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)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Imjudo (tremelimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1,25 ml, GTIN 05000456037105, w ramach terapii skojarzonej z produktem leczniczym Imfinzi (durwalumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 10 ml, GTIN 05000456031493, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10 C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C45)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia kosztu terapii do poziomu kosztu terapii najtańszym komparatorem.
Rada Przejrzystości zgłasza uwagę do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka - [redacted]. Konieczna jest nowa propozycja RSS.

Rada zgłasza nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Rak płuca jest chorobą niejednorodną, która może różnić się podtypem histologicznym, agresywnością (stopniem zróżnicowania) oraz obecnością tzw. predykcyjnych czynników molekularnych. Jednym z najczęstszych (80-85%) jest niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP). Większość pacjentów z rakiem płuca jest diagnozowana, w stadium zaawansowanym (z przerzutami) i nie może być leczona z wykorzystaniem resekcji chirurgicznej. Znaczny odsetek pacjentów chorujących na NDRP, u których zastosowano leczenie chirurgiczne, doświadcza nawrotów, które prowadzą do zgonu w wyniku choroby przerzutowej. Zgodnie z bazą GLOBOCAN, w 2020 roku rozpoznano w Polsce blisko 30 tys. nowych przypadków raka płuca, co stanowiło ponad 14% wszystkich zdiagnozowanych nowotworów złośliwych. W większości (ok. 85%) diagnozowany jest NDRP.

Całkowita liczba zgonów z powodu raka płuca wyniosła w 2020 roku 27 444 (23%).

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. Wg opinii Konsultanta Krajowego w dz. onkologii klinicznej, szacuje się, że obecna liczba chorych w przypadku 1. linii leczenia NDRP płaskonabłonkowego lub nieokreślonego z ekspresją PD-L1 poniżej 50% wynosi ok. 2,8 tys. (blisko 20% skorzysta z wnioskowanej terapii), a w przypadku niepłaskonabłonkowego – 3 tys. chorych (ok. 30% skorzysta z terapii wnioskowanej w wyniku refundacji).

<u>Dowody naukowe</u>

W ramach przeglądu systematycznego dla terapii durwalumabem + tremelimumabem + chemioterapią opartą na platynie (D+T+CTH) nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących jej skuteczność z wybranymi komparatorami w populacji dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w stadium rozsiewu i z ekspresją PD-L1 <50%. Uwzględnione w przeglądzie badania pierwotne dotyczyły porównania wnioskowanej interwencji z samą chemioterapią (CTH; RCT POSEIDON) lub schematem durwalumab + tremelimumab (D+T; RCT CCTG BR34). Zgodnie z wynikami badania POSEIDON, terapia D+T+CTH w porównaniu z samą CTH w populacji z rozsianym NDRP z ekspresją PD-L1<50%, wiąże się z istotnie dłuższą medianą przeżycia całkowitego – OS (13,3 mies. vs 12 mies.; wg Garon 2024) oraz niższym ryzykiem zgonu o blisko 18%, natomiast wynik ten był na granicy istotności statystycznej (HR=0,82; 95%CI: 0,68; 1,00; p=0,057; cut-off: 12.03.2021). W RCT CCTG BR34 osiągnięto istotnie statystycznie niższe ryzyko progresji choroby dla D+T+CTH w stosunku do grupy leczonej D+T (HR=0,69; 95%CI: 0,51; 0,94; p<0,05; cut-off: 1.12.2019). W przypadku OS nie osiągnięto wyników istotnych statystycznie, natomiast mediana OS była nieznacznie wyższa w grupie kontrolnej o ok. 0,2 miesiąca. Do analizy klinicznej włączono również 4 przeglądy systematyczne z metaanalizami sieciowymi (Liu 2023, Li 2023, Sheng 2021 oraz Wenfan 2023), które dotyczyły populacji ogólnej z NDRP, bez wyodrębnienia danych w podgrupie z ekspresją PD-L1 <50%. W większości z nich nie odnotowano istotnych różnic dla analizowanych porównań technologii wnioskowanej z P+CTH czy N+I+CTH, zarówno dla punktów końcowych związanych z przeżyciem pacjenta, jak i bezpieczeństwa interwencji.

Najnowsze wytyczne amerykańskiej NCCN 2024 zalecają stosowanie durwalumabu + tremelimumabu (D+T) wraz z chemioterapią opartą na platynie oraz paklitakselu związanym z albuminą lub pemetreksedzie lub gemcytabinie jako „inną opcję zalecaną" w zakresie leczenia 1. linii pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym NDRP z ekspresją PD-L1 <50%, w stanie sprawności 0-2. Inne wytyczne amerykańskie, tj. ASCO 2023, wskazują, że lekarze mogą oferować pacjentom terapię D+T wraz z chemioterapią opartą na pochodnych platyny zarówno w niepłaskonabłonkowym, jak i płaskonabłonkowym NDRP, z ekspresją PD-L1 <50%.
Wytyczne europejskie ESMO 2023 wskazują, że terapia D+T wraz z dubletem pochodnych platyny 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.

Wg opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej udział D+T+CTH będzie wynosił ok. 30%.

Chorzy na raka niepłaskonabłonkowego i w bardzo dobrym stanie sprawności oraz bez przerzutów w mózgu i wątrobie mogą stanowić grupę, która skorzysta najbardziej ze stosowania ocenianej technologii.

<u>Problem ekonomiczny</u>

Objęcie refundacją produktu leczniczego Imjudo (tremelimumab) w ramach terapii skojarzonej z produktem leczniczym Imfinzi (durwalumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10 C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C45)" spowoduje wzrost wydatków dla płatnika publicznego o kilkadziesiąt mln zł/rok.
Opublikowane zostały rekomendacje refundacyjne – francuska HAS 2023 i niemiecka G-Ba 2023. Wytyczne HAS 2023, wskazują na bardzo małą korzyść kliniczną omawianej terapii, natomiast wytyczne niemieckie G-Ba 2023 podkreślają brak dodatkowych korzyści w stosunku do analizowanych komparatorów.

<u>Główne argumenty decyzji</u>

- *Analizowane leczenie dotyczy choroby onkologicznej, która stanowi istotny problem zdrowotny, a częstość jej występowania wzrasta.*
- *Skuteczność porównywalna z dotychczasowymi schematami leczenia.*
- *Pozytywna opinia towarzystw naukowych oraz Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, dotycząca omawianej terapii.*
- *Aktualny koszt terapii stanowi duże obciążenie dla budżetu płatnik publicznego.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej 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)«", data ukończenia: 18.09.2024 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinie ekspertów przedstawione w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

KARTA NIEJAWNOŚCI

*Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (AstraZeneca AB).*

***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniem 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 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art.. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)1) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).*

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

***Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: AstraZeneca AB*

*Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Merck Sharp & Dohme B.V.).*

***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniem 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 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art.. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)1) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).*

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

***Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Merck Sharp & Dohme B.V.*