



Rekomendacja nr 120/2023

z dnia 20 października 2023 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny leku Imfinzi (durwalumab)

w ramach programu lekowego:

„Leczenie chorych na raka dróg żółciowych

(ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Imfinzi (durwalumab) w programie lekowym „Leczenie chorych na raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)” na zaproponowanych warunkach.

Uzasadnienie rekomendacji

Oceniono skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Imfinzi (durwalumab) stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną (D-GC) względem schematu gemcytabina + cisplatyna (PL-GC) w populacji wcześniej nieleczonych pacjentów z rakiem dróg żółciowych.

Na podstawie wyników analizy klinicznej przeprowadzonej w oparciu o randomizowane badanie TOPAZ-1 odnotowano, że w ww. populacji, stosowanie D-GC w porównaniu z PL-GC wpływa nieznacznie na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego (I-rzędowy punkt końcowy, 12,9 miesiąca vs 11,3 miesiąca; HR = 0,76 [95% CI: 0,64; 0,95], $p < 0,005$).

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy wykazała, że oceniana technologia

Oszacowany współczynnik ICUR wynosi próg opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Wzięto pod uwagę również, że prognozowany wydatków związany z finansowaniem produktu Imfinzi (durwalumab) z perspektywy NFZ, przy uwzględnieniu RSS wynosi ok.:

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, w tym głównie umiarkowaną korzyść kliniczną stosowania ocenianej technologii, ale także oszacowane koszty leczenia, zasadne wydaje się zaproponowanie korzystniejszych warunków umowy podziału ryzyka, w tym uwzględnienie zabezpieczenia wydatków związanych z finansowaniem produktu leczniczego Imfinzi (durwalumab).

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, GTIN: 05000456031493; cena zbytu netto: [REDACTED]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w ramach programu lekowego, w istniejącej grupie limitowej 1218.0, Durwalumab.

Problem zdrowotny

Rak dróg żółciowych to najczęściej gruczolakorak (95%) wywodzący się z nabłonka błony śluzowej dróg żółciowych. Tradycyjna klasyfikacja oparta na anatomicznym umiejscowieniu guza wyróżnia raka wewnątrzwątrobowych (wRDŻ) i zewnątrzwątrobowych (zRDŻ) dróg żółciowych.

Czynnikami ryzyka raka dróg żółciowych są: pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, torbiele dróg żółciowych, kamica dróg żółciowych (zwłaszcza wewnątrzwątrobowa, wtórna do przewlekłego zapalenia dróg żółciowych), intestacja przywrami. W patogenezie bierze się pod uwagę działanie karcynogenów środowiskowych, tj.: dioksyny, nitrozaminy, toluen, pochodne benzenu, a także zakażenie wirusami HBV, HCV, HIV. Przerzuty powstają głównie drogą naczyń chłonnych i jako wszczepty w jamie otrzewnej.

Rak dróg żółciowych stanowi około 3% wszystkich nowotworów przewodu pokarmowego i około 10% pierwotnych nowotworów wątroby. Chorobowość wynosi 0,01–0,46%, a zapadalność waha się od 1–2/100 000 w USA i UK do 50–113/100 000 w krajach Południowowschodniej Azji (jest większy z uwagi na infekcje pasożytnicze wątroby, m.in. faszjozę). Choroba występuje częściej u mężczyzn (1,3:1).

Rak pęcherzyka żółciowego stanowi 80–95% raków dróg żółciowych. Chorują na niego najczęściej osoby > 60 roku życia, kobiety 3–4 x częściej niż mężczyźni. W Polsce zachorowalność wynosi ok. 2/100 000/rok.

Rak brodawki Vatera jest względnie rzadkim nowotworem. Występuje z częstością 0,57 na 100 000 osób na rok, stanowiąc około 2% wszystkich raków przewodu pokarmowego i 20% raków zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparator dla wnioskowanej technologii uznano schemat chemioterapii opartej na gemcytabinie i cisplatinie.

Wybór komparatorów dokonany przez wnioskodawcę jest zgodny z aktualną praktyką kliniczną w Polsce, jednak nie uwzględnia wszystkich możliwych do zastosowania opcji terapeutycznych.

Wśród opcji terapeutycznych wymienionych przez eksperta znalazły się również: schemat FOLFOX (kwas folinowy, fluorouracyl i oksaliplatyna)/gemcytabina + oksaliplatyna, gemcytabina + 5-fluorouracyl, monoterapia 5-fluorouracylem, gemcytabiną lub cisplatiną oraz najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

Opis wnioskowanego świadczenia

Durwalumab jest całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 kappa (IgG1κ), które selektywnie blokuje interakcję PD-L1 z PD-1 i CD80 (B7.1).

Wskazanie wnioskowane jest jednym ze wskazań rejestracyjnych ocenianego leku - produkt leczniczy Imfinzi w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną jest wskazany w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z nieoperacyjnym lub rozsiałym rakiem dróg żółciowych (RDŻ).

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.

Oceniono skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Imfinzi (durwalumab) stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną (D-GC), w porównaniu ze schematem gemcytabina + cisplatyna (PL-GC).

Populacja docelowa obejmowała pacjentów z nieoperacyjnym lub rozsianym RDŻ (w tym rakiem wewnątrzwątrobowych i zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych oraz rakiem pęcherzyka żółciowego).

W ocenie analizy klinicznej uwzględniono wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie TOPAZ-1, którego przedstawione wyniki pochodziły z dwóch analiz:

- pierwszej analizy danych (11 sierpnia 2021 r.), podczas której mediana okresu obserwacji wynosiła 16,8 miesiąca (95% CI: 14,8; 17,7) w grupie badanej (D-GC) i 15,9 miesiąca (95% CI: 14,9; 16,9) w grupie kontrolnej (PL-GC);
- drugiej analizy danych (25 lutego 2022 r.), podczas której mediana okresu obserwacji wynosiła 23,4 (95% CI: 20,6; 25,2) miesiąca w grupie leczonej durwalumabem i 22,4 (95% CI: 21,4; 23,8) miesiąca w grupie kontrolnej (dojrzałość danych z zakresu przeżycia całkowitego: 76,9%).

W badaniu wzięło udział 685 pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia z powodu zaawansowanego/nieoperacyjnego raka dróg żółciowych. Z badania TOPAZ-1 wykluczono pacjentów z rakiem brodawki Vatera.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu było przeżycie całkowite (OS).

Ocenę wiarygodności badania TOPAZ-1 przeprowadzono z wykorzystaniem kryteriów skali opisowej Cochrane. W przypadku domen randomizacja i zaślepienie uczestników badania oraz badaczy oraz inne stwierdzono nieznanne ryzyko popełnienia błędu, ze względu na stratyfikację, odślepienie sponsora i zmiany protokołu badania.

Do analizy włączono ponadto 3 przeglądy systematyczne, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania durwalumabu w terapii skojarzonej z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu I linii dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem dróg żółciowych (Feng 2022, Yan 2023, Yuan 2022).

Według oceny w skali AMSTAR 2 ww. przeglądy charakteryzują się niską (Yan 2022) oraz krytycznie niską (Feng 2022, Yuan 2022) jakością.

Skuteczność

OS

Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 12,9 miesiąca w grupie D-GC i 11,3 miesiąca w grupie otrzymującej PL-GC. Wykazano IS przewagę grupy badanej nad grupą kontrolną: HR (95% CI): 0,76 (0,64; 0,95), $p < 0,05$ (data odcięcia danych: 25.02.2022 r.).

PFS

Mediana przeżycia bez progresji wyniosła 7,2 miesiąca w grupie D-GC i 5,7 miesiąca w grupie otrzymującej PL-GC. Wykazano IS przewagę grupy badanej nad grupą kontrolną: HR (95% CI): 0,75 (0,63; 0,89), $p=0,001$ (data odcięcia danych: 11.08.2021 r.).

ORR

W grupie D-GC w porównaniu z pacjentami stosującymi PL-GC, IS częściej wystąpiła obiektywna (26,7% vs. 18,7%) i częściowa odpowiedź na leczenie (24,6% vs. 18,1%), a także odpowiedź na leczenie trwająca przez ≥ 9 miesięcy (32,6% vs. 25,3%) i ≥ 12 miesięcy (26,1% vs. 15,0%), (data odcięcia danych: 11.08.2021 r.).

Nie wykazano IS różnic między grupami w prawdopodobieństwie uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie i kontroli choroby.

Jakość życia

Nie odnotowano IS różnic w grupie leczonych D-GC w porównaniu z PL-GC w zakresie jakości życia ocenianej wg EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-BIL21.

Skuteczność praktyczna (badanie retrospektywne Rimini 2023)

Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 8,5 miesiąca (95% CI: 7,9–13,6) wśród pacjentów leczonych schematem D-GC odnotowano następujące wyniki:

- mediana PFS wyniosła 8,9 miesiąca (95% CI: 7,4–11,7),
- mediana OS wyniosła 12,9 miesiąca (95% CI: 10,9 12,9);
- ORR = 34,5%.

Bezpieczeństwo

Nie odnotowano IS różnic między grupami w ocenie częstości wystąpienia AEs: dowolnego stopnia ogółem, prowadzących do przerwania leczenia/zgonu/ poważnych AEs /3-4 stopnia nasilenia, zarówno w odniesieniu do AEs ogółem jak i związanych z leczeniem (data odcięcia: 11 sierpnia 2021 r.).

W grupie leczonej D-GC w porównaniu z PL-GC wykazano IS wyższe ryzyko wystąpienia zapalenia dróg żółciowych o 3-4 stopniu nasilenia (RR=2,02 [95% CI: 1,01; 4,06] $p<0,005$).

Nie odnotowano IS różnic między grupami w ocenie częstości wystąpienia AEs: 3-4 stopnia nasilenia i prowadzących do przerwania leczenia czy zgonu (data odcięcia 25.02.2022 r.).

Badanie retrospektywne Rimini 2023

Zdarzenia niepożądane jakiegokolwiek stopnia wystąpiły u 137 pacjentów (94,5%). Najczęściej występującymi były zmęczenie (59,2%), neutropenia (46,2%), niedokrwistość (43,2%) i małopłytkowość (34,3%).

Liczba zgonów z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE) wyniosła 3 (2,2%) i nie była związana z immunoterapią.

Częstość AE o podłożu immunologicznym (imAE) wyniosła 17,1%. ImAE stopnia 3. lub 4. wystąpiły u 2,7% pacjentów.

Odsetek przypadków przerwania leczenia durwalumabem z powodu AE wyniósł 4,1%.

ChPL

Bezpieczeństwo stosowania produktu Imfinzi podawanego w skojarzeniu z chemioterapią opiera się na danych zbiorczych pochodzących od 603 pacjentów uczestniczących w 2 badaniach (TOPAZ-1 i CASPIAN).

Najczęstszymi (> 10%) działaniami niepożądanymi były: neutropenia (53,1%), niedokrwistość (43,9%), nudności (37,5%), uczucie zmęczenia (36,8%), małopłytkowość (28,0%), zaparcia (25,4%), zmniejszone łaknienie (22,6%), ból brzucha (18,4%), łysienie (18,4%), leukopenia (17,2%), wymioty (16,9%), gorączka (15,1%), wysypka (14,8%), biegunka (13,8%), zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej lub transaminazy alaninowej (10,9%), kaszel/kaszel mokry (10,8%) i świąd (10,4%). Najczęstszymi (> 2%) działaniami niepożądanymi stopnia ≥ 3 . według NCI CTCAE były: neutropenia (35,2%), niedokrwistość (17,4%), małopłytkowość (11,1%), leukopenia (7,1%), uczucie zmęczenia (5,0%), gorączka neutropeniczna (3,0%), zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej lub zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (2,8%) i zapalenie płuc (2,5%).

Ograniczenia

W badaniu TOPAZ-1 leczenie durwalumabem można było kontynuować na początku progresji choroby, u pacjentów stabilnych klinicznie, według uznania badacza i pacjenta, co jest niezgodne z kryteriami wyłączenia w projekcie wnioskowanego PL.

Z badania TOPAZ 1 wykluczano pacjentów z rakiem brodawki Vatera, stąd w AKL nie przedstawiono dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej terapii w tym wskazaniu.

Zgodnie z opinią ekspercką schemat oparty na gemcytabinie i cisplatynie stosuje aktualnie 50% pacjentów chorych na raka dróg żółciowych. Pozostałe opcje terapeutyczne mogłyby zostać uznane za komparatory dodatkowe.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

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 175 926 PLN/QALY (3 x 58 642 PLN).

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 użyteczności kosztów (CUA) w dożywotnym horyzoncie czasowym (20 lat), z perspektywy płatnika publicznego – Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Ocenianą interwencją, tj. terapię produktem leczniczym Imfinzi (durwalumab) w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną (D-GC) porównano ze schematem gemcytabina + cisplatyna (PL-GC).

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów medycznych:

- koszty leków i ich podania;
- koszty monitorowania leczenia w ramach programu oraz opieki standardowej;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty kolejnych linii leczenia.

Inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) z perspektywy NFZ wyniósł odpowiednio:

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Wartość ICUR [REDAKTOWANE] próg opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wartość progowa ceny zbytu netto leku (CZN),

[REDAKTOWANE]

Wyniki analizy probabilistycznej wykazały, że prawdopodobieństwo opłacalności terapii D-GC w porównaniu z PL-GC wynosi [REDAKTOWANE]

Ograniczenia

Przyjęcie 20-letniego horyzontu czasowego wiązało się z koniecznością ekstrapolacji wyników badań o znacznie krótszym okresie obserwacji [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

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. 826);

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 ocenie Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 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.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

W analizie uwzględniono koszty tożsame z uwzględnionymi w analizie ekonomicznej.

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na:

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ, [REDAKTOWANE] wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Imfinzi (durwalumab) wiązać się będzie ze [REDAKTOWANE] wydatków płatnika publicznego o ok.:

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Wyniki analizy wrażliwości były spójne co do kierunku wnioskowania z wynikami analizy podstawowej.

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy wpływu na budżet wynikają z niepewności oszacowania populacji docelowej, w tym odsetka pacjentów włączonych do leczenia durwalumabem. Wskazano na brak szczegółowych informacji na temat chorobowości raka dróg żółciowych w Polsce.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[REDAKTOWANE]

Uwagi do programu lekowego

Nie wskazano.

Wymienione w programie lekowym „Leczenie chorych na raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)” wskaźniki skuteczności terapii są odpowiednie i nie wymagają modyfikacji.

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.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 11 dokumentów wytycznych dotyczących I linii leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym/nieresekcyjnym rakiem dróg żółciowych: Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) z 2015 r., wytyczne Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (PTG-E) z 2018 r., National Comprehensive Cancer Network z 2023 r. (NCCN), European Society for Medical Oncology z 2022 r. (ESMO), European Association for the Study of the Liver - International Liver Cancer Association (EASL-ILCA) z 2023 r., British Society of Gastroenterology (BSG) z 2023 r., Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) z 2021 r., zalecenia konsensusu ekspertów europejskich (Europa) z 2020 r., wytyczne Cholangiocarcinoma Working Group (Włochy) z 2020 r., National Cancer Institute (NCI) z 2022 r. i zalecenia Alberta Health Service (AHS) z 2023 r.

Wytyczne opublikowane w latach 2022-2023 w większości odnoszą się do możliwości zastosowania durwalumabu. NCCN 2023 w nieoperacyjnym i przerzutowym raku dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego wskazuje, że preferowanym podstawowym schematem leczenia jest durwalumab + gemcytabina + cisplatyna (D-GC). Zgodnie z NCCN 2023 schemat D-GC jest również zalecaną opcją terapeutyczną u pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby >6 miesięcy po operacji mającej na celu wyleczenie i >6 miesięcy po zakończeniu leczenia uzupełniającego.

ESMO 2023 w leczeniu raka dróg żółciowych ogółem wskazuje GC jako standard postępowania i zaleca, aby uwzględnić skojarzenie D-GC w pierwszej linii leczenia. Również EASL-ILCA 2023 u pacjentów z nieresekcyjnym, wewnątrzwątrobowym rakiem dróg żółciowych i w dobrym stanie sprawności ogólnej rekomenduje schemat GC jako chemioterapię pierwszego rzutu, z dodatkiem durwalumabu jeżeli jest dostępny. W przypadku pacjentów z gorszym stanem sprawności, według EASL-ILCA 2023 monoterapia gemcytabiną lub terapia skojarzona z fluoropirymidyną mogą zapewnić porównywalną skuteczność przy mniejszej liczbie działań niepożądanych.

AHS z 2023 r. w nieoperacyjnym lub przerzutowym gruczolakoraku pęcherzyka żółciowego, dróg żółciowych i złożonym raku dróg żółciowych wątrobowokomórkowych, jako leczenie preferowane wskazuje D-GC.

Z kolei BSG 2023 rekomenduje jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z zaawansowanym rakiem dróg żółciowych schemat GC, immunoterapia może być dodana do GC, jeśli jest zatwierdzona i dostępna, z uwzględnieniem korzyści i toksyczności leczenia. Również NCI z 2022 r. w leczeniu nieresekcyjnego raka dróg żółciowych (w tym przerzutowego lub nawrotowego) zaleca GC, jako standard leczenia I linii i wskazuje, że zastosowanie D-GC może stanowić nowy standard terapeutyczny w leczeniu I linii.

Do postępowania w przerzutowym raku brodawki Vatera odniósł się jedynie NCCN 2023, który u pacjentów z ECOG 0-1 zaleca różne schematy chemioterapii, w tym m.in. schemat D-GC.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 1 rekomendację pozytywną warunkowo: CADTH 2023, 1 pozytywną: HAS 2023 oraz 1 negatywną: PBAC 2023.

Komisja CADTH 2023 rekomenduje pozytywnie terapię lekiem Imfinzi u pacjentów z rakiem dróg żółciowych miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, którzy nie byli wcześniej leczeni, pod warunkiem obniżenia ceny. Zwrócono uwagę na potrzebę pacjentów we wnioskowanym wskazaniu, którzy charakteryzują się złym rokowaniem. Według CADTH 2023 nie należy refundować leku Imfinzi w leczeniu pacjentów z rakiem brodawki Vatera. Podkreślono również niepewność co do długoterminowych efektów skuteczności ze stosowania schematu D-GC.

W pozytywnej rekomendacji HAS 2023 wskazano na fakt, iż rzeczywista korzyść kliniczna preparatu Imfinzi jest umiarkowana, ale znacząca we wnioskowanym wskazaniu w porównaniu z dostępnymi terapiami alternatywnymi.

W negatywnej rekomendacji PBAC 2023 podkreślono umiarkowaną dodatkową korzyść w zakresie przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego u pacjentów stosujących wnioskowaną terapię.

Zwrócono także uwagę na ograniczenia badania TOPAZ-1 (możliwość stosowania leku po progresji, wysoki odsetek populacji azjatyckiej). Wskazano również, że oszacowany w scenariuszu podstawowym współczynnik efektywności (ICER) jest zbyt wysoki.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Imfinzi (durwalumab) w omawianym wskazaniu jest finansowany [REDACTED]

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 01.08.2023 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.871.2023.15.PTO), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Imfinzi (durwalumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)” 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. 826), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 119/2023 z dnia 16 października 2023 roku w sprawie oceny leku Imfinzi (durwalumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)”

Piśmiennictwo

1. Raport nr OT.423.1.35.2023 Wniosek o objęcie refundacją leku Imfinzi (durwalumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)”
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 119/2023 z dnia 16 października 2023 roku w sprawie oceny leku Imfinzi (durwalumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)”