



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: DURVALUMABUM

INDICAȚIE: administrat concomitent cu gemcitabină și cisplatină este indicat în tratamentul de primă linie pentru pacienți adulți cu carcinom de tract biliar (biliary tract cancer, BTC) nerezecabil sau în stadiu metastazat

Data depunerii dosarului

23.08.2023

Numărul dosarului

26374

PUNCTAJ: 85



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: DURVALUMABUM

1.2. DC: IMFINZI 50 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

1.3 Cod ATC: L01FF03

1.4 Data eliberării APP: 21 septembrie 2018

1.5. Deținătorul de APP: AstraZeneca AB, Suedia

1.6. Tip DCI: cunoscut cu indicație terapeutică nouă

1.7. Forma farmaceutică: concentrat pentru soluție perfuzabilă

<i>Forma farmaceutică</i>	<i>Concentrat pentru soluție perfuzabilă</i>	
<i>Concentrație</i>	<i>50 mg/ml</i>	
<i>Calea de administrare</i>	<i>intravenoasă</i>	
<i>Mărimea ambalajului</i>	<i>Cutie x 1 fl x 2,4 ml (120 mg)</i>	<i>Cutie x 1 fl x 10 ml (500 mg)</i>

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 2408/2023

Medicament	<i>IMFINZI 50 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă</i>	
Mărimea ambalajului	<i>Cutie x 1 fl x 2,4 ml (120 mg)</i>	<i>Cutie x 1 fl x 10 ml (500 mg)</i>
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	<i>2.459,73</i>	<i>10.028,68</i>
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	<i>2.459,73</i>	<i>10.028,68</i>

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică: IMFINZI administrat concomitent cu gemcitabină și cisplatină este indicat în tratamentul de primă linie pentru pacienți adulți cu carcinom de tract biliar (*biliary tract cancer*, BTC) nerezecabil sau în stadiu metastazat.

Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

Doze – cancer de tract biliar (BTC): 1500 mg în combinație cu chimioterapie o dată la intervale de 3 săptămâni (21 de zile) până la 8 cicluri, urmat de 1500 mg o dată la intervale de 4 săptămâni în monoterapie.



Când se administrează IMFINZI în asociere cu chimioterapie, se consultă Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru informații privind administrarea de etopozidă, nab-paclitaxel, gemcitabină, pemetrexed și carboplatină sau cisplatină.

Durata tratamentului: până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (≥65 ani).

Insuficiență renală

Nu se recomandă ajustarea dozei de IMFINZI la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

Datele de la pacienți cu insuficiență renală severă sunt prea limitate pentru a formula concluzii pentru această populație de pacienți.

Insuficiență hepatică

Nu se recomandă ajustarea dozei de IMFINZI la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Datele despre pacienții cu insuficiență hepatică severă sunt destul de limitate pentru a stabili o concluzie la această populație de pacienți.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea IMFINZI la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

IMFINZI se administrează intravenos. Trebuie administrat în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră.

IMFINZI în asociere cu chimioterapie

Când IMFINZI este administrat în asociere cu chimioterapie, se administrează IMFINZI înainte de chimioterapie în aceeași zi.

Precizare DETM

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, AstraZeneca România SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI DURVALUMABUM și DC IMFINZI 50 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă pentru indicația terapeutică „*IMFINZI administrat concomitent cu gemcitabină și cisplatină este indicat în tratamentul de primă linie pentru pacienți adulți cu carcinom de tract biliar (biliary tract cancer, BTC) nerezecabil sau în stadiu metastazat*”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 7, respectiv „*Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă*”.

Cancerul de tract biliar (BTC) – Generalități, epidemiologie, management și tratament

Cancerul tractului biliar (BTC) se referă la un spectru de adenocarcinoame invazive, inclusiv colangiocarcinomul (cancerul care apar în arborele biliar intrahepatic, perihilar sau distal) și carcinomul vezicii biliare.



Din punct de vedere istoric, cancerele tractului biliar sunt clasificate în funcție de localizarea anatomică primară. Cancerelor care apar din canalele biliare proximale până la canalele de ordinul doi sunt clasificate ca colangiocarcinom intrahepatic, cele cu localizare între canalele de ordinul doi și inserția ductului cistic reprezintă colangiocarcinoame perihilare, iar cele care provin din epitelul distal până la inserția ductului cistic sunt denumite colangiocarcinome distale. Termenul colangiocarcinom extrahepatic este folosit în contextul referitor la colangiocarcinomul perihilar (denumit anterior tumoare Klatskin, deși utilizarea acestui termen este descurajată) și colangiocarcinomul distal. Cancerelor vezicii biliare au localizarea primară la nivelul vezicii biliare sau a canalului cistic.

Prezența și natura simptomelor depind de localizarea anatomică a tumorii primare și de metastazele asociate, dacă acestea sunt prezente. Simptomele apar ca urmare a compresiei directe (de exemplu, obstrucția biliară), pot fi constituționale sau datorate unei patologii subiacente (de exemplu, boală hepatică cronică). Din cauza nespecificității acestora, pacienții prezintă de obicei boală în stadiu avansat. Pacienții pot fi simptomatici, malignitatea fiind identificată întâmplător, fie prin detectarea unor teste ale funcției hepatice alterate, fie prin imagistică efectuată din alte motive.

Scanarea CT este modalitatea principală de diagnostic și stadializare a cancerului de tract biliar. RMN-ul, în special cu medii de contrast hepato-specifice și imagistică ponderată prin difuzie, poate oferi o delimitare anatomică detaliată a leziunilor la nivelul ficatului, căilor biliare și vezicii biliare, precum și orice implicare vasculară; poate face diferența între colangiocarcinom și carcinomul hepatocelular, poate identifica leziuni mici la nivelul vezicii biliare și este capabil să delimiteze arborele biliar, în special la pacienții cu colangiocarcinom perihilar.

Colangio-pancreatografia retrogradă endoscopică (CPRE) este o modalitate bine stabilită de evaluare a arborelui biliar, cu o sensibilitate diagnostică imagistică de 74% și specificitate de 70%; permite delimitarea biliară și utilizarea citologiei perie și a biopsiilor. Ecografia endoscopică este foarte utilă pentru evaluarea și prelevarea de probe diagnostice în cazul colangiocarcinomului distal și a ganglionilor limfatici regionali. La finalizarea investigațiilor, boala pacienților ar trebui să fie stadializată conform Manualului de Stadializare a Cancerului, American Joint Committee on Cancer (AJCC), ediția a 8-a, pentru planificarea tratamentului.

Epidemiologie

BTC sunt afecțiuni maligne cu incidență scăzută în majoritatea țărilor cu venituri mari, însă reprezintă o problemă majoră de sănătate în zonele endemice; în plus, incidența colangiocarcinomului intrahepatic este în creștere la nivel global. Impactul lor clinic este considerabil, deoarece majoritatea BTC sunt foarte agresive și se asociază cu un prognostic sumbru (aproximativ jumătate dintre pacienții netratați decedează în decurs de 3 până la 4 luni de la prezentare) și HRQoL (calitatea vieții legată de sănătate) scăzut. Incidența BTC variază în funcție de locația geografică, dar, în general, BTC reprezintă o malignitate rară cu statut de boală orfană în SUA, UE și Japonia. Cei mai puternici factori de risc pentru BTC sunt asociați cu inflamația cronică la nivelul sistemului biliar. Peste 75% dintre

pacienții BTC se prezintă într-un stadiu tardiv nerezecabil; prin urmare, majoritatea pacienților sunt eligibili pentru terapia sistemică de primă linie.

Management și tratament

Chirurgia este piatra de temelie a remedului pentru BTC; abordarea optimă depinde de locul anatomic al tumorii primare și cele mai bune rezultate sunt obținute prin managementul echipelor multidisciplinare de specialitate. Din păcate, majoritatea pacienților prezintă boală local avansată sau metastatică. Cele mai multe studii pentru boala avansată au reunit diferitele subtipuri de cancer de tract biliar prin necesitate, pentru a obține dimensiuni adecvate ale eșantionului; cu toate acestea, diferențele de epidemiologie, prezentare clinică, istorie naturală, terapie chirurgicală, răspuns la tratament și prognostic au fost recunoscute de mult timp.

Combinăția de gemcitabină și cisplatină reprezintă un regim de tratament larg recunoscut și a rămas ca SoC (standard de îngrijire) de primă linie la pacienții cu BTC nerezecabil și avansat, însă prognosticul cu acest tratament este încă extrem de slab (OS mediană de aproximativ 1 an). Gemcitabina plus oxaliplatin (GEMOX) este, de asemenea, considerat un regim standard de primă linie pentru BTC avansat. Alte combinații de chimioterapie și/sau regimuri de monoterapie sunt, de asemenea, recomandate în diferite ghiduri pentru a oferi îngrijiri personalizate pentru nevoile fiecărui pacient. În plus, identificarea subgrupurilor distincte de pacienți care prezintă modificări moleculare unice cu terapiile țintite corespunzătoare (cum ar fi mutațiile IDH1 și fuziunile FGFR2 în colangiocarcinomul intrahepatic, printre altele) schimbă paradigma de tratament. Pemazyre (pemigatinib) ca monoterapie este aprobat în Europa pentru colangiocarcinomul avansat pozitiv la fuziune FGFR2 după progresia la chimioterapie de primă linie din martie 2021 (Pemazyre EPAR).

Cancerul tractului biliar: Ghidul de practică clinică ESMO pentru diagnostic, tratament și urmărire 2022

Recomandările ghidului ESMO 2022 pentru tratamentul de primă linie al bolii avansate și metastatice sunt următoarele:

- Cisplatin-gemcitabină este recomandată ca terapie standard de îngrijire (SoC) în prima linie de tratament pentru pacienții cu PS de 0-1 [I, A].
- Asocierea cisplatin-gemcitabină și durvalumab ar trebui să fie luată în considerare în BTC de primă linie [I, A; ESMO (MCBS) v1.1: 4.
- Oxaliplatin poate fi înlocuit cu cisplatin, în cazul funcției renale alterate [II, B].
- Monoterapia cu gemcitabină poate fi utilizată la pacienții cu un PS de 2 [IV, B].

Algoritmul de tratament al cancerului de tract biliar este prezentat schematic în figura 1 de mai jos.

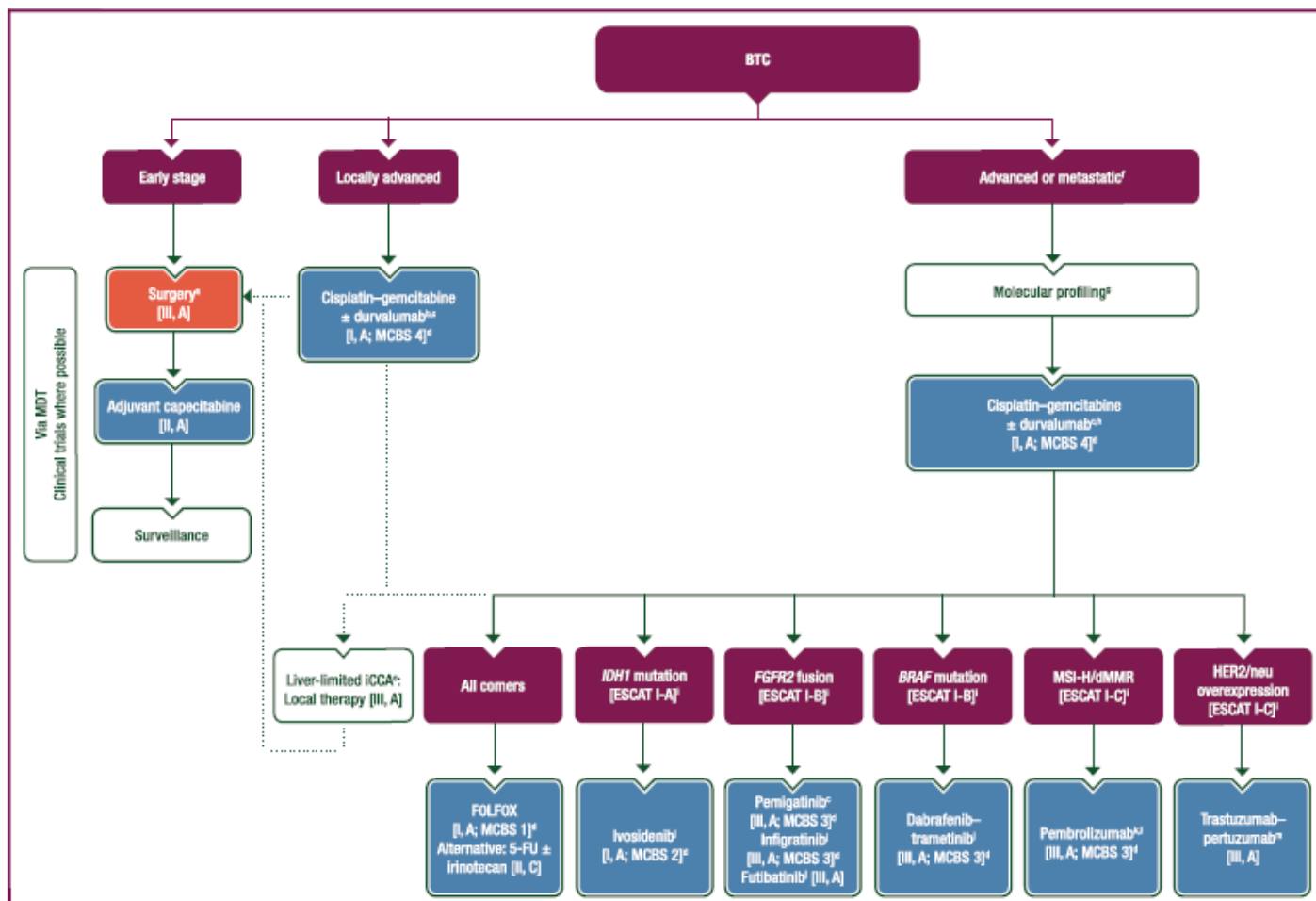


Figura 1. Algoritm de tratament al BTC

Purple: general categories or stratification; red: surgery; white: other aspects of management; blue: systemic anticancer therapy. 5-FU, 5-fluorouracil; BTC, biliary tract cancer; ChT, chemotherapy; dCCA, distal cholangiocarcinoma; dMMR, mismatch repair deficiency; EMA, European Medicines Agency; ESCAT, ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets; FDA, Food and Drug Administration; FGFR2, fibroblast growth factor receptor 2; FOLFOX, 5-fluorouracileleucovorineoxaliplatin; GBC, gallbladder carcinoma; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; iCCA, intrahepatic cholangiocarcinoma; IDH1, isocitrate dehydrogenase 1; MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; MDT, multidisciplinary team; MSI-H, microsatellite instability-high; NTRK, neurotrophic tyrosine receptor kinase; pCCA, perihilar cholangiocarcinoma; PD-1, programmed cell death protein 1; PS, performance status.

^aSpecial considerations: (i) consider the need for preoperative drainage; (ii) avoid percutaneous biopsy in resectable d/pCCA; (iii) assess future liver remnant; (iv) neoadjuvant approach (selected cases); (v) completion surgery for incidental GBC stage \geq T1b.

^bSalvage surgery or local therapies should be considered in responding patients with initially inoperable disease.

^cEMA and FDA approved.

^dESMO-MCBS v1.1111 was used to calculate scores for therapies/indications approved by the EMA or FDA. The scores have been calculated by the ESMO-MCBS Working Group and validated by the ESMO Guidelines Committee (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-evaluation-forms>).

^eReconsider surgery in the event of adequate response to treatment.

^fClinical trial recommended when available.

^gMolecular profiling should be carried out before/during first-line therapy. Gene panel should include FGFR2, IDH1, HER2/neu and BRAF to test for hotspot mutations, but may also include genes such as NTRK and c-MET. The rapidly evolving landscape of drug targets and predictive biomarkers may necessitate larger panels in the future.

^hCisplatin-gemcitabine-durvalumab is recommended for first-line treatment [I, A]. Consider gemcitabine monotherapy in patients with a compromised PS or significant debility who are at risk of toxicity from platinum-containing ChT regimens.

ⁱESCAT scores apply to alterations from genomic-driven analyses only. These scores have been defined by the guideline authors and validated by the ESMO Translational Research and Precision Medicine Working Group.¹¹⁰

^jFDA approved; not EMA approved.

^kAnti-PD-1 therapy is recommended for patients with MSI-H/dMMR who have not been treated with first-line immunotherapy.

^lEMA approved for MSI-H/dMMR BTC; FDA approved for all MSI-H/dMMR solid tumours.

^mNot EMA approved; not FDA approved.

Ghidurile NCCN 2023 de tratament sistemic al cancerului biliar nerezecabil și metastazat recomandă ca **regim terapeutic preferat de primă linie**, asocierea Durvalumab + gemcitabină + cisplatin, această opțiune de tratament fiind, de asemenea, recomandată pentru pacienții care au dezvoltat boală recurentă la > 6 luni după intervenția chirurgicală cu intenție curativă și > 6 luni după finalizarea terapiei adjuvante, precum și pentru pacienții care nu au fost tratați anterior cu un inhibitor al punctului de control, atunci când sunt utilizați ca terapie de linie ulterioară, având în vedere datele insuficiente referitoare la utilizarea imunoterapiei la pacienții care au fost tratați anterior cu un inhibitor al punctului de control.

Această recomandare este încadrată în categoria I, conform Categoriilor NCCN de Evidență și Consens, respectiv pe baza dovezilor de nivel înalt și a unui consens unanim NCCN că intervenția este adecvată.



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 3.2023
Biliary Tract Cancers

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY

Primary Treatment for Unresectable and Metastatic Disease

Preferred Regimens

- Durvalumab + gemcitabine + cisplatin (category 1)^{d,e,f,4}
- Pembrolizumab + gemcitabine + cisplatin (category 1)^{e,f,5}

Other Recommended Regimens

- Gemcitabine + cisplatin (category 1)⁶
- FOLFOX
- Capecitabine + oxaliplatin
- Gemcitabine + albumin-bound paclitaxel
- Gemcitabine + capecitabine
- Gemcitabine + oxaliplatin
- Gemcitabine + cisplatin + albumin-bound paclitaxel (category 2B)¹
- Single agents:
 - › 5-fluorouracil
 - › Capecitabine
 - › Gemcitabine

Useful in Certain Circumstances

- Targeted therapy ([BIL-C 3 of 5](#))

Subsequent-Line Therapy for Biliary Tract Cancers if Disease Progression^g

Preferred Regimens

- FOLFOX⁷

Other Recommended Regimens

- FOLFIRI (category 2B)⁸
- Regorafenib (category 2B)⁹
- Liposomal irinotecan + fluorouracil + leucovorin (category 2B)¹⁰
- See also: Preferred and Other Recommended Regimens for Unresectable and Metastatic Disease above

Useful in Certain Circumstances

- Targeted therapy ([BIL-C 3 of 5](#))
- Nivolumab (category 2B)^{e,f,11}
- Lenvatinib + pembrolizumab (category 2B)^{e,f,12}

^d Durvalumab + gemcitabine + cisplatin is also a recommended treatment option for patients who developed recurrent disease >6 months after surgery with curative intent and >6 months after completion of adjuvant therapy.

^e See [NCCN Guidelines for Management of Immunotherapy-Related Toxicities](#).

^f For patients who have not been previously treated with a checkpoint inhibitor when used as subsequent-line therapy because there is a lack of data for use of immunotherapy in patients who have previously been treated with a checkpoint inhibitor.

^g Treatment selection depends on clinical factors including previous treatment regimen/agent, somatic molecular testing results, and extent of liver dysfunction.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
 Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

[References](#)

[Continued](#)
 BIL-C

Figura 2. Ghidul NCCN 2023 – BTC, principiile terapiei sistemice



Eficacitate și siguranță clinică BTC – Studiul clinic TOPAZ - 1

Studiul TOPAZ-1 a fost realizat pentru a evalua eficacitatea IMFINZI în combinație cu gemcitabină și cisplatină. TOPAZ-1 a fost un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, multicentric, la 685 de pacienți cu BTC nerezecabil sau metastatic (inclusiv colangiocarcinom intrahepatic sau extrahepatic și carcinom de vezică biliară) și status de performanță ECOG 0 sau 1. Pacienții nu au primit tratament anterior în context avansat/nerezecabil. Pacienții la care s-a observat recidiva bolii la > 6 luni după intervenția chirurgicală și/sau finalizarea tratamentului adjuvant au fost incluși în studiu. Au fost necesare menținerea funcției de organ și a funcției măduvei osoase, precum și concentrații serice acceptabile de bilirubină ($\leq 2,0 \times$ limita superioară a intervalului valorilor normale (LSN)), iar orice obstrucție biliară semnificativă clinic trebuia rezolvată înainte de randomizare. Studiul a exclus pacienții cu carcinom ampular, metastaze cerebrale, boli autoimune sau inflamatorii active sau documentate anterior, infecție HIV sau infecții active, inclusiv tuberculoză sau hepatită cu virus C, precum și pacienții cu tratament actual sau anterior cu medicamente imunosupresive într-un interval de 14 zile înainte de prima doză de IMFINZI. A fost permisă participarea pacienților cu hepatită cu virus B activă dacă aveau terapie antivirală.

Randomizarea a fost stratificată în funcție de statusul bolii (inițial nerezecabil vs recidivă) și localizarea tumorii primare (colangiocarcinom intrahepatic vs. colangiocarcinom extrahepatic vs. carcinom de vezică biliară).

Pacienții au fost randomizați 1:1 astfel:

- Brațul 1: IMFINZI 1500 mg administrat în Ziua 1 + gemcitabină 1000 mg/m² și cisplatină 25 mg/m² (fiecare administrat în Zilele 1 și 8) la intervale de 3 săptămâni (21 de zile) până la 8 cicluri, urmat de IMFINZI 1500 mg la intervale de 4 săptămâni până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă, sau
- Brațul 2: Placebo administrat în Ziua 1 + gemcitabină 1000 mg/m² și cisplatină 25 mg/m² (fiecare administrat în Zilele 1 și 8) la intervale de 3 săptămâni (21 de zile) până la 8 cicluri, urmat de placebo la intervale de 4 săptămâni până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

Evaluarea tumorilor a fost realizată la intervale de 6 săptămâni în primele 24 de săptămâni după data randomizării și apoi la intervale de 8 săptămâni până la confirmarea progresiei bolii în mod obiectiv.

Obiectivul primar al studiului a fost SG, principalul obiectiv secundar a fost SFP. Alte obiective secundare au fost RRO, DR și PRO, SFP, RRO și DR și au fost evaluate de investigatori conform RECIST v1.1.

Caracteristicile demografice și clinice inițiale au fost bine echilibrate între cele două brațe de studiu (341 de pacienți în Brațul 1 și 344 de pacienți în Brațul 2). Caracteristicile demografice inițiale ale populației generale din studiu au fost: sex masculin (50,4%), vârsta < 65 ani (53,3%), rasă caucaziană (37,2%), asiatică (56,4%), rasă neagră sau afro-americieni (2,0%), altă rasă (4,2%), non-hispanici sau latino-americieni (93,1%), SP ECPG 0 (49,1%) vs SP 1 (50,9%), localizarea tumorii primare (căi biliare intrahepatice 55,9%, căi biliare extrahepatice 19,1% și vezică biliară 25,0%), statusul bolii [recidivă (19,1%) vs. nerezecabil (80,7%), metastatic (86,0%) vs. local-avansat (13,9%)]. Expresia

PD-L1 a fost evaluată la nivelul celulelor tumorale și celulelor imune utilizând testul Ventana PD-L1 (SP263) și algoritmul TAP (aria tumorală pozitivă), iar 58,7% dintre pacienți au avut TAP $\geq 1\%$ și 30,1% TAP $< 1\%$.

SG și SFP au fost evaluate formal într-o analiză intermediară pre-planificată (data limită 11 august 2021) după o perioadă mediană de monitorizare de 9,8 luni. Rezultatele de eficacitate sunt prezentate în Tabelul 1 și Figura 3. Maturitatea pentru SG a fost 62% și maturitatea pentru SFP a fost 84%. IMFINZI + chimioterapie (Brațul 1) a demonstrat îmbunătățirea semnificativă statistic vs. placebo + chimioterapie (Brațul 2) a SG și SFP.

Tabelul nr.1. Rezultatele de eficacitate din studiul TOPAZ-1a

	IMFINZI + gemcitabină și cisplatină (n=341)	Placebo + gemcitabină și cisplatină (n=344)
SG		
Numărul de decese (%)	198 (58,1)	226 (65,7)
SG mediană (luni) (95% II)^b	12,8 (11,1, 14,0)	11,5 (10,1, 12,5)
RR (95% II) ^c	0,80 (0,66, 0,97)	
Valoare p ^{c,d}	0,021	
Perioada mediană de monitorizare pentru toți pacienții (luni)	10,2	9,5
SFP		
Numărul de evenimente (%)	276 (80,9)	297 (86,3)
SFP mediană (luni) (95% II)^b	7,2 (6,7, 7,4)	5,7 (5,6, 6,7)
RR (95% II) ^c	0,75 (0,63, 0,89)	
Valoare p ^{c,e}	0,001	
Perioada mediană de monitorizare pentru toți pacienții (luni)	7,2	5,6
RRO^f	91 (26,7)	64 (18,7)
Răspuns complet, n (%)	7 (2,1)	2 (0,6)
Răspuns parțial, n (%)	84 (24,6)	62 (18,1)
DR		
DR mediană (luni) (95% II)^b	6,4 (5,9, 8,1)	6,2 (4,4, 7,3)

a Analiză la data limită de colectare 11 august 2021.

b Calculat prin metoda Kaplan-Meier. ÎI pentru valorile mediane au fost derivate pe baza metodei Brookmeyer-Crowley.

c Analiza pentru RR a fost realizată utilizând modelul stratificat Cox al riscului proportional, iar valorile p bipartite se bazează pe un test log-rank stratificat, ambele fiind ajustate în funcție de statusul bolii și localizarea tumorii primare.

d La momentul analizei intermediare a datelor (date colectate până la 11 august 2021), valoarea p pentru SG a fost 0,021, fiind atinsă limita de 0,03 pentru un nivel global alfa bi-partit de 4,9% pentru afirmarea semnificației statistice, pe baza unei funcții Lan-DeMets alfa cu limite de tip O'Brien Fleming cu numărul actual de evenimente observate.

e La momentul analizei intermediare a datelor (date colectate până la 11 august 2021), valoarea p pentru SFP a fost 0,001, fiind atinsă limita de 0,0481 pentru un nivel global alfa bi-partit de 4,9% pentru afirmarea semnificației statistice, pe baza unei funcții Lan-DeMets alfa cu limite de tip Pocock cu numărul actual de evenimente observate.

f Răspuns obiectiv confirmat.

O analiză suplimentară planificată pentru SG (date colectate până la 25 februarie 2022) a fost realizată după 6,5 luni după analiza intermediară cu o maturitate de 77% pentru SG. IMFINZI + chimioterapie a demonstrat în continuare îmbunătățirea SG vs. schema doar cu chimioterapie [RR=0,76, (95% Î: 0,64, 0,91)], iar perioada medie de monitorizare a crescut până la 12 luni.

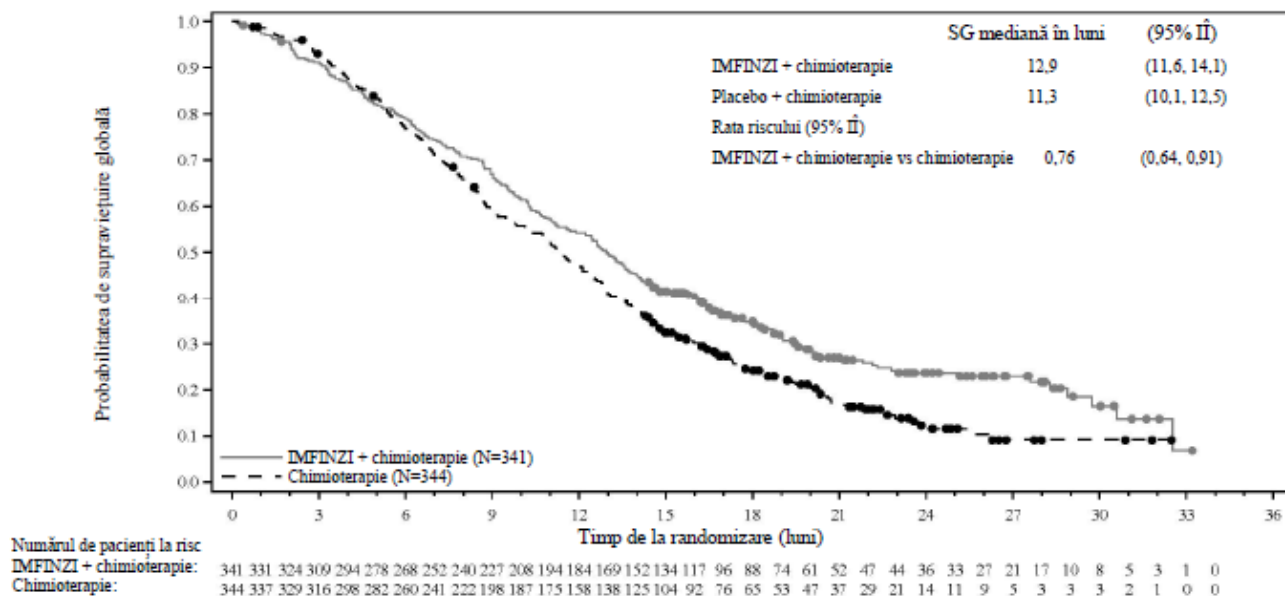


Figura 3: Curba Kaplan-Meier a SG, analiza ulterioară pentru SG pe baza datelor colectate până la 25 februarie 2022

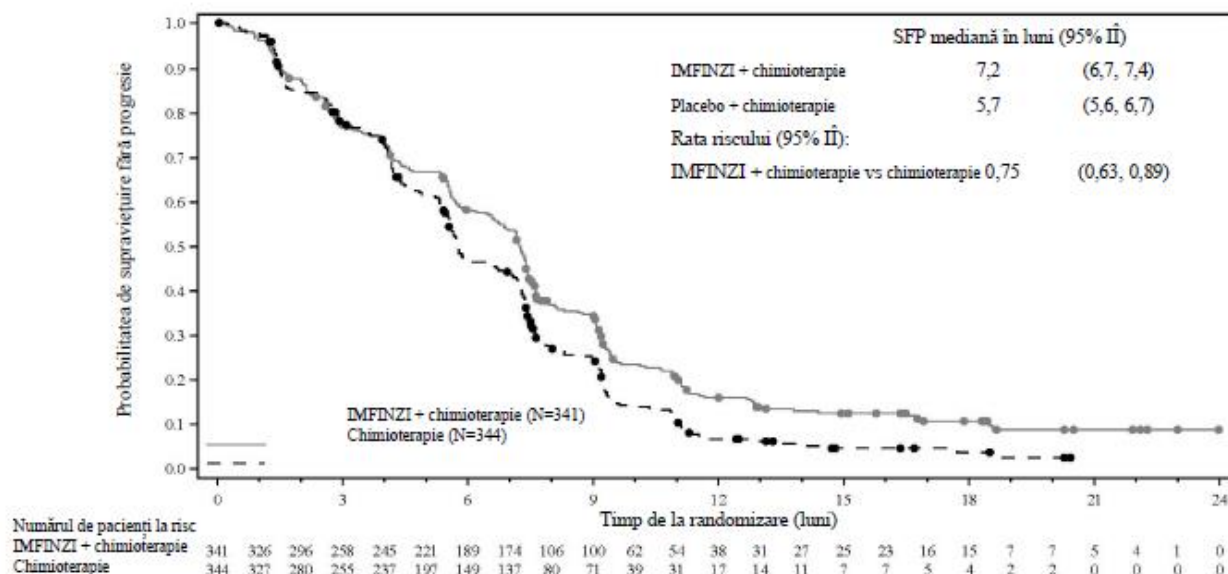


Figura 4: Curba Kaplan-Meier a SFP, analiza inferențială (primară) a datelor colectate până la 11 august 2021

Toleranță

Evenimentele adverse au fost raportate de 99% (336/338) dintre pacienții din brațul D+GC și 99% (338/342) dintre pacienții din brațul placebo + GC și au fost considerate legate de tratament la 93% și, respectiv, 90%. În grupurile respective, evenimentele adverse de gradul 3 sau 4 au fost raportate de 76% și 78% dintre pacienți (legate de tratament în 63% și 65%); evenimente adverse grave au fost observate la 47% și 44% dintre pacienți (legate de tratament la 16% și 17%) și 13% și 15% dintre pacienți au întrerupt tratamentul din cauza unui eveniment advers (legat de tratament în 8,9% și 11%).

Au existat două decese din cauza evenimentelor adverse care au fost considerate a fi legate de tratament în grupul cu durvalumab (accident vascular cerebral ischemic și insuficiență hepatică) și un deces în grupul placebo (polimiozită).

În studiul TOPAZ-1, la data limită de colectare a datelor din 11 august 2021, evenimentele adverse de interes special, cu mecanism imun au apărut cu rate mai mari în grupul cu durvalumab comparativ cu placebo, 13% față de 4,7%, inclusiv evenimentele hipotiroidiene (5,9% față de 1,5%). Pacienții cu BTC necesită adesea proceduri de drenaj biliar, care pot fi asociate cu colangită și infecții ale tractului biliar. Acestea au fost mai frecvente în grupul durvalumab, comparativ cu placebo: 15% față de 8,5%. Cele mai multe au fost evenimente de grad înalt sau grave care au necesitat internare în spital. Cu toate acestea, majoritatea pacienților s-au recuperat cu tratament cu antibiotice.

Evenimentele adverse tipice chimioterapiei au fost observate în ambele grupuri.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS - Franța

Comisia de Transparență, conform avizului publicat la data de 21 iunie 2023, acordă un **beneficiu important** medicamentului cu DC IMFINZI 50 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă în asociere cu gemcitabină și cisplatină în tratamentul de primă linie al cancerului biliar nerezecabil sau metastatic (BTC).

Luând în considerare:

- demonstrarea superiorității durvalumabului asociat cu gemcitabină și cisplatină comparativ cu asocierea gemcitabină și cisplatină în monoterapie, într-un studiu randomizat, dublu-orb, în ceea ce privește supraviețuirea globală (SG, criteriul final de evaluare primară) și supraviețuirea fără progresie (PFS, criteriul secundar ierarhic),
- efectul modest, însă semnificativ, cu o diferență absolută pentru SG mediană de 1,3 luni cu un HR = 0,80; 97% CI [0,64; 0,99]);
- absența unei concluzii oficiale pe baza rezultatelor exploratorii ale obiectivelor secundare, inclusiv calitatea vieții;

- un profil de toleranță considerat acceptabil;

- nevoia medicală parțial acoperită de alternativele disponibile și evoluția recomandărilor pentru managementul cancerului de duct biliar avansat,

Comisia consideră că IMFINZI (durvalumab) 50 mg/ml, concentrat pentru soluție perfuzabilă oferă o îmbunătățire minoră a beneficiului real (ASMR IV) comparativ cu chimioterapia cu gemcitabină + cisplatină în tratamentul de primă linie al cancerului biliar nerezecabil sau metastatic.

NICE – pe site-ul National Institute of Health and Care Excellence, autoritatea de reglementare în domeniul medicamentului care realizează evaluarea tehnologiilor medicale în Anglia, Irlanda de Nord și Țara Galilor, nu este publicat un raport de evaluare al DCI Durvalumabum pentru indicația de la punctul 1.9.

SMC

Avizul SMC 2582 din 6 octombrie 2023 recomandă utilizarea Durvalumab (Imfinzi) în cadrul NHS Scotland pentru indicația terapeutică „în asociere cu gemcitabină și cisplatină pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu cancer de tract biliar local avansat, nerezecabil sau metastatic”.

SMC face precizarea că terapia cu Durvalumab îndeplinește criteriile SMC end-of-life și de echivalent orfan (17).

Într-un studiu de fază III, adăugarea durvalumab la standardul actual de chimioterapie de îngrijire a îmbunătățit semnificativ supraviețuirea globală și supraviețuirea fără progresie la pacienții adulți care au primit tratament de primă linie pentru cancerul biliar avansat sau metastatic.

Această recomandare se aplică numai în contextul unui acord aprobat al NHS Scotland Patient Access Scheme (PAS), pe baza rezultatelor de rentabilitate care au stat la baza deciziei, sau un PAS/preț de listă care este echivalent sau mai mic. Această recomandare ține cont de opiniile prezentate la întâlnirea Patient and Clinician Engagement (PACE).

IQWIG/G-BA

Concluziile raportului de evaluare IQWIG nr. A23-26 emis la data de 15.09.2023, ca urmare a evaluării Durvalumab pentru indicația de la punctul 1.9, sunt prezentate în tabelul 2 de mai jos.

Tabel nr. 2. Durvalumab + gemcitabină + cisplatin - probabilitatea și amploarea beneficiului suplimentar

Indicație	Terapia de comparație adecvată^a	Probabilitatea și amploarea beneficiului suplimentar^b
<i>Tratamentul de primă linie al tumorilor biliare nerezecabile sau metastatice la adulți în asociere cu cisplatină și gemcitabină^b</i>	<i>Cisplatină în asociere cu gemcitabină</i>	<i>Dovada unui beneficiu suplimentar considerabil</i>

^a Este prezentată terapia comparativă adecvată specificată de G-BA.

^b Având în vedere terapia efectuată în brațul de intervenție, se presupune că pacienții sunt potriviți pentru chimioterapie combinată intensivă în ceea ce privește orice comorbidități și stare generală.

Decizia G-BA adoptată la data de 5 octombrie 2023 referitoare la beneficiul suplimentar al terapiei cu Imfinzi în asociere cu gemcitabină și cisplatină indicat la adulți pentru tratamentul de primă linie al tumorilor biliare nerezecabile sau metastatice (BTC) comparativ cu ACT (terapia comparativă adecvată - cisplatină în asociere cu gemcitabină), este următoarea: **Indiciul unui beneficiu suplimentar minor.**

3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Solicitantul a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Durvalumabum este rambursat pentru indicația de la punctul 1.9. în 7 state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie după cum urmează: Germania, Franța, Luxemburg, Belgia, Austria și Grecia (rambursare individuală din fonduri publice).

4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

Ghidul ESMO 2022 recomandă ca terapie standard de îngrijire (SoC) în prima linie de tratament a carcinomului de tract biliar avansat și metastatic asocierea chimioterapică cisplatin-gemcitabină la pacienții cu PS de 0-1. Conform indicelui de performanță ECOG/WHO și în funcție de contraindicații, se recomandă alte alternative bazate pe chimioterapie, cum ar fi oxaliplatin + gemcitabină sau gemcitabină în monoterapie.

Menționăm că niciunul dintre aceste tratamente de primă linie recomandate nu are autorizație de introducere pe piață pentru tratamentul cancerelor căilor biliare.

Prin urmare, având în vedere definiția comparatorului, conform OMS 861/2014 actualizat, anexa nr.I, art.1, lit.c): „c) **comparator - un medicament aferent unei DCI care se află în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat, după caz. Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv**

prin compararea prețurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau costvolum- rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată”,

putem afirma faptul că IMFINZI în asociere cu gemcitabină și cisplatin reprezintă singura alternativă terapeutică pentru care nu există comparator relevant în Listă, pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom de tract biliar (BTC) nerezecabil sau în stadiu metastazat.

4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni

Diagnosticul carcinoamelor de tract biliar este adesea stabilit tardiv, datorită manifestărilor clinice prezente într-un stadiu avansat al bolii. Prin urmare, prognosticul său este slab, în special pentru colangiocarcinomul intrahepatic. Conform datelor oferite de American Joint Committee on Cancer, rata de supraviețuire la 5 ani este de 50% pentru stadiul I, 30% pentru stadiul II, 10% pentru stadiul III și 0% pentru stadiul IV. În stadiul avansat, stadiul cel mai des diagnosticat, cancerul căilor biliare sunt incurabile și pun viața în pericol pe termen foarte scurt. În stadiile local avansate sau metastatice, ratele de supraviețuire la 1 an, 3 ani și 5 ani sunt de 25%, 10% și respectiv 7%, cu o supraviețuire mediană mai mică de 12 luni (12).

Majoritatea pacienților cu cancer ale căilor biliare (> 65%) au boală nerezecabilă la diagnostic, iar rata de recurență este mare pentru numărul mic de pacienți care pot fi supuși unei intervenții chirurgicale potențial curative.

O revizuire sistematică a terapiei sistemice în tratamentul carcinomul tractului biliar publicată în Journal of Gastrointestinal Oncology 2020 oferă următoarele date (13):

Pe baza datelor disponibile până în prezent, OS mediană pentru BSC (best supportive care) a fost estimată la aproximativ 3-6 luni

Cu toate că, studiile BSC cu un singur braț sunt rare, supraviețuirea globală mediană (mOS) la pacienții cărora li se administrează BSC variază între 2,5 și 5,7 luni (IC: 0,2-9,6). Cu toate acestea, din cauza naturii în principal retrospective a studiilor și a diversității pacienților incluși, o prejudecată de selecție poate fi atribuită pacienților „mai în vârstă, mai bolnavi” care au un risc mai mare de deces prematur la BSC, ceea ce, la rândul său, duce la subestimarea supraviețuirii, în special pentru pacienții considerați „apți pentru chimioterapie”.

Mediana OS la pacienții cu BSC netratați anterior este de până la 7,1 luni

Doar două studii retrospective s-au concentrat exclusiv pe rezultatele evoluției naturale a bolii la pacienții naivi cu BTC. În primul studiu (n=204, PS 0–2), mOS a fost de 7,1 luni (interval, 0,2–46,9 luni); totuși, în al doilea studiu [n=330, pacienți cu TNM (Tumor, Node, Metastasis) stadiul I–IV], mOS a fost de numai 3,9 luni (interval, 0,2–67,1 luni). Această variație a mOS este cel mai bine explicată de populațiile diferite de pacienți incluși în studiu. În

primul studiu, pacienții erau exclusiv „apți pentru chimioterapie” (PS 0–2, cu 60% dintre pacienți cu PS 0 sau 1, toate subtipurile anatomice); cu toate acestea, al doilea studiu a inclus o populație cu boală mai severă (în principal pacienți în stadiul III/IV, majoritatea cazurilor iCCA (colangiocarcinom intrahepatic), despre care se știe că au OS mai scurt). Aceste diferențe de supraviețuire evidențiază efectul potențial al prejudecăților de selecție și importanța comparării populațiilor de studiu similare atunci când se evaluează studiile.

OS mediană la pacienții cu BSC este puternic dependentă de factorul de prognostic

Factorii de prognostic influențează supraviețuirea la pacienții cărora li se administrează BSC. De exemplu, în primul studiu de mai sus, mOS a fost mai scurtă la femei comparativ cu bărbați: 5,6 luni (IC: 3,9–7,3) față de 8,3 luni (IC: 6,8–9,9), $P=0,315$. Alți factori care influențează statistic semnificativ mOS au inclus: boala local avansată versus avansată (13,8 față de 6,2 luni, $P=0,001$), subtipul anatomic [GBC 4,4 luni, iCCA 4,7 luni, eCCA – colangiocarcinom extrahepatic 9,7 luni, carcinom Ampulla of Vater (AoV) 11,2 luni, $P=0,015$], antigen carcinoembrionar (CEA) (≥ 4 ng/mL 5,8 luni, < 4 ng/mL 10,6 luni, $P=0,006$) și antigen carbohidrat (CA) 19-9 (≥ 100 U/mL 6,0 luni, < 100 U/mL 10,6 luni, $P=0,001$). În studiul retrospectiv discutat mai sus, diferențele de supraviețuire au fost asociate cu subtipul anatomic (iCCA versus pCCA-colangiocarcinom perihilar), boala localizată versus metastatică, nivelurile de albumină, stadializarea TNM, CEA-antigenul carcinoembrionar și bilirubina.

În cazuri rare, supraviețuirea la pacienții cărora li se administrează BSC este de până la 5,5 ani

Cazurile rare de supraviețuire ale pacienților cu BTC au fost de până la 37,7 luni (24), 46,9 luni și 67,1 luni, adică 3–5,5 ani în timp ce au primit numai tratament BSC. Având în vedere că pacienții care demonstrează o astfel de supraviețuire relativ lungă există în aproape fiecare studiu, motivele acestor perioade lungi de supraviețuire, în absența terapiilor, rămân neclare și justifică investigații suplimentare.

În concluzie, terapia cu Imfinzi reprezintă singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni.

4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:

a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau

b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/incetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni

Datele de eficacitate ale studiului TOPAZ-1 la data cut-off 11.08.2021 a analizei intermediare a **SG (OS)** - **obiectivul primar al studiului**, au evidențiat următoarele: după o urmărire mediană de 13,7 luni în grupul D+GC și 12,6 luni în grupul GC + placebo, au fost raportate un total de 424 de decese (adică o maturitate a rezultatelor de supraviețuire globală de 61,9%) dintre cele 496 de decese așteptate: 198 în grupul D+GC (58,1%) față de 226 în grupul GC + placebo (65,7%). Durvalumab în asociere cu gemcitabină și cisplatină și-a demonstrat superioritatea comparativ cu asocierea gemcitabină și cisplatină în monoterapie în ceea ce privește supraviețuirea globală: HR = 0,80; 97% CI [0,64; 0,99]; $p=0,02117$. Supraviețuirea globală mediană a fost de 12,8 luni, 95% CI [11,1; 14,0] în grupul

D+GC versus 11,5 luni IC 95% [10,1; 12,5] în grupul GC + placebo, adică un câștig absolut de 1,3 luni în favoarea grupului D+GC.

Având în vedere diferența semnificativă statistic ($p < \text{pragul predefinit } 0,03$), această analiză intermediară a fost considerată ca fiind analiza finală a supraviețuirii globale.

La data de 25.02.2022, corespunzătoare unei urmăriri mediane de 19,9 luni în grupul D+GC și 18,7 luni în grupul GC + placebo, au fost raportate un total de 248 de decese în grupul D+GC (72,7 %) față de 279 în grupul GC + placebo (81,1%). S-au observat rezultate compatibile cu rezultatele analizei finale: HR = 0,76; 95% CI [0,64; 0,91]. Supraviețuirea globală mediană a fost de 12,9 luni, IC 95% [11,6; 14,1] în grupul D+GC și 11,3 luni 95% CI [10,1; 12,5] în grupul GC + placebo, adică un câștig absolut de 1,6 luni în favoarea grupului D+GC.

Supraviețuirea la 24 de luni a fost de aproximativ 25% (IC 95% [17,9; 32,5]) în grupul D + GC față de aproximativ 10% (IC 95% [4,7; 18,8]) în grupul GC + placebo.

La data analizei intermediare a **supraviețuirii fără progresie PFS – obiectivul secundar al studiului** (08.11.2021), corespunzătoare unei urmăriri mediane de 9,2 luni în grupul D+GC și 6,9 luni în grupul GC + placebo, au fost raportate un total de 573 de evenimente de progresie (adică maturitatea rezultatelor de supraviețuire fără progresie de 84,0%): 276 în grupul D+GC (80,9%) față de 297 în grupul GC + placebo (86,3%). Durvalumab în asociere cu gemcitabină și cisplatină și-a demonstrat superioritatea în comparație cu gemcitabină și cisplatină în monoterapie în ceea ce privește supraviețuirea fără progresie: HR=0,75; 95,19% CI [0,63; 0,89]; $p = 0,00118$). Supraviețuirea mediană fără progresie a fost de 7,2 luni, IC 95% [6,7; 7,4] în grupul D+GC și 5,7 luni 95% CI [5,6; 6,7] în grupul GC + placebo, adică un câștig absolut de 1,5 luni în favoarea grupului D+GC.

Pe baza datelor prezentate anterior, făcând referire la populația de pacienți tratați cu BSC cu BTC nerezecabil sau metastazat și care nu au primit tratament sistemic anterior în context avansat/nerezecabil și a căror OS mediană a fost de 7,1 luni, putem afirma că terapia cu D + GC crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni.

4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale

Conform informațiilor ORPHANET, colangiocarcinomul și carcinomul vezicii biliare și a tractului biliar extrahepatic sunt clasificate ca fiind boli rare (14).

În Europa, incidența carcinomului vezicii biliare și a tractului biliar extrahepatic este de 4,37 la 100.000 persoane. Conform informațiilor GLOBOCAN 2020, în România, incidența cancerului biliar este de 231 cazuri, cu o prevalență la 5 ani de 254 cazuri. Raportat la populația rezidentă în România la data de 1 ianuarie 2023 de 19.051.562 persoane (16), se obține o prevalență de 1,33 cazuri la 100.000 persoane (0,133 la 10.000).



5. PUNCTAJUL OBTINUT

Tabelul nr. 7 – Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit clasificarea BT 1 - major/important din partea HAS	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP, din partea autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere că beneficiază de compensare în Marea Britanie fără restricții comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS și documentația aferentă	15
2.4. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWIG/G-BA) demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator (indiferent de mărimea acestuia), fără restricții comparativ cu RCP, sau care sunt incluse în ghidurile terapeutice GBA și nu au fost evaluate de către IQWIG deoarece autoritatea nu a considerat necesară evaluarea, fără restricții comparativ cu RCP	15
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (ANMDMR)	
3.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică compensată în 3 - 7 state membre ale UE și Marea Britanie	10
4. Stadiul evolutiv al patologiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni	10
4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul: a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni	10
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale	10
TOTAL	85

6. CONCLUZII

- Cancerul de tract biliar este o tumoră rară al cărui diagnostic este adesea tardiv din cauza manifestărilor clinice prezente într-un stadiu avansat al bolii. Prin urmare, prognosticul său este sumbru, în special pentru colangiocarcinomul intrahepatic.
- IMFINZI (DURVALUMABUM) reprezintă un tratament de primă linie cu intenție curativă.
- Raportul beneficiu/risc este important, având în vedere:
 - o diferență absolută în supraviețuirea globală mediană (obiectivul principal) de 1,3 luni și supraviețuirea fără progresie (obiectiv secundar) de 1,5 luni, semnificativă statistic, în favoarea grupului durvalumab + gemcitabină și cisplatină după o urmărire mediană de aproximativ 13 luni;
 - un profil de toleranță considerat acceptabil.
- IMFINZI a demonstrat un impact suplimentar insuficient asupra morbidității și mortalității, având în vedere câștigul modest al asocierii durvalumab + gemcitabină + cisplatin asupra supraviețuirii globale și a supraviețuirii fără progresie și absenței unui impact demonstrat asupra calității vieții și, ca urmare, este puțin probabil să aibă un impact suplimentar asupra sănătății publice.
- Menționăm că gemcitabina și cisplatin nu au prevăzute în RCP dozele recomandate în tratamentul cancerului de tract biliar, neavând autorizată această indicație, prin urmare, recomandăm elaborarea protocolului terapeutic cu utilizarea dozelor administrate în studiul clinic TOPAZ-1.

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI DURVALUMABUM și DC IMFINZI 50 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru indicația de la punctul 1.9, întrunește punctajul de **inclusiune necondiționată** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, Sublista C, Secțiunea C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P3: Programul național de oncologie.*

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI DURVALUMABUM și DC IMFINZI 50 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă pentru indicația terapeutică „*IMFINZI administrat*



concomitent cu gemcitabină și cisplatină este indicat în tratamentul de primă linie pentru pacienți adulți cu carcinom de tract biliar (biliary tract cancer, BTC) nerezecabil sau în stadiu metastazat”.

Referințe bibliografice:

1. RCP IMFINZI (IMFINZI, INN-durvalumab (europa.eu))
2. Microsoft Word - DC_2023_0379_SEM_IMFINZI_AP252_RENOUVELLEMENT_AP2_CD_20231012_VD (has-sante.fr)
3. AVIZ HAS (IMFINZI 50 mg/ml, (has-sante.fr))
4. SMC ADVICE (durvalumab-imfinzi-final-oct-2023-for-website.pdf (scottishmedicines.org.uk))
5. Raport IQWIG (A23-83 - Durvalumab - Addendum zum Projekt A23-26 - Version 1.0 (iqwig.de))
6. DECIZIE G-BA (Beschluss (g-ba.de))
7. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up ☆ (annalsofoncology.org)
8. EPAR IMFINZI (Imfinzi; INN-durvalumab (europa.eu))
9. NCCN 2023 (btc.pdf (nccn.org))
10. Orphanet: Cholangiocarcinoma
11. Orphanet: Carcinoma of gallbladder and extrahepatic biliary tract
12. <https://www.cancer.org/cancer/types/bile-duct-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-by-stage.html>
13. Journal of Gastrointestinal Oncology 2020 (<https://jgo.amegroups.org/article/view/42591/html>)
14. GLOBOCAN 2020 (<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/642-romania-fact-sheets.pdf>)
15. Prevalence of rare diseases by alphabetical list.pdf (orpha.net)
16. INS (poprez_ian2023r.pdf (insse.ro))
17. Cancer drug funding decisions in Scotland: impact of new end-of-life, orphan and ultra-orphan processes (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28854927/>)

Raport finalizat in data de: 24.11.2023

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu