MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: DURVALUMABUM

INDICAŢIA: ***administrat concomitent cu etopozidă și carboplatină sau cisplatină este indicat în tratamentul de primă linie pentru pacienți adulți cu cancer bronhopulmonar cu celule mici în stadiu extensiv (ES-SCLC)***

Data depunerii dosarului	**21.01.2021**
Număr dosar	**1602**

PUNCTAJ: 60 de puncte

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Durvalumabum

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

1.3Cod ATC: L01XC28

1.4. Data eliberării APP: 21 septembrie 2018

1.5. Deținătorul APP: AstraZeneca AB - reprezentată prin AstraZeneca Pharma SRL

1.6. Tip DCI: nouă

1.7. Forma farmaceutică, concentraţia, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentraţia	50 mg/ml
Calea de administrare	intravenoasă
Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flacon din sticlă a 2,4 ml conc. (care conţine 120 mg durvalumabum) Cutie cu 1 flacon din sticlă a 10 ml conc. (care conţine 500 mg durvalumabum)

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 1165/2020 cu ultima completare din data de 07.06.2021:

Preţul cu amănuntul pe ambalaj	Cutie cu 1 flacon din sticlă a 2,4 ml conc. – **2919,87 lei** Cutie cu 1 flacon din sticlă a 10 ml conc. – **11941,75 lei**
Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	Cutie cu 1 flacon din sticlă a 2,4 ml conc. - **2919,87** lei Cutie cu 1 flacon din sticlă a 10 ml conc. - **11941,75** lei

1.9. Indicația terapeutică şi doza de administrare conform RCP Imfinzi:

Indicaţie terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului conform RCP
Imfinzi administrat concomitent cu etopozidă și carboplatină sau cisplatină este indicat în tratamentul de primă linie pentru pacienți adulți cu cancer bronhopulmonar cu celule mici în stadiu	• Doza recomandată este de 1500 mg în combinație cu chimioterapie o dată la intervale de 3 săptămâni (21 de zile) pentru 4 cicluri, urmat de 1500 mg o dată la intervale de 4 săptămâni în monoterapie. • Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Întreruperea sau	• Se recomandă ca pacienţii să fie trataţi cu Imfinzi până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

extensiv (ES-SCLC).	oprirea administrării poate fi necesară în funcție de siguranța individuală și tolerabilitate.	

Grupe speciale 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.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (≥65 ani) . Datele despre pacienții cu vârsta de 75 de ani sau mai mare sunt limitate.

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

Datele despre pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă sunt limitate. Datorită implicării minore a proceselor hepatice în clearance-ul durvalumab, nu se recomandă ajustarea dozei de IMFINZI la pacienții cu insuficiență hepatică, deoarece nu este de așteptat nicio diferență de expunere.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR) - HAS

Imfinzi a fost evaluat de către Comisia pentru Transparența din cadrul HAS, iar raportul de evaluare datat 10 martie 2021 a fost publicatpe site-ul instituției în data de 11 martie 2021.

Comisia a concluzionat că:

- **Beneficiul terapeutic estimat (SMR)** prezentat de medicamentul Durvalumabum a fost considerat **important** în administrarea concomitentă cu etopozidă și carboplatină sau cisplatină în tratamentul de primă linie pentru pacienți adulți cu cancer bronhopulmonar cu celule mici în stadiu extensiv (ES-SCLC).
- Imfinzi a demonstrat un beneficiu terapeutic adițional minor (ASMR IV) în administrarea concomitentă cu etopozidă și carboplatină sau cisplatină în tratamentul de primă linie pentru pacienți adulți cu cancer bronhopulmonar cu celule mici în stadiu extensiv (ES-SCLC).

Comisia pentru Transparenţă a dat aviz favorabil pentru includerea Imfinzi în sistemul de compensare.

2.2 ETM bazată pe cost-eficacitate – NICE

Imfinzi nu a fost evaluat tehnic de către autoritățile britanice (National Institute for Health and Care Excellence).

2.3. ETM bazată pe cost-eficacitate – SMC

Imfinzi nu a fost evaluat de către The Scottish Medicines Consortium (SMC).

2.4 ETM bazată pe cost-eficacitate – IQWIG

Medicamentul Durvalumabum a fost evaluat de Institutul pentru Calitate și Eficiență în Sănătate, IQWIG, la solicitarea, Comitetului Federal Comun (G-BA), în vederea determinării beneficiului terapeutic adițional față de comparatorul relevant pentru practica clinică, în administrarea concomitentă cu etopozidă și carboplatină sau cisplatină în tratamentul de primă linie pentru pacienți adulți cu cancer bronhopulmonar cu celule mici în stadiu extensiv (ES-SCLC). Raportul de evaluare A 20-87 a fost publicat în data de 28 septembrie 2020.

Gradul de probabilitate și amploarea beneficiului terapeutic suplimentar prezentat de Durvalumabum versus terapia comparator, rezultate în urma evaluării dovezilor clinice prezentate de aplicant, sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Tabel nr.1: Durvalumabum - Probabilitatea și amploarea beneficiului suplimentar

Indicație	**Terapie comparatoare adecvată[a]**	**Probabilitate si amploarea beneficiului suplimentar[b]**
Pacienți adulți în administrarea concomitentă cu etopozidă și carboplatină sau cisplatină în tratamentul de primă linie pentru pacienți adulți cu cancer bronhopulmonar cu celule mici în stadiu extensiv (ES-SCLC)	Cisplatină în asociere cu Etopozidă *sau* Carboplatină în asociere cu Etopozidă	Barbați: *Indiciu de beneficiu suplimentar considerabil* Femei: *indiciu pentrun un beneficiu suplimentar necuantificabil*

În acest raport se aminteste că existența beneficiilor suplimentare aferente terapiei cu Imfinzi va fi decisă de către Comitetul Federal Comun din Germania.

2.5 ETM bazată pe cost-eficacitate - G-BA

Rezoluția privind rambursarea medicamentului Imfinzi datată 1 aprilie 2021 a fost publicată pe site-ul Comitetului Federal Comun din Germania. Conform acestui document, Imfinzi ***administrat concomitent cu etopozidă și carboplatină sau cisplatină***, raportat la terapia cu cisplatină și etopozidă sau la terapia asociată carboplatină + etopozidă sau la asocierea dintre atezolizumab + carboplatină + etopozidă, prezintă un **indiciu de beneficiu adițional minor.**

3 . RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că medicamentul cu DCI Durvalumabum este rambursat în **5** state membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Germania, Franța și Luxemburg.

4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

La data întocmirii acestui raport, medicamentul cu DCI Durvalumabum reprezintă singura alternativă la terapia cu săruri de platină și etopozidă, conform H.G. nr. 720/2008 actualizat, cu ultima completare din data de 17.05.2021 precum și O.M.S. nr. 564/499/2021. Prin urmare, pot fi aplicate criteriile de evaluare menționate în tabelul nr. 7 din O.M.S. nr. 861/2014 actualizat, cu ultima completare din data de 30.07.2021. Menționăm că aceste criterii au fost propuse de către aplicant.

4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienţii cu o speranţă medie de supravieţuire sub 24 de luni/pacienţii pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 şi 12 luni

Conform datelor prezentate în raportul autorității de reglementare în domneiul tehnologiilor medicale din Franța, amintit la punctul 2.1., speranța de viață în cazul pacienților care prezintă cancer bronhopulmonar cu celule mici în stadiul metastatic, este de 3-6 luni fără tratament, iar cu tratament, supraviețuirea mediană este în jur de 10-12 luni.

Prin urmare, acest criteriu de evaluare este îndeplinit.

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

a) creşte supravieţuirea medie cu minimum 3 luni; sau

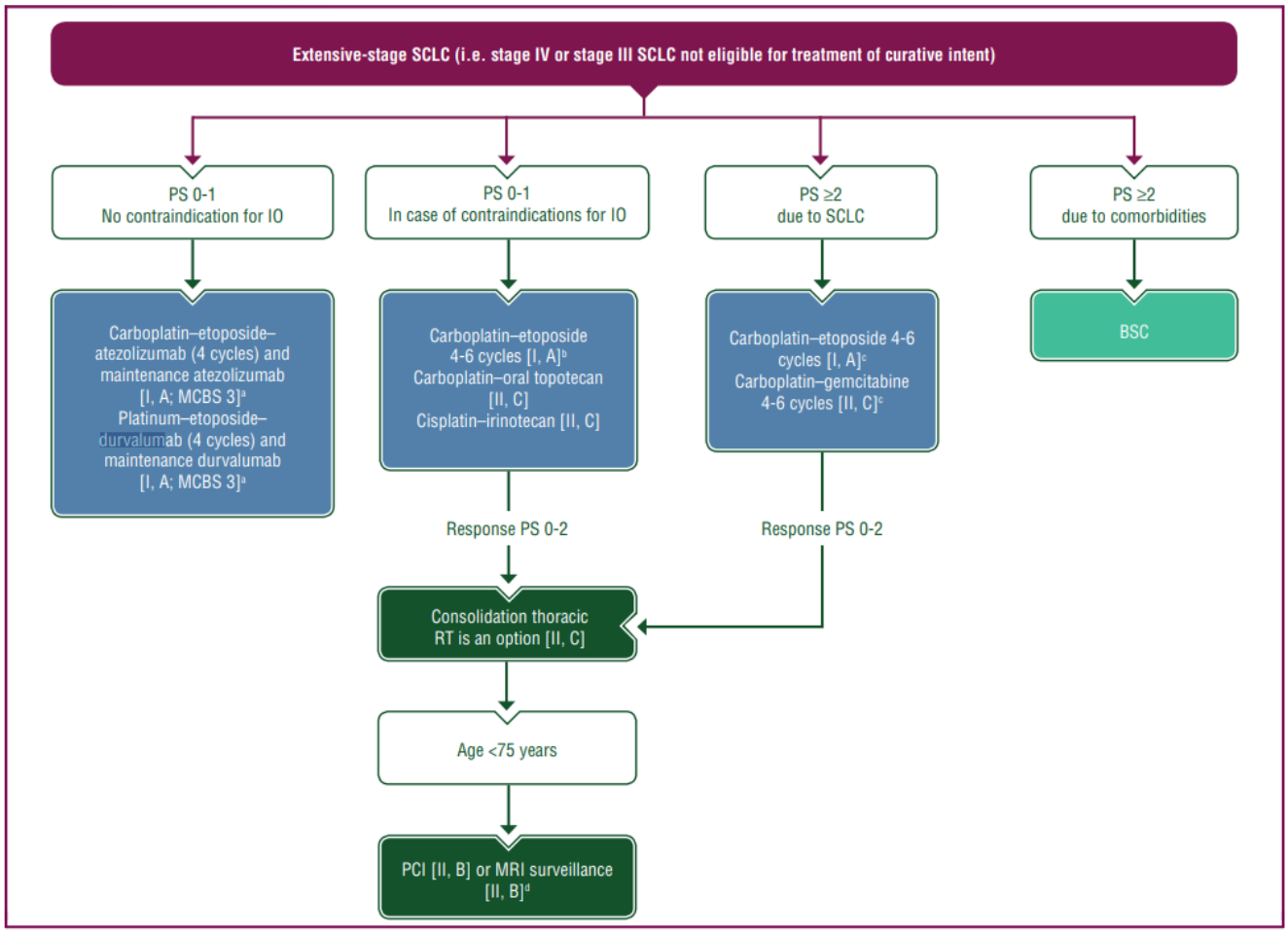
b) determină menţinerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluţiei bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

Ghidul ESMO intitulat ,,*Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*,, disponibil on-line la data de 20 aprilie 2021 recomandă pentru toți pacienții care prezintă cancer bronhopulmonar cu celule mici în stadiu extensiv, netratați anterior, cu un status de performanță ECOG de 0-1 și care nu prezintă contraindicații la imunoterapie, administrarea unui inhibitor anti-PD-L1, reprezentat fie de atezolizumab ([I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 3]) fie de durvalumab ([I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 3]) în asociere cu patru cicluri de platină și etopozidă [I, A].

În figura următoare sunt prezentate opțiunile terapeutice recomandate pentru tratarea pacienților al căror diagnostic a fost de cancer bronhopulmonar cu celule mici.

Figura 1. Algoritm de tratament pentru ES-SCLC la pacienții cu boală în stadiu extins (stadiul IV sau III care nu sunt eligibili pentru tratament curativ)



Abrev:
BSC, best supportive care; ChT, chemotherapy; G-CSF, granulocyte colony-stimulating factor; IO, immunotherapy; MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; MRI, magnetic resonance imaging; PCI, prophylactic cranial irradiation; PS, performance status; RT, radiotherapy; SCLC, small-cell lung cancer.

În ghidul ESMO amintit este prezentat succint studiul clinic CASPIAN, de fază III, studiu cu trei brațe care a evaluat durvalumabul la pacienții cu SCLC în stadiu extins netratați anterior. Pacienții au fost randomizați 1: 1: 1

pentru a primi săruri de platină (AUC 5-6 pentru carboplatină, fie cisplatină 75-80 mg /m^2 pentru ziua 1) plus etopozidă (80-100 mg /m^2, zile 1-3) și durvalumab (1500 mg, ziua 1), cu sau fără tremelimumab (75 mg, ziua 1), la fiecare 3 săptămâni timp de patru cicluri urmate de administrarea durvalumab ca terapie de întreținere în ziua 1 la fiecare 4 săptămâni sau până la șase cicluri de platină plus etopozidă (brațul de control).

Iradierea craniană profilactică (utilizată la discreția investigatorului) a fost permisă numai în brațul de control.

O îmbunătățire semnificativă statistic a supraviețuirii globale (OS) a fost raportată la pacienții la care s-a administrat durvalumab în asociere cu chimioterapie (ChT), rezultând o valoare mediană a OS de 12,9 luni (95% IC 11,3-14,7 luni) pentru durvalumab plus ChT versus 10,5 luni (95% CI 9,3-11,2 luni) pentru săruri platină plus etopozidă (HR 0,75; IÎ 95% 0,62-0,91; P ¼ 0.0032). Diferența dintre cele 2 valori obținute este de **2,4 luni**.

OS la 18 luni a fost de 32,0% (IÎ 95% 26,5% până la 37,7%) pentru durvalumab versus 24,8% (IÎ 95% 19,7% până la 30,1 %) în grupul la care s-a administrat exclusiv ChT.

Beneficiile au fost consistente în cadrul subgrupurilor de pacienți și calitatea vieții (QoL) a fost menținută. Asocierea tremelimumab la durvalumab și la dubletul de platină nu a arătat nicio îmbunătățire a rezultatelor în comparație cu ChT.

În acest studiu au fost înrolați doar pacienții cu o stare clinică bună (adică PS 0-1 și metastaze cerebrale asimptomatice sau tratate). În plus, vârsta mediană a pacienților înrolați a fost relativ scăzută (62-64 de ani).

Dovezile clinice provenite din studiul CASPIAN au fost evaluate și de către experții francezi. În raportul tehnic amintit la punctul 2.1. se menționează că terapia cu durvalumab asociază un câștig în privința supraviețuirii globale de **2,7 luni**, prin raportare la chimioterapie (HR = 0,73 $IC_{98,22\%}$ [0,56 ; 0,95]). Această diferență a fost considerată a fi semnificativă statistic la un risc alfa global de 0,05. În privința eficacității obținute cu Imfinzi, opinia experților francezi a fost că efectul obținut deși modest este relevant clinic. În raport se precizează că în privința valorilor parametrului supraviețuire fără progresia bolii nu pot fi trase concluzii, datorită întreruperii analizei secvențelor ierarhice.

În acest context, precizăm că în raportul tehnic emis de către Comitetul Federal Comun pentru Imfinzi se amintește că în privința supraviețuirii globale, în grupul care a primit schema de tratament cu durvalumab valoarea mediană obținută a fost de 12,9 luni, CI 95%[11,3; 14,7], în timp ce în grupul la care s-a administrat chimioterapie, valoarea obținută a fost de 10,5 luni, CI95% [9,3; 11,2]. Valorile parametrilor asociați acestei diferențe au fost:
Rata de hazard =0,75**;** [95 %-KI]= [0,63; 0,91]; valoarea p=0,003; **Diferența absolută=+2,4 luni.**

În privința supraviețuirii fără progresia bolii, în grupul care a primit schema de tratament cu durvalumab valoarea mediană obținută a fost de 5,1 luni, CI 95% =[4,7; 6,2], în timp ce în grupul la care s-a administrat chimioterapie, valoarea obținută a fost de 5,4 luni, CI95% [4,8; 6,2]. Valorile parametrilor asociați acestei diferențe au fost: Rata de hazard =0,80**;** Intervalul de încredere de 95%= [0,67; 0,96]; valoarea p **=** 0,016; **Diferența absolută= -0,3 luni.**

Având în vedere aspectele prezentate, considerăm că acest criteriu nu este îndeplinit.

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

Conform site-ului www.orphanet.com, portalul de referinţă în Europa pentru bolile rare şi medicamentele orfane, portal finanţat inclusiv de Uniunea Europeană, cancerul bronhopulmonar cu celule mici (SCLC), este inclus pe lista bolilor rare, având atribuit codul **ORPHA: 70573**.

Prin urmare, considerăm că acest criteriu este îndeplinit.

5. PUNCTAJ OBȚINUT

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. HAS – BT 1-Beneficiu terapeutic important în indicația evaluată	**15**
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. NICE – nu a publicat raportul de evaluare **2.2. SMC - nu a publicat raportul de evaluare**	**0**
2.3. G-BA – indiciu de beneficiu adițional minor	**15**
3. Statutul de compensare al DCI Durvalumabum în statele membre ale UE – 5 țări	**10**
4. Stadiul evolutiv al patologiei	
4.1.DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienţii cu o speranţă medie de supravieţuire sub 24 de luni/pacienţii pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 şi 12 luni	**10**
4.2.4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru caretratamentul: **a) creşte supravieţuirea medie cu minimum 3 luni; sau**	**0**

b) determină menţinerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluţiei bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni	
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viaţa, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecţiuni grave şi cronice ale organismului, conform informaţiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din ţările europene/statistici locale	**10**
TOTAL	**60 de puncte**

6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI Durvalumabum** pentru indicația: ‘’ administrat concomitent cu etopozidă și carboplatină sau cisplatină este indicat în tratamentul de primă linie pentru pacienți adulți cu cancer bronhopulmonar cu celule mici în stadiu extensiv (ES-SCLC),, **întrunește punctajul de admitere condiționată** în *Lista* care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală.

RECOMANDARI

Recomandăm elaborarea protocolului pentru **cu DCI Durvalumabum** pentru indicatia:”*Imfinzi administrat concomitent cu etopozidă și carboplatină sau cisplatină este indicat în tratamentul de primă linie pentru pacienți adulți cu cancer bronhopulmonar cu celule mici în stadiu extensiv (ES-SCLC).”*

Raport finalizat în data de : 29.06.2021

Director DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu