



Rekomendacja nr 106/2024

z dnia 1 października 2024 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny skojarzenia leków Imjudo (tremelimumab) + Imfinzi (durwalumab)

w ramach programu lekowego

„Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10 C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C45)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją skojarzenia produktów leczniczych Imjudo (tremelimumab) + Imfinzi (durwalumab) w programie lekowym B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10 C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C45)”.

Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy zasadności uwzględnienia nowej technologii – skojarzenia tremelimumabu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny [DUR+TRE+CTH] – w programie B.6 w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z ekspresją PD-L1 <50%. Oceniana populacja docelowa jest aktualnie w ramach programu zaopatrzona w leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny lub w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną [PBR+CTH] oraz niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią opartą o pochodne platyny [NIV+IPI+CTH]. W związku z czym nie dostrzega się niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.

Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii względem technologii alternatywnych – PBR+CTH, NIV+IPI+CTH – opiera się wyłącznie o porównanie pośrednie MAIC. Biorąc pod uwagę wyniki dla głównych punktów oceny skuteczności (PFS, OS) porównania wskazują na brak istotnych różnic. Biorąc pod uwagę powyższe wnioskowana technologia nie realizuje zapotrzebowania systemu na dodatkowy efekt zdrowotny w populacji docelowej.

Analiza minimalizacji kosztów w ośmioletnim horyzoncie czasowym wykazała, że DUR+TRE+CTH pomimo uwzględnienia RSS oraz przyjęcia założenia o tożsamym efekcie terapeutycznym jest droższą opcją terapeutyczną względem już refundowanych.

Odnalezione rekomendacje refundacyjne (HAS 2023, G-Ba 2023) wskazują na bardzo małą lub brak dodatkowych korzyści klinicznych zapewnianych przez ocenianą interwencję. Niemniej ocena francuskiej Agencji HAS dotyczyła wyłącznie porównania z chemioterapią opartą o związki platyny, która to nie jest właściwym komparatorem w warunkach Polskich.

Biorąc pod uwagę fakt, że populacja docelowa jest aktualnie zaopatrzona w skuteczne leczenie, przynoszące nie mniejsze efekty zdrowotne, które dodatkowo wiąże się z niższymi kosztami dla płatnika niż wnioskowane Prezes Agencji nie rekomenduje finansowania skojarzenia durwalumabu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny.

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, 10 ml, GTIN 05000456031493, CZN ██████ zł;
- Imjudo (tremelimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1,25 ml, GTIN 05000456037105, CZN ██████ zł;

w programie lekowym B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10 C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C45)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w programie lekowym, w istniejącej grupie limitowej dla durwalumab oraz nowej dla tremelimumabu.

Zaproponowano instrumenty dzielenia ryzyka (RSS).

Problem zdrowotny

Terminem rak płuca (kod C34 według klasyfikacji ICD-10) określa się raka tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) i mięszu płucnego (pęcherzyków płucnych). Do typowych objawów nowotworów klatki piersiowej należy ograniczenie wydolności oddechowej lub duszność, ból w klatce piersiowej, krwioplucie lub częste zapalenia płuc.

Pierwotny rak płuca jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych. Podział pierwotnych nowotworów płuca:

- niedrobnokomórkowy rak płuc (NDRP) – grupa nowotworów płuca rozpoznawana w 80-85% przypadkach [rak płaskonabłonkowy (ok. 30% przypadków), rak gruczolowy (ok. 40% przypadków), rak wielkokomórkowy];
- drobnokomórkowy rak płuc (DRP) – nowotwory płuca rozpoznawane w 15% przypadków;
- rzadkie postaci nabłonkowe i nienabłonkowe nowotwory płuca (<5%).

Zgodnie z Mapami Potrzeb Zdrowotnych (MPZ) w zakresie onkologii przewiduje się, że w 2029 roku odnotowanych zostanie ponad 32,5 tys. nowych zachorowań na nowotwory złośliwe płuc. Z danych NFZ wynika, że liczba dorosłych pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem ICD-10 C34 (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca) wyniosła 163 548 w 2023 r. Na przestrzeni lat 2017-2022 liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C34 utrzymywała się na zbliżonym poziomie. W roku 2023 odnotowano niewielki wzrost. W programie lekowym B.6 w 2023 roku leczyło się 10 052 pacjentów, z których 730 stosowało NIV+IPI+CTH a 1 813 PBR+CTH.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparatory dla wnioskowanej technologii wskazano:

- pembrolizumab w skojarzeniach z chemioterapią [PBR+CTH]:
 - w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny w leczeniu raka o podtypie niepłaskonabłonkowym;

- w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną w leczeniu raka płaskonabłonkowego lub NOS (bez ustalonego podtypu);
- niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią opartą o pochodne platyny [NIV+IPI+CTH] (w populacji pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym lub NOS).

Wybór komparatorów uznano za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Durwalumab jest 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. Selektywna blokada interakcji PD-L1/PD-1 i PD-L1/CD80 wzmacnia odpowiedzi przeciwnowotworowe układu immunologicznego i zwiększa aktywację limfocytów T.

Tremelimumab jest wybiórczym, w pełni ludzkim przeciwciałem z klasy immunoglobulin G2 (IgG2), które blokuje interakcję CTLA-4 z CD80 i CD86, tym samym również zwiększając aktywację i proliferację limfocytów T.

Skojarzenie tremelimumabu, będącego inhibitorem CTLA-4 i durwalumabu, inhibitora PD-L1 powoduje wzmocnienie odpowiedzi przeciwnowotworowej w niedrobnokomórkowym raku płuca z przerzutami. W mysich modelach guzów syngenicznych podwójna blokada PD-L1 i CTLA-4 spowodowała nasilenie działania przeciwnowotworowego.

Zgodnie z Charakterystyką Produktów Leczniczych (ChPL) Imfinzi i Imjudo durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z NDRP w stadium rozsiewu, przy jednoczesnym braku mutacji aktywującej w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu lub mutacji genu kinazy chłoniaka anaplastycznego. W związku z czym, wnioskowane wskazanie zawiera się w rejestracyjnym.

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.

Porównawcza analiza kliniczna DUR+TRE+CTH została przeprowadzona w oparciu o wyniki porównań pośrednich, względem:

- PBR+CTH
 - porównanie pośrednie: badania POSEIDON, KEYNOTE-189, KEYNOTE-407; POSEIDON: otwarte, wieloośrodkowe, okres obserwacji 34,9 miesięcy (zakres: 0-44,5), DUR+TRE+CTH – 338 pacjentów, średnia wieku 62,6 (SD 9,4) lat, 80% mężczyzn, DUR+CTH – 338 pacjentów, średnia wieku 63,5 (SD 9,1) lat, 75% mężczyzn;

KEYNOTE-189:

RCT, typ niepłaskonabłonkowy, wieloośrodkowe, okres obserwacji 31,0 miesiący (zakres: 26,5–38,8),

PBR+CTH – 410 pacjentów, średnia wieku 63,2 (SD 9,4) lat, 62% mężczyzn,

CTH – 206 pacjentów, średnia wieku 62,8 (SD 9,1) lat, 53% mężczyzn;

KEYNOTE-407:

RCT, typ płaskonabłonkowy, wieloośrodkowe, okres obserwacji 14,3 miesiąca (zakres: 0,1–31,3),

PBR+CTH – 278 pacjentów, średnia wieku 65,0 (SD 8,8) lat, 79% mężczyzn,

CTH – 281 pacjentów, średnia wieku 64,8 (SD 8,7) lat, 84% mężczyzn;

- NIV+IPI+CTH

- porównanie pośrednie: badania POSEIDON, CheckMate-9LA;

CheckMate-9LA:

otwarte, wieloośrodkowe, okres obserwacji 30,7 miesiąca,

NIV+IPI+CTH – 361 pacjentów, średnia wieku 65,0 (SD 8,3) lat, 70% mężczyzn,

CTH – 358 pacjentów, średnia wieku 65,0 (SD 10,3) lat, 70% mężczyzn;

Ocenę wiarygodności badań randomizowanych przeprowadzono z wykorzystaniem kryteriów skali opisowej Cochrane za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (RoB2). Włączone do analizy badanie RCT dotyczące DUR+TRE+CTH (POSEIDON) zostało ocenione przez wnioskodawcę jako niosące wysokie ryzyko popełnienia błędu systematycznego. W zakresie badań randomizowanych włączonych do porównania pośredniego nie odnotowano badań z wysokim ryzykiem błędu.

Ze względu na treść oceny skuteczności leczenia określonej przez funkcjonujący program lekowy pod uwagę wzięto wyniki dla wskaźnika przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS).

Skuteczność

Porównania pośrednie

- DUR+TRE+CTH vs PBR+CTH

- rak niepłaskonabłonkowy:

- PFS

- PD-L1 <1%; HR [] (95% CI [])

- PD-L1 1-49%; [] []

- OS

- PD-L1 <1%; []

- PD-L1 1-49%; []

- rak płaskonabłonkowy:

- PFS

- PD-L1 <1%; []

- PD-L1 1-49%; []

- OS

- PD-L1 <1%; []

- PD-L1 1-49%; []

- NIV+IPI+CTH

- PFS

- PD-L1 <1%; []

- PD-L1 1-49%; []

- OS
 - PD-L1 <1%; [REDACTED]
 - PD-L1 1-49%; [REDACTED]

Porównania zostały przeprowadzone w oparciu o status ekspresji PD-L1, zgodnie z projektem badań wyróżniano populacje z ekspresją mniejszą niż 1% oraz między 1% a 49%. W żadnym z porównań nie wykazano istotności statystycznej, ponadto niejednoznaczny pozostaje kierunek oddziaływania ocenianej interwencji. W porównaniach z pembrolizumabem wykazano, że stosowanie DUR+TRE+CTH prawdopodobnie może wiązać się z mniejszym efektem klinicznym w zakresie [REDACTED] oraz [REDACTED]. Mając na uwadze niepewność wnioskowania można stwierdzić, że analiza kliniczna nie dostarcza dowodów na dodatkowy efekt kliniczny względem komparatorów.

Opracowania wtórne

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono 4 przeglądy systematyczne z metaanalizami sieciowymi uwzględniające badania dla DUR+TRE+CTH: Liu 2023, Li 2023, Sheng 2021 oraz Wenfan 2023. Niezależnie od linii leczenia i ekspresji PD-L1, w większości porównań przedstawionych w opracowaniach wtórnych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic względem komparatorów. W jednym z przeglądów (Liu 2023) odnotowano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść technologii ocenianej, dla porównania PBR+CTH vs DUR+TRE+CTH w zakresie PFS, HR 0,72 (95% CrI: 0,58; 0,91).

Bezpieczeństwo

W ramach porównania pośredniego MAIC w zakresie profilu bezpieczeństwa analizowanych terapii przeprowadzono analizę dla [REDACTED]. W zakresie profilu bezpieczeństwa wnioskowanej terapii nie odnotowano istotnych różnic.

Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

ChPL

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (>20%) były: niedokrwistość (49,7%), nudności (41,5%), neutropenia (41,2%), uczucie zmęczenia (36,1%), wysypka (25,8%), małopłytkowość (24,5%) i biegunka (21,5%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia ≥ 3 . według NCI CTCAE były: neutropenia (23,9%), niedokrwistość (20,6%), zapalenie płuc (9,4%), małopłytkowość (8,2%), leukopenia (5,5%), uczucie zmęczenia (5,2%), zwiększenie aktywności lipazy (3,9%), zwiększenie aktywności amylazy (3,6%), gorączka neutropeniczna (2,4%), zapalenie jelita grubego (2,1%) oraz zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej/ zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (2,1%).

Leczenie durwalumabem zakończono z powodu działań niepożądanych u 8,5% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia były: zapalenie płuc (2,1%) i zapalenie jelita grubego (1,2%).

EMA, URPL

Nie odnaleziono informacji o bezpieczeństwie, których nie zawarto w ChPL.

FDA

Odnotowano ryzyko wystąpienia rogowiatka kolczystokomórkowego, twardziny układowej, stwardniającego zapalenia dróg żółciowych oraz zespołu rozpadu guza.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest brak bezpośredniego porównania durwalumabu skojarzonego z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny z aktywnymi komparatorami.

Uwagę zwraca również heterogeniczność prób włączonych do analizy pośredniej MAIC zarówno pod względem metodycznym jak i klinicznym. Ponadto w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim nie korygowano różnic w terapiach stosowanych po progresji choroby, co może mieć znaczący wpływ na wyniki w zakresie oceny przeżycia całkowitego. Nie jest również jasne czy zrównanie skuteczności różnych schematów chemioterapii stosowanych w uwzględnionych badaniach jest uzasadnionym podejściem.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca zobowiązuje się do zapewnienia, że cena hurtowa brutto dla świadczeniodawcy dla leku Imfinzi, będzie nie wyższa niż: ██████████ zł, a dla leku Imjudo nie wyższa niż ██████████ zł.

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.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 190 380 zł/QALY (3 x 63 460,00 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.

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) względem PBR+CTH, NIV+IPI+CTH. Analiza obejmowała 8-letni horyzont czasowy, uwzględniono perspektywę płatnika (NFZ).

Model zakładał następujące kategorie kosztów: leki i ich podanie, monitorowania oraz koszty leczenia działań niepożądanych.

Wyniki analizy podstawowej zaktualizowanej o obowiązujące RSS dla komparatorów

Zgodnie z oszacowaniami CMA stosowanie DUR+TRE+CTH w miejsce wszystkich komparatorów jest droższe, koszt inkrementalny wyniósł w wariancie z RSS:

- ██████████ zł w porównaniu z NIV+IPI+CTH, CZN ██████████ zł dla leku Imfinzi i ██████████ zł dla leku Imjudo,
- ██████████ zł w porównaniu z PBR+CTH, CZN ██████████ zł dla leku Imfinzi i ██████████ zł dla leku Imjudo.

Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy

Zgodnie z oszacowaniami CMA stosowanie DUR+TRE+CTH w miejsce komparatorów w wariancie z RSS jest:

- [redacted] zł w porównaniu z NIV+IPI+CTH, CZN [redacted] zł dla leku Imfinzi i [redacted] zł dla leku Imjudo,
- [redacted] zł w porównaniu z PBR+CTH, CZN [redacted] zł dla leku Imfinzi i [redacted] zł dla leku Imjudo.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje na odmienność wniosków płynących z analizy podstawowej. [redacted]

[redacted]. Ponadto w tych scenariuszach znaczącą rolę odgrywa niska różnica w kosztach przyjętych do analiz. Analiza wrażliwości po aktualizacji danych wskazuje na pełną stabilność wyników – nie doszło do zmiany wnioskowania w żadnym scenariuszu.

Ograniczenia

Analiza minimalizacji kosztów nie pozwala na porównanie kosztów do wielkości uzyskiwanych efektów zdrowotnych, które mogą być różne, niemniej analiza kliniczna pozostawia niejednoznaczne wnioskowanie. Wnioskodawca zwrócił również uwagę, że jedna ze składowych komparatora (IPI w skojarzeniu NIV+IPI+CTH) może charakteryzować się znaczącym marnotrawstwem, czyli utylizacją niewykorzystanych części fiolek.

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 2023 r. poz. 930 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to cena zbytu netto 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.

Wnioskodawca nie przedstawił RCT dowodzących wyższości wnioskowanej interwencji nad refundowanymi komparatorami, zatem zachodzą okoliczności opisane w art. 13.

Cena zbytu netto wynikająca ze zrównania kosztów względem komparatora o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych (PBR+CTH) do kosztów ich uzyskania wynosi [redacted] zł dla leku Imfinzi i [redacted] zł dla leku Imjudo. Aktualizacja tych oszacowań przeprowadzona przez analityków Agencji, gdzie uwzględniono obowiązujące RSS dla komparatorów wykazała, że komparatorem z najniższym CUR jest ([redacted]), a ceny wynoszą odpowiednio [redacted] zł i [redacted] zł.

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.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w trzyletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego. W analizie uwzględniono koszty związane wyłącznie z lekami i ich podaniem.

Wnioskodawca oszacował liczbą włączanych pacjentów rocznie, która wyniosła:

- [REDAKTOWANE] (MIN: [REDAKTOWANE]; MAX: [REDAKTOWANE]) pacjentów.

Zaktualizowane wyniki analizy wnioskodawcy o obowiązujące RSS wskazują, że objęcie refundacją wnioskowanego skojarzenia w wariantcie z RSS może wiązać się ze zwiększeniem wydatków o:

- [REDAKTOWANE] zł w I roku,
- [REDAKTOWANE] zł w II roku refundacji.

Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją skojarzenia Imfinzi z Imjudo w wariantcie z RSS może wiązać się ze zmianą wydatków płatnika publicznego:

- [REDAKTOWANE] zł w I roku,
- [REDAKTOWANE] zł w II roku refundacji.

Koszty leku w wariantcie z RSS wyniosą [REDAKTOWANE] zł i [REDAKTOWANE] zł odpowiednio w I i II roku refundacji.

Analiza wrażliwości wykazała, że najwyższy wpływ na wyniki miały założenia dotyczące liczebności populacji docelowej oraz kontynuacji leczenia z wykorzystaniem poszczególnych schematów leczenia. Zmianę wniosku względem analizy podstawowej ([REDAKTOWANE]) zaobserwowano wyłącznie w ramach scenariuszy analizy wrażliwości zakładających krótsze stosowanie aktualnie refundowanych schematów leczenia względem wnioskowanej technologii.

Ograniczenia

Wnioskodawca przyjął arbitralnie, że wnioskowana interwencja miałaby zastąpić de facto jedną z technologii opcjonalnej (NIV+IPI+CTH). Należy podkreślić wyniki analizy klinicznej, w której wykazano, że wszystkie 3 terapie charakteryzują się zbliżonym efektem terapeutycznym oraz profilem bezpieczeństwa. Niemniej pojawiają się doniesienia wskazujące na niekorzyść ocenianej technologii.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Propozycja jest niewystarczająca. Porozumienie z wnioskodawcą powinno zawierać pogłębioną propozycję obniżenia CHB dla świadczeniodawcy (co najmniej o dodatkowe 20%) zasadne byłoby również wskazanie maksymalnego obciążenia płatnika z tytułu refundacji wnioskowanego skojarzenia.

Uwagi do programu lekowego

Nie zgłasza się uwag do proponowanego programu lekowego. Należy dołożyć starań celem cyklicznego monitorowania skuteczności praktycznej finansowanych technologii w programie B.6. Wyniki rzeczywistej praktyki powinny być publikowane i uwzględniane przy wydawaniu kolejnych decyzji.

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.

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

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania wydane przez:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2022);
- European Society for Medical Oncology (ESMO 2023);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2024).

Polskie wytyczne PTOK nie odnoszą się do ocenianej technologii. Niemniej w populacji z rozsiałym NDRP, bez mutacji aktywujących EGFR i ALK, ale z PD-L1 <50% chorzy powinni otrzymywać pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią lub samą chemioterapię (schematy dwulekowe z cisplatyną lub karboplatyną).

Wytyczne ESMO 2023, wskazują, że DUR+TRE+CTH może być opcją leczenia niezależnie od histologii, w zaawansowanym NDRP z ECOG 0-1, niezależnie od statusu PD-L1 i bez przeciwwskazań do terapii inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych.

Wytyczne NCCN 2024 wskazują na stosowanie DUR+TRE+CTH jako „inną opcję zalecaną” w zakresie leczenia pierwszej linii pacjentów z zaawansowanym lub z przerzutowym NDRP z ekspresją PD-L1 <50%, w stanie sprawności 0-2. Wśród opcji preferowanych znajdują się przede wszystkim schematy leczenia oparte na platynie + pemetreksed oraz pembrolizumab lub cemiplimab, a w przypadku płaskonabłonkowego NDRP schematy leczenia oparte na platynie + paklitaksel lub paklitaksel związany z albuminą + pembrolizumab lub cemiplimab).

Pozostałe dokumenty wytycznych ASCO 2023 zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

Rekomendacje refundacyjne

Odnalezione rekomendacje refundacyjne (HAS 2023, G-Ba 2023) wskazują na bardzo małą lub brak dodatkowych korzyści klinicznych zapewnianych przez ocenianą interwencję. Niemniej ocena francuskiej Agencji HAS dotyczyła wyłącznie porównania z chemioterapią opartą o związki platyny, która to nie jest właściwym komparatorem w warunkach Polskich.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Imfinzi jest finansowany w ocenianym wskazaniu w 3 krajach UE i EFTA, a Imjudo w 2 (na 30 wskazanych).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 12 lipca 2024 r. (znaki: LR.4500.1166.2024.19.MKO, PLR.4500.1167.2024.18.MKO) w sprawie oceny leków:

- Imjudo (tremelimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1,25 ml, GTIN 05000456037105,
- Imfinzi (durwalumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 10 ml, GTIN 05000456031493,

w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10 C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C45)”, 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 2023 r., poz. 930 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości.

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 101/2024 z dnia 30 września 2024 roku w sprawie oceny leku Imjudo (tremelimumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10 C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C45)”
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 102/2024 z dnia 30 września 2024 roku w sprawie oceny leku Imfinzi (durwalumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10 C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C45)”
3. Raport nr OT.423.1.43.2024. Imfinzi (durwalumab) + Imjudo (tremelimumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10 C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C45)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 18 września 2024 r.