



## Rekomendacja nr 94/2019

z dnia 31 października 2019 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Imfinzi (durwalumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie nie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Imfinzi (durwalumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie nie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” **pod warunkiem** obniżenia ceny leku.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Imfinzi (durwalumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie nie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”.

Wnioskowane wskazanie dotyczy leczenia dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym (stopień III klinicznego zaawansowania) nie drobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP, ang. *non-small-cell lung carcinoma*, NSCLC), u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny. Obecnie w Polsce nie jest finansowane żadne aktywne leczenie pacjentów z ww. wskazaniem.

W ramach analizy skuteczności klinicznej durwalumabu przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego względem placebo, które wskazują na skuteczność wnioskowanej technologii w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego oraz czasu do progresji choroby. Należy jednak mieć na uwadze, że badanie włączone do analizy jest badaniem trwającym i brak jest długookresowych danych dot. skuteczności i bezpieczeństwa.

W zakresie oceny efektywności, wyniki analizy wskazują, że wnioskowana technologia jest droższa i skuteczniejsza od placebo, zaś oszacowany ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności niezależnie od uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka. Niepewność oszacowań związana jest jednak z przyjętym horyzontem czasowym analizy, który testowany w ramach obliczeń własnych Agencji (przyjmując założenia na podstawie innych ocen innych agencji HTA) zmieniał wnioskowanie dot. opłacalności



Analiza wpływu na budżet wykazuje na dodatkowe obciążenie budżetu płatnika publicznego związane z refundacją durwalumabu, wynoszące 26,50 mln - 57,34 mln PLN przy uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka.

Biorąc pod uwagę, że w ocenianym wskazaniu brak jest technologii alternatywnej, zaś wyniki analizy klinicznej wskazują na możliwe korzyści ze stosowania durwalumabu, Prezes Agencji uznaje za uzasadnione objęcie refundacją produktu Imfinzi.

### Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Imfinzi (durwalumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1, fiol. 2,4 ml, zawierająca 120 mg durwalumabu, kod EAN: 05000456031486, cena zbytu netto: [REDACTED] PLN;
- Imfinzi (durwalumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, zawierająca 500 mg durwalumabu, kod EAN: 05000456031493, cena zbytu netto: [REDACTED] PLN.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” w ramach nowej grupy limitowej. [REDACTED]

### Problem zdrowotny

Niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. *non-small cell lung cancer*, NDRP) to termin obejmujący grupę nowotworów złośliwych płuca, rozpoznawany w ok. 80% przypadków pierwotnych raków płuc (pozostałe to raki drobnokomórkowe oraz znacznie rzadsze, inne nabłonkowe i nienabłonkowe nowotwory płuc).

Podział NDRP powstał ze względu na odmienne cechy kliniczne i histologiczne drobnokomórkowego raka płuca (DRP), który nie wykazuje podobieństwa do pozostałych typów histologicznych raka płuca. Cechy te to między innymi:

- wysoka częstość proliferacji;
- krótki czas podwojenia masy guza;
- wysoka skłonność do tworzenia wczesnego rozsiewu krwiopochodnego;
- chemiowrażliwość oraz promieniowrażliwość.

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. W Polsce stanowi przyczynę 31% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 15,9% u kobiet. Standaryzowane współczynniki umieralności z powodu raka płuca w Polsce w 2014 roku wynosiły u mężczyzn 49,76/100 000, u kobiet 17,99/100 000.

Ogółem 5 lat przeżywa około 10% chorych, u których rozpoznano niedrobnokomórkowego raka płuca (operowanych i nieoperowanych łącznie). Odsetek 5-letnich przeżyć po resekcji raka niedrobnokomórkowego wynosi około 40% (do operacji kwalifikuje się tylko 15–20% chorych).

### Alternatywna technologia medyczna

Odnalezione wytyczne nie odnoszą się jednoznacznie do możliwych do zastosowania terapii u pacjentów z nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie wystąpiła progresja po radiochemioterapii. Zgodnie z polskimi wytycznymi po zakończeniu radiochemioterapii

nie ma uzasadnienia na stosowanie konsolidującej chemioterapii. Natomiast według jednych wytycznych amerykańskich, konsolidująca chemioterapia może być opcją terapeutyczną u pacjentów z przeciwwskazaniami do zastosowania durwalumabu.

Aktualnie w Polsce nie jest finansowane żadne aktywne leczenie pacjentów z populacji docelowej przedmiotowego wniosku refundacyjnego. Wszystkie leki finansowane w leczeniu tej populacji stanowią leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*, BSC).

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla produktu leczniczego Imfinzi wskazał placebo (PLC). Mając na uwadze, że nie jest możliwe jednoznaczne określenie stosowanych w ramach BSC leków, wybór komparatora należy uznać za zasadny.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Durwalumab (DUR) jest całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 kappa (IgG1κ), które selektywnie blokuje interakcję PD-L1 z PD-1 i CD80 (B7.1). Durwalumab nie indukuje cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. *antibody dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC). Selektywna blokada interakcji PD-L1/PD-1 i PD-L1/CD80 wzmacnia odpowiedzi przeciwnowotworowe układu immunologicznego i zwiększa aktywację limfocytów T.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Imfinzi jest wskazany w monoterapii w leczeniu miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) u pacjentów dorosłych, u których stwierdza się ekspresję PD-L1 na  $\geq 1\%$  komórek guza oraz u których nie nastąpiła progresja choroby po chemioradioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny.

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).

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją (PACIFIC), oceniające durwalumab w porównaniu z placebo, w ramach którego udział wzięło 713 pacjentów (DUR: 476, PLC: 237). Badanie PACIFIC jest badaniem trwającym, pierwsza analiza okresowa była po 14,5 mies., druga po 25,2 mies. Ryzyko błędu systematycznego w badaniu oceniono na niskie w obszarach błęd selekcji, błęd wykonania, błęd wykrycia. W pozostałych obszarach ryzyko wystąpienia błędu określono jako niejasne.

Dodatkowo włączono 3 opracowania wtórne: przegląd systematyczny Ludwig Boltzmann Institut HTA 2017 oraz 2 analizy HTA: NICE 2019 i CADTH 2019, których wnioski pokrywają się z wnioskami z badania PACIFIC, w związku z czym odstąpiono od ich szczegółowego omawiania w niniejszym dokumencie.

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- HR (ang. *Hazard Ratio*) – iloraz hazardu;
- OR (ang. *Odds Ratio*) – iloraz szans;
- RD (ang. *Risk Difference*) – różnica ryzyk;
- NNT (ang. *Number Needed to Treat*) - liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym;
- NNH (ang. *Number Needed to Harm*) - liczba chorych, u których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego.

### Skuteczność

Wyniki badania PACIFIC wskazują na różnice istotne statystycznie na korzyść durwalumabu względem placebo m.in. dla następujących punktów końcowych (wyniki podawano dla najdłuższego okresu obserwacji):

- wydłużenia przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*)
  - wykazano, iż w 25,2 miesięcznym okresie obserwacji (mediana) stosowanie DUR w porównaniu z PLC istotnie statystycznie wydłużało przeżycie całkowite: zmniejszenie ryzyka zgonu o 32% (HR=0,68 (99,73% CI 0,47; 0,997));
  - szansa uzyskania OS była wyższa w grupie DUR niż w grupie PLC
    - po 12 miesiącach o 64%, OR=1,64 (95% CI 1,12; 2,40), RD= 0,08 (95% CI 0,02; 0,15);
    - po 24 miesiącach o 57%, OR=1,57 (95% CI 1,14; 2,16), RD=0,11 (95% CI 0,03; 0,18);
- wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, ang. *progression free survival*)
  - w okresie obserwacji 25,2 mies. (mediana) zmniejszenie ryzyka progresji o 49%, HR=0,51 (95% CI 0,41; 0,63);
  - szansa uzyskania PFS po 12 i 18 mies. była ponad dwukrotnie wyższa w grupie DUR niż w grupie PLC, odpowiednio: OR=2,37 (95% CI 1,72; 3,28) i OR=2,72 (95% CI 1,93; 3,81);
- wyższej szansy uzyskania odpowiedzi na leczenie:
  - ok. dwukrotnie wyższej szansy uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie w okresie obserwacji 25,2 mies.: OR=1,98 (95% CI 1,32; 2,96), RD= 0,12 (95% CI 0,05; 0,19), NNT= 8 (95% CI 5; 18);
  - ok. dwukrotnie wyższej szansy uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie w okresie obserwacji 25,2 mies.: OR=1,87 (95% CI 1,24; 2,82), RD= 0,11 (95% CI 0,04; 0,17), NNT= 9 (95% CI 5; 23);

- ok. dwukrotnie niższej szansy uzyskania progresji choroby w okresie obserwacji 25,2 mies.: OR=0,51 (95% CI 0,35; 0,76) RD= -0,11 (95% CI -0,18; -0,04), NNT= 8 (95% CI 5; 23).

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie dla punktów końcowych obejmujących m.in. odpowiedź na leczenie (całkowita odpowiedź na leczenie, choroba stabilna).

#### Dodatkowe informacje na temat skuteczności

Wnioskodawca dodatkowo w ramach analiz przedstawił abstrakt konferencyjny ACSO 2019, w którym przedstawiono wyniki badania PACIFIC dla dłuższego okresu obserwacji (mediana: 33,3 mies.). W okresie tym zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka zgonu w grupie DUR o 31%, HR= 0,69 (95% CI 0,55; 0,86). Wskazano również, że profil bezpieczeństwa w porównywanych grupach był podobny.

#### *Bezpieczeństwo*

Wyniki przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa wykazały, iż w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem (zarówno niezależnie od stopnia i w stopniu 3.4.), ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych powodujących zgon nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy DUR a PLC.

Natomiast w grupie leczonej DUR istotnie statystycznie częściej niż w grupie PLC stwierdzano (wyniki dla najdłuższego okresu obserwacji):

- [redacted];
- [redacted];
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia wyższa o 67% szansa wystąpienia punktu końcowego: OR=1,67 (1,01; 2,74), RD=0,06 (0,01; 0,11), NNH=18 (9; 187);
- [redacted].

#### Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Wnioskodawca dodatkowo przedstawił wyniki abstraktu Faehling 2019. W abstrakcie nie wskazano jakiego okresu obserwacji dotyczą prezentowane w nim wyniki. W abstrakcie Faehling 2019 wskazano, że zapalenie płuc lub radiologiczne zapalenie płuc w stopniu 3-4 stwierdzono u 3,4% chorych w grupie DUR i 2,6% chorych w grupie PLC (wyniki te są spójne z wynikami z publikacji Antonia 2017 (14,5 mies. obserwacji)). Natomiast ogólne zapalenie płuc niezależnie od jego stopnia ciężkości raportowano u 33,6% pacjentów stosujących DUR i 24,9% w grupie PLC. Odsetki te są wyższe niż przedstawione w publikacji Antonia 2018 (25,2 mies. obserwacji).

Według ChPL Imfinzi do działań niepożądanych występujących bardzo często należą: zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, niedoczynność tarczycy, kaszel/kaszel mokry, zapalenie płuc biegunka, ból brzucha, wysypka, świąd, gorączka.

W ramach wyszukiwania nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa.

#### *Skuteczność praktyczna*

Brak jest badań dot. efektywności praktycznej durwalumabu.

#### *Ograniczenia analizy*

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- brak dowodów naukowych pozwalających na długoterminową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania durwalumabu we wnioskowanym wskazaniu, szczególnie w perspektywie długości horyzontu czasowego przyjętego w analizie ekonomicznej wnioskodawcy. Dane z najdłuższego okresu obserwacji (mediana: 33,3 mies.) pochodzą z abstraktu konferencyjnego (niska jakość publikacji) opublikowanego po dacie odcięcia wykonanego przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Na niepewność wyników analizy klinicznej mają wpływ aspekty wymienione poniżej:

- dostępne dane z badania PACIFIC odnoszące się OS są danymi niedojrzałymi;
- mediana PFS dla ramienia PLC w badaniu PACIFIC jest krótsza niż mediana PFS w ramieniu PLC w innych badaniach, w których pacjenci mieli jednoczasową 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;
- część wyników z badania PACIFIC przedstawiona w AKL wnioskodawcy pochodzi z materiałów niepublikowanych, w tym wyniki odnoszące się do [REDACTED].

#### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]

#### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.*

*Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny*

koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany próg opłacalności wynosi 139 953 zł (3 x 46 651 zł). Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ocenę efektywności kosztowej durwalumabu przeprowadzono względem placebo z wykorzystaniem techniki kosztów-użyteczności w dożywotnim (40 lat) horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ + pacjent, wyniki zbieżne z perspektywą NFZ). W analizie ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty terapii DUR, - koszty monitorowania (uznane za nieróżnicujące), koszty leczenia kolejnych linii (po progresji choroby), koszty opieki terminalnej, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie durwalumabu w miejsce placebo jest [redacted] Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów – użyteczności (ICUR) wyniósł:

- [redacted] PLN/QALY przy [redacted];
- [redacted] PLN/QALY przy [redacted].

Przy wartości ICUR z analizy podstawowej oszacowane przez wnioskodawcę progowe ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, wynoszą:

Oszacowane wartości progowe są wyższe od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W analizie wrażliwości obserwowano [redacted] (oceniana technologia [redacted] podczas testowania: alternatywnej masy ciała pacjenta, przyjęcia zanikania efektów terapii po [redacted] oraz testowania alternatywnych krzywych dla PPS (przyjęcie [redacted])). Przyjęcie powyższych alternatywnych parametrów/ich wartości wnioskodawca opierał również na założeniach własnych, co podkreśla ich niepewność oraz może mieć wpływ na wnioskowanie z analizy.

Należy jednak zaznaczyć, że zmiana parametrów lub ich wartości nie wpływała na wnioskowanie z analizy podstawowej w wariancie [redacted] (oceniana technologia [redacted])

#### Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ:

- Wątpliwości co do przyjętych założeń modelu budzi długość horyzontu czasowego, który w porównaniu z innymi raportami HTA jest znacznie dłuższy (CADTH 2019: 15 lat, PBAC 2018: 10 lat), szczególnie mając na uwadze średni wiek chorych ([redacted]) 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.

- 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 nieznany (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 po 5 latach w ramach analizy wrażliwości wnioskodawcy, ICUR w wariancie bez RSS przekraczał aktualny próg opłacalności, a w wariancie z RSS nadal pozostawał opłacalny.

#### *Obliczenia własne Agencji*

Mając na uwadze ograniczenie związane z przyjętą długością horyzontu czasowego przeprowadzono obliczenia własne, przyjmując horyzont czasowy 10 i 15 lat. Pozostałe założenia modelu nie uległy zmianie.

Wyniki obliczeń własnych Agencji dla alternatywnych wartości horyzontu czasowego zmieniają wnioskowanie w zakresie opłacalności kosztowej wnioskowanej technologii.

ICUR dla poszczególnych oszacowań wynosi:

- Horyzont czasowy 15 lat: [redacted];
- Horyzont czasowy 10 lat: [redacted].

#### **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 754 z późn. zm.)**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

W związku z tym, że żadna technologia medyczna nie jest refundowana w danym wskazaniu, a analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera randomizowane badanie kliniczne porównujące ocenianą interwencję z placebo, w ocenie Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

#### **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia*



wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Ocenę wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono uwzględniając horyzont czasowy wynoszący 2 lata, z perspektywy NFZ oraz wspólnej (zbieżna z perspektywą NFZ). Oszacowana liczebność populacji, która stosować będzie wnioskowaną technologię po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej wynosi [redacted] osób w I roku i [redacted] osób w II roku finansowania. W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów: koszty nabycia durwalumabu i podania, koszty standardowego monitorowania, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty kolejnych linii leczenia i koszty opieki terminalnej.

Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Imfinzi w ramach ocenianego programu lekowego spowoduje [redacted]

Analiza wrażliwości wnioskodawcy wykazała, że niezależnie od rozpatrywanej perspektywy [redacted] największy wpływ na wyniki analizy wpływu na budżet miał [redacted]

#### Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ:

- Uwzględnione w analizie wnioskodawcy ceny są zgodne z aktualnym Obwieszczeniem MZ ws. leków refundowanych i Zarządzeniami Prezesa NFZ. Natomiast, należy mieć na uwadze, że dane kosztowe szacowane w oparciu o komunikat DGL mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych kosztów ponoszonych przez NFZ w związku z aktualnie obowiązującymi RSS.

#### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

## Uwagi do zapisów programu lekowego

Ekspert kliniczny (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej) zgłosił następujące uwagi do programu lekowego:

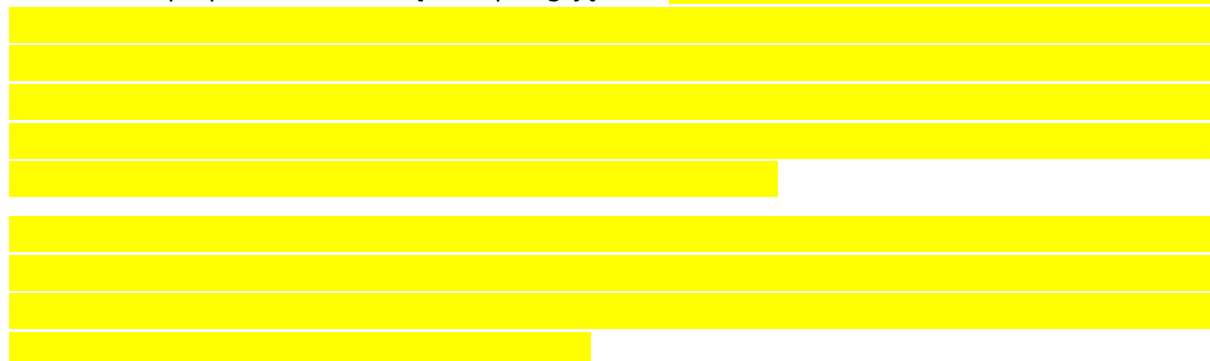
- Kryteria kwalifikacji: brak definicji radiochemioterapii; brak konieczności oceny PDL-1 w materiale HP z guza płuca (inaczej niż w ChPL durvalumabu); brak określenia czasu, jaki może upłynąć od ostatniej dawki chemioterapii lub ostatniego dnia radioterapii do rozpoczęcia leczenia durvalumabem;
- Badania przy kwalifikacji do leczenia: Brak konieczności oceny PL-1 w materiale HP z guza płuca (inaczej niż w ChPL durvalumabu);
- Monitorowanie leczenia: Zbyt szczegółowe zapisy dotyczące badań krwi.

## Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

W analizie zaproponowano rozwiązanie polegające na



## Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono rekomendacje kliniczne następujących instytucji:

- National Comprehensive Cancer Network - NCCN 2019;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej – PTOK 2019;
- European Society for Medical Oncology - ESMO 2017
- National Institute for Health and Care Excellence - NICE 2019;
- Sociedad Española de Oncología Médica - SEOM 2018;
- National Cancer Institute - NCI 2019

W większości odnalezionych wytycznych (PTOK 2019, NCCN 2019, NCI 2019, SEOM 2018) wskazano, iż u pacjentów z nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie wystąpiła progresja po radiochemioterapii można zastosować durwalumab. Ponadto, w jednych amerykańskich

wytycznych (NCI 2019) wskazano na brak zastosowania innych systemowych konsolidacyjnych terapii (obejmujących docetaksel, gefitynib i tekemotydy). Zgodnie z polskimi wytycznymi po zakończeniu radiochemioterapii nie ma uzasadnienia na stosowanie konsolidującej chemioterapii. Natomiast według jednych wytycznych amerykańskich (NCCN 2019) konsolidująca chemioterapia może być opcją terapeutyczną u pacjentów, którzy nie otrzymują durwalumabu z powodu medycznych przeciwwskazań lub innych powodów.

W wytycznych europejskich odnotowano trwające badania nad immunoterapią stosowaną jako terapia (neo)adjuwantowa i konsolidacyjna po radiochemioterapii.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2019b, Scottish Medicines Consortium 2019, Haute Autorité de Santé 2019), 1 rekomendację negatywną (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 2018) oraz rekomendację National Institute for Health and Care Excellence 2019, która w odniesieniu do finansowania durwalumabu w ramach rutynowego stosowania była rekomendacją negatywną, natomiast pozytywną dla finansowania DUR w ramach Funduszu Walki z Rakiem (ang. Cancer Drug Fund). W rekomendacjach pozytywnych wskazano na korzyści ze stosowania DUR w porównaniu ze standardową opieką w zakresie poprawy OS i PFS. W rekomendacjach negatywnych zwraca się uwagę na niepewność oszacowań dotyczących efektywności kosztowej terapii DUR oraz niedojrzałość dostępnych danych klinicznych.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę

### Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 12.08.2019 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.207.2019.PB.IV, PLR.4600.206.2019.PB.IV), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Imfinzi (durwalumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1, fiol. 2,4 ml, zawierająca 120 mg durwalumabu, kod EAN: 05000456031486; Imfinzi (durwalumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, zawierająca 500 mg durwalumabu, kod EAN: 05000456031493 na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) po uzyskaniu Stanowiska Rady przejrzystości nr 96/2019 z dnia 28 października 2019 roku w sprawie oceny leku Imfinzi (durwalumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”

### Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 96/2019 z dnia 28 października 2019 roku w sprawie oceny leku Imfinzi (durwalumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”
2. Raport nr OT.4331.46.2019 „Wniosek o objęcie refundacją leku IMFINZI (durwalumab) w ramach programu lekowego: «Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)»”. Data ukończenia: 18 października 2019 r.