

**Formularz zgłaszania uwag do
analiz weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
i analiz wnioskodawcy¹**

Formularz zgłaszania uwag do analiz weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4331.46.2019
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Imfinzi (durwalumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. Przeskok 2, 00-032 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską lub pocztową na adres siedziby Agencji.

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTMiT².

1. **Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)³** – do wypełnienia w przypadku uwag do analiz weryfikacyjnej

Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej: KRZYSZTOF KORNAS

Dotyczy wniosku będącego przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Wniosek o objęcie refundacją leku Imfinzi (durwalumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”.

Czego dotyczy DKI⁴:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego:
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej
- Złożenie uwag w związku z upubliczonym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostają we wspólnym pożyciu⁵:

nie zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej

¹ zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)

³ o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

⁵ niepotrzebne skreślić

finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.),

- ~~Γ **zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), tj.:~~
- ~~Γ — pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;~~
 - ~~Γ — pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;~~
 - ~~Γ — pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;~~
 - ~~Γ — posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.~~
 - ~~Γ — prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.~~

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiąże Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

.....


.....

.....

.....

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DK1

24.10.2019 r. 

Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie danych osobowych zawartych w DKI których podstawa przetwarzania nie wynika z wypełnienia obowiązku prawnego ciążącego na AOTMiT w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie 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).

Data składania i podpis osoby składającej DKI

24.10.2019 r. 

1. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMIT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdz. 3.1.1.2, str. 11, opis pod tabelą nr 2	<p>Dotyczy: „Produkt leczniczy Imfinzi (durwalumab) został zarejestrowany w węższym wskazaniu niż wnioskowane. W związku z tym, w odniesieniu do pacjentów z ekspresją PD-L1 <1% wnioskowane wskazanie jest niezgodnie ze statusem rejestracyjnym EMA (off-label).”</p> <p>Uwaga: Zwracam uwagę, że w odniesieniu do polskich warunków, nieprawdziwe jest stwierdzenie, że durwalumab został zarejestrowany w węższym wskazaniu niż wnioskowane wskazanie, gdyż w polskich warunkach jest odwrotnie tj. <u>wnioskowane wskazanie obejmuje mniej pacjentów niż objęto by wskazanie zarejestrowane</u>. Z kolei ograniczenie do PD-L1 $\geq 1\%$ nie wynika z zasad EBM, ponieważ ekspresja PD-L1 nie była czynnikiem stratyfikacyjnym w badaniu PACIFIC.</p> <p>Uzasadnienie: Wnioskowana populacja jest zgodna z badaniem PACIFIC i w polskich warunkach jest populacją mniej liczną niż populacja zarejestrowana. Wynika to z faktu, że <u>zarejestrowane wskazanie dopuszcza stosowanie durwalumabu w przypadku każdego rodzaju radiochemioterapii</u>, tj. zarówno sekwencyjnej, jak i jednoczasowej. Z kolei <u>w badaniu PACIFIC dopuszczone było zastosowanie jedynie jednoczasowej radiochemioterapii</u>, która w polskich warunkach stosowana jest <u>jedynie w 16% przypadków</u>, w których możliwie jest jej zastosowanie (Krzakowski 2019). Tym samym ograniczenie do radiochemioterapii jednoczasowej powoduje <u>zawężenie populacji</u> względem zarejestrowanej o ok. 84% biorąc pod uwagę obecny wskaźnik wykonywania jednoczasowej radiochemioterapii. Z kolei poziom ekspresji PD-L1 $\geq 1\%$, zgodnie z wynikami badania PACIFIC, stwierdza się u ok. 70% chorych (Antonia 2018). Tym samym brak ograniczenia do poziomu ekspresji PD-L1 $> 1\%$ stanowi rozszerzenie populacji o jedynie 30%.</p> <p>Poza tym należy podkreślić, że wnioskowana populacja dla leku Imfinzi (durwalumab) została zaakceptowana w drodze konsultacji programu lekowego z Ministrem Zdrowia, stąd analizy HTA odnoszą się do tej populacji. Populacja ta jest w pełni zgodna z kryteriami włączenia pacjentów do badania rejestracyjnego PACIFIC, przez co różni się od zarejestrowanej przez EMA i opisanej w ChPL:</p> <ol style="list-style-type: none"> zawężeniem do chorych uprzednio leczonych <u>jednoczasową radiochemioterapią</u> oraz brakiem ograniczenia do poziomu ekspresji białka liganda programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-L1) $\geq 1\%$. <p>Zawężenie populacji do chorych uprzednio leczonych jednoczasową radiochemioterapią jest zgodne z badaniem rejestracyjnym (PACIFIC) dla durwalumabu oraz z najnowszymi rekomendacjami klinicznymi (PTOK 2019, ESMO 2017, NCCN 2019), które u chorych na miejscowo zaawansowanego NDRP jako postępowanie z wyboru wskazują jednoczasową radiochemioterapię, natomiast radiochemioterapia sekwencyjna jest dopuszczalna tylko w przypadku braku możliwości przeprowadzenia jednoczasowej radiochemioterapii.</p> <p>Z kolei brak ograniczenia do chorych, u których stwierdza się ekspresję PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek guza, jest słuszny biorąc pod uwagę następujące argumenty (Peters 2019, Peters 2019b, Antonia 2018):</p> <ul style="list-style-type: none"> Ograniczenie do PD-L1 $\geq 1\%$ nie wynika z zasad EBM, ponieważ ekspresja PD-L1 nie była czynnikiem stratyfikacyjnym w badaniu PACIFIC. Ponadto dokonana przez EMA ocena skuteczności leku u chorych z PD-L1 <1% została przeprowadzona na podstawie nieplanowanej retrospektywnej analizy (<i>post-hoc</i>), w stosunkowo niewielkiej podgrupie chorych, co oznacza brak mocy statystycznej oraz brak zachowania randomizacji i w efekcie zaburzoną charakterystykę populacji na korzyść populacji placebo. Należy podkreślić, że w grupie placebo z poziomem ekspresji PD-L1 <1% w porównaniu do grupy

	<p>durwalumabu z PD-L1 <1 % chorzy byli nieco młodsi (niższa średnia wieku) oraz byli w stosunkowo lepszym stanie klinicznym (wyższy odsetek osób w stanie IIIA NDRP, zaś niższy w stanie IIIB), co potwierdza zaburzenie warunków randomizacji. W związku z tym, że w badaniu PACIFIC nie przeprowadzono stratyfikacji w odniesieniu do PD-L1, charakterystyki w podgrupach chorych z różnym poziomem PD-L1 mogą się różnić i możliwa jest obecność czynników zakłócających. Obserwuje się nadmierny efekt (ang. <i>over-performance</i>) w grupie kontrolnej w podgrupie z PD-L1 negatywnym w porównaniu z ITT, co jest prawdopodobnie konsekwencją braku równowagi czynników rokowniczych/prognostycznych, nieplanowanej analizy retrospektywnej i małej liczebności podgrupy.</p> <ul style="list-style-type: none"> • W analizie wykonanej dla EMA istnieje również wysokie prawdopodobieństwo uzyskania wyników fałszywie ujemnych. Projekt badania miał na celu osiągnięcie korzyści w odniesieniu do OS na poziomie 27% (HR=0,73) w populacji ITT (moc 85%, alfa w teście dwustronnym = 0,025). Moc wykrywania korzyści w odniesieniu do OS w podgrupie PD-L1 negatywnej, z tylko 60 obserwowanymi zdarzeniami, jest niewystarczająca. W rzeczywistości, przy tej liczbie zdarzeń, przy użyciu alfa 0,025, moc 80% zostaje osiągnięta tylko dla korzyści wynoszącej co najmniej 57% (HR=0,43), co jest nieuzasadnionym wysokim celem (Peters 2019). • Potwierdzenie braku zasadności ograniczania wskazania do PD-L1 ≥1% w rekomendacjach HTA z Francji i Kanady, oraz w stanowisku holenderskich władz, gdzie uznano skuteczność durwalumabu w populacji zgodnej z badaniem PACIFIC tj. nieograniczonej ze względu na ekspresję PD-L1. • Decyzja rejestracyjna EMA nie jest zgodna z decyzjami władz rejestracyjnych w innych krajach: durwalumab został zatwierdzony we wskazaniu zgodnym z badaniem PACIFIC przez USA, Kanadę, Japonię, Australię, Szwajcarię, Malesję, Singapur, Indie i Zjednoczone Emiraty Arabskie.
<p>Rozdz. 3.1.2.2, str. 12, tabela nr 4</p>	<p>Dotyczy: „1.2.zaawansowanie kliniczne w stopniu III, chorzy poddani radykalnej jednoczasowej radioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny”</p> <p>Uwaga: Sformułowanie „radioterapia” jest błędne. Prawidłowe sformułowanie to „radiochemioterapia”</p> <p>Dotyczy: „1.10. czynność nerek umożliwiająca leczenie (stężenie kreatyny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy)”</p> <p>Uwaga: Sformułowanie „kreatyna” jest błędne. Prawidłowe sformułowanie to „kreatynina”</p>
<p>Rozdz. 8, str. 55 tab. 40</p>	<p>Dotyczy: zapisów programu lekowego w kryteriach kwalifikacji w opinii eksperta:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Brak konieczności oceny PDL-1 w materiale HP z guza płuca (inaczej niż w ChPL durwalumabu (...))</i> • <i>Brak określenia czasu, jaki może upłynąć od ostatniej dawki chemioterapii lub ostatniego dnia radioterapii do rozpoczęcia leczenia durwalumabem.”</i> <p>Komentarz:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak konieczności ww. oceny wyniku z kryteriów włączenia do wnioskowanego programu lekowego, który ma być dedykowany pacjentom bez względu na poziom ekspresji PD-L1 (patrz też Uwaga nr 1); • Zgodnie z kryteriami włączenia do badania PACIFIC pacjenci byli kwalifikowani po ukończeniu ostatniej dawki promieniowania w granicach od 1 do 42 dni przed randomizacją (tj. do 6 tygodni). Kryterium to znalazło odzwierciedlenie w zapisie kwalifikacji do programu lekowego: „pacjent po zakończeniu napromieniania powinien w okresie <u>do 6 tyg.</u> mieć wykonane badanie TK klatki piersiowej potwierdzające brak progresji”. Oznacza to, że maksymalnie w okresie do 6 tyg. po zakończeniu napromieniania pacjent powinien rozpocząć leczenie durwalumabem (badanie TK oraz badania krwi powinny być wykonane odpowiednio wcześniej, tak, aby do 6 tyg. pacjent mógł otrzymać lek).

Rozdz. 9, tabela nr 40, str. 56	<p>Dotyczy: drugi wiersz tabeli nr 41 – wskazanie do stosowania Imfinzi w ramach CDF.</p> <p>Komentarz: Należy zauważyć, że w przypadku rekomendacji pozytywnej NICE do kryteriów włączenia należą nie tylko chorzy z PD-L1 $\geq 1\%$, ale również chorzy, u których wynik ekspresji PD-L1 nie był możliwy do ustalenia pomimo wykonania testu oraz u których wynik PD-L1 nie był możliwy do ustalenia pomimo zamiaru i chęci wykonania testu (NICE).</p>
[REDACTED]	[REDACTED]

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

1. Uwagi do analiz wnioskodawcy¹

a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdz. 4.1.3.2, str. 24	<p>Uwaga: „mediana PFS dla ramienia PLC w badaniu PACIFIC jest krótsza niż mediana PFS w ramieniu PLC w innych badaniach, w których pacjenci mieli jednoczesną chemoradioterapię. Na te różnice zwrócono uwagę w dokumencie NICE 2019, wskazując, iż w badaniu RTOG-0617 dotyczącym cetuksymabu mediana PFS w grupie PLC wyniosła 10,7 miesięcy, a w badaniu START: 11,4 miesięcy.”</p> <p>Odpowiedź: Mediana PFS dla placebo z badania START jest nieco wyższa niż z badania PACIFIC, co wynika m.in. z różnych definicji PFS (w badaniu PACIFIC PFS mierzone od początku randomizacji do wystąpienia zdarzenia, a w badaniu START i RTOG-0617 od początku chemioradioterapii; NICE TA528, RTOG-0617) – strona 60 analizy ekonomicznej. Należy ponadto zauważyć, że NICE stwierdził, iż pomimo, że mediana PFS dla ramienia PLC w badaniu PACIFIC była nieco niższa niż w badaniu RTOG-0617 lub START, to przeżycie całkowite w badaniu PACIFIC było reprezentatywne do przeżycia obserwowanego w praktyce klinicznej.</p>
Rozdz. 4.1.3.2, str. 24 (brak danych z pierwszej analizy okresowej)	<p>Uwaga: „wnioskodawca wskazał, iż wyniki z pierwszej analizy okresowej (Antonia 2017) dotyczące czasu do pierwszego dalszego leczenia lub zgonu (TFST) pochodzą z niepublikowanego raportu z badania, natomiast dostarczona przez wnioskodawcę wersja raportu do badania dotyczyła drugiej analizy okresowej (Antonia 2018), w związku z tym, nie było możliwości weryfikacji poprawności implementacji danych.”</p> <p>Odpowiedź: Wyniki z pierwszej analizy okresowej z nieopublikowanego raportu z badania zostaną dostarczone wraz z niniejszym pismem (CSR 2017).</p>

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

¹ analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.)

b. Uwagi do analizy ekonomicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdz. 5.3.1, str. 45/46 (horyzont czasowy) oraz str. 47 (obliczenia własne Agencji)	<p>Dotyczy: „Analizę wykonano w 40-letnim horyzoncie czasowym. Należy mieć jednak na uwadze, że wyniki dotyczące skuteczności ekstrapolowano znacznie poza horyzont czasowy badania. Ponadto, m.in. w analizach CADTH 2019 i PBAC 2019 przyjęty horyzont czasowy był znacznie krótszy (patrz rozdz. 5.3.1. AWA).”</p> <p>Dotyczy: „Wątpliwości co do przyjętych założeń budzi długość horyzontu czasowego, który w porównaniu z innymi raportami jest znacznie dłuższy (CADTH 2019: 15 lat, PBAC 2018: 10 lat), szczególnie mając na uwadze średni wiek chorych (...) oraz stopień zaawansowania choroby w momencie rozpoczęcia leczenia DUR (miejscowo zaawansowany nieoperacyjny NDRP). Należy również zaznaczyć, że mediana okresu obserwacji w badaniu PACIFIC wyniosła 25,2 miesiąca, co wiązało się z koniecznością ekstrapolacji wyników skuteczności znacznie poza horyzont czasowy badania. Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości testował jedynie horyzont 30-letni, toteż w ramach obliczeń własnych Agencji, analitycy przetestowali alternatywne wartości horyzontu czasowego przyjmując za źródło raporty CADTH i NICE z 2019 r. (rozdz. 5.3.4. AWA) [CADTH 2019, NICE 2019].”</p> <p>Odpowiedź:</p> <p>Wobec argumentów zawartych w poniższym uzasadnieniu, przyjęcie przez AOTMiT w ramach oszacowań własnych w AWA dla Durwalumabu 10-cio i 15-sto letniego horyzontu czasowego uznajemy za nieuzasadnione i niespójne z dotychczasowymi ocenami Agencji dla leków immunokompetentnych stosowanych w NDRP.</p> <p>Co najbardziej istotne, takie niespójne podejście może spowodować, że pacjenci z lokalnie zaawansowanym nieprzerzutowym NDRP mają mniejsze szanse na uzyskanie dostępu do leczenia durwalumabem (ze względu na kryterium efektywności kosztowej) niż mieli pacjenci z bardziej zaawansowanym przerzutowym stadium NDRP (pembrolizumab, niwolumab i atezolizumab).</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Należy podkreślić, że durwalumab jest stosowany w lokalnie zaawansowanym nieprzerzutowym NDRP (III stadium) i jest to leczenie o założeniu radykalnym tj. prowadzone z intencją <u>wyleczenia</u> raka płuca. Potwierdzają to najnowsze dane nt. wpływu leczenia durwalumabem na przeżycie całkowite (OS) opublikowane na kongresie ASCO 2019, gdzie wykazano, że bezwzględna różnica w odsetkach OS pomiędzy DUR a PLA w kolejnych okresach oceny (12, 24 i 36 mies.) powiększa się i wynosi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 8,5% w 12 mies., • 11% w 24 mies., • 13,5% w 36 mies. <p>Źródło: OT.4331.46.2019 str. 35</p> <p>Biorąc pod uwagę, że durwalumab jest stosowany na wcześniejszym stadium zaawansowania choroby i jest to leczenie o założeniu radykalnym tj. prowadzone z intencją <u>wyleczenia</u> raka płuca, to oczekiwana dalsza długość trwania życia chorych leczonych durwalumabem jest dłuższa niż chorych leczonych lekami immunokompetentnymi stosowanymi w stadium IIIB lub IV (stadium z przerzutami) NDRP, gdzie AOTMiT dotychczas zawsze przyjmował horyzont 20 lat lub dłuższy.</p> <p>Co istotne, inne agencje HTA (na które powołuje się AOTMiT w uwadze dotyczącej horyzontu), tj. SMC, CADTH, PBAC, nie dysponowały w momencie wydawania rekomendacji najnowszymi danymi na temat wyników OS z ASCO 2019. Mimo to należy zauważyć, że w modelu dla</p>

durwalumabu złożonym do NICE założono horyzont czasowy długości **40 lat** i NICE w trakcie oceny nie zgłosił zastrzeżeń do wybranej długości horyzontu (NICE), a dodatkowo - w momencie oceny nie dysponował jeszcze najnowszymi danymi z ASCO 2019.

Ponadto, w modelu złożonym do agencji holenderskiej horyzont czasowy również wynosił **40 lat** (Holandia) i Zorginstituut Nederland nie zgłosił zastrzeżeń do takiego horyzontu (Holandia), a podobnie jak NICE w momencie oceny nie dysponował najnowszymi danymi z ASCO 2019.

W modelu złożonym do agencji SMC (agencja szkocka) horyzont czasowy również wynosił 40 lat, jednakże SMC zgłosiło uwagi do długości horyzontu, sugerując 20-letni jako wystarczająco długi. Jednak agencja SMC podobnie jak NICE i agencja holenderska nie dysponował najnowszymi danymi z ASCO 2019. **Pomimo założonego 40-letniego horyzontu czasowego SMC wydało rekomendację pozytywną dla durwalumabu (SMC).**

Analogicznie jak w przypadku SMC, również pozostałe agencje, na które powołuje się AOTMiT, tj. CADTH (horyzont czasowy 15 lat) i PBAC (horyzont czasowy 10 lat) nie dysponowały jeszcze najnowszymi danymi z badania PACIFIC z ASCO 2019, potwierdzającymi długotrwały korzystny i zwiększający się w czasie wpływ durwalumabu na przeżycie całkowite (OS).

Należy zauważyć, że dotychczasowe oceny agencji HTA dla pembrolizumabu, atezolizumabu oraz niwolumabu dotyczyły ich zastosowania w bardziej zaawansowanym stadium NDRP niż durwalumab tj. w stadium IIB lub IV czyli w chorobie z przerzutami, gdzie oczekiwana dalsza długość trwania życia jest krótsza niż w populacji durwalumabu tj. z lokalnie zaawansowanym nieprzerzutowym NDRP, a zastosowane leczenie nie ma charakteru radykalnego. Pomimo różnic w stopniu zaawansowania choroby wybrany dla tych leków horyzont czasowy wynosił minimum 20 lat. Taki horyzont czasowy dla wyżej wymienionych terapii był również przyjęty w analizach farmakologicznych innych wiodących instytucjach oceniających technologie medyczne w Europie.

Poniżej przykłady horyzontów czasowych dla atezolizumabu, niwolumabu i pembrolizumabu:

- dla atezolizumabu w **II linii leczenia miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego (IV stadium zaawansowania)** NDRP po chemioterapii przyjęto horyzont czasowy **25 lat** i SMC nie zgłosił zastrzeżeń odnośnie takiej długości horyzontu (SMC ATE).
- dla niwolumabu również w **II linii leczenia miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego** NDRP po wcześniejszej chemioterapii w przedłożonej analizie ekonomicznej do SMC przyjęto horyzont **20-letni** i SMC także nie zgłosił zastrzeżeń odnośnie do horyzontu (SMC NIV).
- dla pembrolizumabu w **I linii leczenia przerzutowego** NDRP oraz **miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP po wcześniejszej chemioterapii** również przyjęto **20 lat** i nie zgłoszono uwag odnośnie do horyzontu czasowego (SMC PEM).

Do datkowo, dla potwierdzenia słuszności przyjęcia 40-letniego horyzontu czasowego, Wnioskodawca przeszkutał dotychczasowe oceny agencji HTA dla pembrolizumabu, niwolumabu i atezolizumabu w leczeniu NDRP.

Długości horyzontów czasowych przyjętych dla pembrolizumabu, niwolumabu i atezolizumabu w analizach złożonych do AOTMiT i NICE oraz SMC zebrano w tabeli nr 1 (poniżej). Wyniosły one 20 lat i były **takie same w AOTMiT i w NICE oraz SMC** (wyjątek stanowi atezolizumab, w którym w jednej z analiz złożonych do NICE i SMC przyjęto dłuższy horyzont czasowy niż przyjęty przez AOTMiT, jednakże różnica ta była nieznaczna – 25 vs 20 lat).

Podsumowując, należy zaznaczyć, że durwalumab jest stosowany na wcześniejszym etapie zaawansowania choroby (bez przerzutów) oraz jest to leczenie stosowane z intencją wyleczenia, więc uzasadnione jest przyjęcie dłuższego horyzontu czasowego niż w przypadku dotychczas ocenianych leków immunokompetentnych w NDRP. Jest to zgodne z wytycznym AOTMiT, które w przypadku technologii, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego zalecają wybór dożywnego horyzontu.

Tab. 1. Horyzonty czasowe przyjęte dla pembrolizumabu, niwolumabu i atezolizumabu w analizach złożonych do AOTMiT, NICE i SMC (AOTMiT PEM, AOTMiT ATE, AOTMiT NIV, NICE PEM, NICE ATE, NICE NIV, SMC PEM, SMC ATE, SMC NIV).

AOTMiT		NICE		SMC	
Wskazanie	horyzont	Wskazanie	horyzont	Wskazanie	horyzont
PEMBROLIZUMAB					
NDRP w stopniu IV zaawansowania, leczenie skojarzone (Zlecenie 131/2019)*	20 lat	W leczeniu skojarzonym z pemetreksedem i pochodną platyny we wcześniej nieleczonym przerzutowym NDRP niepłaskonabłonkowym (TA 557)	20 lat	W leczeniu skojarzonym z pemetreksedem i pochodną platyny we wcześniej nieleczonym przerzutowym NDRP niepłaskonabłonkowym, bez mutacji EGFR lub ALK ^{mut}	20 lat
NDRP w stopniu IIIB lub IV, po co najmniej 1 chemioterapii (Zlecenie 124/2017)**	20 lat	Leczenie NDRP z ekspresją PD-LA, po chemioterapii (TA 428)	20 lat	NDRP miejscowo zaawansowany lub z przerzutami o typie niepłaskonabłonkowym z ekspresją PD-L1 po co najmniej 1 chemioterapii	20 lat
NDRP w stopniu IIIB lub IV (Zlecenie 207/2016)*	20 lat	-	-	-	-
NDRP w stopniu IV zaawansowania (Zlecenie 62/2017)**	20 lat	Wcześniej nieleczony przerzutowy NDRP z ekspresją PD-L1 (TA 531)	20 lat	I linia leczenia przerzutowego NDRP niepłaskonabłonkowego z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej $\geq 50\%$, bez mutacji EGFR lub ALK	20 lat
ATEZOLIZUMAB					
NDRP miejscowo zaawansowany lub z przerzutami (IIIB lub IV), po przebytej chemioterapii (Zlecenie 16/2018)	20 lat	NDRP miejscowo zaawansowany lub z przerzutami, po przebytej chemioterapii (TA 520)	25 lat	II linia leczenia miejscowo zaawansowanego NDRP lub z przerzutami (IV stadium) po chemioterapii	25 lat
		W leczeniu skojarzonym w przerzutowym NDRP niepłaskonabłonkowym (TA 584)	20 lat		
NIWOLUMAB					
Miejscowo zaawansowany lub przerzutowy NDRP o typie innym niż	20 lat	Wcześniej leczony miejscowo-zaawansowany lub przerzutowy NDRP	20 lat	II linia leczenia miejscowo zaawansowanego NDRP lub z przerzutami, o typie	20 lat

płatkonablonkowy po wcześniejszej chemioterapii (Zlecenie 20/2017)		niepłatkonablonkowy (TA 484)		innym niż płatkonablonkowy, po chemioterapii	
Miejscowo zaawansowany lub przerzutowy NDRP o typie płatkonablonkowym po wcześniejszej chemioterapii (Zlecenie 107/2016)	20 lat	Wcześniej leczony miejscowo-zaawansowany lub przerzutowy NDRP płatkonablonkowy (TA 483)	20 lat	II linia leczenia miejscowo zaawansowanego NDRP lub z przerzutami, o typie płatkonablonkowym, po chemioterapii	20 lat
Zaawansowany NDRP wcześniej leczony, z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ (Zlecenie 207/2016)	20 lat	-	-	-	-

* w leczeniu skojarzonym z pemetreksesem i pochodną platyny w ramach terapii indukcyjnej oraz skojarzonym z pemetreksesem w ramach terapii podtrzymującej, stosowanych w terapii dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) o typie niepłatkonablonkowym, którzy spełniają następujące kryteria: IV stopień zaawansowania, brak mutacji w genie EGFR, brak rearanżacji genu ALK, brak rearanżacji genu ROS-1, brak wcześniejszego farmakologicznego leczenia systemowego z powodu NDRP o typie niepłatkonablonkowym w stadium uogólnienia (obecność przerzutów), określony odsetek ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych w zakresie następujących poziomów: $\geq 50\%$, 1–49%, $< 1\%$; **w terapii dorosłych pacjentów po przebytej nieskutecznej przynajmniej jednej linii leczenia zaawansowanego (stopień IIIB lub IV) niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z obecnością ekspresji ligandu receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1, ang. *programmed death protein 1 ligand*) w przynajmniej 50% komórek nowotworu; *** w terapii w I linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością ekspresji ligandu receptora programowanej śmierci komórki 1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu (PD-L1 TPS $\geq 50\%$), bez obecności mutacji EGFR oraz bez rearanżacji ALK; # po przebytej nieskutecznej przynajmniej jednej linii leczenia zaawansowanego (stopień IIIB lub IV) niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu; ## niezalecany wg SMC.

Zwraca również uwagę fakt, że w najnowszej AWA Agencji, opublikowanej w sierpniu 2019 r. dla pembrolizumabu (zlecenie 131/2019 w BIP, AWA OT.4331.34.2019), dotyczącej wniosku o objęcie refundacją we wskazaniu NDRP w IV stadium zaawansowania (choroba z przerzutami) przyjęto horyzont czasowy 20 lat i Agencja nie zgłosiła uwag do takiego horyzontu, uznając, że „Uwzględniono właściwy horyzont czasowy analizy” (str. 54 AWA OT.4331.34.2019).

Ponadto, należy zauważyć, że krótsze horyzonty w przypadku analiz złożonych do PBAC i CADTH niż w przypadku analiz złożonych do NICE dotyczy nie tylko durwalumabu, ale miały również miejsce w przypadku pembrolizumabu, atezolizumabu i niwolumabu w leczeniu NDRP (patrz tabela poniżej).

W PBAC przyjęty horyzont czasowy dla pembrolizumabu, niwolumabu i atezolizumabu wyniósł od 7 do 7,5 roku a w CADTH 10 lat, tj. dużo mniej niż horyzont czasowy przyjęty dla tych leków przez NICE i AOTMiT (tabela poniżej), zaskakujące i niespójne jest więc odmiennie podejście AOTMiT do durwalumabu.

Dodatkowo – PBAC dla pembrolizumabu w IV stadium zaawansowania NDRP (patrz tabela poniżej) przyjął 7,5 letni horyzont; zaś AOTMiT – 20 letni (niemal 3-krotnie dłuższy). CADTH przyjął zaś dla tego leku 10 letni horyzont (dwukrotnie krótszy vs AOTMiT).

Tab. 2. Horyzonty czasowe przyjęte dla pembrolizumabu, niwolumabu i atezolizumabu w analizach dotyczących NDRP złożonych do AOTMiT vs PBAC i CADTH (AOTMiT PEM, AOTMiT ATE, AOTMiT NIV, PBAC PEM, PBAC ATE, PBAC NIV, CADTH PEM, CADTH ATE, CADTH NIV).

AOTMiT		PBAC		CADTH	
Wskazanie	horyzont	Wskazanie	horyzont	Wskazanie	horyzont
PEMBROLIZUMAB					
NDRP w stopniu IV zaawansowania, leczenie skojarzone (Zlecenie 131/2019)*	20 lat	NDRP w stopniu IV zaawansowania, leczenie skojarzone ^{###}	7,5 roku	NDRP w stopniu IV zaawansowania, leczenie skojarzone ^{##}	10 lat
NDRP w stopniu IIIB lub IV, po co najmniej 1 chemioterapii (Zlecenie 124/2017)**	20 lat				
NDRP w stopniu IIIB lub IV (Zlecenie 207/2018) [#]	20 lat	NDRP w stopniu IIIB lub IV ^{###}	7 lat	NDRP w stopniu IIIB lub IV ^{##}	10 lat
NDRP w stopniu IV zaawansowania (Zlecenie 62/2017) ^{***}	20 lat	NDRP w stopniu IV zaawansowania ^{***}	7,5 roku vs 7 lat we wcześniejszym wniosku		
		I linia leczenia NDRP w stopniu IIIB lub IV ^A	7 lat ^{AA}		
ATEZOLIZUMAB					
NDRP miejscowo zaawansowany lub z przerzutami (IIIB lub IV), po przebytej chemioterapii (Zlecenie 16/2018)	20 lat	NDRP miejscowo zaawansowany lub z przerzutami (w stanie sprawności 0-1) po progresji w trakcie lub po leczeniu chemioterapią na bazie platyny	na ^{##}	NDRP miejscowo zaawansowany lub z przerzutami (IIIB lub IV), po przebytej chemioterapii	10 lat
		Przerzutowy NDRP o typie innym niż płaskonabłonkowy	7,5 roku		
NIWOLUMAB					
Miejscowo zaawansowany lub przerzutowy NDRP o typie innym niż płaskonabłonkowy po wcześniejszej chemioterapii (Zlecenie 20/2017)	20 lat	Miejscowo zaawansowany lub przerzutowy NDRP o typie innym niż płaskonabłonkowy po wcześniejszej chemioterapii	7,5 roku vs 10 lat we wcześniejszym wniosku		
Miejscowo zaawansowany lub przerzutowy NDRP o typie płaskonabłonkowym po wcześniejszej	20 lat	Miejscowo zaawansowany lub przerzutowy NDRP o typie płaskonabłonkowym po	7,5 roku vs 10 lat we wcześniejszym wniosku		

chemioterapii (Zlecenie 107/2016)		wcześniejszej chemioterapii		
Zaawansowany NDRP wcześniej leczony, z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ (Zlecenie 207/2016)	20 lat			
			Zaawansowany lub przerzutowy NDRP po niepowodzeniu co najmniej 1 wcześniejszej chemioterapii	10 lat


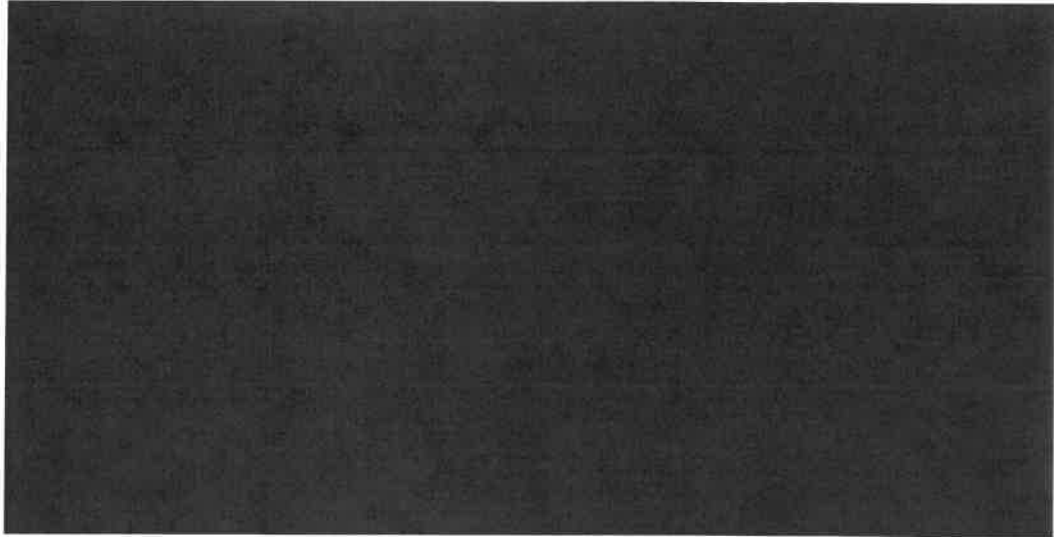



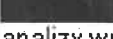

* w leczeniu skojarzonym z pemetreksesem i pochodną platyny w ramach terapii indukcyjnej oraz skojarzonym z pemetreksesem w ramach terapii podtrzymującej, stosowanych w terapii dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) o typie niepłaskonabłonkowym, którzy spełniają następujące kryteria: IV stopień zaawansowania, brak mutacji w genie EGFR, brak rearanżacji genu ALK, brak rearanżacji genu ROS-1, brak wcześniejszego farmakologicznego leczenia systemowego z powodu NDRP o typie niepłaskonabłonkowym w stadium uogólnienia (obecność przerzutów), określony odsetek ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych w zakresie następujących poziomów: $\geq 50\%$, 1–49%, $< 1\%$; ***w terapii dorosłych pacjentów po przebytej nieskutecznej przynajmniej jednej linii leczenia zaawansowanego (stopień IIIB lub IV) niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z obecnością ekspresji ligandu receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1, ang. *programmed death protein 1 ligand*) w przynajmniej 50% komórek nowotworu; *** w terapii w I linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością ekspresji ligandu receptora programowanej śmierci komórki 1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu (PD-L1 TPS $\geq 50\%$), bez obecności mutacji EGFR oraz bez rearanżacji ALK; # po przebytej nieskutecznej przynajmniej jednej linii leczenia zaawansowanego (stopień IIIB lub IV) niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu; ## nie dotyczy (ang. *not applicable*), ponieważ wykonano analizę minimalizacji kosztów; ### w skojarzeniu z pemetreksesem i pochodną platyny w leczeniu IV stadium NDRP o typie niepłaskonabłonkowym z PD-L1 TPS $\geq 50\%$, bez obecności mutacji EGFR oraz bez rearanżacji ALK; ^ z PD-L1 TPS $\geq 50\%$, bez obecności mutacji EGFR oraz bez rearanżacji ALK; ^^ zmienione na 6 lat (jedynie stadium IV); ^^^ z progresją po wcześniejszej chemioterapii na bazie platyny z PD-L1 TPS $\geq 50\%$; ^^ w skojarzeniu z pemetreksesem i pochodną platyny w leczeniu NDRP o typie niepłaskonabłonkowym z przerzutami, bez obecności mutacji EGFR oraz bez rearanżacji ALK i bez wcześniejszej chemioterapii systemowej; ^^^ NDRP z przerzutami z ekspresją PD-L1, z progresją w trakcie lub po chemioterapii na bazie platyny.

Należy podkreślić, że pomimo dostępnych referencji z innych agencji HTA (7-7,5 roku PBAC oraz 10 lat CADTH), horyzont czasowy przyjęty przez AOTMiT dla innych ocenianych leków immunokompetentnych był zgodny z NICE i dotychczas zawsze wynosił minimum 20 lat. Co istotne Agencja bez uwag przyjmowała horyzont 20 lat, pomimo faktu, że ocena dotyczyła zastosowania tych leków w stadium przerzutowym NDRP, w tym po chemioterapii, kiedy to oczekiwana długość przeżycia chorych jest naturalnie krótsza niż ma to miejsce w przypadku lokalnie zaawansowanego nieprzerzutowego NDRP tj. wskazania dla durwalumabu.

Przyjęcie przez AOTMiT 20-sto letniego horyzontu czasowego dla leków immunokompetentnych stosowanych na późniejszym etapie zaawansowania NDRP (w tym ze stwierdzeniem: „Uwzględniono właściwy horyzont czasowy analizy”, str. 54 AWA OT.4331.34.2019), przy jednoczesnym pomijaniu referencji innych agencji HTA (PBAC i CADTH), wobec podejścia przyjętego dla durwalumabu należy uznać za podjęcie nieuzasadnione i niespójne z dotychczasowymi ocenami Agencji.

Co więcej, horyzonty czasowe przyjęte przez PBAC i CADTH dla innych leków immunokompetentnych były krótsze (7-7,5 roku lub 10 lat) niż te przyjęte dla durwalumabu (10 i 15 lat), co dowodzi, że agencja PBAC i CADTH uwzględniły fakt, że są to leki stosowane w bardziej zaawansowanym stadium niż durwalumab. W związku z tym zasadnym jest przyjęcie w analizach dla durwalumabu dłuższego horyzontu czasowego niż horyzont uznany przez AOTMiT za właściwy dla leków immunokompetentnych stosowanych w stadium przerzutowym NDRP (20-25 lat), stąd w analizie podstawowej Wnioskodawcy dla durwalumabu przyjęto 40 lat, a w analizie wrażliwości 30 lat.

	<p>Ponadto należy zwrócić uwagę, że w modelu ekonomicznym dla durwalumabu w celu skorygowania przeżycia przyjętego w oparciu o dane z badania PACIFIC, przy przejściach do stanu zgon uwzględniono umieralność ogólną (umieralność dla populacji ogólnej pochodzi z tablic trwania życia na 2017 rok dla populacji polskiej wydanych przez Główny Urząd Statystyczny) (patrz rozdz. 5.2.3.5 w Analizie ekonomicznej). Uwzględnienie umieralności dla populacji ogólnej (wg GUS) zapobiega spadkowi współczynników umieralności występujących w modelu (tj. z badania PACIFIC) poniżej współczynników umieralności populacji ogólnej skorygowanej o wiek. W przeciwnym razie krzywe przeżywalności mogłyby spowodować nierealistycznie dużą przeżywalność do czasu, gdy przeciętny pacjent będzie miał około 100 lat. <u>Wprowadzona korekta powoduje, że model nie projektuje sytuacji, w której pacjent żyłby ponadnormatywnie długo.</u></p> <p>Przy przyjętych ustawieniach parametrów jak w modelu złożonym w ramach Analizy ekonomicznej jedynie ok. 1% pacjentów pozostaje przy życiu po 40 latach w ramieniu DUR przez co liczba osób w ponadnormatywnie zaawansowanym wieku jest znikoma.</p>
<p>Rozdz. 5.3.1, str. 46 (zanikanie efektu durwalumabu) oraz str. 47 (obliczenia własne Agencji)</p>	<p>Uwaga: „W analizie podstawowej wnioskodawcy przyjęto założenie, że efekt leczenia DUR zanika po 10 latach. Należy jednak mieć na uwadze, że długoterminowy efekt leczenia ocenianą interwencją jest nieznaną (maksymalny okres obserwacji wynosi 36 miesięcy dla PFS, abstrakt ASCO 2019). Jak wskazano w publikacji CADTH 2019, utrzymanie efektu leczenia przez 10 lat może być założeniem zbyt optymistycznym, szczególnie w perspektywie niedojrzałości danych dotyczących OS. Ponadto, w raporcie NICE 2019 pomimo, że uznano, iż utrzymywanie się efektu w okresie 3 do 5 lat jest prawdopodobne, to wiąże się ono z wysoką niepewnością. W scenariuszu uwzględniającym przyjęcie zanikania efektów [redacted] latach w ramach analizy wrażliwości wnioskodawcy, ICUR w wariancie bez RSS przekraczał aktualny próg opłacalności, a w wariancie z RSS nadal pozostawał opłacalny (rozdz. 5.2.3. AWA).”</p> <p>Odpowiedź: Należy podkreślić, że najnowsze dane OS z badania PACIFIC opublikowane na konferencji ASCO w 2019 r. wskazują na utrzymywanie się efektu przewagi DUR vs PLA w odniesieniu do przeżycia całkowitego dla mediany obserwacji 33,3 mies. [zakres 0,2-51,3 mies.]. Wykazano, że różnica w odsetkach OS pomiędzy DUR a PLA w kolejnych okresach oceny (12, 24 i 36 mies.) powiększa się i wynosi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 8,5% w 12 mies., • 11% w 24 mies., • 13,5% w 36 mies. <p>Źródło: O7.4331.46.2019 str. 35:</p> <p>Nieznana jest długość utrzymywania efektu leczenia durwalumabem - teoretycznie maksymalnie może utrzymywać się przez całe życie chorego. Zaktualizowane dane OS z badania PACIFIC potwierdzają jednak zasadność przyjęcia dłuższego niż [redacted] okresu, po którym zanika efekt durwalumabu, ponieważ okres obserwacji mieści się w zakresie do 51,3 miesiąca (ponad 4 lata). Potwierdza to również agencja NICE, która zaakceptowała 5-letni okres, po którym zanika efekt stosowania durwalumabu, mimo, że w momencie oceny nie dysponowała jeszcze danymi z badania PACIFIC opublikowanymi na konferencji ASCO w 2019 r. (utrzymanie przewagi DUR vs PLA w odniesieniu do przeżycia całkowitego dla mediany obserwacji 33,3 mies. [zakres 0,2-51,3 mies.] w porównaniu z wynikami wcześniejszymi, tj. po 25,2 mies.). W związku z tym, że efekt leczenia względem OS jest większy niż oceniany przez NICE (zwiększenie bezwzględniej różnicy OS między DUR a PLA pomiędzy 24 a 36 miesiącem z 11% do 13%) to uznano, że moment zanikania efektu następuje później niż po 5 latach przyjętych przez NICE.</p> <p>Tym bardziej, nieuzasadnione byłoby przyjęcie, że działanie leku jest wykazywane jedynie przez czas równy medianie okresu obserwacji 25 mies. (Antonia 2018) czy 33 mies. (ASCO), zaś potem efekty leczenia stają się zerowe – bez stopniowego wygaszania efektów działania. Jest to tym bardziej zasadne, że proponowana immunoterapia pozwala na wywołanie efektu pamięci immunologicznej.</p> <p>Modelowanie efektów i kosztów w analizie ekonomicznej wymaga wyjścia poza okres obserwacji w badaniu i jest ogólnie przyjętą i uznaną praktyką, że dla potrzeb modelowania przyjmuje się</p>

	<p>pewne założenia (a biorąc pod uwagę najnowsze dane kliniczne (z ASCO) te założenia są uzasadnione – obserwowane jest utrzymywanie przewagi DUR vs PLA w odniesieniu do przeżycia całkowitego).</p> <p>Estymacje przedłożonego do AOTMiT modelu zostały potwierdzone w ww. najnowszej publikacji ASCO, gdzie wykazano utrzymywanie się efektu durwalumabu odnośnie do przeżycia całkowitego w dłuższej medianie obserwacji.</p>  
<p>Rozdz. 5.3.1, str. 46 (zanikanie efektu durwalumabu) oraz str. 47 (obliczenia własne Agencji)</p>	<p>Uwaga: „Ograniczenie czasu trwania odpowiedzi jest również powiązane z mechanizmem działania leku, który selektywnie blokuje interakcje PD-L1 z PD-1 na limfocytach T, które żyją do kilku lat [ChPL Imfinzi, Hematologia 2011].”</p> <p>Odpowiedź: mechanizm działania durwalumabu (<u>przeciwciało anty PD-L1</u>) polega na blokowaniu białka liganda programowanej śmierci komórki <u>na powierzchni komórki nowotworowej i komórek naciekających guza</u>, co hamuje interakcję PD-L1 na powierzchni guza z PD-1 i CD-80 na powierzchni limfocytów T. Durwalumab <u>nie łączy się z PD-1 i CD-80 na limfocytach T</u>, ale poprzez bezpośrednie działanie na komórki nowotworowe (poprzez PD-L1) uniemożliwia ich interakcję z limfocytami T.</p> <p>Uwaga Agencji sugeruje, że wraz ze śmiercią limfocytów T ustaje efekt immunoterapii, co <u>nie ma medycznego uzasadnienia</u>, ponieważ celem immunoterapii jest wytworzenie pamięci immunologicznej. Oznacza to, że efekt działania leku utrzymuje się nawet wtedy, kiedy terapia nim jest już zakończona, co potwierdzają dane na temat wpływu durwalumabu na PFS oraz OS.</p>
<p>Rozdz. 5.3.2, str. 46</p>	<p> <i>Analitycy Agencji nie znajdują wyjaśnienia dla przyjęcia takiego postępowania mając na uwadze, że istnieją normy dla populacji Polskiej, uwzględniające wyniki EQ-5D-5L (Golicki 2015). W związku z powyższym użyteczności uwzględnione w modelu wnioskodawcy mogą nie odpowiadać normom polskim. Ponadto należy zaznaczyć, że w uwzględnione modelu wartości użyteczności są wyższe dla ramienia placebo niż dla DUR.”</i></p> <p>Odpowiedź: Użyteczności przyjęte w modelu () były jedynymi dostępnymi wartościami w momencie tworzenia analizy. Ponadto, wytyczne AOTMiT 2016 wskazują, że „W rzadkiej sytuacji dostępu do danych indywidualnych pacjentów z badania klinicznego dotyczących wyników pomiarów jakości życia metodami pośrednimi, warto przeprowadzić adaptację uzyskanych wartości użyteczności do preferencji społeczeństwa polskiego (polskiego zestawu użyteczności stanów zdrowia; ang. value set).”</p> <p>Dodatkowo - potencjalne zmiany w wyniku uwzględnienia odmiennych taryf </p> <p> Zmiany parametrów użyteczności zostały zaadresowane w ramach deterministycznej analizy wrażliwości </p>

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi


* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

1 Piśmiennictwo

- Antonia 2018 (PACIFIC)** Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, Kurata T, A. Chiappori A, Lee KH, de Wit M, Cho BC, Bourhaba M, Quantin X, Tokito T, Mekhail T, Planchard D, Kim YC, Karapetis CS, Hirt S, Ostoros G, Kubota K, Gray JE, Paz-Ares L, de Castro Carpeño J, Faivre-Finn C, Reck M, Vansteenkiste J, Spigel DR, Wadsworth C, Melillo G, Taboada M, Dennis PA, Özgüroğlu M. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *The New England Journal of Medicine*. DOI: 10.1056/NEJMoa1809897.
- AOTMIT ATE** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, atezolizumab, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5374-16-2018-zlc> (dostęp 02.09.2019 r.).
- AOTMIT NIV** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, niwolumab, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4865-020-2017-zlc>, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4783-207-2016-zlc>, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4573-107-2016-zlc> (dostęp 02.09.2019 r.).
- AOTMIT PEM** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, pembrolizumab, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6127-131-2019-zlc>, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5132-124-2017-zlc>, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4985-062-2017-zlc>, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4783-207-2016-zlc> (dostęp 02.09.2019 r.).
- ASCO 2019** Gray JE, Villegas AE, Daniel DB, et al. Three-year overall survival update from the PACIFIC trial. *Journal of Clinical Oncology* 2019;37(15_suppl):8526 - abstrakt: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.8526 (dostęp 17.08.2019 r.). oraz plakat konferencyjny udostępniony przez Wnioskodawcę.
- CADTH** Institut national d'excellence en santé et services sociaux. IMFINZI (CANCER POU MON). <https://www.inesss.qc.ca/> (dostęp 17.07.2019 r.).
- CADTH ATE** CADTH, atezolizumab (Tecentriq), <https://www.inesss.qc.ca/> (dostęp 22.10.2019 r.).
- CADTH NIV** CADTH, niwolumab (Opodivo), <https://www.inesss.qc.ca/> (dostęp 22.10.2019 r.).
- CADTH PEM** CADTH, pembrolizumab (Keytruda), <https://www.inesss.qc.ca/> (dostęp 22.10.2019 r.).
- CSR 2017** 
- Holandia** Zorginstituut Nederland. Imfinzi. <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2019/04/01/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-durvalumab-imfinzi-voor-volwassenen-met-lokaal-gevorderd-irresectabel-niet-kleincellig-longcarcinoom> (dostęp 17.09.2019 r.).
- Krzakowski 2019** Krzakowski M. Rak płuca: rozpoznawanie i leczenie dzisiaj i jutro. Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. 25.02.2019, <http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Prezentacja%20Pana%20Profesora%20Macieja%20Krzakowskiego.pdf> (dostęp 06.02.2019 r.).
- AOTMIT 2016** http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hia/2016/20160913_Wytyczne_AOTMIT.pdf
- NICE** Durvalumab for maintenance treatment of unresectable non-small-cell lung cancer after platinum-based chemoradiation [TA 578]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta578/history> (dostęp 17.07.2019 r.).
- NICE ATE** National Institute for Health and Care Excellence, atezolizumab, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta584>, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta520> (dostęp 02.09.2019 r.).
- NICE NIV** National Institute for Health and Care Excellence, atezolizumab, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta484>, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta483> (dostęp 02.09.2019 r.).
- NICE PEM** National Institute for Health and Care Excellence, atezolizumab, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta531>, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta557>, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta428> (dostęp 02.09.2019 r.).
- NICE TA528** National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Durvalumab for treating locally advanced unresectable non-small-cell lung cancer after platinum-based chemoradiation. Technology appraisal guidance Published: 1 May 2019 www.nice.org.uk/guidance/ta578, dostęp: 05.07.2019 r.
- SMC** Scottish Medicines Consortium. Durvalumab (Imfinzi), <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4438/decision-explained-durvalumab-imfinzi-final.pdf>, <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4450/durvalumab-imfinzi-final-may-2019-amended-14519-for-website.pdf> (dostęp 17.07.2019 r.).

SMC ATE	Scottish Medicines Consortium. Atezolizumab (Tecentriq), https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3554/atezolizumab-tecentriq-final-june-2018-for-website.pdf (dostęp 02.09.2019 r.).
SMC NIV	Scottish Medicines Consortium. Nivolumab (Opodiv o), https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2052/nivolumab_opdivo_final_sept_2016_final_ended_150916_for_website.pdf , https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2047/nivolumab_opdivo_final_june_2016_for_website.pdf (dostęp 02.09.2019 r.).
SMC PEM	Scottish Medicines Consortium. Pembrolizumab (Keytruda), https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2141/pembrolizumab_keytruda_final_dec_2016_ended_020117_for_website.pdf , https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2142/pembrolizumab_keytruda_final_june_2017_for_website.pdf , https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4167/pembrolizumab-keytruda-final-jan-2019-amended-120219-for-website.pdf (dostęp 02.09.2019 r.).
PBAC	PBAC, durvalumab, http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-11/files/durvalumab-psd-november-2018.pdf (dostęp 02.09.2019 r.).
PBAC ATE	PBAC, atezolizumab (Tecentriq), http://www.pbs.gov.au/ (dostęp 22.10.2019 r.).
PBAC NIV	PBAC, nivolumab (Opodiv o), http://www.pbs.gov.au/ (dostęp 22.10.2019 r.).
PBAC PEM	PBAC, pembrolizumab (Keytruda), http://www.pbs.gov.au/ (dostęp 22.10.2019 r.).
PTOK 2019	Krzakowski M, Jassem J. (red.), Nowotwory płuca i płucnej oraz śródpiersia, aktualizacja na dzień 17.05.2019, http://onkologia.zalaczenia.med.pl/ (dostęp 16.07.2019 r.).
ESMO 2017	Postmus FE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, Escrú C, Peters S; ESMO Guidelines Committee. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol.</i> 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv1-iv21.
NCCN 2019	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Small Cell Lung Cancer. Version 5.2019 – June 26, 2019.
Peters 2019	Petes S, Dafni U, Boyer M, et al. Position of a panel of international lung cancer experts on the approval decision for use of durvalumab in stage III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) by the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2019, published by Oxford University Press on behalf of the European Society for Medical Oncology.
Peters 2019b	Peters S, Dafni U, Boyer M, et al. Position of a panel of international lung cancer experts on the approval decision for use of durvalumab in stage III non-small-cell lung cancer (NSCLC) by the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). <i>Ann Oncol.</i> 2019 Feb 1;30(2):161-165. doi: 10.1093/annonc/mdy553.
AWA OT.4331.34.2019	http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/131/AWA/131_awa_4331_34_keytruda_bj_p_2019.08.14.pdf
RTOG 0617	Bradley JD, Paulus R, Komaki R, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. <i>Lancet Oncol.</i> 2015 Feb;16(2):187-99. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71207-0. Epub 2015 Jan 16.