



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: DURVALUMABUM

INDICAȚIA: în monoterapie este indicat în tratamentul cancerului bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) local avansat, inoperabil, pentru pacienți adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 la $\geq 1\%$ dintre celulele tumorale și a căror boală nu a progresat după radio-chimioterapie cu compuși pe bază de platina

Data depunerii dosarului

24.04.2019

Număr dosar

5364

PUNTAJ: 65



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Durvalumabum

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

1.3 Cod 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: nou

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

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

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1468/2018 :

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	Cutie cu 1 flacon din sticlă a 2,4 ml conc. - 2871,86 lei Cutie cu 1 flacon din sticlă a 10 ml conc. - 11741,69 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	Cutie cu 1 flacon din sticlă a 2,4 ml conc. - 2871,86 lei Cutie cu 1 flacon din sticlă a 10 ml conc. - 11741,69 lei

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

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului conform RCP
IMFINZI în monoterapie este indicat în tratamentul cancerului bronhopulmonar altul	<ul style="list-style-type: none">Doza recomandată este de 10 mg/kg administrată sub formă de perfuzie intravenoasă timp de 60 de minute o dată la interval de 2 săptămâni până	<ul style="list-style-type: none">Se recomandă ca pacienții să fie tratați cu Imfinzi până la progresia bolii sau toxicitate

decât cel cu celule mici (NSCLC) local avansat, inoperabil, pentru pacienți adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 la $\geq 1\%$ dintre celulele tumorale și a căror boală nu a progresat după radio-chimioterapie cu compuși pe bază de platina.

la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă, sau maximum 12 luni.

- Pacienții cu NSCLC local avansat trebuie evaluați pentru tratament pe baza expresiei tumorale PD-L1 confirmate printr-un test validat.
- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Întreruperea sau oprirea administrării poate fi necesară în funcție de siguranța individuală și tolerabilitate.

inacceptabilă, sau maximum 12 luni.

- Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice.
- Se recomandă continuarea tratamentului pentru pacienții stabili clinic cu evidențiere inițială a progresiei bolii până când progresia bolii este confirmată.

- **Copii și adolescenți:** Siguranța și eficacitatea Imfinzi la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.
- **Pacienți 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 de Transparență din cadrul HAS, iar raportul de evaluare a fost publicat în data de 06 februarie 2019.

Comisia a concluzionat că:

- **Beneficiul terapeutic estimat (SMR)** prezentat de medicamentul Durvalumabum a fost considerat **important** în monoterapie în tratamentul cancerului bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) local avansat, inoperabil, pentru pacienți adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 la $\geq 1\%$ dintre celulele tumorale și a căror boală nu a progresat după radio-chimioterapie cu compuși pe bază de platină.

- Imfinzi în monoterapie a demonstrat un beneficiu terapeutic adițional moderat (ASMR III) comparativ cu placebo pentru tratamentul NSCLC local avansat și inoperabil, la pacienți cu stare generală bună, a căror boală nu a progresat după radio-chimioterapie și ale căror tumori exprimă PD-L1 la $\geq 1\%$ dintre celulele tumorale.

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

2.2 ETM bazată pe cost-eficacitate – NICE

Imfinzi a fost evaluat tehnic de către autoritățile britanice (National Institute for Health and Care Excellence), iar raportul a fost publicat în data de 01 mai 2019 .

În raportul NICE TA 578 medicamentul Durvalumabum în monoterapie este recomandat ca opțiune terapeutică pentru tratamentul NSCLC local avansat, inoperabil, la pacienți adulți, ale căror tumori exprimă PD-L1 la $\geq 1\%$ dintre celulele tumorale și a căror boală nu a progresat după radio-chimioterapie cu compuși pe bază de platină, numai dacă:

- au primit concomitent radio-chimioterapie cu compuși pe bază de platină
- să respecte condițiile din acordul de acces gestionat.

NSCLC local avansat , inoperabil este uzual tratat cu chimioradioterapie pe bază de compuși de platină. După această etapă, nu există opțiuni de tratament care să întârzie sau să oprească evoluția bolii. Durvalumabum este un posibil tratament în acest stadiu.

Principalele dovezi clinice pentru Durvalumabum provin din studiul clinic PACIFIC, care sugerează că Durvalumabum este mai eficient decât îngrijirea standard în întârzierea progresiei bolii după radiochimioterapie concomitentă bazată pe compuși de platină (chimioterapie și radiații în același timp). Dar studiul PACIFIC este în desfășurare, neexistând încă suficiente dovezi despre:

- cât durează efectul tratamentului cu Durvalumabum
- câte persoane care iau Durvalumabum ar trăi fără progresia bolii.

2.3. ETM bazată pe cost-eficacitate – SMC

Imfinzi fost evaluat de către The Scottish Medicines Consortium (SMC), iar raportul (SMC2156) a fost publicat în data de 10 mai 2019.

Medicamentul cu DCI Durvalumabum este acceptat pentru utilizarea în cadrul NHS Scoția în monoterapie pentru tratamentul NSCLC local avansat , inoperabil, la pacienți adulți, ale căror tumori exprimă PD-L1 la $\geq 1\%$ dintre celulele tumorale și a căror boală nu a progresat după radio-chimioterapie cu compuși pe bază de platină.

Durvalumabum, comparativ cu placebo, a îmbunătățit supraviețuirea fără progresie și supraviețuirea globală la pacienții adulți cu NSCLC local avansat, inoperabil, ale căror tumori exprimă PD-L1 la $\geq 1\%$ dintre celulele tumorale și a căror boală nu a progresat după radio-chimioterapie cu compuși pe bază de platină.

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, pentru tratamentul NSCLC local avansat, inoperabil, la pacienți adulți, ale căror tumori exprimă PD-L1 la $\geq 1\%$ dintre celulele tumorale și a căror boală nu a progresat după radio-chimioterapie cu compuși pe bază de platină. Raportul de evaluare A 18-69 a fost publicat în data de 10 ianuarie 2019.

Analiza gradului de probabilitate și amploarea beneficiului terapeutic suplimentar prezentat de Durvalumabum versus comparatorul potrivit în practica clinică din Germania, este prezentată în tabelul de mai jos.

Tabel: Durvalumabum - Probabilitatea și amploarea beneficiului suplimentar

Indicație	Terapie comparatoare adecvată ^a	Probabilitate și amploarea beneficiului suplimentar ^b
Pacienți adulți cu NSCLC local avansat, inoperabil, ale căror tumori exprimă PD-L1 la $\geq 1\%$ dintre celulele tumorale și a căror boală nu a progresat după radio-chimioterapie cu compuși pe bază de platină	Cea mai bună îngrijire paliativă ^c	Indiciu de beneficiu suplimentar considerabil
<p>a: Se prezintă terapia comparatoare adecvată stabilită de către Comitetul federal</p> <p>b: În studiul relevant au fost incluși/incluse pacienți și pacienți cu WHO-PS 0 sau 1. Nu este cert dacă efectele observate la pacienți sau pacienți pot fi atribuite unei valori WHO-PS > 1.</p> <p>c: Prin BSC se înțelege terapia care asigură cel mai bun tratament de susținere posibil, optimizat individual în funcție de pacient, pentru ameliorarea simptomelor și îmbunătățirea calității vieții.</p> <p>BSC : Best supportive care; G-BA: Comitetul federal comun; NSCLC: neoplasm bronho-pulmonar fără celule mici; PD-L1: Ligand pentru moartea programată a celulelor 1; WHO-PS: World Health Organization Performance Status</p>		

Procedura pentru obținerea unei declarații globale privind beneficiul suplimentar reprezintă o propunere a IQWiG. G-BA va decide cu privire la beneficiile suplimentare.

Comisia Federală Comună (G-BA) a cerut Institutului pentru Calitate și Eficiență în Ocrotirea Sănătății (IQWiG) să efectueze o evaluare suplimentară pentru Mandatul A 18-69 (Durvalumab – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V). Raportul de evaluare A 19-21 a fost publicat în data de 15 martie 2019.

În dosarul său, în vederea evaluării beneficiului terapeutic adițional al medicamentului Durvalumabum în



tratamentul pacienților adulți cu NSCLC local avansat, inoperabil, a căror boală nu a progresat după radio-chimioterapie cu compuși pe bază de platină, compania care deține autorizația de punere pe piață a depus rezultatele studiului clinic, PACIFIC. O subpopulație a acestui studiu, și anume populația de pacienți și paciente ale căror tumori NSCLC exprimă ligandul pentru moartea programată a celulelor1 (PD-L1) în $\geq 1\%$ din celulele tumorale, a fost utilizată pentru evaluarea beneficiului suplimentar.

Compania farmaceutică a transmis ulterior datele pentru studiul PACIFIC Quality of Life Questionnaire – Core 30 (QLQ-C30) al European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) și EORTC Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13 (QLQ-LC13) și pentru scala analog vizuală [VAS] a formularului -Quality-ofLife-5-Dimensions [EQ-5D]. În plus, compania a transmis datele pentru studiul PACIFIC privind distribuția reacțiile adverse specifice luate în calcul în evaluarea beneficiului suplimentar pe baza Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grade 1-5.

Datele prezentate ulterior de compania farmaceutică în cadrul procesului de formulare a unei opinii nu au modificat declarația privind beneficiul suplimentar al Durvalumabum din dosarul A18-69 .

Imaginea de ansamblu privind efectelor pozitive și negative din evaluarea Durvalumabum + BSC (cea mai bună îngrijire paliativă) comparativ cu BSC rămâne neschimbată. În plus, lipsește, pentru evaluare, o analiză cumulativă a evenimentelor PT- Pneumonită cauzată de radiație și Pneumonita (evaluare fără limitare la pneumonita mediată de imunitate).

Analiza gradului de probabilitate și amploarea beneficiului terapeutic suplimentar prezentat de Durvalumabum versus comparatorul potrivit în practica clinică (ACT) din Germania, BSC, a indicat că pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) avansat , ale căror tumori exprimă PD-L1 la $\geq 1\%$ dintre celulele tumorale și a căror boală nu a progresat după radio-chimioterapie cu compuși pe bază de platină, există un indiciu al unui beneficiu suplimentar considerabil al durvalumabum față de ACT.

2.5 ETM bazată pe cost-eficacitate - G-BA

Imfinzi a fost evaluat tehnic de către de autoritățile competente din Germania (Comitetului Federal Comun - G-BA), iar raportul a fost publicat în data de 04 aprilie 2019.

Comparatorul relevant pentru practica clinică(ACT) din Germania este: cea mai bună îngrijire paliativă-Best-Supportive-Care.

În vederea evaluării beneficiului terapeutic adițional al medicamentului Durvalumabum , compania care deține autorizația de punere pe piață a depus rezultatele studiului clinic PACIFIC, studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, multicentric, pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) local avansat, inoperabil, pentru pacienți adulți a căror boală nu a progresat după radio-chimioterapie cu compuși pe



bază de platină. A fost analizat tratamentul cu Durvalumabum versus placebo. A fost demonstrat un indiciu privind un beneficiu suplimentar considerabil.

Medicamentul Durvalumabum în monoterapie pentru tratamentul NSCLC local avansat, inoperabil, la pacienți adulți, ale căror tumori exprimă PD-L1 la $\geq 1\%$ dintre celulele tumorale și a căror boală nu a progresat după radio-chimioterapie cu compuși pe bază de platină, a primit aviz pozitiv și este rambursat prin decizia G-BA din 04 aprilie 2019 în Germania.

Inițierea și monitorizarea tratamentului cu Durvalumabum trebuie să fie efectuate numai de către medici specialiști de medicină internă și pneumologie cu experiență în tratamentul pacienților cu carcinom pulmonar fără celule mici sau de către medici specialiști de medicină internă și pneumologie sau medici specialiști în pneumoftiziologie și alți medici care participă la acordul de oncologie din alte grupuri de specialitate, care au experiență în tratamentul pacienților cu cancer pulmonar cu celule non-mici.

3 . RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că Durvalumabum este rambursat în 6 state membre ale Uniunii Europene: Austria, Germania, Franța, Marea Britanie, Olanda, Suedia.

4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

Compania care deține autorizația de punere pe piață pentru medicamentul Durvalumabum a solicitat evaluarea acestei tehnologii medicale conform criteriilor aprobate pentru *DCI-urile utilizate în tratamentul bolilor rare sau a stadiilor evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică*, publicate conform OMS 487/2017.

4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, generice care nu au DCI compensată în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, 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 12 luni

Conform Ordinului Ministrului Sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1301/500/2008, actualizat, sunt rambursate următoarele medicamente pentru tratamentul pacienților diagnosticați cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, local avansat sau metastatic. Aceste medicamente sunt compensate în regim de 100% și sunt menționate în programul de oncologie listat în Hotărârea de Guvern nr. 720/2008 actualizată.

Medicamentele destinate tratării afecțiunii amintite sunt:

1. **Docetaxel** cu indicațiile:



- tratamentul pacienților cu cancer bronhopulmonar, altul decât cel cu celule mici, avansat locoregional sau metastazat, după eșecul chimioterapiei sau înainte de aceasta.

- tratament în asociere cu cisplatina, al pacienților cu cancer bronhopulmonar, altul decât cel cu celule mici, nerezecabil, avansat loco-regional sau metastazat, la pacienții care nu au primit anterior chimioterapie pentru această afecțiune.

2. **Paclitaxelum** cu indicația:

- Cancer pulmonar cu celule altele decât celule mici avansat local sau metastatic.

3. **Gemcitabina** cu indicația:

- tratamentul de primă intenție al cancerului pulmonar cu alt tip de celule decât cu celule mici, stadiile IIIA sau IIIB sau IV în asociere cu cisplatina.

4. **Vinorelbinum** cu indicația:

- tratamentul de primă intenție singular sau asociat al cancerului pulmonar cu alte celule decât celule mici avansat local sau metastatic

5. **Pemetrexed** cu indicația:

- în asociere cu săruri de platină este indicat ca tratament de primă linie al cancerului pulmonar altul decât cel cu celule mici local avansat sau metastatic având o altă histologie decât cea cu celule predominant scuamoase.

6. **Erlotinibum** cu indicațiile:

- tratament de primă linie la pacienții cu cancer bronho-pulmonar non-microcelular (NSCLC), local avansat sau metastazat, cu mutații activatoare EGFR.

- tratament de menținere la pacienții cu NSCLC local avansat sau metastazat, cu mutații activatoare ale EGFR și cu boală stabilă după tratamentul chimioterapic de primă linie.

- tratamentul pacienților cu NSCLC local avansat sau metastazat, după eșecul terapeutic al cel puțin unui regim de chimioterapie anterior (pentru acești pacienți nu este necesar să fie determinat statusul mutațional EGFR).

7. **Bevacizumab** cu indicația:

- tratament de linia întâi (în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină până la 6 cicluri) în cancerul bronho-pulmonar non-microcelular non-scuamos, avansat inoperabil, metastatic sau recurent.

8. **Gefitinibum** cu indicația:

- pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici - NSCLC (non small cell lung cancer), avansat loco-regional sau metastatic, ale căror tumori exprimă mutații ale tirozinkinazei receptorului factorului de creștere epidermal uman EGFR_TK.

9. **Osimertinib** cu indicația:



- tratamentul pacienților adulți cu cancer bronhopulmonar, altul decât cu celule mici (NSCLC), local avansat sau metastazat, cu mutație pozitivă T790M a receptorului pentru factorul de creștere epidermal (EGFR).

10. Pembrolizumab cu indicația:

- în monoterapie pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, non-small cell lung carcinoma), metastatic, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un scor tumoral proporțional (STP) > 50%, fără mutații tumorale EGFR sau ALK pozitive.
- în asociere cu Pemetrexed și chimioterapie pe bază de săruri de platină, pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, non-small cell lung carcinoma), non-epidermoid, metastatic, fără mutații tumorale EGFR sau ALK pozitive.

11. Afatinibum cu indicația:

- ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți netratați anterior cu inhibitori de tirozinkinaza (TKI) la pacienții cu NSCLC avansat local sau metastatic, la care s-a pus în evidență mutația activatoare a genei Receptorului Factorului de Creștere Epidermal (EGFR).

12. Crizotinibum cu indicația:

- tratamentul adulților cu carcinom bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic (ALK pozitiv).

13. Nivolumabum cu indicația:

- în monoterapie este indicat pentru tratamentul cancerului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, local avansat sau metastazat, după tratamentul anterior cu chimioterapie, la adulți.

Supraviețuirea globală a pacienților care prezintă neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, în stadiu local avansat, este influențată favorabil de terapiile administrate.

Conform unui articol publicat în revista Elsevier Lung Cancer Journal, în anul 2012 de către V. Van Damme și colaboratorii (Clinical factors predictive of long-term survival in advanced non-small cell lung cancer), prognosticul general al pacienților cu cancerul pulmonar fără celule mici (NSCLC) avansat este nefavorabil. Mediana supraviețuirii globale este de aproximativ 6 luni pentru pacienții netratați. Într-un amplu studiu randomizat care a comparat patru scheme diferite de chimioterapie pe baza de derivați de platină, mediana supraviețuirii globale a fost de 7,9 luni (95% CI, 7.3 - 8.5), cu o rată de supraviețuire la un an de 33% și cu o rată de supraviețuire la 2 ani de 11%.

Pentru pacienții înrolați într-un studiu clinic de fază III, diagnosticați cu stadiu avansat sau metastatic de neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, de tip non-scuamos, care nu au primit în prealabil chimioterapie, mediana supraviețuirii globale a fost de 11,8 luni (CI 95%: 10,4; 13,2) în urma administrării asocierii cisplatinei la pemetrexed și respectiv de 10,4 luni (CI 95%: 9,6; 11,2) în cazul pacienților care au primit asocierea cisplatină + gemcitabină (rata de hazard ajustată a fost de 0,81, 95%CI: 0,70; 0,94). Mediana supraviețuirii fără progresia bolii a fost de 5,3 luni pentru pacienții alocați la grupul cisplatină + pemetrexed (CI 95%: 4,8;5,7) și



respectiv de 4,7 luni pentru pacienții randomizați la grupul cisplatină + gemcitabină (CI 95%: 4,4; 5,4), rata de hazard ajustată fiind de 0,90 (CI: 95% 0,79; 1,02).

Într-un studiu realizat de Elizabeth A David și colaboratorii și publicat în anul 2017 (Increasing Rates of No Treatment in Advanced Stage Non-Small Cell Lung Cancer Patients: A Propensity Matched Analysis), au fost identificați din National Cancer Database pacienții cu NSCLC din perioada 1998-2012 și 21% (190.539) dintre aceștia nu au primit tratament. Pentru stadiile III A și IV, proporția pacienților netratați a crescut în timpul perioadei de studiu cu 0,21% și, respectiv, cu 0,4% ($p = 0,003$, $<0,0001$). Indiferent de stadiu, pacienții netratați au prezentat o supraviețuire globală semnificativ mai scurtă ($p <0,0001$). Rezultatele studiului au evidențiat că pentru 6144 de perechi de pacienți cu stadiul III A tratați cu chimioradioterapie versus pacienți fără tratament, mediana supraviețuirii globale a fost mai scurtă pentru pacienții netratați: 16,5 versus 6,1 luni, ($p <0,0001$). Pentru 19.044 perechi de pacienți cu stadiul IV, tratați cu chimioterapie versus pacienți fără tratament, s-au obținut rezultate similare, cu o mediană a supraviețuirii globale de 9.3 luni pentru pacienții tratați versus 2 luni pentru pacienții netratați ($p <0,0001$).

Alte date din literatura de specialitate atestă că pentru pacienții diagnosticați cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici avansat, terapia standard de primă linie reprezentată de chimioterapie cu derivați de platină, determină obținerea unei mediane a supraviețuirii globale între 10 și 16 luni și respectiv o mediană a supraviețuirii fără progresia bolii între 4 și 7 luni (Scagliotti et al 2008, Ciuleanu et al 2009, Ettinger et al 2010, Paz-Ares et al 2012).

Mediana supraviețuirii globale poate fi influențată de 3 grupuri de risc (scăzut, moderat și crescut), stabilite în funcție de 4 parametri: status de performanță, nivelul de LDH, nr. de trombocite și antecedente de fumător, conform unui articol publicat recent în revista „Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research”. Conform noului model de evaluare a scorului prognostic aplicat pacienților cu neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici, cu stadiu avansat sau metastatic, valorile obținute pentru supraviețuirea globală sunt stratificate în funcție de grupurile de risc identificate: 18,57 luni, 11,17 luni și 8,97 luni ($p <0,001$). Rezultatele obținute privind supraviețuirea fără progresia bolii au fost de asemenea, stratificate în funcție de cele 3 grupuri de risc: 8,21 luni, 6,87 luni și 4,43 luni.

Având în vedere elementele mai sus expuse, nu se poate determina speranța medie de supraviețuire la pacienții cu cancerul bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) local avansat, inoperabil. Medicamentul Durvalumabum, raportat la alternativele terapeutice rambursate actual în România, este *singura terapie țintită* destinată tratamentului pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) local avansat, inoperabil, pentru pacienți adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 la $\geq 1\%$ dintre celulele tumorale și a căror boală nu a progresat după radio-chimioterapie cu compuși pe bază de platină.



4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, generice care nu au DCI compensată în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică pentru care tratamentul crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni.

În cadrul studiului clinic PACIFIC, studiu clinic randomizat, dublu-orb, multicentric, au fost evaluate eficacitatea și tolerabilitatea Durvalumabum. Acesta a inclus 713 pacienți cu NSCLC local avansat, inoperabil. Pacienții au finalizat cel puțin 2 cicluri de chimioterapie cu compuși pe bază de platină concomitent cu radioterapie într-un interval de 1-42 de zile înainte de inițierea studiului și au avut status de performanță ECOG 0 sau 1. Pacienții au fost randomizați în raport 2:1 la tratament cu IMFINZI 10 mg/kg (n=476) sau placebo 10 mg/kg (n=237) în perfuzie intravenoasă la intervale de 2 săptămâni pe o perioadă de până la 12 luni sau până la apariția unei toxicități inacceptabile sau până la progresia confirmată a bolii. Pacienții au fost înrolați indiferent de nivelul expresiei tumorale PD-L1. Dintre cei 713 de pacienți randomizați, 63% dintre pacienți au furnizat o probă de țesut de calitate și cantitate suficiente pentru a determina expresia PD-L1, iar 37% au fost necunoscute.

Cele două obiective primare ale studiului au fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) și supraviețuirea globală (SG) cu IMFINZI versus placebo. Obiectivele secundare de eficacitate au inclus SFP la 12 luni (SFP12) și 18 luni (SFP18) de la randomizare și timpul de la randomizare și timpul de la randomizare până la cea de-a doua progresie a bolii (SFP2) PSF a fost evaluat de Independent Central Review Blinded (BICR) în conformitate cu RECIST v1.1.

Durvalumabum a demonstrat o îmbunătățire semnificativă a mediei supraviețuirii fără progresia bolii (SFP), care a fost de 16,8 luni comparativ cu 5,6 luni pentru placebo [rata de risc (RR) = 0,52 (95% ÎI: 0,42, 0,65), p <0,0001].

Studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a supraviețuirii globale (SG) în grupul tratat cu Imfinzi, comparativ cu grupul placebo [RR = 0,68 (ÎI 95: 0,53, 0,87), p = 0,00251]. Durvalumabum a fost asociat cu o supraviețuire globală (SG) la 24 luni mai mare, de 66,3% (CI 95%: 61,7%- 70,4%) în brațul de tratament în care s-a administrat durvalumabum, comparativ cu 55,6% (CI 95%: 48,9%- 61,3%) în brațul de tratament în care s-a administrat placebo.

Prin urmare DCI Durvalumabum este singura alternativă terapeutică țintită pentru tratamentul cancerului pulmonar fără celule mici (NSCLC) local avansat, inoperabil, pentru pacienți adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 la $\geq 1\%$ dintre celulele tumorale și a căror boală nu a progresat după radio-chimioterapie cu compuși pe bază de platină, care crește supraviețuirea medie fără progresia bolii cu minim 3 luni.

4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, generice care nu au DCI compensată în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru tratamentul bolilor rare 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

În conformitate cu definiția adoptată de EMA un medicament este destinat tratamentului unei boli rare (destinație orfană) ” dacă este utilizat pentru tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni 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 [...] ”. Și ordinul 861/2014 cu completările și modificările ulterioare, definește ” DCI pentru boli rare – [...] DCI care nu au avut statut de medicamente orfane utilizate pentru tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni 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”. În plus, pentru aceste boli nu există nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această afecțiune.

Conform site-ului www.orphanet.com, portalul de referință în Europa pentru bolile rare și medicamentele orfane, portal finanțat inclusiv de Uniunea Europeană, cancerul bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC), care exprimă PD-L1 la $\geq 1\%$ dintre celulele tumorale **nu este inclus pe lista bolilor rare**. Link-ul către ultimul raport (Lista bolilor rare, ianurie 2019) întocmit de orphanet:

https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/List_of_rare_diseases_in_alphabetical_order.pdf.

În acest raport (Lista bolilor rare, ianurie 2019), ca și în clasificarea disponibilă la https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search_Simple.php?lng=EN, cancerul bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC), local avansat, inoperabil, care exprimă PD-L1 la $\geq 1\%$ dintre celulele tumorale nu este clasificat ca și boală rară.

5. PUNCTAJ OBȚINUT

Criteria 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 - - aviz pozitiv, recomandă rambursarea fără restricții față de RCP	15
2.2. SMC - aviz pozitiv, recomandă rambursarea fără restricții față de RCP	
2.3. IQWIG – indiciu privind un beneficiu adițional considerabil	15
2.4. G-BA – indiciu privind un beneficiu adițional considerabil	
3. Statutul de compensare al DCI Durvalumabum în statele membre ale UE – 6 țări	10
4. Stadiul evolutiv al patologiei	
4.1. DCI-uri noi 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 12 luni	0
4.2. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică pentru care tratamentul crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni	10
4.3. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai multe 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	0
TOTAL PUNCTAJ	65 puncte

6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI **Durvalumabum** pentru indicația: " *în monoterapie este indicat în tratamentul cancerului bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) local avansat, inoperabil, pentru pacienți adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 la $\geq 1\%$ dintre celulele tumorale și a căror boală nu a progresat după radio-chimioterapie cu compuși pe bază de platină,* **întrunește punctajul de admitere condiționată** 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 C2, P3: Programul Național de Oncologie.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI *Durvalumabum* pentru indicația: „*în monoterapie este indicat în tratamentul cancerului bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) local avansat, inoperabil, pentru pacienți adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 la $\geq 1\%$ dintre celulele tumorale și a căror boală nu a progresat după radio-chimioterapie cu compuși pe bază de platina,*„

Raport finalizat în data de : 25.02.2020

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