



Opinia nr 61/2020
z dnia 1 czerwca 2020 r.
Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku
Imfinzi (durwalumab) we wskazaniu: niedrobnokomórkowy rak
płuca (ICD-10: C34) w ramach ratunkowego dostępu do
technologii lekowych

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 2020 r. poz. 357) **opiniuje negatywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Imfinzi (durwalumab) we wskazaniu: niedrobnokomórkowy rak płuca (ICD-10: C34) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, wytyczne kliniczne oraz dostępne dowody naukowe, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Imfinzi (durwalumab) we wskazaniu: niedrobnokomórkowy rak płuca (ICD-10: C34) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Wniosek dotyczy zastosowania leku durwalumab w populacji z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca z ekspresją PD-L1 <1% po wcześniejszym zastosowaniu jednoczasowej radiochemioterapii. Wytyczne kliniczne oraz rekomendacje towarzystw naukowych PTOK 2019, ESMO 2020 oraz NICE 2019 nie zalecają stosowania uzupełniającej immunoterapii durwalumabem w ww. populacji.

W ramach analizy skuteczności klinicznej w populacji zgodnej ze zleceniem odnaleziono jedno zaślepione badanie III fazy z randomizacją PACIFIC, które obejmowało pacjentów z ekspresją PD-L1 na poziomie <1%. W publikacji Paz-Ares 2020 przedstawiono wyniki analizy przeżycia pacjentów z ekspresją PD-L1 <1%, w której nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między ramieniem durwalumabu a ramieniem placebo pod względem wpływu na wydłużenie przeżycia. W ramieniu durwalumabu współczynnik 24-miesięcznego przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) wyniósł 56,1% (95%CI: 45,0; 65,8), zaś w ramieniu placebo był wyższy i wyniósł 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 był wyższy i wyniósł 54,9% (95%CI: 40,9; 66,9). Iloraz ryzyka (HR, ang. *hazard ratio*) dla OS w grupie durwalumabu



względem grupy placebo wyniósł 1,14 (95%CI: 0,71; 1,84). Dla grupy durwalumabu osiągnięto medianę OS wynoszącą 33,1 miesiący (95%CI: 20,8; nie osiągnięto), zaś dla grupy placebo uzyskano wyższą wartość mediany przeżycia, która wynosiła 45,6 miesiący (95%CI: 27,3; nie osiągnięto).

Wobec powyższego, zastosowanie terapii durwalumabem w populacji pacjentów z PD-L1 ujemnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w trybie ratunkowego dostępu do technologii lekowej nie jest uzasadnione.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Imfinzi (durwalumab) we wskazaniu: niedrobnokomórkowy rak płuca (ICD-10: C34) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, 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. 1373 z późn. zm.).

W załączniku dołączonym do powyższego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej: rak gruczołowy płuca z przerzutami do węzłów chłonnych śródpiersia i wnęki prawej, EGFR (-), ALK (-), PD-L1 (-), brak rearanżacji genu ROS1. Uprzednie leczenie: 3 cykle PN (cisplatyna + winorelbina) z jednoczasową radioterapią. Wyniki leczenia umożliwiające kwalifikację do podtrzymującej terapii durwalumabem.

Zgodnie ze zleceniem MZ durwalumab będzie stanowić terapię konsolidującą po zastosowaniu jednoczasowej radiochemioterapii. Należy podkreślić, że zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej można sfinansować z budżetu państwa, jeśli jest to niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia świadczeniobiorcy we wnioskowanym wskazaniu, a zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Terminem raka płuca (ICD-10: C34) określa się raka tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) i mięszu płucnego (pęcherzyków płucnych). Pierwotne nowotwory płuca ze względu na postaci morfologiczne, cechy biologiczne, przebieg kliniczny i sposoby leczenia dzieli się na: raki niedrobnokomórkowe (NDRP) – grupa nowotworów płuca rozpoznawana u 80-85% przypadków; raki drobnokomórkowe – nowotwory płuca rozpoznawane w 15% przypadków; rzadkie nowotwory płuca – rozpoznawane w <5% przypadków.

Raki niedrobnokomórkowe rozwijają się wolniej i charakteryzują się ograniczoną chemiowrażliwością.

Bardziej szczegółowy podział raka płuca obejmuje następujące podtypy: rak gruczołowy (45% – wzrost częstości w ostatnim okresie; występuje częściej w obwodowych częściach płuca); rak płaskonabłonkowy (30%); rak drobnokomórkowy (15%); rak wielkokomórkowy (10%).

Szlak cząsteczki programowanej śmierci-1 (PD-1, ang. *programmed death*) i ligandu dla niej, czyli PD-L1 to hamujący szlak sygnałowy, zapobiegający aktywacji cytotoksycznych limfocytów efektorowych i powodujący ich supresję i 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.

Według PTOK 2019 miejscowo zaawansowany rak płuca określany jest stopniem III w oparciu o klasyfikację TNM. Zlecenie dotyczy populacji z rakiem gruczołowym płuca z przerzutami do węzłów chłonnych śródpiersia i wnęki prawej – T nieznane, N3 (przerzuty w przeciwnych węzłach

wnątkowych lub śródpiersiowych), M0 (brak przerzutów odległych), co oznacza stopień zaawansowania III B lub III C.

Rak płuca stanowi ok. 95% wszystkich pierwotnych nowotworów płuca i jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. Średnia wieku zachorowania wynosi ok. 60 lat. Niedrobnokomórkowe raki płuca występują u około 80-85% chorych na raka płuca. PTOK podaje, że rak gruczołowy to najczęściej występujący typ histologiczny raka płuca, rozpoznaje się go u 45% chorych na raka płuca. Wyniki badania PACIFIC, badania rejestracyjnego durwalumabu, wskazują, że poziom ekspresji PD-L1 <1% może występować u co trzeciego pacjenta z NDRP.

W Polsce rak płuca stanowi ok. 20% wszystkich nowotworów u mężczyzn i 10% u kobiet oraz jest przyczyną 30% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 17% u kobiet.

Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów. Ocenia się, że odsetek 5-letnich przeżyć ogółu chorych wynosi ok. 10%. W raku niedrobnokomórkowym najważniejszym czynnikiem rokowniczym jest wyjściowe zaawansowanie nowotworu, a w zaawansowanym stadium – stan sprawności i ubytek masy ciała. Jedyną skuteczną formą leczenia pozostaje doszczętna resekcja mięszu płucnego, jednak tylko ok. 20% chorych kwalifikuje się do operacji.

Wśród chorych z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym NDRP (stopień III) mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) wynosi ok. 8 miesięcy, a mediana przeżycia całkowitego (OS) wynosi pomiędzy 17 a 28,7 miesiąca i jedynie 15-20% chorych przeżywa 5 lat. Pomimo, iż leczenie jest wdrażane z zamiarem wyleczenia chorego, u około połowy chorych pojawiają się przerzuty odległe.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie ze zleceniem MZ populacja docelowa obejmuje pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (rakiem gruczołowym) w III stopniu zaawansowania, EGFR (–), ALK (–), PD-L1 (–) i bez rearanżacji genu ROS1, po 3 cyklach jednoczesowej chemioradioterapii, którzy kwalifikują się do uzupełniającej immunoterapii durwalumabem

W wytycznych PTOK 2019 oraz ESMO 2020 wskazano, że nie ma dowodów na stosowanie konsolidującej chemioterapii po zakończeniu radiochemioterapii. Natomiast w wytycznych NCCN 2020 podano, że u pacjentów, którzy nie otrzymują durwalumabu opcją terapeutyczną po chemioradioterapii może być konsolidująca chemioterapia, jeśli pacjenci nie otrzymali pełnej dawki chemioterapii z jednoczesową radioterapią. Jedyną zalecaną w odnalezionych wytycznych terapią w tym wskazaniu po jednoczesowej radiochemioterapii jest stosowanie uzupełniającego durwalumabu.

Biorąc pod uwagę powyższe dane przyjęto, że w ocenianym wskazaniu brak jest dla ocenianej technologii lekowej technologii alternatywnej rozumianej jako aktywne leczenie.

Zgodnie ze zleceniem MZ durwalumab stanowić ma terapię konsolidującą po zastosowaniu jednoczesowej radiochemioterapii. Należy podkreślić, że zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej można sfinansować z budżetu państwa, jeśli jest to niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia świadczeniobiorcy we wnioskowanym wskazaniu, a zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Obecnie w Polsce pacjenci w III stadium zaawansowania NDRP bez progresji po chemioradioterapii poddawani są obserwacji. W przypadku wystąpienia w trakcie obserwacji progresji choroby tj. przerzutów odległych pacjenci otrzymują pierwszą linię leczenia uogólnionego

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Durwalumab jest całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 kappa (IgG1k), 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.

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 (pozytywna opinia EMA wydana 27 lipca 2018 r.).

Wnioskowane wskazanie dotyczy niedrobnokomórkowego raka płuca (raka gruczołowego) bez ekspresji PD-L1, natomiast wskazanie rejestracyjne leku Imfinzi na terenie Unii Europejskiej obejmuje leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca u pacjentów, u których stwierdza się ekspresję PD-L1 na co najmniej 1% komórek guza. W związku z powyższym wnioskowane wskazanie nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym (*off-label*).

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2020 r. produkt leczniczy Imfinzi (durwalumab) nie jest refundowany w Polsce.

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

W ramach przeprowadzonej analizy nie odnaleziono badań ściśle odpowiadających wskazaniu ze zlecenia MZ, tj. dotyczących stosowania uzupełniająco durwalumabu w nieresekcyjnym raku gruczołowym płuca PD-L1 ujemnym w III stadium zaawansowania po jednoczasowej chemioradioterapii.

Do opracowania włączono badanie PACIFIC – badanie rejestracyjne durwalumabu w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Wyniki z najdłuższego okresu obserwacji z badania PACIFIC dla podgrupy pacjentów z nowotworem PD-L1 ujemnym przedstawiono szczegółowo w publikacji Paz-Ares 2020.

PACIFIC to wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione badanie III fazy z randomizacją w stosunku 2:1 ze stratyfikacją, wg wieku, płci oraz palenia tytoniu. Interwencją stanowiło podawanie durwalumab (n=473), zaś komparatorem było placebo (n=236). Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiło przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. *progression-free survival*) oraz OS (przeżycie całkowite, ang. *overall survival*). Mediana okres obserwacji wyniosła 33,3 miesiąca dla analizy OS, zaś 14,5 miesiąca dla analizy PFS oraz dla punktu końcowego zdefiniowanego jako „czasu do zgonu lub wystąpienia odległych przerzutów”.

W ramach szerszej oceny danych z badania przeprowadzono analizę *post-hoc* dla podgrupy pacjentów z PD-L1 <1%, która w sumie liczyła 148 osób. Liczebność w grupie durwalumabu wyniosła 90 pacjentów, zaś w grupie placebo 58 pacjentów.

Skuteczność

Badanie PACIFIC

W publikacji Paz-Ares 2020 przedstawiono wyniki analizy przeżycia, które wskazały 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). Natomiast 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).

Wyniki dla podgrupy pacjentów z ekspresją PD-L1 <1% komórek nowotworowych dotyczące czasu do wystąpienia zgonu lub odległych przerzutów wskazały na brak statystycznie istotnej różnicy między ramieniem durwalumabu a ramieniem placebo. Mediana czasu w grupie durwalumabu wyniosła 14,6 miesiący (95%CI: 12,3; nie osiągnięto), zaś w grupie placebo mediana nie osiągnięto (95%CI: 10,6 miesiący; nie osiągnięto). Iloraz ryzyka wyniósł 0,93 (95%CI: 0,52; 1,67) – wynik ten nie był istotny statystycznie.

Wyniki u pacjentów z ekspresją PD-L1 <1% dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) nie wskazały na obecność różnicy istotnej statystycznie między ramieniem durwalumabu a ramieniem placebo pod względem wpływu na wydłużenie czasu do wystąpienia progresji choroby lub zgonu. Mediana PFS dla grupy durwalumabu wyniosła 10,7 miesiąca (95%CI: 7,3; nie osiągnięto), zaś dla grupy placebo była krótsza i wyniosła 5,6 miesiąca (95%CI: 3,7; 10,6). Iloraz ryzyka wyniósł 0,73 (95%CI: 0,48; 1,11) – wynik ten nie był istotny statystycznie.

Bezpieczeństwo

Badanie

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. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia występowały częściej w grupie durwalumabu z wyjątkiem podgrupy z ekspresją PD-L1 <1%, w której wystąpiły częściej w grupie placebo. Zapalenia płuc/zapalenia płuc po radioterapii dowolnego stopnia występowały częściej w grupie durwalumabu w każdej z podgrup wyszczególnionych ze względu na poziom ekspresji PD-L1.

Różnica pomiędzy częstością występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 <1% pomiędzy grupą durwalumabu oraz placebo nie była istotna statystycznie (ryzyko względne 1,02: 95%CI: 0,95; 1,10; p=0,58).

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Informacje na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

W ChPL Imfinzi podano, że bezpieczeństwo durwalumabu było oceniane w badaniu klinicznym PACIFIC (n=475) u pacjentów z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym NDRP, którzy ukończyli leczenie z zastosowaniem co najmniej 2 cykli chemioterapii podawanej jednocześnie z radioterapią w czasie od 1 do 42 dni przed rozpoczęciem badania klinicznego. W tej populacji pacjentów najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: kaszel, infekcje górnych dróg oddechowych oraz wysypka (odpowiednio 40,2%, 26,1% oraz 21,7% w grupie durwalumabu). Z kolei najczęściej występującym działaniem niepożądanym o nasileniu stopnia 3-4 było zapalenie płuc (6,5% w grupie durwalumabu).

Do działań niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) u pacjentów z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym NDRP uczestniczących w badaniu PACIFIC należą: zakażenia górnych dróg oddechowych; zapalenie płuc; niedoczynność tarczycy; kaszel/kaszel mokry; biegunka; ból brzucha; wysypka; świąd; gorączka.

Ponadto w ChPL Imfinzi w sekcji specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania wskazano, że pacjenci leczeni produktem leczniczym Imfinzi narażeni są na: zapalenie płuc o podłożu immunologicznym; zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym; zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym; endokrynopatie o podłożu immunologicznym (niedoczynność tarczycy i nadczynność tarczycy; niewydolność kory nadnerczy; cukrzycę typu 1; zapalenie przysadki/niedoczynność przysadki); zapalenie nerek o podłożu immunologicznym; wysypkę o podłożu

immunologicznym; inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym tj. miastenia, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie mięśni, zapalenie wielomięśniowe; reakcje związane z infuzją.

ChPL Imfinzi podnosi dodatkowo kwestię pacjentów wykluczonych z badania PACIFIC: z udziału w badaniu klinicznym PACIFIC wykluczono pacjentów z: wyjściowym stanem sprawności wg ECOG \geq 2; aktywną lub udokumentowaną wcześniejszą chorobą autoimmunologiczną w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem badania klinicznego; niedoborem odporności w wywiadzie; ciężkimi działaniami niepożądanymi o podłożu immunologicznym w wywiadzie; stanami medycznymi, które wymagały podania leków immunosupresyjnych o działaniu ogólnoustrojowym, z wyjątkiem fizjologicznej dawki kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym (\leq 10mg/dobę prednizonu lub jego odpowiednika); czynną gruźlicą lub zapaleniem wątroby typu B lub C lub zakażeniem wirusem HIV oraz pacjentów, którzy przyjęli żywe, atenuowane szczepionki w okresie 30 dni przed lub po rozpoczęciu podawania produktu leczniczego Imfinzi. W związku z brakiem danych, należy zachować ostrożność stosując durwalumab w wymienionych populacjach pacjentów po dokładnym rozważeniu potencjalnych korzyści i ryzyka indywidualnie dla każdego pacjenta.

Informacje ze stron URPL, EMA i FDA

Na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych (URPL), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz Europejskiej Agencji Leków (EMA) nie odnaleziono aktualnych sygnałów bezpieczeństwa odnoszących się do działań niepożądanych innych niż opisane w ChPL Imfinzi.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania produktu leczniczego Imfinzi w leczeniu miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego NDRP u pacjentów dorosłych bez progresji po przebytej chemioradioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny była przedmiotem oceny Europejskiej Agencji Leków (EMA). 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% na powierzchni komórek guza nie było możliwe ustalenie stosunku korzyści do ryzyka w tej populacji pacjentów, co skutkowało wykluczeniem tej populacji z zarejestrowanego wskazania. Takie ograniczenie zdaniem EMA jest również podyktowane mechanizmem działania leku Imfinzi. Profil bezpieczeństwa określono jako akceptowalny, co uznano za ważne w populacji, w której nie ma obecnie innych metod leczenia.

W raporcie z oceny EMA, przedstawiono wyniki retrospektywnej analizy dotyczącej przeżycia wolnego od progresji (PFS) u pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza powyżej i poniżej 1%, przeprowadzonej przez zaślepioną, niezależną centralną komisję. Informacja dotycząca ekspresji PD-L1 była dostępna dla 451 chorych (63% populacji włączonej do badania PACIFIC). Spośród nich 148 pacjentów miało ekspresję PD-L1 poniżej 1%, a 303 pacjentów powyżej 1%. Wyniki analizy 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%. Ponadto wyniki dotyczące wpływu durwalumabu na przeżycie całkowite (OS) wskazywały na brak korzyści u pacjentów z ekspresją PD-L1 $<$ 1%. Wyniki badania PACIFIC zostały podsumowane w raporcie EMA stwierdzeniem, że nie da się jednoznacznie określić skuteczności durwalumabu u pacjentów z ekspresją PD-L1 $<$ 1%.

Ograniczenia analizy

- W badaniu PACIFIC ocena ekspresji PD-L1 na komórkach guza nie była obligatoryjna i dane na temat tego parametru dotyczą 451 chorych (63% populacji włączonej do badania PACIFIC).
- W badaniu nie przeprowadzono stratyfikacji ze względu na poziom ekspresji PD-L1 na komórkach guza, co mogła skutkować nierównomiernym rozłożeniem pacjentów pod względem tej cechy między grupami – w podgrupie pacjentów z PD-L1 $<$ 1% w ramieniu

durwalumabu w porównaniu z ramieniem placebo było więcej osób ≥ 65 r.ż. (48% vs 36%), więcej mężczyzn (79% vs 69%), więcej osób z rakiem płaskonabłonkowym (57% vs 48%) oraz więcej osób z stadium choroby IIIB (48% vs 41%).

- Przeprowadzona analiza danych dla podgrupy pacjentów z ekspresją PD-L1 na poziomie $< 1\%$ komórek nowotworowych była analizą *post hoc*, czyli nie zaplanowaną przed rozpoczęciem badania. Należy zaznaczyć, że liczba osób w grupie z ekspresją PD-L1 na $< 1\%$ komórek nowotworowych była niewielka i wynosiła 148 osób, przy czym 90 pacjentów znajdowało się w grupie leczonych durwalumabem, zaś 58 w grupie placebo.
- Pacjenci przyjmowali także inne terapie po przerwaniu przyjmowania interwencji w badaniu PACIFIC. W grupie durwalumabu 50 (55,6%) pacjentów stosowało jakąkolwiek terapię przeciwnowotworową po zakończeniu przyjmowania durwalumabu, natomiast w grupie placebo 34 (58,6%). W grupie durwalumabu 10 (11,1%) osób stosowało immunoterapię, 36 (40,0%) chemioterapię cytotoksyczną, a 10 (11,1%) osób inną terapię (niektórzy pacjenci stosowali więcej niż jedną terapię). Natomiast w grupie placebo 20 (34,5%) osób stosowało immunoterapię, 21 (36,2%) chemioterapię cytotoksyczną, a 8 (13,8%) inną terapię.

Efektywność technologii alternatywnych

W ocenianym wskazaniu nie zidentyfikowano technologii alternatywnej rozumianej jako aktywne leczenie dla ocenianej technologii lekowej.

Ocena konkurencyjności cenowej

W toku przeprowadzonej analizy nie zidentyfikowano technologii alternatywnej rozumianej jako aktywne leczenie. Poniżej przedstawiono koszty ocenianej technologii lekowej.

Koszt stosowania leku Imfinzi oszacowano na podstawie danych załączonych do zlecenia MZ. Lek Imfinzi nie jest obecnie refundowany w Polsce.

Dawkowanie Imfinzi opisane w zleceniu zakłada podanie 10 mg substancji/kg m.c. co 14 dni i jest zgodne z przedstawionym w ChPL Imfinzi 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. Na 3-miesięczną terapię składa 6 podań leku (6 fiolek leku).

Koszt brutto terapii trwającej 3 miesiące (6 podań) dla jednego chorego:

- Imfinzi (durwalumab)
 - według zlecenia MZ: ██████████

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

Na podstawie odpowiedzi uzyskanych od ankietowanych ekspertów klinicznych liczebność populacji docelowej została oszacowana na poziomie od około 150 do około 1000 chorych rocznie. Ankietowani eksperci nie sprecyzowali, czy odnoszą się wyłącznie do pacjentów z nowotworem PD-L1 ujemnym. Należy podkreślić, że w badaniu PACIFIC poziom ekspresji PD-L1 $< 1\%$ odnotowano u co trzeciego chorego.

Koszt brutto terapii trwającej 3 miesiące na podstawie danych zawartych w zleceniu MZ:

- Imfinzi (durwalumab)
 - 150 pacjentów: ██████████
 - 1000 pacjentów: ██████████

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL został oszacowany na [REDACTED].

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej liczby pacjentów czy faktycznie stosowanej dawki leku.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

W toku prac analitycznych odnaleziono następujące wytyczne kliniczne i rekomendacje towarzystw naukowych:

- PTOK 2019 – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (Polska)
- NCCN 2020 – National Comprehensive Cancer Network (Stany Zjednoczone Ameryki Północnej)
- ESMO 2017 – European Society for Medical Oncology (Europa)
- NICE 2019 – National Institute for Health and Care Excellence (Wielka Brytania)

Wszystkie odnalezione wytyczne są zgodne, że terapią z wyboru u pacjentów z nieoperacyjnym NDRP w III stopniu zaawansowania jest zastosowanie równoczesnej radykalnej chemioradioterapii opartej na związkach platyny. Ponadto wszystkie odnalezione wytyczne zalecają stosowanie uzupełniającej immunoterapii durwalumabem po równoczesnej chemioradioterapii, przy czym wytyczne PTOK 2019, ESMO 2020 oraz NICE 2019 precyzują, iż zastosowanie durwalumabu powinno ograniczać się do pacjentów wykazujących ekspresję PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek guza. Wytyczne NCCN 2020 zalecają podanie durwalumabu niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1 (zgodnie z rejestracją przez FDA).

W wytycznych NCCN 2020 wskazano, że u pacjentów, którzy nie otrzymają durwalumabu z powodu medycznych przeciwwskazań lub innych przyczyn, opcją terapeutyczną po chemioradioterapii może być konsolidująca chemioterapia, jeśli pacjenci nie otrzymali pełnej dawki chemioterapii z jednoczasową radioterapią. Jednakże w wytycznych ESMO 2020 oraz PTOK 2019 podano, że nie ma dowodów na stosowanie konsolidującej chemioterapii po zakończeniu radiochemioterapii.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 30.04.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.731.2020.AK), odnośnie przygotowania opinii sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Imfinzi (durwalumab) we wskazaniu: niedrobnokomórkowy rak płuca (ICD-10: C34) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, 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. 1373 z późn. zm.), Opinii Rady Przejrzystości nr 131/2020 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) oraz opracowania nr OT.422.46.2020 pn. „leku Imfinzi (durwalumab) we wskazaniu: niedrobnokomórkowy rak płuca (ICD-10: C34). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych” data ukończenia 26.05.2020 r.