

**Rekomendacja nr 97/2021**

**z dnia 27 lipca 2021 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**

**w sprawie oceny leku leku Imfinzi (durwalumab)**

**w ramach programu lekowego:**

**„Leczenie drobnokomórkowego oraz niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Imfinzi, Durvalumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, kod EAN: 05000456031493, proponowana cena zbytu netto wynosi            zł

w ramach programu lekowego „Leczenie drobnokomórkowego oraz niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”, na dotychczas proponowanych warunkach.

**Uzasadnienie rekomendacji**

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii na dotychczas proponowanych warunkach.

Ocena skuteczności wnioskowanej technologii opiera się na wynikach porównania bezpośredniego durwalumabu w skojarzeniu z etopozydem i pochodną platyny (cisplatyna lub karboplatyna) (DUR + ETO + PT (CIS lub CAR)) z chemioterapią etopozydem i pochodną platyny (cisplatyna lub karboplatyna) (ETO + PT (CIS lub CAR)) na podstawie randomizowanego badania CASPIAN. W badanej populacji terapia wykazuje istotną statystycznie wyższość w zakresie przeżycia całkowitego względem komparatora.

Porównanie pośrednie z atezolizumabem w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną (ATE + ETO + CAR) na podstawie randomizowanego badania IMpower133 wskazują na porównywalną skuteczność terapii durwalumabem i atezolizumabem w odniesieniu do przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji. Przy czym należy mieć na uwadze różnice metodologiczne pomiędzy badaniami.

Analizowana technologia wiąże się z wyższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym łącznie oraz 3-4 stopnia w porównaniu do komparatorów.

Należy mieć na uwadze, iż podstawowym ograniczeniem analizy skuteczności i bezpieczeństwa jest brak randomizowanych badań klinicznych potwierdzających skuteczność analizowanej terapii w rzeczywistej praktyce klinicznej, a także pozwalających na bezpośrednie porównanie z atezolizumabem w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną.

W analizowanym wskazaniu, należy również zwrócić uwagę na dostępność innych refundowanych opcji leczenia m.in.: wspomnianej powyżej terapii atezolizumabem w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej, stosowanie durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią w miejsce samej chemioterapii jest

Wnioskowana technologia

Z dużym prawdopodobieństwem terapia nie jest konkurencyjna cenowo względem refundowanych opcji terapeutycznych.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego z perspektywy NFZ wykazała, że objęcie refundacją wnioskowanego produktu leczniczego w analizowanym wskazaniu może wiązać się z kosztem inkrementalnym

Jednakże przyjęte założenia dotyczące liczebności populacji docelowej, przeprowadzone oszacowania obarczone są niepewnością i istnieje ryzyko niedoszacowania populacji i kosztów stosowania wnioskowanej technologii.

Wpływ na rozstrzygnięcie mają ograniczenia oceny skuteczności klinicznej, a przede wszystkim ograniczenia wiarygodności analizy ekonomicznej i finansowej. Wobec czego objęcie refundacją ocenianej technologii na proponowanych warunkach uznaje się za niezasadne.

Mając na względzie problem zdrowotny, Prezes Agencji sugeruje ewentualną zasadność objęcia refundacją przedmiotowej terapii, jednakże w ocenie Prezesa Agencji

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Imfinzi, Durvalumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, kod EAN: 05000456031493, proponowana cena zbytu netto wynosi zł

we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie drobnokomórkowego oraz niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej:

Imfinzi (durwalumab) jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” w grupie limitowej „1218.0 Durwalumab” w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca.

## Problem zdrowotny

ICD-10 C 34 - Rak płuca

Pierwotny nowotwór płuca ze względu na postacie morfologiczne, cechy biologiczne, przebieg kliniczny i sposoby leczenia dzieli się na:

- niedrobnokomórkowego raka płuc (NDRP, do którego klasyfikowane są raki gruczołowe, płaskonabłonkowe i wielkokomórkowe, ok 80-85%),
- drobnokomórkowego raka płuc (DRP, ok. 15%).
- rzadkie nowotwory płuca – rozpoznawane w < 5% przypadków.

Rak płuca jest w Polsce najczęściej występującym nowotworem złośliwym i pierwszą przyczyną zgonów nowotworowych. Stanowi — odpowiednio u mężczyzn i kobiet — około 20% i 10% wszystkich nowotworów (w ostatnich latach — około 15 000 i 7000 zachorowań rocznie) oraz jest przyczyną około 30% i 17% wszystkich zgonów spowodowanych przez nowotwory (w ostatnich latach — odpowiednio około 16 000 i 7500 zgonów rocznie).

Rak drobnokomórkowy płuca stanowi około 15% raków płuca. Charakteryzuje się agresywnym wzrostem, wczesnym rozsiewem w węzłach chłonnych i odległych narządach. Jest bardzo silnie związany z paleniem tytoniu. Pierwotne ognisko pojawia się najczęściej przywnękowo - na ogół powiększenie węzłów wnekowych i śródpiersiowych. U większości chorych w chwili rozpoznania występują przerzuty (najczęściej w wątrobie, kościach, szpiku, OUN, nadnerczach). W drobnokomórkowym raku płuca często pojawiają się objawy paranowotworowe, np. zespół Schwartz-Battera (*SIADH*, ang. *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*); zapalenie mózgu i rdzenia (*PEM*, ang. *paraneoplastic encephalomyelitis*).

U pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca odsetek 3-letnich przeżyć u chorych z postacią ograniczoną wynosi około 20%, a u chorych z postacią rozsianą długotrwałe przeżycia należą do rzadkości.

## Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz opinie ekspertów klinicznych za komparatory dla wnioskowanej technologii uznano chemioterapię etopozydem w skojarzeniu pochodnymi platyny (karboplatiną lub cisplatiną) oraz immunochemioterapię atezolizumabem w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną, która jest finansowana w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2021 r.

Jako komparator główny Wnioskodawca wybrał etopozyd podawany w skojarzeniu z platyną (karboplatyna lub cisplatiną), a jako komparator dodatkowy atezolizumab podawany w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną.

Mając na uwadze powyższe, wybór komparatorów przez Wnioskodawcę uznano za zasadny.

## Opis wnioskowanego świadczenia

Durwalumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 kappa (IgG1κ), które selektywnie blokuje interakcję PD-L1 z PD-1 i CD80. Nie indukuje cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC, ang. *antibody dependent cell-mediated cytotoxicity*). Selektywna blokada interakcji PD-L1/PD-1 i PD-L1/CD80 wzmacnia odpowiedź przeciwnowotworową układu immunologicznego i zwiększa aktywację limfocytów T.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Imfinzi jest zarejestrowany do stosowania:

- w monoterapii 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,
- w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną lub cisplatyną w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca (rozległym DRP).

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu 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.*

Populację docelową analizy stanowią dorośli chorzy z wcześniej nieleczonym rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca.

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono:

- randomizowane badanie CASPIAN oceniające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo durwalumabu (z i bez tremelimumabu) w skojarzeniu z etopozydem i platyną (karboplatyna lub cisplatyna) (DUR + ETO + PT (CAR lub CIS)) w porównaniu z etopozydem w skojarzeniu z platyną (karboplatyna lub cisplatyna) (ETO + PT (CAR lub CIS))
- randomizowane badanie IMpower133, w którym oceniono skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo atezolizumabu w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną (ATE + ETO + CAR) w porównaniu z placebo w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną (ETO + CAR + PLA).

W związku z powyższym przeprowadzono porównanie bezpośrednie na podstawie danych z badania klinicznego:

- CASPIAN (DUR + ETO + PT (CAR lub CIS) vs ETO + PT (CAR lub CIS)) (publikacje Paz-Ares 2019, Goldman 2020, Goldman 2021) - otwarte, randomizowane, trójramienne, wielośrodkowe badanie III fazy w układzie grup równoległych. Badanie jest w toku (planowany okres badania: 27.03.2017 – 31.12.2021). Mediana czasu obserwacji: 10,58 miesięcy (DUR + ETO+ PT 11.3 mies.; ETO+ PT 9.9 mies.)

Liczba pacjentów: 805, w tym:

Grupa A (DUR + TRE + ETO + PT): 268

Grupa B (DUR + ETO+ PT): 268

Grupa C (ETO+ PT + opcjonalnie placebo): 269

oraz porównanie pośrednie na podstawie danych z badania:

- IMpower133 (ATE + ETO + CAR vs ETO + CAR + PLA) (publikacje Horn 2018, Horn 2019, Mansfield 2020, Liu 2021, Nishio 2019) - podwójnie zaślepienie, randomizowane,

dwuramiennie, wieloośrodkowe badanie w układzie grup równoległych. Badanie jest w toku (planowany okres badania: 7.06.2016 – 31.12.2021). Mediana czasu obserwacji: 13,9 miesięcy.

Liczba pacjentów: 403, w tym:

Grupa A (ATE + ETO + CAR): 201

Grupa B (ETO + CAR + PLA): 202

W badaniach włączonych do analizy oceniano m.in. następujące punkty końcowe:

- OS (ang. *overall survival*) – przeżycie całkowite,
- PFS (ang. *progression free survival*) – przeżycie wolne od progresji

W ocenie zastosowano następujące parametry statystyczne:

- HR – hazard względny (ang. *hazard ratio*),
- OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*).

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono za pomocą skali Cochrane Collaboration. W badaniu CASPIAN ryzyko popełnienia błędu systematycznego oceniono na nieznanie w domenach „zaślepienie badaczy i pacjentów” oraz „zaślepienie oceny efektów”, ze względu na brak zaślepienia badaczy i pacjentów (badanie było zaślepienie w stosunku do sponsora badania). W badaniu IMpower133 ryzyko popełnienia błędu systematycznego oceniono na wysokie w domenach „selektywne raportowanie” i „inne źródła błędów” z powodu braku opisu wyników dla części punktów końcowych (drugorzędowych).

Jakość włączonych przez Wnioskodawcę opracowań wtórnych oceniono w skali AMSTAR II. Ich jakość oceniono jako niskiej lub krytycznie niskiej jakości.

### Skuteczność

#### Porównanie bezpośrednie (DUR + ETO + PT (CAR lub CIS) vs ETO + PT (CAR lub CIS)) (badanie CASPIAN)

Różnice istotne statystycznie na korzyść DUR + ETO + PT w porównaniu z ETO + PT wykazano w ocenie:

- mediany przeżycia całkowitego (OS) w analizie końcowej badania (mediana obserwacji 25,1 miesięcy) (12,9 [95%CI: 11,3; 14,7] mies., vs 10,5 [95%CI: 9,3; 11,2] mies.),
- zmniejszenia ryzyka wystąpienia zgonu o 25% (HR=0,75 [95%CI: 0,62; 0,91]),
- zmniejszenia odsetka zgonów (78% vs 86%),

PFS nie został formalnie przetestowany pod kątem istotności statystycznej. Mediana PFS wyniosła 5,1 mies. (4,7-6,2) w grupie DUR + ETO + PT oraz 5,4 mies. (4,8-6,2) dla ETO + PT.

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była podobna w obu grupach (5,1 [95%CI: 4,9; 5,3] mies. i 5,1 [95%CI: 4,8; 5,3] mies.).

#### Porównanie pośrednie (DUR + ETO + PT (CAR lub CIS) vs ATE + ETO + CAR) (badanie IMpower133)

Przeprowadzono na podstawie 2 badań: wyniki dotyczące DUR + ETO + PT (CAR lub CIS) pochodzą z powyższego badania CASPIAN, a dla ramienia ATE + ETO + CAR z badania IMpower133.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na zbliżoną skuteczność terapii w zakresie:

- przeżycia całkowitego, zarówno w analizie okresowej, jak i analizie końcowej;
- przeżycia wolnego od progresji, zarówno w analizie okresowej, jak i analizie końcowej.

Różnice istotne statystycznie na korzyść DUR + ETO + PT (CAR lub CIS) w porównaniu z ATE + ETO + CAR wykazano w ocenie:

- zwiększenia odsetka chorych z obiektywną odpowiedzią na leczenie zarówno w ramach analizy okresowej (OR= 1,86 [95%CI: 1,09; 3,17]), jak i analizy końcowej (OR=1,82 [95%CI: 1,07; 3,11]).

#### *Bezpieczeństwo*

#### Porównanie bezpośrednie (DUR + ETO + PT (CAR lub CIS) vs ETO + PT (CAR lub CIS)) (badanie CASPIAN)

W obu ramionach badania raportowano podobną ilość:

- zdarzeń niepożądanych (łącznie; stopnia 3-4; ciężkich; powodujących przerwanie leczenia; prowadzących do zgonu)
- zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (łącznie; stopnia 3-4; ciężkich; powodujących przerwanie leczenia; stopnia 3-4 powodujących przerwanie leczenia; prowadzących do zgonu).

Leczenie DUR + ETO + PT w porównaniu z terapią ETO + PT wiązało się z istotnie statystycznym wzrostem ryzyka wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym (łącznie, stopnia 3-4);
- kaszlu, hiponatremii, zwiększonej aktywności amylazy;
- nadciśnienia 3-4 stopnia.

U pacjentów leczonych DUR + ETO + PT istnieje istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia:

- niedokrwistości,
- neutropenii 3-4 stopnia,
- niedokrwistości 3-4 stopnia.

#### Porównanie pośrednie (DUR + ETO + PT (CAR lub CIS) vs ATE + ETO + CAR) (badanie IMpower133)

Leczenie DUR + ETO + PT (CAR lub CIS) wiązało się z istotnie statystycznym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia (OR=0,25 [0,08; 0,74]; RD=-0,08 [95%CI: -0,15; -0,01])

oraz wzrostem ryzyka wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym na podstawie analizy okresowej dla obu badań.

#### *Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa*

Wnioskodawca do przeglądu systematycznego włączył 7 opracowań wtórnych (Chen 2020b, Chen 2020c, Landre 2020, Wang 2020, Zhang 2020, Zhou 2020 i Zhou 2020b), w których umieszczono wyniki badania CASPIAN.

W opracowaniach Chen 2020b, Chen 2020c i Wang 2020 porównano w ramach metaanalizy sieciowej skuteczność durwalumabu i atezolizumabu. Wykazano w nich zbliżoną skuteczność terapii w zakresie

przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz rodzaju i częstości występowania zdarzeń niepożądanych (łącznie).

Na stronach instytucji monitorujących bezpieczeństwo leków odnaleziono dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa analizowanego produktu leczniczego.

Na podstawie bazy EudraVigilance (baza zgłoszeń Europejskiej Agencji Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są:

- Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia (1696)
- Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami (642)
- Choroby nowotworowe (549)
- Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania (531)

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych według bazy VigiBase (baza Światowej Organizacji Zdrowia (WHO)) należą:

- Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia (1489)
- Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania (900)
- Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (546)
- Infekcje (517)

### *Ograniczenia*

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ głównie następujące aspekty:

- Nie odnaleziono badań odnoszących się do rzeczywistej praktyki klinicznej, dotyczących leczenia durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią w pierwszej linii leczenia rozległego drobnokomórkowego raka płuc.
- Brak jest badań odnoszących się do bezpośredniego porównania z komparatorem dodatkowym (atezolizumab + etopozyd + karboplatyna).
- Badania CASPIAN i IMpower133 są badaniami aktualnie trwającymi, dlatego też przedstawione dane nie są ostatecznymi wynikami tych badań (planowane zakończenie badań 31.12.2021).
- Populacja w badaniu CASPIAN to nieleczeni chorzy z histologicznie lub cytologicznie potwierdzoną rozległą postacią drobnokomórkowego raka płuc (DRP). W badaniu IMpower133 chorzy z histologicznie lub cytologicznie potwierdzoną postacią rozległą DRP nie mogli otrzymać wcześniejszego leczenia systemowego postaci rozległej DRP (wcześniejsze leczenie postaci ograniczonej było dozwolone).
- Zniesiono zaślepienie grupy w analizowanym badaniu CASPIAN na podstawie zaleceń niezależnego komitetu, gdyż podczas okresowej analizy całkowitego przeżycia pomiędzy grupami DUR + ETO + PT oraz ETO + PT osiągnięto wstępnie określony próg istotności statystycznej. Może się to wiązać z występowaniem potencjalnego subiektywnego błędu systematycznego.
- Brak zaślepienia w badaniu CASPIAN mógł wpłynąć na liczbę raportowanych przypadków zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym. W grupach placebo badań CASPIAN i IMpower133 (badanie podwójnie zaślepienie) liczba zgłoszonych przypadków wyniosła odpowiednio 3% i 24%.

- Pacjenci otrzymywali różne pochodne platyny. W badaniu CASPIAN grupa leczona cisplatyną stanowiła ok. 20% uczestników badania, a pozostali uczestnicy otrzymywali karboplatinę. W badaniu IMpower133 wszyscy chorzy byli leczeni karboplatiną.
- W badaniu CASPIAN 57% pacjentów z grupy kontrolnej otrzymało 6 cykli chemioterapii etopozyd + platyna. W grupie badanej DUR + ETO + PT (CAR lub CIS) możliwe było otrzymanie maksymalnie 4 cykli chemioterapii.
- Stosowanie profilaktycznego napromieniania czaszki (PCI) dozwolone było w grupie kontrolnej badania CASPIAN oraz w obu ramionach badania IMpower133.
- Mediana całkowitego czasu leczenia durwalumabem wyniosła ok. 6,4 mies., a leczenia atezolizumabem 4,7 mies. Mediana czasu obserwacji dla analiz okresowych była dłuższa w badaniu IMpower133, a dla analiz końcowych - dłuższa w badaniu CASPIAN.
- W badaniu IMpower133 nie opisano wyników dla niektórych drugorzędowych punktów końcowych oraz część wyników nie została do tej pory opublikowana.
- Od 1 lipca 2021 r. atezolizumab jest refundowany w I linii leczenia w terapii drobnokomórkowego raka płuc w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”. Nie był on refundowany na dzień złożenia wniosku przez Wnioskodawcę.
- Brak jest długoterminowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii.

### **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 155 514 zł (3 x 51 838 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.*

Celem analizy było określenie opłacalności finansowania terapii durwalumabem w skojarzeniu z etopozydem i platyną (karboplatiną lub cisplatyną) w porównaniu z komparatorem w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca (DRP, ang. *extensive disease/ extensive stage small cell lung cancer*, ED-SCLC/ES-SCLC), spełniających kryteria włączenia do programu lekowego „Leczenie drobnokomórkowego oraz niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”.

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA, ang. *cost utility analysis*,) dla porównania durwalumabu w skojarzeniu z etopozydem i platyną (karboplatiną lub cisplatyną) (DUR + ETO + PT) z chemioterapią etopozydem i platyną (ETO + PT) oraz dodatkowo analizę minimalizacji kosztów (CMA, ang. *cost-minimisation analysis*,) dla porównania DUR + ETO + PT z atezolizumabem w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną (ATE+ ETO + CAR). Analizy wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym (20 lat) z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone do wyników z perspektywy płatnika publicznego.

Jedynie koszty różniące obie terapie (w związku z założeniem przez wnioskodawcę takiej samej skuteczności i bezpieczeństwa ATE + ETO + CAR jak dla DUR + ETO + PT) to koszty nabycia i podania leków w pierwszej linii leczenia oraz koszty profilaktycznego napromieniania czaszki (PCI).

Przy wartości ICUR wynikającej z analizy podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy,

Na podstawie probabilistycznej analizy wrażliwości, prawdopodobieństwo, że DUR + ETO + PT jest opłacalny (przy progu opłacalności 155 514 zł) względem ETO + PT

### **Ograniczenia**

Głównymi ograniczeniami analizy są:

- Od 1 lipca 2021 r. lek Tecentriq (atezolizumab) jest refundowany w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34), w I linii leczenia pacjentów z zaawansowanym drobnokomórkowym rakiem płuca, tj. w ocenianym wskazaniu. Tym samym bardziej prawdopodobnym wariantem analizy ekonomicznej jest porównanie durwalumabu z atezolizumabem.
- Wnioskodawca przy doborze rozkładów w analizie podstawowej wskazał, iż zostały one dobrane m. in. poprzez konsultacje z ekspertami, jednocześnie nie podał danych tych ekspertów. Wpływa to na obniżenie wiarygodności opracowania.

- Parametry uwzględnione w analizie ekonomicznej zostały oparte na wynikach przedstawionych w ramach analizy klinicznej, zatem jej ograniczenia mają zastosowania również dla modeli zastosowanych w analizie.

**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 2021 r., poz. 523, z późn. zm.).**

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

W związku z wskazaniem wyższości terapii durwalumabem (Imfinzi) w skojarzeniu z etopozydem i platyną (karboplatiną lub cisplatyną) (rozumianej jako istotnej statystycznej różnicy na korzyść ocenianej technologii) nad komparatorami w odnalezionym randomizowanym badaniu, w opinii Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

**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.*

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanych leków przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w dwuletnim horyzoncie czasowym. Koszty przyjęto analogicznie jak w analizie ekonomicznej. W analizie pominięto perspektywę wspólną NFZ i pacjenta, uznając ją za tożsamą z perspektywą płatnika publicznego.

Liczebność populacji docelowej oszacowano odpowiednio w I i II roku analizy na:

- [redacted] chorych w wariancie A (wariant główny - zakładający, zgodnie ze stanem na dzień złożenia wniosku, brak refundacji atezolizumabu),

oraz w wariantach dodatkowych:

- [redacted] chorych w wariancie B (zakładający, że atezolizumab jest refundowany),
- [redacted] chorych w wariancie C (zakładający, że atezolizumab wejdzie do refundacji razem z durwalumabem).

Zgodnie z wynikami analizy, objęcie refundacją leku Imfinzi w skojarzeniu z chemioterapią w ramach wnioskowanego programu lekowego spowoduje [redacted]

### Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące czynniki:

- Od 1 lipca 2021 r. lek Tecentriq (atezolizumab) jest refundowany w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C-34), w I linii leczenia pacjentów z zaawansowanym drobnokomórkowym rakiem płuc. Lek ten nie był refundowany na dzień złożenia wniosku.

W związku z powyższym wyniki oszacowań obarczone są niepewnością i istnieje ryzyko niedoszacowania wydatków płatnika publicznego, które byłyby związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii.

### Uwagi do programu lekowego

Brak uwag do zaproponowanego programu lekowego.

### 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.*

### Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono następujące rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2019)
- Krawczyk 2021 (stanowisko ekspertów)

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2021 Version 3)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2020 oraz NICE 2021)
- European Society for Medical Oncology (ESMO 2021)
- American Society of Clinical Oncology (ASCO 2015/2021)
- National Cancer Institute (NCI 2021)
- National Cancer Institute (CCA 2018)
- Cancer Care Ontario's Program oraz Lung Cancer Disease Site Group (CCODSG 2018)

W ramach terapii DRP w stadium rozległym odnaleziono wytyczne zgodnie rekomendują dwulekowe schematy chemioterapii, tj. karboplatyna/cisplatyna + etopozyd.

Durwalumab w połączeniu z etopozydem i karboplatyną lub cisplatyną jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca pojawia się w wytycznych Krawczyk 2021, NCCN 2021, ESMO 2021 i NCI 2021. W pozostałych wytycznych, w tym PTOK, nie wskazano miejsca durwalumabu w analizowanym wskazaniu, ze względu na brak zarejestrowanego wskazania w momencie opracowywania wytycznych.

Wytyczne Krawczyk 2021 wskazują na pojawienie się nowych metod (skojarzenie immunoterapii i chemioterapii) w I linii leczenia rozległej postaci DRP o skuteczności potwierdzonej w badaniach klinicznych:

- chemioterapia w połączeniu z atezolizumabem — badanie IMpower133 (atezolizumab + karboplatyna + etopozyd),
- chemioterapia w połączeniu z durwalumabem — badanie CASPIAN (durwalumab + cisplatyna/karboplatyna + etopozyd).

Zgodnie z NCCN 2021 zarówno schemat durwalumab + karboplatyna + etopozyd, jak i schemat durwalumab + cisplatyna + etopozyd, są wymieniane w ramach preferowanych opcji terapeutycznych w pierwszej linii leczenia postaci rozległej DRP (4 cykle a następnie monoterapia podtrzymująca durwalumabem). Poza tymi dwoma schematami preferowaną opcję leczniczą w pierwszej linii leczenia postaci rozległej DRP stanowi również schemat atezolizumab + karboplatyna + etopozyd (4 cykle a następnie monoterapia podtrzymująca atezolizumabem). Schematy karboplatyna lub cisplatyna z etopozydem są zalecane w pierwszej linii leczenia postaci rozległej DRP, jednak nie są schematami preferowanymi.

W rekomendacjach ESMO 2021 podkreślono, iż zarówno durwalumab, jak i atezolizumab, w połączeniu z czterema cyklami pochodnych platyny z etopozydem mogą być podawane wszystkim pacjentom z nieleczonym zaawansowanym stadium SCLC, stopniem sprawności (PS, ang. *performance status*) 0-1 i brakiem przeciwwskazań do immunoterapii.

Rekomendacje NCI 2021 podkreślają natomiast, iż atezolizumab i durwalumab w skojarzeniu z platyną i etopozydem, wykazały wydłużenie czasu przeżycia całkowitego (OS) w porównaniu z platyną i etopozydem: atezolizumab w skojarzeniu z karboplatyną i etopozydem (badanie IMpower133) oraz durwalumab (± tremelimumab) w skojarzeniu z platyną i etopozydem (badanie CASPIAN).

### *Rekomendacje refundacyjne*

Odnaleziono następujące rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania:

- The National Institute for Health and Care Excellence - NICE 2021
- The All Wales Medicines Strategy Group – AWMSG 2020
- Der Gemeinsame Bundesausschuss / Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen - G-BA/ IQWiG 2021

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH 2020

Durwalumab jest aktualnie oceniany przez G-BA oraz CADTH. NICE nie wydał rekomendacji w związku z wycofaniem wniosku przez Wnioskodawcę, natomiast AWMMSG oczekuje na rekomendację NICE.

Durwalumab w połączeniu z etopozydem i karboplatiną lub cisplatiną jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca został zarejestrowany przez Europejską Agencję Leków 27 sierpnia 2020 r. co może wpływać na brak rekomendacji refundacyjnych dla tego produktu.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, Imfinzi [redacted] UE i EFTA (na 31 wskazanych).

### Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 18.05.2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.736.2021.10.PBO) w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku:

- Imfinzi, Durvalumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, kod EAN: 05000456031493

we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego i uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego: „Leczenie drobnokomórkowego oraz niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, 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 2021 r., poz. 523, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 97/2021 z dnia 26 lipca 2021 roku w sprawie oceny leku Imfinzi (durvalumabum) w ramach programu lekowego: „Leczenie drobnokomórkowego oraz niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*

### Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 97/2021 z dnia 26 lipca 2021 roku w sprawie oceny leku Imfinzi (durvalumabum) w ramach programu lekowego: „Leczenie drobnokomórkowego oraz niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”.
2. Raport nr: OT.4231.27.2021 „Wniosek o objęcie refundacją leku Imfinzi (durwalumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie drobnokomórkowego oraz niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)””. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 15 lipca 2021 r.