



**Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 96/2019 z dnia 28 października 2019 roku
w sprawie oceny leku Imfinzi (durvalumabum) w ramach programu
lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca
(ICD-10 C34)”**

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Imfinzi (durvalumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1, fiol. 2,4 ml, zawierająca 120 mg durvalumabum, kod EAN: 05000456031486,*
- *Imfinzi (durvalumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, zawierająca 500 mg durvalumabum, kod EAN: 05000456031493,*

w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia kosztów leku (niższa cena lub [redacted]).

Rada zgłasza następujące uwagi do projektu programu lekowego:

- *W kryteriach wyłączenia z programu lekowego należy dodać dodatkowy zapis dotyczący cięży (pomimo zapisu istniejącego w ChPL),*
- *W kwalifikacji do programu lekowego, w p-kt 1.10: czynność nerek umożliwiająca leczenie (stężenie kreatyny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy) -zamiast „kreatyna” powinno być „kreatynina”. Rada zwraca uwagę, że funkcja nerek powinna być określana w eGFR.*
- *W kryteriach wyłączenia z programu, w p-kt 3.1 pozostawić jedynie zapis „Wystąpienie progresji choroby – potwierdzonej w badaniu obrazowym – i ocenionej według kryteriów skali RECIST 1.1”,*
- *W kryteriach kwalifikacji należy dodać definicję radiochemioterapii oraz jednoznacznie określić czas, jaki może upłynąć od ostatniej dawki chemioterapii lub ostatniego dnia radioterapii do rozpoczęcia leczenia durwalumabem;*
- *W monitorowaniu leczenia należy zmodyfikować zbyt szczegółowe zapisy dotyczące badań krwi - brakuje jednak zapisu jak często należy wykonywać te badania. Należy rozważyć wykonywanie morfologii i TSH przy każdym kursie*



leczenia, natomiast pozostałe badania - co 2-gie podanie lub w przypadku wystąpienia nieprawidłowości;

- Dodanie oraz ewentualne określenie zalecanych do stosowania narzędzi/skali oceny jakości życia,
- Wprowadzenie obowiązku oceny jakości życia przy kwalifikacji i podczas leczenia w programie oraz jednolitego system monitorowania danych klinicznych i efektów zastosowanej terapii,
- Wprowadzenie zapisu ograniczającego możliwość stosowania programu jedynie do ośrodków zapewniających kompleksowość postępowania diagnostyczno-terapeutycznego i posiadających doświadczenie w stosowaniu immunoterapii.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów. Ocenia się, że odsetek 5-letnich przeżyć ogółu chorych wynosi ~10%. W raku niedrobnokomórkowym, który stanowi ok. 85% wszystkich nowotworów płuca, najważniejszym czynnikiem rokowniczym jest wyjściowe zaawansowanie nowotworu, a w zaawansowanym stadium – stan sprawności i ubytek masy ciała. U pacjentów w III stadium zaawansowania (populacja docelowa przedmiotowego wniosku refundacyjnego), u których nie można wykonać pierwotnej doszczętnej resekcji, z powodu zaawansowania nowotworu lub innych przyczyn, powinni otrzymać radiochemioterapię (RCTH), najlepiej w sekwencji jednoczasowej.

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, należy zastosować durwalumab.

Zgodnie z danymi NFZ, liczba dorosłych (≥ 18 lat) pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10: C34 (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca), którzy byli leczeni jednoczasową chemioradioterapią, wynosiła w 2017 i 2018 roku około 200 chorych rocznie.

Durwalumab stanowi obecnie jedyną opcję leczniczą, wymienianą w wytycznych klinicznych jako leczenie uzupełniające u chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii, z zastosowaniem pochodnych platyny.

Dowody naukowe

Durwalumab jest całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 kappa, który selektywnie blokuje interakcję PD-L1 z PD-1

i CD80, co powoduje wzmocnienie odpowiedzi przeciwnowotworowej układu immunologicznego i zwiększenie aktywacji limfocytów T. Produkt leczniczy Imfinzi w monoterapii jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) u pacjentów dorosłych, u których stwierdza się ekspresję PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek guza oraz u których nie nastąpiła progresja choroby po chemioradioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny.

Do oceny zasadności wniosku włączono wyniki badania z randomizacją (PACIFIC), oceniającego zastosowanie durwalumabu (DUR) w porównaniu z placebo (PLC). Dodatkowo włączono wtórne opracowania: przegląd systematyczny Ludwig Boltzmann Institut HTA 2017 oraz 2 analizy HTA: NICE 2019 i CADTH 2019.

W badaniu PACIFIC wykazano, iż w 25,2 miesięcznym okresie obserwacji (mediana) stosowanie DUR w porównaniu z PLC istotnie statystycznie wydłużało przeżycie całkowite: zmniejszyła ryzyko zgonu o 32% ($HR = 0,68$; $p = 0,0025$). Stosowanie DUR, zarówno w dłuższym i krótszym okresie obserwacji (średnio 14,5 i 25,2 miesięcy), dodatkowo wiązało się z dłuższym przeżyciem wolnym od progresji choroby w porównaniu z PLC.

Wyniki analiz przeprowadzonych w opracowaniach wtórnych (NICE 2019, CADTH 2019, Ludwig Boltzmann Institut HTA 2017) są spójne z przedstawionymi wnioskami.

Należy jednak zwrócić uwagę, iż badanie PACIFIC jest badaniem niezakończonym, a część wyników, np. [redacted], jest niepublikowana, w związku z tym w opinii Rady ryzyko błędu związanego z wykluczeniem, związanego z raportowaniem oraz inne błędy należy uznać za niejasne, dopóki badanie PACIFIC nie zostanie zakończone i nie będą przedstawione ostateczne jego wyniki.

Analiza bezpieczeństwa

Wyniki przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa wykazały iż w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem, 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 zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia oraz zdarzenia niepożądane zależne od układu odpornościowego.

Spośród poszczególnych zdarzeń niepożądanych (niezależnie od stopnia), zarówno w 25,2 i 14,5 miesięcznym okresie obserwacji, w grupie DUR w porównaniu do grupy PLC istotnie statystycznie częściej występowały: kaszel, gorączka, zapalenie płuc, świąd, wysypka oraz niedoczynność tarczycy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne (CADTH 2019b, SMC 2019, HAS 2019), 1 rekomendację negatywną (PBAC 2018) oraz rekomendację NICE 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 zwraca się głównie uwagę na wskazano na korzyści ze stosowania DUR w porównaniu ze standardową opieką w zakresie poprawy OS i PFS. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na niepewność oszacowań dotyczących efektywności kosztowej terapii DUR oraz niedojrzałość dostępnych danych klinicznych.

Problem ekonomiczny

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie durwalumabu w miejsce placebo jest [REDAKTOWANE].

[REDAKTOWANE]. Natomiast w analizie wrażliwości [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] (szczególnie po uwzględnieniu alternatywnej masy ciała pacjenta, przyjęcia zanikania efektów terapii po [REDAKTOWANE] oraz testowania alternatywnych krzywych dla PPS - przyjęcie [REDAKTOWANE]). Należy jednak zaznaczyć, że zmiana parametrów lub ich wartości nie wpływała na wnioskowanie z analizy podstawowej w wariancie [REDAKTOWANE] (oceniana technologia [REDAKTOWANE]).

W analizie własnej Agencji, przyjęcie alternatywnych wartości (przede wszystkim dla horyzontu czasowego [REDAKTOWANE] i czasu utrzymania efektu leczenia [REDAKTOWANE])

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Objęcie refundacją produktu leczniczego Imfinzi w ramach ocenianego programu lekowego spowoduje [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Niezależnie od rozpatrywanej perspektywy oraz zastosowania RSS, największy wpływ na wyniki AWB wnioskodawcy miał [REDAKTOWANE]

Główne argumenty decyzji

Wykazano, że zastosowanie IMFINZI (durwalumab) u pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny, wydłuża ich czas przeżycia całkowitego i czas przeżycia wolnego od progresji choroby. Przeprowadzona analiza ekonomiczna nie wykazała jednoznacznie, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej

w związku z czym konieczne jest wprowadzenie pozwalających obniżyć koszty związane z wprowadzeniem tej technologii. W celu ograniczenia dużych kosztów wprowadzenia refundacji leku IMFINZI (durwalumab) konieczne wydaje się przede wszystkim dodatkowe obniżenie ceny leku oraz wprowadzenie mechanizmów RSS. Należy podkreślić również konieczność stałego, standaryzowanego procesu monitorowania efektów stosowania tego leku. Konieczne jest również wprowadzenie dodatkowego zalecenia, dotyczącego ograniczenia możliwości jego stosowania jedynie do ośrodków, które zapewniają kompleksowość postępowania diagnostyczno-terapeutycznego (stosowanie chemioradioterapii jednoczasowej) u pacjentów onkologicznych i mają doświadczenie w zakresie prowadzenia immunoterapii.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy z 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.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji 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.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia eksperta przedstawiona w trakcie posiedzenia.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem żółtym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Astra Zeneca Pharma Poland Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Astra Zeneca Pharma Poland Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Astra Zeneca Pharma Poland Sp. z o.o.