



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 130/2020 z dnia 1 czerwca 2020 roku

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

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Imfinzi (durwalumab) 50 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 10 m, we wskazaniu: niedrobnokomórkowy rak płuca (ICD-10: C34) PD-L1 ujemny.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. W 2017 r. w Polsce odnotowano 21 545 zachorowań z rozpoznaniem ICD-10: C34. Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) to najczęściej występujący podtyp, diagnozowany u 80-85% chorych. Z kolei najczęściej występującym typem histologicznym jest rak gruczołowy, rozpoznawany u 45% chorych. Wśród chorych z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym NDRP (stopień III) mediana przeżycia całkowitego wynosi pomiędzy 17 a 28,7 miesiąca, zaś jedynie 15-20% chorych przeżywa 5 lat.

Zgodnie ze zleceniem durwalumab ma stanowić terapię konsolidującą po zastosowaniu radiochemioterapii, przy czym wniosek dotyczy pacjenta z rakiem gruczołowym płuca z przerzutami do węzłów chłonnych śródpiersia i wnęki prawej, EGFR (-), ALK (-), PD-L1 (-), brak rearanzacji genu ROS1.

Szlak cząsteczki programowanej śmierci-1 (PD-1) i ligandu dla niej, czyli PD-L1, to hamujący szlak sygnałowy, zapobiegający aktywacji cytotoksycznych limfocytów efektorowych, powodujący ich supresję oraz brak aktywności. Jest to adaptacyjna odpowiedź immunologiczna, która pomaga nowotworowi uniknąć wykrycia i eliminacji przez układ immunologiczny. Ligandy cząsteczki PD-1 (PD-L1, PD-L2) ulegają nadekspresji między innymi na komórkach guza złośliwego, także w raku płuca. PD-L1<1% oznacza ekspresję na mniej niż 1% komórek guza.



Skuteczność kliniczna i praktyczna

Durwalumab jest całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 kappa, które selektywnie blokuje interakcję PD-L1 z PD-1 i CD80, co wzmacnia odpowiedzi przeciwnowotworowe układu immunologicznego i zwiększa aktywację limfocytów T.

Lek Imfinzi został zarejestrowany w Europie w 2018 r. 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. Zgodnie z ChPL pacjenci powinni być kwalifikowani do leczenia na podstawie ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych potwierdzonej walidowanym testem. Z kolei w Stanach Zjednoczonych wskazanie rejestracyjne nie przewiduje żadnych wymogów związanych z PD-L1.

Do analizy zostało włączone badanie rejestracyjne PACIFIC. Pacjenci byli do niego włączani niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1. O ile były dostępne, pobrane przed zastosowaniem chemioradioterapii archiwalne próbki tkanki guza zostały jednak retrospektywnie poddane badaniu pod kątem ekspresji PD-L1. Z grupy 713 pacjentów określenie ekspresji PD-L1 udało się uzyskać od 63% pacjentów, a u 37% z nich ekspresja była nieznana.

Wyniki z najdłuższego okresu obserwacji z tego badania, w tym dla podgrupy pacjentów z nowotworem PD-L1 ujemnym, przedstawiono w publikacji Paz-Ares 2020. Wskazują one na brak statystycznie istotnej różnicy między ramieniem durwalumabu a ramieniem placebo pod względem wpływu na wydłużenie przeżycia pacjentów z ekspresją PD-L1 $<1\%$. W ramieniu durwalumabu współczynnik 24-miesięcznego przeżycia całkowitego wyniósł 56,1% (95% CI: 45,0; 65,8), a w ramieniu placebo 66,4% (95% CI: 52,4; 77,1). Współczynnik 36 miesięcznego przeżycia wyniósł w ramieniu durwalumabu 47,4% (95% CI: 36,4; 57,6), a w ramieniu placebo 54,9% (95% CI: 40,9; 66,9). W odniesieniu natomiast do przeżycia bez progresji choroby mediana PFS w ramieniu durwalumabu wyniosła 10,7 mies. (95% CI: 7,3; NR), a w ramieniu placebo 5,6 mies. (95% CI: 3,7; 10,6).

Wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne zalecają stosowanie uzupełniającej immunoterapii durwalumabem po równoczesnej chemioradioterapii opartej na związkach platyny u pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP, przy czym wytyczne PTOK 2019, NICE 2019 i ESMO 2020 precyzują, że zastosowanie durwalumabu powinno ograniczać się do pacjentów wykazujących ekspresję PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek guza. Wytyczne NCCN 2020 zalecają z kolei podanie durwalumabu niezależnie od poziomu ekspresji PD L1 (zgodnie z rejestracją przez FDA).

Bezpieczeństwo stosowania

W ChPL Imfinzi podano, że w badaniu PACIFIC najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi durwalumabu był kaszel, infekcje górnych dróg oddechowych oraz wysypka. Z kolei najczęściej występującym działaniem niepożądanym o nasileniu stopnia 3-4 było zapalenie płuc (6,5% vs. 5,6% w grupie placebo). W publikacji Paz-Ares 2020 podano, że profil bezpieczeństwa durwalumabu w poszczególnych podgrupach wyszczególnionych ze względu na poziom ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych był zbliżony z tym obserwowanym w całej grupie.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W raporcie z oceny EMA wskazano, że korzyść z zastosowania durwalumabu pod względem PFS i OS uznaje się za klinicznie istotną, a lek stanowi wartościową opcję dla pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP. Jednakże z uwagi na niepewności zidentyfikowane u pacjentów z ekspresją PD L1 <1% nie było możliwe ustalenie stosunku korzyści do ryzyka w tej populacji pacjentów, co skutkowało jej wykluczeniem z zarejestrowanego wskazania. Takie ograniczenie jest w ocenie EMA podyktowane również mechanizmem działania leku Imfinzi. Wyniki analizy EMA wskazują, iż durwalumab jest skuteczny w zakresie wydłużenia PFS niezależnie od ekspresji PD-L1, jednakże wielkość uzyskanego efektu była niższa u pacjentów z ekspresją PD-L1 poniżej 1%. Analiza wpływu durwalumabu na OS wskazuje zaś na brak korzyści u pacjentów z ekspresją PD-L1 <1%. Wyniki badania PACIFIC zostały podsumowane przez EMA stwierdzeniem, że nie da się jednoznacznie określić skuteczności durwalumabu u pacjentów z ekspresją PD-L1 poniżej 1%.

Konkurencyjność cenowa

Zgodnie ze zleceniem Ministerstwa Zdrowia koszt netto (z uwzględnieniem marży hurtowej) 3-miesięcznej terapii lekiem Imfinzi wyniesie [REDACTED]

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Jeden z ankietowanych przez Agencję ekspertów oszacował populację chorych z NDRP ze wskazaniami do zastosowania durwalumabu na około 1000 osób rocznie. Kolejny ekspert wskazał zaś, że liczba pacjentów z rakiem gruczołowym, którzy mogliby stosować durwalumab, wynosi około 150 (w obu przypadkach bez doprecyzowania czy wskazane liczby dotyczą wyłącznie pacjentów z nowotworem PD-L1 ujemnym). Przy uwzględnieniu danych ze zlecenia MZ dotyczących dawkowania leku i jego ceny, koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL przez 3 miesiące dla 150 osób wyniesie [REDACTED] zł, a dla 1000 osób – [REDACTED]

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Obecnie w Polsce chorzy na NDRP w stadium zaawansowania miejscowego po jednoczasowej chemioradioterapii lub po sekwencyjnym stosowaniu chemioterapii i radioterapii poddawani są jedynie obserwacji. W wytycznych PTOK 2019 i ESMO 2020 wskazano, że nie ma dowodów na stosowanie konsolidującej chemioterapii po zakończeniu radiochemioterapii. Alternatywną technologią medyczną jest zatem obserwacja (placebo).

W ocenie Rady Przejrzystości argumenty wskazujące na zasadność finansowania durwalumabu ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, u pacjentów z brakiem ekspresji PD-L1, a więc jako wskazanie off-label, nie są wystarczająco przekonujące.

Uwaga Rady

Rada zajmowała poprzednio stanowisko pozytywne. Dotyczyło ono sytuacji, w której PD-L 1 wynosił ponad 1%. W tym przypadku mamy do czynienia z PD-L 1 ujemnym.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), opracowania nr: OT.422.46.2020 „Imfinzi (durwalumab) we wskazaniu: niedrobnokomórkowy rak płuca (ICD-10: C34)”, data ukończenia: 26 maja 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców AstraZeneca AB.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem AstraZeneca AB 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: AstraZeneca AB.