT.4231.27.2021_Imfinzi_AWA_2021.07.15_BIP_REOPTR.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/087/AWA/087_OT.4231.27.2021_Imfinzi_AWA_2021.07.15_BIP_REOPTR.pdf</a>
Podsumowanie oceny populacji docelowej.
[redacted]

## 7. OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia Cochrane Risk of bias Tool 2.0 w przypadku badań RCT lub z wykorzystaniem skali NICE w przypadku badań jednoramiennych.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości badań uwzględnionych w przeglądzie.

<sup>1</sup> [Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2021 r.](#)

### 7.1.1. Ocena jakości badań włączonych do analizy

Zastosowana skala oceny Cochrane RoB 2.0.

**Tabela 7 Ocena ryzyka błędu systematycznego badania CASPIAN wg Cochrane RoB 2**

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako
Randomizacja	niskie
Ukrycie kodu alokacji	wysokie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	wysokie
Zaślepienie oceny wyników	niskie
Kompletność danych	niskie
Selektywne raportowanie wyników	niskie
Inne czynniki	niejasne

Wiarygodność badania rejestracyjnego CASPIAN (wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy, trójramienne, prowadzone w trybie otwartym) oceniono według narzędzia Cochrane Risk of bias Tool 2.0. Zidentyfikowano niskie/ umiarkowane ryzyko błędu systematycznego. Jedynie w przypadku ukrycia kodu alokacji oraz zaślepienia badaczy i pacjentów ryzyko oceniono jako wysokie, z uwagi na tryb otwarty badania, w pozostałych aspektach ryzyko błędu oceniono jako niskie. Nie wiadomo, czy były inne czynniki wpływające na ryzyko błędu. Randomizację przeprowadzono w oparciu o planowany lek zawierający platynę (cisplatinę lub karboplatinę), z wykorzystaniem komputerowo generowanej listy. Alokcja była odślepiana dla badaczy i pacjentów, pozostała zaślepią dla sponsora.

### 7.1.2. Podsumowanie oceny jakości dowodów naukowych

Badanie CASPIAN było wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem III fazy, prowadzonym w trybie otwartym, którego celem była ocena skuteczności durwalumabu podawanego z tremelimumabem lub bez tremelimumabu w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną lub cisplatiną w leczeniu rozległego drobnokomórkowego raka płuca. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do jednej z trzech grup badanych (Grupa 1: durwalumab 1500 mg + tremelimumab 75 mg + etopozyd i karboplatyna lub cisplatina; Grupa 2: durwalumab 1500 mg + etopozyd i karboplatyna lub cisplatina; Grupa 3: Karboplatyna (AUC 5 lub 6 mg/ml/min) lub cisplatina (75-80 mg/m<sup>2</sup> pc.) w dniu 1 i etopozyd (80-100 mg/m<sup>2</sup> pc.) dożylnie w dniach 1, 2 i 3 każdego 21-dniowego cyklu przez 4 –6 cykli). Pierwszorzędnym punktem końcowym była ocena przeżycia całkowitego (OS) pacjentów z grupy 2 w porównaniu z grupą kontrolną (3). Przeżycie całkowite pacjentów otrzymujących durwalumab w skojarzeniu z karboplatiną lub cisplatiną oraz etopozydem było IS dłuższe niż pacjentów leczonych karoplatiną lub cisplatiną i etopozydem, HR= 0,75 (95%CI: 0,625; 0,910), p=0,0032; wartość w ramieniu interwencji: 12,9 mies. (95%CI: 11,3; 14,7); wartość w ramieniu komparatora: 10,5 mies. (95%CI: 9,3; 11,2). Przeżycie wolne od progresji było drugorzędowym punktem końcowym. PFS pacjentów otrzymujących durwalumab w skojarzeniu z karboplatiną lub cisplatiną oraz etopozydem było IS dłuższe niż pacjentów leczonych karoplatiną lub cisplatiną i etopozydem, HR= 0,80 (95%CI: 0,665; 0,959); wartość parametru w ramieniu interwencji: 5,1 mies. (95%CI: 4,7; 6,2); wartość parametru w ramieniu komparatora: 5,4 mies. (95%CI: 4,8; 6,2). Odsetek pacjentów u których nie wystąpiła progresja po 6 mies. obserwacji w ramieniu interwencji wynosił 45,4 % (95%CI: 39,3; 51,3), a w ramieniu komparatora: 45,8% (95%CI: 39,5; 51,9), natomiast po 12 mies. obserwacji w ramieniu interwencji odsetek pacjentów bez progresji wyniósł 17,9 % (95% CI: 13,5; 22,8), a w ramieniu komparatora: 5,3% (95%CI: 2,9; 8,8). Odsetek obiektywnych odpowiedzi był lepszy w grupie pacjentów stosujących terapię w durwalumabem (ORR=67,9% (95% CI: 62,0; 73,5)) niż w grupie kontrolnej (ORR=58,0% (95% CI: 51,8; 64,0)). Iloraz szans dla porównania wyników uzyskanych w grupie 2 i grupie 3 wyniósł 1,56 (95%CI: 1,095; 2,218). Wśród głównych ograniczeń EMA podaje różny czas stosowania chemioterapii w ramionach interwencji i komparatora, protokół badania uniemożliwiający rozdzielenie oceny skuteczności fazy indukcyjnej (durwalumab plus chemioterapia) od fazy podtrzymującej (durwalumab w monoterapii), a także obniżenie rangi PFS jako punktu końcowego. Ryzyko błędu systematycznego w badaniu CASPIAN oceniono jako niskie/ umiarkowane. Jedynie w przypadku ukrycia kodu alokacji oraz zaślepienia badaczy i pacjentów ryzyko oceniono jako wysokie, z uwagi na tryb otwarty badania, w pozostałych aspektach ryzyko błędu oceniono jako niskie.

## 8. OCENA SIŁY INTERWENCJI

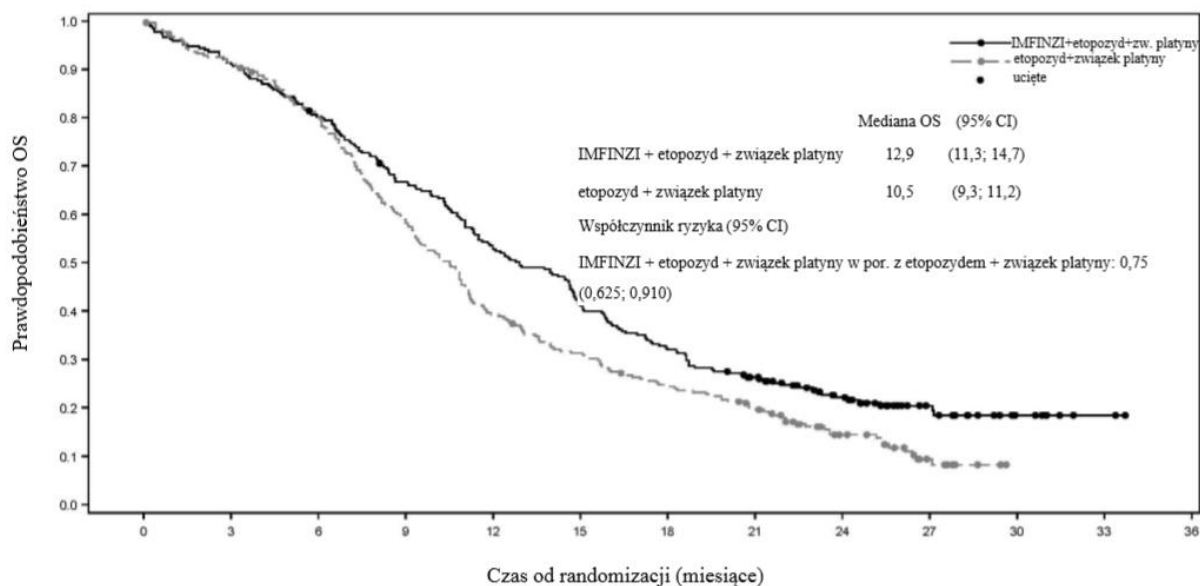
W poniższych tabelach przedstawiono skrótową charakterystykę oraz kluczowe wyniki uwzględnionych badań.

<b>Badanie 1</b>		
Nazwa badania	CASPIAN ( D419QC00001)	
Ocena siły interwencji - typ badania	wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy, trójramienne, prowadzone w trybie otwartym	
Charakterystyka badania	Komparator z badania	Karboplatyna lub cisplatyna i etopozyd (w badaniu były 3 grupy: <ul style="list-style-type: none"> <li>• grupa 1: IMFINZI 1500 mg + tremelimumab 75 mg + etopozyd i karboplatyna lub cisplatyna</li> <li>• grupa 2: IMFINZI 1500 mg + etopozyd i karboplatyna lub cisplatyna</li> <li>• grupa 3: Karboplatyna (AUC 5 lub 6 mg/ml/min) lub cisplatyna (75-80 mg/m<sup>2</sup> pc.) w dniu 1 i etopozyd (80-100 mg/m<sup>2</sup> pc.) dożylnie w dniach 1, 2 i 3 każdego 21-dniowego cyklu przez 4 –6 cykli).</li> </ul>
	Okres obserwacji	mediana okresu obserwacji dla OS: 25,1 miesiące (IQR 22,3; 27,9). [publikacja Goldman 2020]
	Okres leczenia	mediana okresu leczenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• durwalumab: grupa 1: 23,1 tygodni, grupa 2: 28,0 tyg.;</li> <li>• chemioterapia: grupa 1: 12,3 tyg., grupa 2: 12,1 tyg., grupa 3: 19,0 tyg.</li> </ul> [publikacja Goldman 2020]
	Liczba pacjentów	805 (grupa 1: n=268; grupa 2: n=268; grupa 3: n=269)
<b>Przeżycie</b>		
Punkt końcowy 1	mediana PFS	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny inny 1	PFS po 12 mies. (%)
	Opis	grupa 2: IMFINZI + etopozyd i karboplatyna lub cisplatyna (n=268) versus grupa 3: etopozyd + karboplatyna lub cisplatyna

		(n=269); wartość parametru w ramieniu interwencji: 17,9 % (95% CI: 13,5; 22,8); wartość parametru w ramieniu komparatora: 5,3% (95%CI: 2,9; 8,8).
	Parametr statystyczny względny 2	HR
	Opis	grupa 2: IMFINZI + etopozyd i karboplatyna lub cisplatyna (n=268) versus grupa 3: etopozyd + karboplatyna lub cisplatyna (n=269); HR=0,80 (95%CI: 0,665; 0,959); wartość parametru w ramieniu interwencji: 5,1 mies. (95%CI: 4,7; 6,2); wartość parametru w ramieniu komparatora: 5,4 mies. (95%CI: 4,8; 6,2)
	Parametr statystyczny inny 3	PFS po 6 mies. (%)
	Opis	grupa 2: IMFINZI + etopozyd i karboplatyna lub cisplatyna (n=268) versus grupa 3: etopozyd + karboplatyna lub cisplatyna (n=269); wartość parametru w ramieniu interwencji: 45,4 % (95%CI: 39,3; 51,3); wartość parametru w ramieniu komparatora: 45,8% (95%CI: 39,5; 51,9)
	Wyniki dotyczące PFS opisano na podstawie ChPL oraz EPAR (final analysis).	
Punkt końcowy 2	mediana OS (miesiące)	
	Pierwszorzędowy	
	Parametr statystyczny względny 1	HR
	Opis	grupa 2: IMFINZI + etopozyd i karboplatyna lub cisplatyna (n=268) versus grupa 3: etopozyd + karboplatyna lub cisplatyna (n=269): HR= 0,75 (95%CI: 0,625; 0,910), p=0,0032; wartość w ramieniu interwencji: 12,9 mies. (95%CI: 11,3; 14,7); wartość w ramieniu komparatora: 10,5 mies. (95%CI: 9,3; 11,2)
	Wyniki dotyczące OS pochodzą z ChPL oraz EPAR (final analysis).	
Punkty końcowe zastępcze / surogaty		
Punkt końcowy 1	ORR	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny względny 1	OR
	Opis	grupa 2: IMFINZI + etopozyd i karboplatyna lub cisplatyna (n=268) versus grupa 3: etopozyd + karboplatyna lub cisplatyna

	(n=269); wartość parametru w ramieniu interwencji: 67,9% (95% CI: 62,0; 73,5); wartość parametru w ramieniu komparatora: 58,0% (95% CI: 51,8; 64,0); Odds Ratio: 1,56 (95%CI: 1,095; 2,218)
Wynik OR pochodzi z EPAR	

Na wykresie poniżej przedstawiono krzywą Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego (OS) na podstawie badania CASPIAN.



Liczba pacjentów podlegających ryzyku	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
IMFINZI + etopozyd + związek platyny	268	244	214	177	140	109	85	66	41	21	8	2	0
etopozyd + związek platyny	269	243	212	156	104	82	64	48	24	8	0	0	0

### Główne ograniczenia badania CASPIAN wg EMA

- Czas podawania chemioterapii w ramionach eksperymentalnych (grupa 1 oraz grupa 2) wynosił 4 cykle, podczas gdy w grupie kontrolnej (grupa 3) - do 6 cykli. Co prawda, wytyczne rekomendują 4-6 cykli chemioterapii, jednakże nie ma wielu dowodów porównujących skuteczność 6 cykli vs 4 cykli chemioterapii w leczeniu DRP, a dłuższy okres stosowania chemioterapii może wpływać na akumulację toksyczności.
- Protokół badania nie pozwolił na rozdzielenie korzyści wynikających z fazy indukcyjnej (durwalumab w skojarzeniu z chemioterapią) od korzyści wynikających z fazy podtrzymującej (durwalumab), jednakże część dowodów przemawia na korzyść stosowania fazy podtrzymującej.
- W protokole badania klinicznego dokonano zmiany pierwszorzędnego punktu końcowego, z przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji, na przeżycie całkowite. Tym samym, obniżyło to rangę dowodów dla przeżycia wolnego od progresji.
- Wśród pacjentów włączonych do badania, jedynie około 10% miało przerzuty do mózgu, podczas gdy w praktyce klinicznej odsetek ten jest wyższy (około 15-20%), jednakże EMA uznała, że wynikało to z faktu, że do badania włączano jedynie pacjentów z przerzutami bezobjawowymi lub leczonymi.



## Podsumowanie profilu bezpieczeństwa wg ChPL

Bezpieczeństwo stosowania produktu Imfinzi podawanego w skojarzeniu z chemioterapią opiera się na danych pochodzących od 265 pacjentów z DRP. Produkt Imfinzi podawano w dawce 1500mg co 3 tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii co 4 tygodnie.

Najczęstszymi (>20%) działaniami niepożądanymi były: neutropenia (48,7%), niedokrwistość (38,5%), nudności (33,6%), uczucie zmęczenia (32,1%), łysienie (31,3%), małopłytkowość (21,1%) oraz leukopenia (20,0%).

## 9. SZACOWANIE LYG

W literaturze medycznej wartość obszaru pod przebiegiem krzywej Kaplana-Meiera reprezentowana jest wartością RMST (ang. *restricted mean survival time*), która mierzy średni czas przeżycia od początku obserwacji do określonego punktu definiowanego jako czas obcięcia (*truncation time, tau*). Natomiast obszar powyżej krzywej Kaplana-Meiera reprezentuje ograniczony średni czas utracony (RMTL). RMST można interpretować jako średni czas przeżycia wolny od zdarzeń do określonego punktu czasowego *tau*. W odróżnieniu od mediany przeżycia, przedstawiającej czas przeżycia w danym punkcie czasowym, RMST przedstawia czas przeżycia do danego punktu czasowego.

Zyskane lata życia LYG (ang. *life years gained*) to różnica wartości RMST interwencji względem wartości RMST komparatora.

Dla ocenianej interwencji nie przeprowadzono analizy i wyliczenia wartości LYG i tym samym nie określono wartości RMST.

## 10. ZAGRANICZNE REKOMENDACJE REFUNDACYJNE

W celu odnalezienia informacji na temat statusu refundacyjnego ocenianej technologii w innych krajach przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji finansowych następujących krajów i instytucji:

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

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 informacji o rekomendacjach refundacyjnych odnoszących się do ocenianej technologii. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 13. Zagraniczne rekomendacje refundacyjne

Organizacja, rok, zasięg/kraj, link	Wynik oceny	Uzasadnienie
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2020, Wielka Brytania, <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta662">https://www.nice.org.uk/guidance/ta662</a>	odstąpiono od oceny	Odstąpiono od oceny, ponieważ podmiot odpowiedzialny wycofał złożoną dokumentację dotyczącą skuteczności klinicznej.
Haute Autorite de Sante (HAS), 2021, Francja, <a href="https://www.has-sante.fr/jcms/p_3242177/fr/imfinzi-durvalumab-cancer-bronchique-a-petites-cellules-a-un-stade-etendu-cbpc-se">https://www.has-sante.fr/jcms/p_3242177/fr/imfinzi-durvalumab-cancer-bronchique-a-petites-cellules-a-un-stade-etendu-cbpc-se</a>	pozytywna	HAS uważa, że wszyscy pacjenci leczeni w I linii z powodu rozległego drobnokomórkowego raka płuca powinni mieć dostęp do terapii durwalumabem w skojarzeniu z atezolizumabem, na uczciwych, korzystnych warunkach. Uzasadnienie: Korzyść kliniczna ze stosowania durwalumabu jest znacząca.
Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), 2021, Niemcy, 2021, <a href="https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4767/2021-04-">https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4767/2021-04-</a>	w trakcie	Bark dokumentów w języku angielskim, w odnalezionych dokumentacji nie odnaleziono decyzji refundacyjnej.

<a href="#">01_AM-RL-XII_Durvalumab_nAWG_D-589_BAnz.pdf</a>		
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2021, Kanada, <a href="https://cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/PC0234%20Imfinzi%20-%20CADTH%20Final%20Rec.pdf">https://cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/PC0234%20Imfinzi%20-%20CADTH%20Final%20Rec.pdf</a>	pozytywna warunkowa	Warunki refundacji: Imfinzi może być przepisany jedynie przez specjalistę w dziedzinie onkologii lub immunoterapii, aby zapewnić, że lek będzie przepisywany właściwym pacjentom. Leczenie może odbywać się w warunkach ambulatoryjnych lub szpitalnych (inpatient or outpatient), aby zapewnić właściwe postępowanie w razie działań niepożądanych. Obniżenie ceny: Obniżka ceny minimum o 88% dla durwalumabu w skojarzeniu z etopozydem i pochodną platyny, aby koszt terapii nie przekraczał progu 50 tys. \$/ QALY.
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG), 2020, Walia, <a href="https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/durvalumab-imfinzi1/">https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/durvalumab-imfinzi1/</a>	odstąpiono od oceny	Odstąpiono od oceny powołując się na stanowisko NICE.

## 11. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

Podczas analizy zebranych dowodów naukowych dla technologii Imfinzi (durwalumab) we wskazaniu: w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną lub cisplatiną w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca (rozległym DRP) zidentyfikowano następujące niepewności odnoszące się do metodyki materiału dowodowego i/lub przenoszalności wyników badania do warunków polskich (ang. *transferability*) i/lub innych danych wykorzystanych do szacowania populacji lub danych epidemiologicznych:

1. Czas podawania chemioterapii w ramionach eksperymentalnych (grupa 1 oraz grupa 2) wynosił 4 cykli, podczas gdy w grupie kontrolnej (grupa 3)- do 6 cykli. Co prawda, wytyczne rekomendują 4-6 cykli chemioterapii,
2. jednakże nie ma wielu dowodów porównujących skuteczność 6 cykli vs 4 cykli chemioterapii w leczeniu DRP, a dłuższy okres stosowania chemioterapii może wpływać na akumulację toksyczności.
3. Protokół badania nie pozwolił na rozdzielenie korzyści wynikających z fazy indukcyjnej (durwalumab w skojarzeniu z chemioterapią) od korzyści wynikających z fazy podtrzymującej (durwalumab), jednakże część dowodów przemawia na korzyść stosowania fazy podtrzymującej.
4. W protokole badania klinicznego dokonano zmiany pierwszorzędnego punktu końcowego, z przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji, na przeżycie całkowite. Tym samym, obniżyło to rangę dowodów dla przeżycia wolnego od progresji.
5. Wśród pacjentów włączonych do badania, jedynie około 10% miało przerzuty do mózgu, podczas gdy w praktyce klinicznej odsetek ten jest wyższy (około 15-20%), jednakże EMA uznała, że wynikało to z faktu, że do badania włączano jedynie pacjentów z przerzutami bezobjawowymi lub leczonymi.

## 12. PIŚMIENNICTWO

Tabela 14 Źródła danych

<a href="https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/Imfinzi">https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/Imfinzi</a>
Goldman JW, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, Statsenko G, Hochmair MJ, Özgüroğlu M, Ji JH, Garassino MC, Voitko O, Poltoratskiy A, Ponce S, Verderame F, Havel L, Bondarenko I, Kaźarnowicz A, Losonczy G, Conev NV, Armstrong J, Byrne N, Thiyagarajah P, Jiang H, Paz-Ares L; CASPIAN investigators. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2021 Jan;22(1):51-65. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30539-8. Epub 2020 Dec 4; <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33285097/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33285097/</a> , data odczytu: 26.08.2021 r.