

Opinia nr 18/2020

z dnia 27 lutego 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Imfinzi (durwalumab) we wskazaniu: niedrobnokomórkowy, nieoperacyjny rak płuca PD-L1 pozytywny (ICD-10: C34), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844, z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Imfinzi (durwalumab) we wskazaniu: niedrobnokomórkowy, nieoperacyjny rak płuca PD-L1 pozytywny (ICD-10: C34) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Imfinzi (durwalumab), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej we wskazaniu: niedrobnokomórkowy, nieoperacyjny rak płuca PD-L1 pozytywny (ICD-10: C34).

W ramach analizy skuteczności klinicznej durwalumabu przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego względem placebo, które wskazują na skuteczność wnioskowanej technologii w zakresie zmniejszenia ryzyka zgonu o 32% i zmniejszenia ryzyka progresji choroby o 57% (24 mies. okres obserwacji). Wyniki analizy bezpieczeństwa wykazały, iż w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem (zarówno niezależnie od stopnia jak i w stopniu 3. i 4.), ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych powodujących zgon nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy durwalumabem a placebo.

Wszystkie odnalezione rekomendacje zalecają zastosowanie durwalumabu w leczeniu niedrobnokomórkowego, nieoperacyjnego raka płuca z ekspresją PD-L1

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 zastosowanie wnioskowanej technologii w ocenianym wskazaniu.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Imfinzi (durwalumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, we wskazaniu: niedrobnokomórkowy, nieoperacyjny rak płuca PD-L1 pozytywny (ICD-10: C34) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373, z późn. zm.).

Zgodnie z dodatkowymi informacjami ujętymi w zleceniu wcześniejsze leczenie obejmowało: radioterapię IMRT 66Gy/33 fr. w skojarzeniu z jednoczasową chemioterapią 2 kursy DDP (cisplatyna) + NVB (nivolumab), po których nastąpiła częściowa regresja zmian.

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP, ang. *non-small cell lung cancer*) 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).

Alternatywne technologie medyczne

Na podstawie odnalezionych wytycznych oraz opinii ekspertów ustalono, że brak jest aktywnego komparatora dla wnioskowanej technologii lekowej.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Durwalumab (DUR) jest całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 kappa (IgG1 κ), 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 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.

Należy jednak wskazać, że produkt leczniczy Imfinzi był przedmiotem oceny Agencji we wskazaniu zbieżnym z wnioskowanym.

Zarówno w opinii Rady Przejrzystości jak i Prezesa Agencji objęcie refundacją leku Imfinzi w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” uznano za zasadne.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Do przeglądu systematycznego 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.

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 pierwotnego badania klinicznego z randomizacją PACIFIC wskazują na różnice istotne statystycznie na korzyść durwalumabu (DUR) względem placebo (PLC) 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));
 - prawdopodobieństwo zgonu było niższe 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) wykazano zmniejszenie ryzyka progresji o 49%, HR=0,51 (95%CI 0,41; 0,63);
- prawdopodobieństwo progresji po 12 i 18 mies. było niższe 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).

Bezpieczeństwo

Wyniki przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa wykazały, iż w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem (zarówno niezależnie od stopnia i w stopniu 3. i 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 33,3 mies.):



- 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);



Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

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.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Z uwagi na fakt, że produkt leczniczy Imfinzi posiada centralną rejestrację EMA we wskazaniu, które w pokrywa się z wnioskowanym, można przyjąć, że relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania zostać pozytywnie oceniona przez EMA.

W opinii eksperta w dziedzinie onkologii klinicznej, istnieje duża korzyść z zastosowania wnioskowanej technologii przy umiarkowanym ryzyku.

Ograniczenia analizy

- brak dowodów naukowych pozwalających na długoterminową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania durwalumabu we wnioskowanym wskazaniu;
- dane z najdłuższego okresu obserwacji (mediana: 33,3 mies.) pochodzą z abstraktu konferencyjnego (niska jakość publikacji);
- dostępne dane z badania PACIFIC odnoszące się OS są danymi niedojrzałymi;
- część wyników z badania PACIFIC pochodzi z materiałów niepublikowanych, w tym wyniki odnoszące się [REDAKTOWANE].

Ocena konkurencyjności cenowej

Oszacowania kosztu 3-miesięcznej terapii durwalumabem (Imfinzi) 1 pacjenta wynosi (na podstawie danych z wniosku) [REDAKTOWANE].

Przyjmując cenę preparatu zaproponowaną przez podmiot odpowiedzialny w ramach wniosku refundacyjnego (Analiza weryfikacyjna nr OT.4331.46.2019) koszt 3-miesięcznej terapii u 1 pacjenta wyniósłby: [REDAKTOWANE].

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców

Na podstawie opinii eksperta klinicznego przyjęto, że rocznie populacja docelowa z ocenianym wskazaniem mogłaby wynieść 500 osób.

Przy powyższym założeniu, wydatki płatnika publicznego będą wynosić w horyzoncie rocznym w zależności od źródła ceny leku:

- dane ze zlecenia MZ [REDAKTOWANE]
- dane z wniosku refundacyjnego (bez RSS) [REDAKTOWANE]

Przedstawione wyżej koszty opierają się na oszacowaniu liczebności populacji dokonany przez eksperta klinicznego. Wobec braku innych źródeł danych, wskazujących na potencjalną liczebność chorych mogących kwalifikować się do ocenianej terapii, należy podkreślić, że wyliczenia mają charakter poglądowy, a rzeczywiste koszty płatnika mogą odbiegać od przedstawionych w niniejszym dokumencie.

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;

- Sociedad Española de Oncología Médica – SEOM 2018;
- National Cancer Institute – NCI 2019.

We wszystkich odnalezionych wytycznych wskazano, iż u pacjentów z nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie wystąpiła progresja po radiochemioterapii można zastosować durwalumab.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 30.01.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.7405.2019.1.AB), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych: Imfinzi (durwalumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, niedrobnokomórkowy, nieoperacyjny rak płuca PD-L1 pozytywny (ICD-10: C34), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 784, z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 41/2020 z dnia 24 lutego 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Imfinzi (durwalumab) we wskazaniu: nieoperacyjny, niedrobnokomórkowy rak płuca PD-L1 pozytywny (ICD-10: C34) oraz raportu nr WS.422.1.2020, „Imfinzi (durwalumab) we wskazaniu: niedrobnokomórkowy, nieoperacyjny rak płuca PD-L1 pozytywny (ICD-10: C34). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych” data ukończenia: 19 lutego 2020 r.