



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Tecentriq (atezolizumab)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca
atezolizumabem (ICD-10 C34)”
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.4331.3.2018

Data ukończenia: 8 marca 2018 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Roche Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Roche Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Roche Polska Sp. z o.o..

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

ADRs	działania niepożądane (ang. adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
ALT	aminotransferaza alaninowa (ang. alanine transaminase)
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AR	analiza racjonalizacyjna
AST	aminotransferaza asparaginianowa (ang. aspartate transaminase)
ATEZO	atezolizumab
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
bd.	brak danych
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (ang. cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (ang. cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CTH	chemioterapia
CTLA-4	cytotoksyczne powierzchniowe białko limfocytów T (ang. Cytotoxic T Cell Antigen 4)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowo / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
DOC	Docetaksel
DoR	czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. duration of response)
EBM	evidence based medicine
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GGN	górną granicę normy
GRADE	The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
Hb	hemoglobina
HR	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
HRQoL	jakość życia zależna od zdrowia (ang. Health Related Quality Of Life)

HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
IC	komórki układu odpornościowego infiltrujące guz (ang. Tumor-Infiltrating Immune Cells)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
INV	ocena wykonywana przez badaczy (ang. Investigator-Assessed)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRF	Niezależna komisja rewizyjna (ang. Independent Review Facility)
IS	istotne statystycznie
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. intention to treat)
i.v.	dożylnie (ang. intravenous)
K-M	estymator Kaplana-Meiera prognozujący funkcję przeżycia
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LY	lata życia (ang. life years)
MCID	różnica istotna klinicznie (ang. minimal clinically important difference)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
NE	niemożliwe do oceny (ang. not evaluable)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
non-sq	rak nieplaskonabłonkowy (ang. nonsquamous-cell carcinoma)
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
ORR	obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. objective response rate)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
p.p.	punkt procentowy
pc.	powierzchnia ciała
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PD	progresja choroby (ang. progressive disease)
PD-1	receptor programowanej śmierci typu 1
PD-L1	ligand receptora programowanej śmierci (ang. programmed death-ligand 1)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PICO	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (ang. Population, Intervention, Comparator, Outcome)

PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PLT	płytki krwi (ang. platelets)
PO	poziom odpłatności
PR	odpowiedź częściowa (ang. partial response)
PROs	punkty końcowe zorientowane na pacjenta (ang. patient-reported outcomes)
PS	przeegląd systematyczny
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. periodic safety update report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
QUOROM	Quality of Reporting of Meta-analyses
RB	korzyść względna (ang. relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SAEs	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	błąd standardowy (ang. standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
sq	rak płaskonabłonkowy (ang. squamous-cell carcinoma)
TC	komórki guza (ang. tumor cells)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TR	Związane z leczeniem (ang. treatment-related)
UCZ	urzędowa cena zbytu
UPL	uzgodniony program lekowy
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WMD	średnia ważona różnica (ang. weighted mean difference)
Wnioskodawca	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	18
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	18
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	21
3.5. Refundowane technologie medyczne	25
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę	26
4. Ocena analizy klinicznej	27
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy	27
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	27
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	28
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	29
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	29
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	31
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy	36
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	37
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy	37
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	37
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	43
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	48
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	48

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	49
4.3.	Komentarz Agencji	52
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	53
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	53
5.1.1.	Opis i struktura modelu Wnioskodawcy	53
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	54
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	59
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	59
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	60
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	61
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	63
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy	65
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	66
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	67
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	68
5.4.	Komentarz Agencji	68
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	70
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	70
6.1.1.	Opis modelu Wnioskodawcy.....	70
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	72
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy.....	75
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	76
6.3.1.	Ocena modelu Wnioskodawcy	78
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	79
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	81
6.4.	Komentarz Agencji	82
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę.....	84
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	86
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	87
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	88
11.	Kluczowe informacje i wnioski	89
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	94
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	95
14.	Źródła.....	96
15.	Załączniki.....	98

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 16.01.2018
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.1378.2017.8.PB

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiol. 20 ml, EAN: 5902768001167
 - Wnioskowane wskazanie: w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)”
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Tecentriq 1200 mg, 1 fiol. 20 ml:
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

Roche Registration Limited,
6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City, AL7 1TW Wielka Brytania

Wnioskodawca

Roche Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 39B,
02-672 Warszawa, Polska

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Tecentriq, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiol. 20 ml, EAN: 5902768001167
Kod ATC	L01XC
Substancja czynna	atezolizumab
Wnioskowane wskazanie	Leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po przebytej chemioterapii
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu leczniczego Tecentriq wynosi 1200 mg, podawana dożylnie co trzy tygodnie.
Droga podania	Dożylnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Ekspresja liganda receptora programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-L1) może występować na komórkach guza i (lub) na komórkach układu immunologicznego naciekających guz, przyczyniając się do zahamowania przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej w mikrośrodowisku guza. Wiązanie PD-L1 z receptorami PD-1 i B7.1 znajdującymi się na komórkach T i komórkach prezentujących antygen hamuje cytotoksyczne działanie limfocytów T, proliferację limfocytów T i wytwarzanie cytokin.</p> <p>Atezolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 (IgG1), o zmodyfikowanym regionie Fc, które wiążąc się bezpośrednio z PD-L1 zapewnia podwójną blokadę dla receptorów PD-1 i B7.1 i uwalnia zahamowaną odpowiedź immunologiczną występującą za pośrednictwem PD-L1/PD-1, w tym reaktywację przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej bez wywoływania działań cytotoksycznych zależnych od przeciwciała. Atezolizumab nie wpływa na interakcję PD-L2/PD-1, co pozwala na utrzymywanie się sygnałów hamujących występujących za pośrednictwem PD-L2/PD-1.</p>

Zródło: ChPL Tecentriq

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	21.09.2017 r., EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<ul style="list-style-type: none"> w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) po wcześniejszej chemioterapii. Pacjenci z mutacjami aktywującymi EGFR lub ALK-pozytywnymi mutacjami w guzie przed leczeniem produktem Tecentriq powinni otrzymać również leczenie ukierunkowane molekularnie w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym rakiem urotelialnym (UC) po wcześniejszej chemioterapii zawierającej związek platyny lub u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia cisplatyną;
Status leku sierocego	nd.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Lek Tecentriq oznaczony jest symbolem czarnego trójkąta wskazującym konieczność dodatkowego monitorowania.

Zródło: ChPL Tecentriq;

EMA Tecentriq: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004143/human_med_002166.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 [data dostępu 02.02.2018 r.]

	b. aktywność transaminaz i fosfatazy zasadowej nieprzekraczające 2,5-krotnie GGN; 12) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualnie obowiązującą wersją ChPL..
Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu	1) Rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne raka płuca o typie innym niż niedrobnokomórkowy; 2) obecność aktywnych chorób autoimmunologicznych, z wyjątkiem wyrównanej niedoczynności tarczycy oraz kontrolowanej cukrzycy typu I; 3) przebyta immunoterapia z udziałem leków z grupy inhibitorów PD-1, PD-L1, CTLA-4; 4) rozpoznane idiopatyczne włóknienie płuc; 5) zakażenie HIV w wywiadzie; 6) rozpoznana aktywna infekcja HBV lub HCV; 7) współistnienie chorób układu sercowo-naczyniowego o istotnym znaczeniu klinicznym (niewydolność serca NYHA>2, przebyty zawał serca < 3 miesiące przed rozpoczęciem leczenia, niestabilna dusznica bolesna, niekontrolowane zaburzenia rytmu serca); 8) stan sprawności > 1 wg ECOG; 9) systemowe leczenie kortykosteroidami (dopuszczalne jest leczenie kortykosteroidami wziewnymi); 10) ciąża, karmienie piersią.
Kryteria zakończenia udziału w programie	1) Obiektywna progresja choroby oceniona według aktualnie obowiązującego systemu RECIST; 2) istotne pogorszenie stanu chorego w związku z nowotworem niezależnie od uzyskanej odpowiedzi na leczenie; 3) wystąpienie klinicznie istotnej toksyczności leczenia stopnia 4. lub wystąpienie przynajmniej jednego niepożądanego działania będącego bezpośrednim zagrożeniem życia według kryteriów CTC; 4) wystąpienie zapalenia narządowego na tle autoimmunologicznym o nasileniu uzasadniającym trwałe odstawienie leczenia, zgodnie z aktualnie obowiązującą wersją ChPL; 5) obniżenie sprawności do stopnia 3-4 ECOG; 6) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza; 7) rezygnacja chorego/wycofanie zgody na leczenie.
Monitorowanie leczenia	Przed każdym podaniem leku: 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 3) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 4) oznaczenie aktywności amylazy i lipazy; 5) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej 6) oznaczenie stężenia bilirubiny; 7) oznaczenie stężenia kreatyniny; 8) oznaczenia stężenia sodu i potasu. Co 3 cykle leczenia lub ze wskazań klinicznych dodatkowo stężenie TSH, FT3 i FT4. Badania obrazowe: 1) w czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej): a) przed każdym co 4. podaniem leku przez pierwsze 12. cykli – ważność badania 14 dni; b) przed każdym co 6. podaniem leku po 12. cyklach leczenia – ważność badania 14 dni; 2) badania obrazowe obejmują ocenę: a) zmiany pierwotnej: badanie TK klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub b) obecnych zmian przerzutowych – w zależności od sytuacji klinicznej i lokalizacji badanie TK lub inne badania obrazowe (MR, scyntygrafia kości i inne) pozwalające na obiektywny pomiar zmian mierzalnych. Badania obrazowe w trakcie leczenia powinny obejmować ocenę zmian mierzalnych, które zostały opisane przed rozpoczęciem leczenia.

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane warunki objęcia refundacją, tj. kategoria refundacyjna, przynależność do grupy limitowej i poziom odpłatności, są zgodne z zapisami ustawy o refundacji. Wnioskodawca zaproponował RSS. Wnioskowany RSS jest niewystarczający dla zapewnienia użyteczności kosztowej atezolizumabu w ocenianym wskazaniu.

Zgodność zapisów programu lekowego z przedłożonymi przez Wnioskodawcę analizami omówiono w rozdziale 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy – Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków”. Uwagi do uzgodnionego programu lekowego zawarto w rozdz. 8. niniejszej AWA.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Terminem raka płuca (kod C34 według klasyfikacji ICD-10) określa się raka tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) i mięszu płucnego (pęcherzyków płucnych).

Podział pierwotnych nowotworów płuca ze względu na postacie morfologiczne, cechy biologiczne, przebieg kliniczny i sposoby leczenia dzieli się na:

1. niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) – grupa nowotworów płuca rozpoznawana u 85% przypadków.
2. drobnokomórkowego raka płuca (DRP) – nowotwory płuca rozpoznawane w 15% przypadków. [Szczekliak 2016]

Klasyfikacja

Ze względu m.in. na postacie morfologiczne, cechy biologiczne, przebieg kliniczny wyróżnia się następujące podtypy NDRP:

- **płatkonabłonkowy** (ang. *squamous cell carcinoma*, ok. 40%) – główną przyczyną jest czynne lub bierne narażenie na dym tytoniowy, występuje częściej u mężczyzn; zazwyczaj w dużych oskrzelach (przywnękowo); często dochodzi do zwężenia światła oskrzela z niedodmą i zmianami zapalnymi w mięszu płucnym; komórki raka złączają się do światła dróg oddechowych, co umożliwia ich wykrycie w badaniu cytologicznym płwociny; nowotwór ten rozwija się stosunkowo powoli;
- **gruczołowy** (ang. *adenocarcinoma*, ok. 30%) – najczęściej zlokalizowany jest w drobnych drogach oddechowych, czyli w obwodowych częściach płuca. Nowa klasyfikacja histologiczna wyróżnia kilka podtypów gruczolakoraka o różnym przebiegu klinicznym (w tym z dominującym komponentem lepidycznym, pęcherzykowym, brodawkowym, mikrobrodawkowym i litym). Gruczolakorak w mniejszym stopniu niż rak płatkonabłonkowy związany jest z narażeniem na dym tytoniowy, stosunkowo często występuje u kobiet;
- **wielkokomórkowy** (ang. *large cell carcinoma*, ok. 10%) – zbudowany jest z dużych komórek, czasem z cechami różnicowania neuroendogenego. Lokalizuje się w dużych lub średnich oskrzelach, ale nierzadko występuje także w obwodowych częściach płuca.

W celu określenia rokowań oraz wyboru odpowiedniej metody leczenia stosuje się klasyfikację według zaawansowania raka płuca. [Szczekliak 2015].

Ocena stanu sprawności

Ocena stopnia sprawności chorego stanowi istotny element wyboru metody leczenia. Najczęściej stosowaną w Polsce skalą służącą do oceny sprawności jest skala Zubroda, którą przedstawiono w tabeli poniżej [Szczekliak 2015].

Tabela 5. Ocena sprawności chorego według skali Zubroda/WHO/ECOG

Stopień sprawności	Definicja
0	Sprawność prawidłowa – zdolność do wykonywania normalnych czynności, brak ograniczeń
1	Obecność objawów choroby, możliwość chodzenia oraz zdolność do wykonywania lekkiej pracy
2	Zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność spędzania w łóżku mniej niż połowy dnia
3	Ograniczona zdolność do wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku więcej niż połowy dnia
4	Konieczność spędzania w łóżku całego dnia, konieczność stałej opieki
5	Zgon

Epidemiologia

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. W Polsce stanowi przyczynę 30,0% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 17,1% u kobiet (w 2014 r.). Poniżej w tabelach przedstawiono dane Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) odnoszące się do liczby zachorowań i zgonów na raka płuca w Polsce (sklasyfikowanego do kodu ICD10: C34) w latach 2004-2014.

Tabela 6. Liczba zachorowań na raka płuca (ICD-10: C34) w latach 2004-2014 [KRN 2014]

Populacja	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Mężczyźni	15 704	15 248	15 157	14 659	14 130	14 703	14 794	14 522	15 177	14 609	14 681
Kobiety	4 610	4 797	5 075	5 250	5 319	5 900	6 038	6 283	6 660	6 915	7 322
Łącznie	20 314	20 045	20 232	19 909	19 449	20 603	20 832	20 805	21 837	21 524	22 003

Tabela 7. Liczba zgonów z powodu raka płuca (ICD-10: C34) w latach 2004-2014 [KRN 2014]

Populacja	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Mężczyźni	16 523	16 522	16 623	16 556	16 855	16 354	16 187	15 961	16 182	15 981	15 827
Kobiety	4 627	4 933	5 108	5 552	5 623	5 945	6 161	6 255	6 434	6 647	7 349
Łącznie	21 150	21 455	21 731	22 108	22 478	22 299	22 348	22 216	22 616	22 628	23 176

Standaryzowane współczynniki umieralności z powodu raka płuca w Polsce w 2014 roku wynosiły u mężczyzn 49,8 na 100 000, natomiast u kobiet – 18,0 na 100 000.

Etiologia i patogeneza

Dominującym czynnikiem etiologicznym w rozwoju raka płuca są substancje zawarte w dymie tytoniowym. Czynne palenie tytoniu jest przyczyną ok. 90% zachorowań. Zaprzestanie palenia powoduje stopniowe, lecz trwające nawet do kilkunastu lat, zmniejszanie się ryzyka zachorowania, które jednakże nigdy nie powraca do poziomu charakterystycznego dla osób, które nigdy nie paliły. Zwiększone ryzyko zachorowania dotyczy także osób narażonych na działanie dymu tytoniowego wskutek biernego palenia. Szacuje się, że bierne palenie jest przyczyną ok. 33% zachorowań na raka płuca u osób niepalących, lecz mieszkających z palaczami tytoniu i ok. 25% zachorowań wśród pozostałych osób niepalących.

Inne czynniki, takie jak predyspozycje genetyczne, czy narażenie na radon, azbest, przemysłowe zanieczyszczenia powietrza, metale ciężkie, promieniowanie jonizujące, czy też niektóre substancje chemiczne mają znacznie mniejsze znaczenie w etiologii raka płuca. Część spośród wymienionych czynników może nasilać działanie rakotwórcze substancji zawartych w dymie tytoniowym.

Rak płuca rozwija się prawdopodobnie z komórki macierzystej zdolnej do wielokierunkowego różnicowania. W normalnych warunkach różnicuje się ona w kierunku komórek wyściełających drogi oddechowe, pneumocytów I lub II typu. Rozwój raka płuca jest związany z zaburzeniami molekularnymi, a w szczególności z mutacjami protoonkogenów i genów supresorowych [Szczekliak 2015].

Objawy

Większość objawów raka płuc nie jest charakterystyczna dla tej choroby, gdyż występują często; są to pospolite objawy wielu chorób: infekcji górnych dróg oddechowych, zapalenia płuc, gruźlicy i innych. Rak płuca we wczesnej fazie przebiega najczęściej bezobjawowo. Pojawiające się objawy podmiotowe można podzielić na 3 główne grupy: związane z miejscowym wzrostem guza, objawy związane z przerzutami do odległych narządów oraz zespoły paranowotworowe. Dominującymi objawami zaawansowanego raka płuca jest osłabienie organizmu oraz postępująca utrata masy ciała.

Objawy podmiotowe

Do objawów związanych z miejscowym wzrostem można zaliczyć:

- przewlekły kaszel (jest to najczęstszy objaw, który dotyczy ponad 50% pacjentów);
- nawracające stany zapalne płuc (występują jako pierwszy objaw u ok. 15-20% chorych);
- duszność (30-40%);
- ból w klatce piersiowej (25-35%);
- krwioplucie (15–30%);
- zespół żyły głównej górnej, który polega na znacznym utrudnieniu lub zamknięciu przepływu krwi przez żyłę główną górną, a spotykany jest najczęściej w przebiegu zmian rozrostowych w obrębie śródpiersia;
- zespół Hornera, tj. choroba spowodowana przerwaniem współczulnego unerwienia oka pomiędzy ośrodkiem w pniu mózgu, a samym okiem. Choroba ta ma 3 charakterystyczne objawy: *ptosis* (zwężenie szpary powiekowej po zajętej stronie), *miosis* (zwężenie źrenicy oka po stronie uszkodzenia) i *enophthalmus* (zapadnięcie gałki ocznej do oczodołu). Zespół Hornera może też być objawem guza Pancoasta, który rozwija się w szczycie płuca i nacieka pień współczulny uszkadzając go. Wtedy dochodzi do zaniku aktywności współczulnej w obszarze unerwianym przez pień współczulny i wystąpienia wymienionych objawów ocznych;
- ból opłucnowy, pojawiający się przy zajęciu opłucnej;

- ból barku;
- zaburzenia rytmu serca, pojawiające się przy nacieczeniu serca oraz osierdzia;
- chrypka, pojawiająca się wskutek porażenia nerwu krtaniowego.

Do objawów związanych z przerzutami do odległych narządów można zaliczyć:

- ból kości, rzadziej także złamania patologiczne lub objawy uciskowe, pojawiające się wskutek przerzutów występujących w kościach;
- ból głowy, objawy ogniskowe oraz inne objawy neurologiczne, takie jak np. napady drgawek, zaburzenia równowagi;
- zmiany zachowań i osobowości związane z obecnością przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym;
- ból w nadbrzuszu, nudności, ubytek masy ciała. W stadium schyłkowym występuje także żółtaczka, związana z występowaniem przerzutów w wątrobie.

Do zespołów paranowotworowych można zaliczyć:

- zaburzenia endokrynologiczne: zespół Cushinga (podwyższenie poziomu kortyzolu lub innych steroidów nadnerczowych, w tym kortykotropiny – ACTH, w surowicy krwi), hiperkalcemia, nadmierne wydzielanie wazopresyny, zespół rakowiaka;
- zaburzenia nerwowo-mięśniowe: neuropatie obwodowe, encefalopatie, zwyrodnienie kory mózdzku, zespół miasteniczny Lamberta-Eatona, zapalenie wielomięśniowe;
- zaburzenia skórne: rogowacenie brunatne, zapalenie skórno-mięśniowe, układowy toczeń rumieniowaty, twardzina układowa;
- zaburzenia kostne: osteoartropatia przerostowa, palce pałeczkowate;
- zaburzenia naczyniowe: wędrujące zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych, niebakteryjne zakrzepowe zapalenie wsierdzia;
- zaburzenia hematologiczne: niedokrwistość, rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe.

Objawy przedmiotowe

Objawy te zależą od zaawansowania oraz od ognisk nowotworu. Można stwierdzić cechy nacieku, niedodmy lub występowanie płynu w jamie opłucnej. W przypadku znacznego zaawansowania choroby występuje powiększenie węzłów chłonnych (regionalnych – nadobojczykowych oraz odległych – szyjnych i pachwowych), powiększenie wątroby, objawy ogniskowe ze strony ośrodkowego układu nerwowego, neuropatie obwodowe a także uciskowa bolesność kości. Stosunkowo często występującym objawem są także palce pałeczkowate [Szczeklik 2015].

Rozpoznanie

1. Badania obrazowe:

- Zdjęcie rentgenograficzne klatki piersiowej w projekcji tylnoprzodnej i bocznej – guz w mięszu płucnym, niedodma, powiększenie węzłów chłonnych wnękowych lub śródpiersiowych, płyn w jamie opłucnej, jednostronne uniesienie przepony w wyniku jej porażenia, zmiany wskazujące na bezpośrednie naciekanie lub przerzuty w kościach. Prawidłowy obraz rentgenowski klatki piersiowej nie wyklucza nowotworu płuca.
- Tomografia komputerowa klatki piersiowej – podstawowe badanie do oceny zaawansowania miejscowego (nie zawsze pozwala rozpoznać ograniczone naciekanie śródpiersia lub ściany klatki piersiowej, lub zidentyfikować ognisko nowotworowe w niedodmowym mięszu płuc) i powiększenia węzłów chłonnych (kryterium średnicy węzła >1 cm jako podejrzanego o obecność przerzutu wiąże się z dużym odsetkiem rozpoznań fałszywie dodatnich i fałszywie ujemnych).
- Pozytonowa tomografia emisyjna – pozwala wykryć niewielkie przerzuty w śródpiersiowych węzłach chłonnych oraz określić zasięg nowotworu w obrębie niedodmy lub wykryć ogniska nowotworowe poza klatką piersiową. Umożliwia optymalną kwalifikację chorych do radykalnego leczenia operacyjnego, a w połączeniu z TK pozwala dokładnie wyznaczyć obszar napromieniania. Jeśli u chorych z dużym prawdopodobieństwem zajęcia węzłów śródpiersiowych w TK wykonanie PET nie jest możliwe, zaleca się ich biopsję podczas mediastinoskopii albo pod kontrolą USG przez ścianę oskrzela bądź przełyku.
- Rezonans magnetyczny – przydatny w ocenie niektórych lokalizacji guza, np. w sąsiedztwie lub w obrębie kręgosłupa oraz guza szczytu płuca.

2. Badania morfologiczne:

- badanie cytologiczne płwociny – największą wartość ma w przypadku guzów zlokalizowanych w dużych oskrzelach;
- badanie płynu z jamy opłucnej – pobranie próbek do badania cytologicznego;
- bronchofiberoskopia – umożliwia ocenę zaawansowania miejscowego zmian wewnątrzoskrzelowych oraz pobranie materiału do badania mikroskopowego;
- cienkoigłowa bądź gruboigłowa biopsja przez ścianę klatki piersiowej – znajduje zastosowanie w odniesieniu do guzów umiejscowionych w obwodowych częściach płuc;
- biopsja endoskopowa pod kontrolą USG – biopsja przez ścianę przełyku bądź oskrzela.

3. Badania laboratoryjne:

Badania obejmują morfologię krwi z rozmazem, badanie ogólne moczu, a także podstawowe badania biochemiczne, które oceniają wydolność wątroby i nerek. U chorych na raka płuca charakterystyczne jest zwiększone stężenie markerów nowotworowych w surowicy [Szczeklik 2015].

Leczenie

Sposób leczenia ustala się w każdym przypadku indywidualnie w ramach wielodyscyplinarnego konsylium lekarskiego z udziałem specjalistów chirurgii klatki piersiowej, radioterapii onkologicznej, onkologii klinicznej i diagnostyki obrazowej.

Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca

Wybór metody zależy od zaawansowania nowotworu, ale duże znaczenie ma też wydolność poszczególnych narządów i stan ogólny.

1. Leczenie operacyjne metodą otwartą lub wideotorakoskopową: metoda z wyboru w stadium I, II i części przypadków IIIA (we wczesnych stadiach alternatywą jest operacja wideotorakoskopowa). Resekcja obejmuje najczęściej płat (lobektomia) lub rzadziej całe płuco (pneumonektomia) oraz regionalne węzły chłonne (alternatywą jest selektywne wycięcie wybranych węzłów ze wszystkich grup drenujących zajęty obszar płuca). U chorych z cechą N2 (przerzuty w śródpiersiowych węzłach chłonnych po stronie zmiany) stosuje się radykalną radioterapię w połączeniu z chemioterapią lub (u wybranych chorych) operację poprzedzoną chemioterapią.

Kwalifikacja do zabiegu operacyjnego: proste testy wysiłkowe (chodzenie po schodach, szybki marsz), gazometria krwi tętniczej w spoczynku i po wysiłku, spirometria, ocena układu sercowo-naczyniowego.

Leczenie skojarzone:

1) radioterapia przedoperacyjna, zwykle łącznie z chemioterapią – u chorych z guzem zlokalizowanym w szczycie płuca (guz Pancoasta)

2) radioterapia pooperacyjna – rozważ u chorych po niedoszczętej resekcji, aczkolwiek wartość takiego postępowania nie została zweryfikowana

3) chemioterapia przedoperacyjna – u chorych potencjalnie kwalifikujących się do resekcji, pod warunkiem uzyskania wstępnej regresji nowotworu (najczęściej chorzy w stopniu IIIA z cechą N2)

4) chemioterapia pooperacyjna – u wybranych chorych po doszczętej resekcji mięszu płucnego w stopniu II i IIIA, bez poważnych chorób współistniejących oraz w dobrym stanie ogólnym po zabiegu; rozpoczęcie w ciągu 6–8 tyg. po operacji.

2. Radioterapia: rutynowo u chorych niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego z powodu zaawansowania (stadium IIIB i większość chorych IIIA) lub przeciwwskazań:

1) radioterapia radykalna – u wybranych chorych z ograniczoną masą guza, bez przerzutów odległych, bez wysięku opłucnowego i z odpowiednią wydolnością oddechową. Całkowita dawka promieniowania 60–66 Gy, w dziennych frakcjach 1,8–2,5 Gy, w 5-dniowym cyklu tygodniowym. Skojarzenie radioterapii z równoczesną chemioterapią zwiększa odsetek długotrwałych przeżyć kosztem nasilenia wczesnej toksyczności leczenia) – alternatywnie sekwencyjna chemioterapia z radioterapią; u chorych z nowotworem w I stopniu zaawansowania, niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego – radioterapia stereotaktyczna

2) radioterapia paliatywna – postępowanie z wyboru u chorych z dolegliwościami towarzyszącymi guzowi pierwotnemu (ból, duszność, dysfagia, objawy zespołu żyły głównej górnej), z bolesnymi przerzutami w kościach oraz z nieoperacyjnymi objawowymi przerzutami w mózgu.

3. Metody wewnątrzskrzelowe: rak miejscowo zaawansowany; brachyterapia, fototerapia, elektrokoagulacja, krioterapia, laseroterapia i protezy wewnątrzskrzelowe (stenty).

4. Chemioterapia: jako wyłączna metoda stosowana w leczeniu paliatywnym u chorych z rozsiewem nowotworu (pod warunkiem dobrej sprawności, niewystępowania istotnego ubytku masy ciała i poważnych chorób towarzyszących). W pierwszorazowej chemioterapii stosuje się standardowo 2-lekowe schematy zawierające cisplatynę (lek z wyboru) lub karboplatinę w skojarzeniu z winorelbina, taksoidami (paklitaksel i docetaksel), gemcytabiną lub pemetrekselem.

5. Leczenie ukierunkowane molekularnie (celowane): inhibitory kinaz tyrozynowych receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) – erlotynib, gefitynib, afatynib, ozymertynib; stosuje się u chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (w leczeniu pierwszego rzutu i w kolejnych rzutach choroby rozsianej) z mutacją genu EGFR w komórkach nowotworu. U chorych z rearanżacją genu ALK – doustny inhibitor kinazy ALK (alektynib, brygatynib, cerytynib i in.). U chorych na niepłaskonabłonkowego raka płuca wykonuje się dodatkowe badania genetyczne w celu wykrycia mutacji genu EGFR i rearanżacji genu ALK (leki celowane w wyselekcjonowanych grupach chorych są skuteczniejsze od konwencjonalnej chemioterapii).

6. Immunoterapia: przeciwciała monoklonalne (atezolizumab, niwolumab, pembrolizumab i in.) blokujące receptor programowanej śmierci typu 1 (PD-1) lub jego ligand (PD-L1).

Źródło: Pierwotne nowotwory płuc <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.14.1> data dostępu [07.03.2018 r.]

Rokowanie

Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów. Ocenia się, że odsetek 5-letnich przeżyć ogółu chorych wynosi ok. 10%. Najważniejszymi czynnikami rokowniczymi są: wyjściowe zaawansowanie nowotworu, a w zaawansowanym stadium – stan sprawności i ubytek masy ciała. Odsetek 5-letnich przeżyć po doszczętnej resekcji mięszu płucnego w stopniach I, II i IIIA wynosi kolejno 60-80%, 40-50% i 15-25%. U chorych w stopniu IIIB odsetek ten wynosi ok. 10%. Wśród chorych z rozsiewem NDRP (stopień IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, a przeżycia ponad 2-letnie należą do rzadkości. Jak wskazują wytyczne praktyki klinicznej NCCN 2017 jedynie 18% wszystkich chorych na raka płuc przeżywa 5 lub więcej lat od diagnozy [Szczeklik 2016, KRN 2014, AWA OT.4351.38.2016, NCCN 2017].

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C34 (określonym u pacjentów jako rozpoznanie główne) w latach 2014 – 2017 r., według danych NFZ otrzymanych pismem z dnia 19.02.2018 r. znak: DGL.036.8.2018, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL), u których postawiono rozpoznanie wg ICD – 10: C34 (z rozszerzeniami) w latach 2014 – 2017 (z podziałem na lata)

Parametr		2014	2015	2016	2017*
Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym ICD 10 C34		2 165	3 160	3 662	2 689
Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym ICD 10 C34 leczonych w ramach chemioterapii		590	989	1 151	922
Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”	Docetaxelum	273	-	-	-
	Erlotin bum	223	236	231	204
	Gefitynibum	124	127	139	144
	Pemetrekselem**	967	1061	1077	904
	Crizotinibum	-	-	4	51
Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca” wg danych SMPT	Erlotynib	95	107	101	110
	I Linia	65	91	82	85
	II Linia	30	16	19	25
	Gefitynib	64	58	79	84
	I Linia	56	48	66	72
	II Linia	8	10	13	12
	Kryzotynib	-	-	1	24
	II Linia	-	-	1	22
	(Puste)	-	-	-	2
	Pemetrekselem**	649	748	718	802
	I Linia	527	621	592	676
	II Linia	122	127	126	126

* dane za rok 2017 obejmują tylko I-III kwartał; **Pemetrekselem do 31.12.2017 r. dostępny był w ramach programu lekowego

Eksperci kliniczni

Tabela 9. Liczba dorosłych pacjentów we wnioskowanym wskazaniu: Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca wg opinii ekspertów

Ekspert kliniczny	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Chorobowość – informacje dostępne w zasobach Krajowego rejestru Nowotworów	Zachorowalność – około 15 000 rocznie	Liczba chorych w zaawansowanym stadium z wskazaniami do leczenia drugiej linii atezolizumabem i możliwością zastosowania w/w leczenia – około 1500 rocznie (po uwzględnieniu charakterystyki klinicznej chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca kryteriów włączenia i wyłączenia w proponowanym programie lekowym oraz dodatkowo chorych z aktywującymi mutacjami w genie <i>EGFR</i> i rearanżacją genu <i>ALK</i> ; kryterium nieuwzględnione w proponowanym programie)	Oszacowanie własne
Dr n. med. Robert Kieszko Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc	16 000	16 000	10% - ok. 1 600 osób rocznie	Według danych KRN oraz szacunki własne
Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie	31 000 (dane dotyczą chorych na wszystkie postaci raka płuca wg Krajowego Rejestru Nowotworów. W Polsce brak jest danych, na podstawie których można precyzyjnie ocenić liczbę chorych na NDRP. Na podstawie danych literaturowych można przypuszczać, że NDRP stanowi 85% przypadków raka płuca, czyli 26 350 chorych)	22 000 (dane dotyczą chorych na wszystkie postaci rak płuca wg Krajowego Rejestru Nowotworów. W Polsce brak jest danych, na podstawie których można precyzyjnie ocenić liczbę chorych na NDRP. Na podstawie danych literaturowych można przypuszczać, że NDRP stanowi 85% przypadków raka płuca, czyli 18 700 chorych)	8,6% chorych na NDRP zdiagnozowanych w ciągu roku (około 1 600 chorych z grupy 18 700)	Krajowy Rejestr Nowotworów; Krajowy Rejestr Raka Płuca; Didkowska J. et al. Ann Trans Med. 2016; 4(8): 150; ESMO Clinical Practice Guidelines; własne dane szacunkowe.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network (GIN);
- National Health and Medical Research Council (NHMRC);
- Prescrire International;
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE);
- National Guideline Clearinghouse (NGC);
- New Zealand Guidelines Group (NZGG);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN);
- Trip DataBase;

- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ);
 - bazy informacji naukowej PubMed (zastosowano słowa kluczowe dotyczące interwencji: atezolizumab i typu publikacji: guideline, recommendation, consensus);
- oraz strony internetowe następujących polskich i zagranicznych towarzystw naukowych:
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK);
 - Polska Unia Onkologii (PUO);
 - European Society of Medical Oncology (ESMO);
 - American Cancer Society (ACA);
 - National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 31.01.2018 r. Dokonano aktualizacji najważniejszych wytycznych klinicznych odnalezionych przez Agencję przy poprzednich ocenach leków stosowanych w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>ASCO 2017 (USA)</p>	<p>Wytyczne dotyczą terapii systemowej NDRP w IV stopniu zaawansowania.</p> <p>II linia leczenia pacjentów z NDRP bez mutacji EGFR lub rearanżacji ALK lub ROS1 i z dobrym stanem sprawności 0 lub 1 (i odpowiednim 2):</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 (TPS $\geq 1\%$) i bez przeciwwskazań, którzy otrzymali I linię chemioterapii i nie otrzymali immunoterapii, zaleca się stosowanie w monoterapii: niwolumab, pembrolizumab lub atezolizumab [jakość dowodów: wysoka, siła rekomendacji: silna]; • U pacjentów z niską ekspresją lub bez ekspresji PD-L1 (TPS $< 1\%$) i bez przeciwwskazań, którzy otrzymali wcześniej I linię chemioterapii, zaleca się stosowanie: niwolumabu, atezolizumabu lub różne kombinacje chemioterapii cytotoksycznej [jakość dowodów: wysoka, siła rekomendacji: silna]; • inne inhibitory punktów kontrolnych, ich kombinacje lub skojarzenia immunoterapii z chemioterapią nie są zalecane; • u pacjentów, którzy w I linii leczenia otrzymali immunologiczny inhibitor zaleca się różne kombinacje chemioterapii cytotoksycznej (opartej na platynie [jakość dowodów: wysoka, siła rekomendacji: silna] lub nieopartej na platynie [nieformalny konsensus, jakość dowodów: niska, siła rekomendacji: silna]); • u pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania immunologicznych inhibitorów, po chemioterapii I linii leczenia, zaleca się do stosowanie docetakselu [jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: umiarkowana]; • pacjenci z rakiem niepłaskonabłonkowym, którzy nie otrzymali wcześniej pemetreksedu, powinni zastosować pemetreksed [jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: umiarkowana].
<p>NCCN 2017 (USA)</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca.</p> <p>Pacjenci z gruczolakorakiem, rakiem wielkokomórkowym i bez ustalonego podtypu oraz z rakiem płaskonabłonkowym, w stanie sprawności 0-2, po progresji I linii leczenia mogą otrzymywać:</p> <ul style="list-style-type: none"> • systemowe inhibitory immunologicznego wychwyty (preferowane): <ul style="list-style-type: none"> o niwolumab [kategoria 1][^]; o pembrolizumab [kategoria 1]^{*,**}; o atezolizumab [kategoria 1][^]; • inne terapie systemowe[*]: <ul style="list-style-type: none"> o docetaksel; o gemcytabinę o ramucyrumab+docetaksel o pemetreksed (wyłącznie u pacjentów z gruczolakorakiem, rakiem wielkokomórkowym) <p>Dalszymi opcjami leczenia, w przypadku kolejnej progresji, jest najlepsza opieka paliatywna lub udział w badaniu klinicznym.</p> <p>Dodatkowo:</p> <p>Podczas immunoterapii obserwowano przypadki pseudoprogresji, z tego względu tradycyjne kryteria RECIST mogą nie być odpowiednie do oceny terapii.</p> <p>Oznaczenie poziomu ekspresji PD-L1 nie jest wymagane przy podejmowaniu decyzji o rozpoczęciu terapii atezolizumabem, aczkolwiek może ono dostarczyć użytecznych informacji.</p> <hr/> <p>[*]jeżeli nie był wcześniej stosowany</p> <p>^{**}pembrolizumab jest zarejestrowany przez FDA w leczeniu NDRP z ekspresją PD-L1 powyżej 1%</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>^jeżeli pembrolizumab nie był wcześniej stosowany *jeżeli nie były wcześniej stosowane Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, chyba że wskazano inaczej. Kategoria dowodów: 1: W oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 2A: W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 2B W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 3 W oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.</p>
<p>ESMO 2016* (Europa) Aktualizacja czerwiec 2017</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia niedrobnokomórkowego raka płuc z przerzutami. Leczenie zaawansowanej choroby z przerzutami:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Strategia leczenia powinna uwzględniać histologię, patologię molekularną, wiek, stopień sprawności wg ECOG (PS), choroby współistniejące i preferencje pacjenta; • Decyzje dotyczące leczenia powinny być omawiane w ramach wielodyscyplinarnego zespołu lekarskiego; • Terapie systemową należy zaoferować wszystkim pacjentom z IV stopniem zaawansowania klinicznego w 0-2 stopniu sprawności [I, A]; • Na każdym etapie leczenia NDRP należy zdecydowanie zachęcać pacjentów do zaprzestania palenia papierosów, ponieważ poprawia to efekt terapii [II, A]. <p>Leczenie II linii przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca po niepowodzeniu leczenia I linii, w przypadku braku mutacji w genach EGFR oraz ALK, PS 0-2, IV stopień zaawansowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Płaskonabłonkowy rak płuca: <ul style="list-style-type: none"> o Niwolumab [I, A; MCBS 5**] o Pembrolizumab, gdy PD-L1 >1% [I, A; MCBS 3**, gdy PD-L1 >1%; MCBS 5**, gdy PD-L1 >50%] o Docetaksel [I, B] o Ramucyrumab + docetaksel [I, B; MCBS 2**] o Erlotynib [II, C] o Afatynib [I, C; MCBS 1**] • Niepłaskonabłonkowy (gruczolowy i wie kokomórkowy) rak płuca: <ul style="list-style-type: none"> o Pemetreksed [I, B] o Docetaksel [I, B] o Niwolumab [I, B; MCBS 5**] o Pembrolizumab, gdy PD-L1 >1% [I, A; MCBS 3**, gdy PD-L1 >1%; MCBS 5**, gdy PD-L1 >50%] o Ramucyrumab + docetaksel [I, B; MCBS 2**] o Nintedanib + docetaksel [II, A] o Erlotynib [II, C] • Pacjentom z NDRP w stopniu sprawności 0-2 w skali ECOG, z kliniczną lub radiologiczną progresją po chemioterapii I linii, należy zaproponować chemioterapię II linii [I, A]; • Leczenie może zostać przedłużone, jeśli choroba jest kontrolowana, a toksyczność akceptowalna [II, B]; • Porównywalnymi opcjami terapeutycznymi w leczeniu II linii są pemetreksed (tylko w raku niepłaskonabłonkowym) i docetaksel [I, B]; • Niwolumab stosowany w dawce 3 mg/kg mc. co 2 tyg. jest zalecany u wcześniej leczonych pacjentów z zaawansowanym płaskonabłonkowym rakiem płuca [I, A]; jest także opcją terapeutyczną u wcześniej leczonych pacjentów z zaawansowanym niepłaskonabłonkowym rakiem płuca [I, B]; • Pacjenci z PD-L1 dodatnim rakiem odnieśli korzyść z zastosowania niwolumabu w porównaniu z docetakselem [I, B]. U pacjentów z PD-L1 negatywnym rakiem niwolumab i docetaksel wykazały podobne wyniki dot. skuteczności, profil toksyczności dla niwolumabu był korzystniejszy [II, A]; • Nintedanib w skojarzeniu z docetakselem jest opcją terapeutyczną u pacjentów z gruczolakorakiem, szczególnie u pacjentów z progresją, która wystąpiła w ciągu 9 miesięcy od rozpoczęcia chemioterapii w I linii [II, B]; • Terapia skojarzona ramucyrumabu z docetakselem jest opcją leczenia u pacjentów z NDRP, z progresją po I linii leczenia, w stanie sprawności 0-2 [I, B]; • Pembrolizumab w dawce 2 mg/kg mc. co 3 tyg. jest zalecany u wcześniej leczonych pacjentów płaczną, zaawansowanym płaskonabłonkowym lub płaskonabłonkowym rakiem z ekspresją PD-L1 [I, A]; • U pacjentów niezdolnych do podjęcia chemioterapii z nieznanym statusem EGFR, WT EGFR, erlotyn b stanowi potencjalną opcję terapeutyczną [II, C]; • U pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem płuca niezdolnych do chemioterapii, z nieznanym statusem EGFR, WT EGFR, afatynib jest potencjalną terapeutyczną [II, C]. <p>**ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS), narzędzie mogące pomóc onkologom dokonywać najbardziej efektywnego doboru leczenia przeciwnowotworowego w stosunku do potrzeb chorych. Wynik A i B</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	(dla terapii, które skutkują wyleczeniem) oraz 5 i 4 (dla terapii, które nie skutkują wyleczeniem) stanowią stopień oceny świadczący o znaczącej poprawie.
PTOK 2014 (Polska)	<p>Leczenie chorych na uogólnionego NDRP ma charakter wyłącznie paliatywny. W zależności od sytuacji klinicznej można rozważyć zastosowanie CTH, leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR (gefitynib lub erlotyn b), paliatywnej RTH lub jedynie leczenia objawowego. Wybór metody leczenia powinien być uzależniony od indywidualnej sytuacji klinicznej. Istotne jest ustalenie histologicznego typu nowotworu oraz obecności mutacji w genie EGFR i ewentualnie fuzyjnego genu EML4-ALK, co uzasadnia wykonanie ponownej biopsji w przypadkach, gdy informacje te nie są dostępne. Przy wyborze postępowania należy też uwzględnić preferencje chorego. U wybranych chorych z pojedynczym przerzutem w nadnerczu lub w mózgu można rozważyć — na podstawie decyzji wielodyscyplinarnego zespołu — zastosowanie leczenia chirurgicznego obejmującego wycięcie pierwotnego i przerzutowego ogniska.</p> <p>Postępowanie paliatywne należy rozważyć w przypadku udokumentowania pierwotnego lub wtórnego uogólnienia, niezależnie od występowania objawów klinicznych.</p> <p>U wybranych chorych z progresją po wcześniejszej paliatywnej CTH, która spowodowała obiektywną odpowiedź trwającą przynajmniej 3 miesiące, można rozważyć podjęcie leczenia drugiej linii (docetaksel, pemetrekse, erlotynib lub kryzotynib). W badaniach z losowym doбором chorych nie wykazano wyższości wielolekowej CTH nad monoterapią w ramach drugiej linii leczenia. Stosowanie paklitakselu i innych — poza docetakselem i pemetrekselem — leków cytotoksycznych w ramach drugiej linii leczenia nie ma naukowego uzasadnienia. Leczenie drugiej linii może być stosowane wyłącznie u chorych w dobrym stanie sprawności i bez utrwalonych powikłań wcześniejszej CTH. Pemetrekselem w ramach drugiej linii leczenia można zastosować u chorych na nowotwór o histologii innej niż rak płaskonabłonkowy. Inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR mogą być podawane jedynie chorym z mutacją w genie EGFR, a kryzotynib (dobowa dawka 500 mg) — z rearanżacją genu ALK. Zaburzenia molekularne należy określić na podstawie wiarygodnych testów. Czas trwania leczenia drugiej linii zależy od tolerancji i uzyskanych efektów.</p> <p>Siła zaleceń nie została określona.</p>

ASCO – American Society of Clinical Oncology, ESMO – European Society for Medical Oncology, NCCN – National Comprehensive Cancer Network, PTOK - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej.

*Poziomy dowód: I – dowody oparte o 1 duże badanie RCT o wysokiej jakości metodologii (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanaliza badań RCT bez heterogeniczności; II – małe badanie RCT lub duża randomizowana próba z podejrzeniem stronności (niska jakość metodologiczna) lub metaanaliza badań wykazujących heterogeniczność; III – prospektywne badania kohortowe; IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów. Stopnie rekomendacji: A – mocne dowody na skuteczność przy znacznych korzyściach klinicznych, zdecydowanie zalecane; B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane; C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem wad (zdarzenia niepożądane, koszty, ...), opcjonalne; D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, ogólnie niezalecane; E – silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, nigdy niezalecane

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 wytyczne kliniczne dotyczące postępowania terapeutycznego u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po przebytej chemioterapii. Dwie najnowsze wytyczne (ASCO 2017 oraz NCCN 2017) wymieniają atezolizumab, jako jedną z opcji leczenia, we wnioskowanej populacji. W rekomendacjach wydanych wcześniej (ESMO 2016 oraz PTOK 2014) nie odniesiono się do terapii atezolizumabem. Należy zaznaczyć, iż Tecentriq (atezolizumab) został zarejestrowany przez EMA 21.09.2017 r.

Wytyczne ASCO 2017 zalecają stosowanie atezolizumabu jako jedną z opcji leczenia, w II linii leczenia pacjentów z NDRP bez mutacji EGFR lub rearanżacji ALK lub ROS1 i z dobrym stanem sprawności 0 lub 1 (i odpowiednim 2), niezależnie od ekspresji PD-L1.

W rekomendacjach NCCN 2017 wskazano, iż atezolizumab jest jedną z opcji leczenia pacjentów z gruczolakorakiem, rakiem wielkomórkowym i bez ustalonego podtypu oraz z rakiem płaskonabłonkowym, w stanie sprawności 0-2, po progresji I linii leczenia, jeżeli pembrolizumab nie był wcześniej stosowany w I linii leczenia.

Wszystkie wytyczne zalecają terapię docetakselem oraz pemetrekselem (u pacjentów z niepłaskonabłonkowym rakiem płuca), jako jedną z opcji leczenia, we wnioskowanej populacji.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 4 ekspertów klinicznych i jednego przedstawiciela stowarzyszenia pacjentów. Otrzymano 3 odpowiedzi od ekspertów klinicznych oraz opinię stowarzyszenia pacjentów. Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 11. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej					
Docetaksel	Informacje dostępne w zasobach Narodowego Funduszu Zdrowia	40%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-
Pemetreksed (wyłącznie w przypadku niestosowania leku w ramach pierwszej linii leczenia)	Informacje dostępne w zasobach Narodowego Funduszu Zdrowia	0	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	-
Najlepsze postępowanie objawowe		60%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-
Dr n. med. Robert Kieszko Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc					
Docetaxel	50	10	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Fosella F.V., J. Clin. Oncol. 2000, 18: 2354-2362 Hanna N., J. Clin. Oncol. 2004; 22: 1589-1597
Najlepsza opieka paliatywna	50	50	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Niwolumab lub pembrolizumab	0	40	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hossein Borghaei, N Engl J Med. 2015 373: 1627-1639 Martin Reck, N Engl J Med 2016; 375: 1823-1883
Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie					
Chemioterapia II linii z udziałem docetakselu	11% wszystkich chorych na NDRP (z 18 700 chorych)	4,5% wszystkich chorych na NDRP (z 18 700 chorych)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	U chorych na NDRP w stadium IIIB lub IV, u których w pierwszej linii zastosowano chemioterapię z udziałem związków platyny i pemetreksedu w II linii stosowano docetaksel. Obecnie wg ESMO Clinical Practice Guidelines zaleca się w II linii stosowanie immunoterapii za pomocą przeciwciał anty-PD-1 lub anty-PD-L1
Chemioterapia II linii z udziałem pemetreksedu	4% wszystkich chorych na NDRP (z 18 700 chorych)	1,9% wszystkich chorych na NDRP (z 18 700 chorych)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	U chorych na NDRP w stadium IIIB lub IV, u których w pierwszej linii zastosowano chemioterapię z udziałem związków platyny i innego cytostatyku niż pemetreksed w II linii stosowano pemetreksed. Obecnie wg ESMO Clinical Practice Guidelines zaleca się w II linii stosowanie immunoterapii za pomocą przeciwciał anty-PD-1 lub anty-PD-L1
Terapia II linii z udziałem inhibitorów kinaz tyrozynowych EGFR i ALK	0,5% wszystkich chorych na NDRP (z 18 700 chorych)	0,5%	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	U chorych na NDRP w stadium IIIB lub IV predysponowanych genetycznie, u których z jakis przyczyn nie zastosowano IKT* EGFR lub ALK w I linii możliwe jest ich zastosowanie w II linii leczenia (w Polsce IKT ALK

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
					stosuje się tylko w II linii leczenia)
Brak aktywnego leczenia (ang. <i>best supportive care</i>)	84,5% wszystkich chorych na NDRP (z 18 700 chorych)	84,5%	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Stosowane najczęściej z powodu pogorszenia stanu ogólnego i braku możliwości stosowania II linii leczenia

*inhibitor kinazy tyrozynowej

Tabela 12. Opinie ekspertów klinicznych dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Pytanie z formularza	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr n. med. Robert Kieszko Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc	Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	Stosowanie najczęściej wykorzystywanej metody aktywnego postępowania (docetaksel) jest związane z niezadawalającą tolerancją i ograniczoną skutecznością (niewielu chorych otrzymuje powyżej 3 cykli leczenia – progresja zwykle występuje po 2 miesiącach).	Brak refundacji inhibitorów punktów kontroli immunologicznej PD-1 – nivolumab i pembrolizumab, PDL-1 – atezolizumab.	Chemioterapia II linii z udziałem docetakselu lub pemetreksedu u chorych na miejscowo zaawansowanego lub zawnosowanego NDRP wykazuje niską skuteczność i wysoką toksyczność. Trwałe odpowiedzi na leczenie zdarzają się bardzo rzadko (poniżej 15% chorych, mediana czasu wolnego od progresji wynosi około 4,5 miesiąca), a czas życia chorych otrzymujących chemioterapię II linii jest zazwyczaj krótszy niż 10 miesięcy. Oba cytostatyki są obecnie dostępne poza programami lekowymi, a ich cena nie jest wysoka, jednak koszty leczenia powikłań chemioterapii (zwłaszcza supresji szpiku kostnego) znacznie przewyższają koszty samego leczenia. Chemioterapia może powodować znaczące pogorszenie jakości życia chorych w przypadku wystąpienia poważnych powikłań.
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	Zasadnicze znaczenie może mieć zwiększenie liczby chorych leczonych z założeniem radykalnym (leczenie chirurgiczne lub radykalna radiochemio terapia), co ma ścisły związek z wykrywaniem niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym (Polska – 60% chorych).	Włączenie do programów lekowych, tym samym objęcie refundacją wszystkich trzech inhibitorów punktów kontroli immunologicznej w leczeniu zaawansowanego, progresującego po pierwszej linii leczenia NDRP	Immunoterapia z udziałem przeciwciał anti-PD-1 lub anti-PD-L1 (w tym atezolizumabu) znacząco wydłuża w porównaniu do chemioterapii docetakselom czas życia chorych na NDRP, którzy odpowiadają na tą metodę leczenia lub uzyskują stabilizację w wyniku terapii (kontrola choroby u około 50% pacjentów, odpowiedź na leczenie u 15% pacjentów leczonych atezolizumabem). Trwałe remisje u chorych leczonych immunoterapią mogą utrzymywać się nawet kilka lat (około 16% chorych na NDRP leczonych immunoterapią żyje bez objawów choroby przez 5 lat, a 25% przez ponad 30 miesięcy, co było nie możliwe do osiągnięcia w przypadku zastosowania chemioterapii, gdzie rzadkością są przeżycia jednoroczne). Jednocześnie obserwuje odmienną toksyczność immunoterapii, która występuje rzadziej niż w przypadku stosowania chemioterapii i łatwiej podlega kontroli. W związku z tym jakość życia chorych ulega znaczącej poprawie i mogą oni niemal normalnie funkcjonować.
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	Największym problemem podczas stosowania immunoterapii u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca jest brak w pełni wiarygodnego czynnika predykcyjnego (ekspresja PDL1 nie jest optymalnym czynnikiem predykcyjnym).	Brak konieczności oceny czynników predykcyjnych zwiększy grupę leczonych pacjentów, ale skróci przeciętną długość leczenia. Leczenie spowoduje pojawienie się nowych niespotykanych podczas chemioterapii objawów ubocznych, jak każda terapia inhibitorami PD-1/PDL-1.	Immunoterapia przeciwciałami anti-PD-1 lub anti-PD-L1 (między innymi za pomocą atezolizumabu) stosowana jest do momentu progresji (często przez wiele miesięcy). Wiąże się to z koniecznością jednodniowej hospitalizacji chorych w celu podania wlewu dożylnego atezolizumabu co 3 tygodnie. Nie ma możliwości redukcji dawki atezolizumabu (podobnie jak innych leków z tej grupy) w przypadku wystąpienia poważnej toksyczności terapii. Może to powodować konieczność całkowitego przerwania terapii w przypadku wystąpienia jej skutków ubocznych (z drugiej strony nawet po przerwaniu immunoterapii obserwowano utrzymujący się efekt jej stosowania). W pierwszych tygodniach stosowania immunoterapii u niektórych chorych może dochodzić do pseudoprogresji spowodowanej naciekaniem guza przez komórki immunologiczne. Może to powodować konieczność przerwania leczenia mimo jego skuteczności. Brak jest czynnika predykcyjnego, który w miarodajny sposób

Pytanie z formularza	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr n. med. Robert Kieszko Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc	Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
			pozwolilby na kwalifikację chorych do terapii atezolizumabem. W badaniu III fazy OAK oznaczano ekspresję cząsteczki PD-L1 na komórkach nowotworowych i komórkach immunologicznych naciekających guz jako czynnik predykcyjny dla terapii atezolizumabem. Wykazano jednak, że korzyść z terapii atezolizumabem mogą uzyskać zarówno chorzy z ekspresją jak i bez ekspresji cząsteczki PD-L1.
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	Zapisy proponowanego programu nie zawierają kryterium stanu genów EGFR i ALK – w przypadku chorych z zaburzeniami w/w genów leczenie powinno polegać na stosowaniu inh bitorów tyrozynowych kinaz EGFR lub ALK (wartość immunoterapii jest w w/w sytuacji znacznie mniejsza).	Wg badania rejestracyjnego OAK wszystkie grupy pacjentów z NDRP odnoszą korzyści z leczenia atezolizumabem w stosunku do leczenia docetaxelem, w powyższym wskazaniu. Stąd nie widzę istotnych możliwości niewłaściwego stosowania leczenia.	Projekt programu lekowego został prawidłowo skonstruowany i przestrzeganie jego zapisów powinno wyeliminować ryzyko nadużyć lub niewłaściwego zastosowania atezolizumabu w przypadku objęcia go refundacją.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	Nie.	Pomimo że wg badania rejestracyjnego OAK wszystkie grupy pacjentów z zaawansowanym NDRP odnoszą korzyści z leczenia atezolizumabem w stosunku do leczenia docetaxelem, to najdłuższe OS osiągnęła grupa pacjentów leczona atezolizumabem z ekspresją PD-L1 TC>50% lub IC>10% (16% badanych pacjentów).	Odpowiedź na leczenie oraz wydłużenie czasu wolnego od progresji występują częściej u chorych z ekspresją PD-L1 na komórkach nowotworowych lub immunologicznych naciekających guz. Jednak wydłużenie czasu życia pacjentów leczonych atezolizumabem w porównaniu do chorych leczonych docetaxelem obserwowana jest niezależnie od obecności lub braku ekspresji PD-L1 na powierzchni komórek nowotworowych i immunologicznych naciekających guz.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	Patrz punkt nr 7 (chorzy z mutacjami w genie EGFR lub rearanżacją genu ALK).	U pacjentów z mutacjami EGFR skuteczność atezolizumabu jest mniejsza w porównaniu do docetaxelu.	Korzyść z terapii atezolizumabem pod postacią kontroli choroby (czasem wielomiesięcznej) jest obserwowana u około 50% chorych. U pozostałych 50% chorych występuje progresja choroby. Brak jest wiarygodnych czynników predykcyjnych pozwalających przewidzieć ryzyko wystąpienia wczesnej progresji. Z wyników badań klinicznych wynika, że szybka progresja choroby występuje częściej u chorych bez ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych i immunologicznych naciekających guz. Wyniki retrospektywnych badań wskazują, że chorzy z niskim obciążeniem guza mutacjami somatycznymi (ang. tumor mutation burden - TMB) częściej wykazują wczesną progresję niż chorzy w wysokim TMB. Chorzy z niskim TMB są to najczęściej pacjenci niepalący, chorzy na gruczolakoraka płuca, z mutacjami w genie EGFR lub rearanżacją genu ALK. Chorych na raka płaskonabłonkowego charakteryzuje zazwyczaj wysokie TMB. Należy jednak pamiętać, że analiza TMB została przeprowadzona po zakończeniu badań klinicznych i wymaga zastosowania kosztownej i skomplikowanej aparatury do sekwencjonowania następnej generacji. Wartość TMB jako czynnika predykcyjnego dla terapii atezolizumabem wymaga potwierdzenia w prospektywnych badaniach klinicznych.
Proszę wymienić kluczowe przyczyny, dla których, we wskazaniu podanym na początku formularza, wnioskowana technologia:	Uzasadnienie – wyniki badań z losowym doбором chorych (OAK – Rittmeyer i wsp. Lancet 2017; 389: 255-265 oraz POPLAR – Fehrenbacher i wsp. Lancet 2016; 387: 1837-1846), które wykazały w porównaniu	Zastosowanie atezolizumabu w porównaniu do docetaxelu w badanej grupie pacjentów istotnie wydłuża OS. Istotne korzyści (wydłużenie OS) stwierdza się również niezależnie od typu histopatologicznego	Atezolizumab wykazuje wysoką skuteczność i niewielkie działania niepożądanych oraz jest dość powszechnie stosowany w drugiej linii leczenia zamiast chemioterapii u chorych na NDRP w większości krajów Unii Europejskiej. Polscy chorzy na miejscowo zaawansowanego i zaawansowanego NDRP nie mają dostępu do żadnej metody immunoterapii drugiej linii pomimo udowodnienia w badaniach klinicznych wysokiej skuteczności i bezpieczeństwa tej metody leczenia. Pacjenci ci zamiast immunoterapii otrzymują zazwyczaj toksyczną i często

Pytanie z formularza	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr n. med. Robert Kieszko Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc	Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
a) powinna być finansowana ze środków publicznych	do docetakselu wydłużenie czasu przeżycia całkowitego o – odpowiednio – około 4 miesiące (13,8 miesiąca wobec 9,6 miesiąca) i około 3 miesiące (12,6 miesiąca wobec 9,7 miesiąca) przy mniejszej częstości niepożądanych działań w stopniach 3-4 (odpowiednio – 15% wobec 43% i 11% wobec 39%).	nowotworu. Korzyści odnoszą też pacjenci bez ekspresji PDL-1 na nowotworze.	nie przynoszącą żadnej korzyści chemioterapię. Polscy pacjenci mogą być leczeni immunoterapią jedynie w ramach nielicznych i toczących się często w odległych ośrodkach badań klinicznych lub są zmuszeni do finansowania immunoterapii z własnych środków (tylko nielicznych stać na taki wydatek; występują także problemy proceduralne związane z hospitalizacją). Należy pamiętać, że immunoterapia przeciwciałami anti-PD-1 lub anti-PD-L1 (w tym atezolizumabem) jest leczeniem ratującym życie, które powoduje że u znaczącego odsetka pacjentów, NDRP staje się chorobą przewlekłą (ponad 5-letnie przeżycia). Nie można osiągnąć takiego efektu stosując samą chemioterapię II linii.
b)nie powinna być finansowana ze środków publicznych	Nie dotyczy.	-	-

Tabela 13. Stanowisko organizacji reprezentujących pacjentów w sprawie refundacji leku Tecentriq (atezolizumab)

Stanowisko Pani Anny Żyłowskiej, Prezes Stowarzyszenia Walki z Rakiem Płuca - Oddział Szczecin
<p>„(..) Rak płuca to jedno z najpoważniejszych zagrożeń dla zdrowia i życia Polaków. W naszym kraju co 20 minut umiera chory na raka płuca - to nieubłagana statystyka czasu i liczb, na którą wciąż nie ma rozwiązania współmiernego do skali problemu. Immunoterapia stanowi przełomową jakość w leczeniu onkologicznym (szczególnie w terapii raka płuca), dając nieosiągalne wcześniej wyniki skuteczności klinicznej przy znacznie korzystniejszym profilu bezpieczeństwa.</p> <p>Dzięki lekom immunokompetentnym, takim jak między innymi atezolizumab możemy mówić o raku płuca jako chorobie przewlekłej. Wskaźniki przeżyć chorych nie będą liczone w miesiącach, ale w latach. Mówimy o chorych, którzy mają zaawansowaną postać tego nowotworu. Dzięki temu liczymy na odmienną odpowiedź terapeutyczną i skuteczną walkę z procesem nowotworowym.</p> <p>Atezolizumab to pierwszy i jedyny rodzaj immunoterapii z wykorzystaniem cząsteczki anti-PDL1 znacząco wydłużający czas przeżycia pacjentów z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w porównaniu z chemioterapią, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1 oraz histologicznej klasyfikacji choroby. Istotną korzyść ze stosowania produktu stwierdzono nawet u pacjentów, u których występował niski lub niewykrywalny poziom ekspresji PD-L1. Wyniki badań klinicznych dostępnych w domenie publicznej wskazują duże korzyści terapeutyczne dla uśrednionej grupy pacjentów (zmniejszenie ryzyka zgonu o ok. 20 % oraz wydłużenie średniej mediany życia o ok. 4 miesiące).</p> <p>Leczenie atezolizumabem pozwala osiągnąć wyższą od dotychczasowych skuteczność leczenia i co równie ważne zachować dobrą jakość życia pacjenta. To terapia o dobrej tolerancji i wysokim profilu bezpieczeństwa.</p> <p>Jako reprezentant pacjentów chorych na raka płuca jestem przekonana, że zapewnienie dostępu polskim pacjentom do leczenia w formie immunoterapii a w tym do atezolizumabu w leczeniu zaawansowanej postaci niedrobnokomórkowego raka płuca da szansę polskim pacjentom na skuteczną walkę z tą chorobą.</p> <p>W dobie globalnej dostępności do informacji świadomość pacjentów i ich rodzin odnośnie możliwych opcji leczenia raka płuca w innych krajach europejskich vs. Polska jest bardzo wysoka. Jako Stowarzyszeniu, które od 10 lat wspiera chorych na raka płuca w walce „o każdy oddech”, zależy nam na tym, by polscy pacjenci mieli równie wysokie szanse na walkę z tą zbierającą największe śmiertelne żniwo chorobą jak pacjenci w niemal całej Europie. Dzięki dostępności do immunoterapii osoby te mają szansę na dłuższe życie w niewiele obniżonym komforcie. Terapia atezolizumabem to oczekiwana odpowiedź na medyczny, społeczny i ludzki problem jakim jest dziś rak płuca w Polsce.”</p>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21.12.2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.129), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc (ICD-10 C34)” (Załącznik B.6.) w II linii leczenia: erlotynib, gefitynib w I i II linii leczenia; ozymertynib w II linii leczenia (w podgrupie z potwierdzoną mutacją aktywującą gen EGFR); kryzotynib w II i III linii leczenia (w podgrupie z potwierdzoną rearanżacją w genie ALK);
- w ramach programu lekowego „Leczenie Niedrobnokomórkowego Raka Płuca z zastosowaniem Afatynibu (ICD-10 C 34)” (Załącznik B.63.) w I linii leczenia afatynib (w podgrupie z potwierdzoną mutacją aktywującą gen EGFR oraz bez ustalonego podtypu);

- w ramach chemioterapii w rozpoznaniu C34 (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca) dostępne są: karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, irynotekan, lanreotyd, metotreksat, mitomycyna, oktreetyd, paklitaksel, topotekan, winblastyna, winkrystyna, winorelbina oraz pemetreksed.

Zgodnie z rozporządzeniem pemetreksed może być stosowany w leczeniu nowotworu złośliwego oskrzela i płuca w przypadku leczenia pacjentów dorosłych z rozpoznaniem:

- 1) gruczolakoraka płuca lub
 - 2) wielkokomórkowego raka płuca, lub
 - 3) niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą wymienionych typów histologicznych - w stopniu zaawansowania IIIB (chorzy poza możliwościami stosowania radiochemioterapii lub radioterapii radykalnej) lub IV, w pierwszej linii leczenia (w skojarzeniu z pochodnymi platyny) lub w drugiej linii leczenia (w monoterapii).
- Szczegółowe dane przedstawiono w załączniku - rozdział 15 niniejszej AWA.

26 lutego 2018 r. ukazało się Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2018 (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.13). Dokument ten nie wprowadza zasadniczych zmian w stosunku do Obwieszczenia z dnia 21.12.2017 r.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę

Tabela 14. Zestawienie komparatorów wybranych przez Wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie Wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Docetaksel w zalecanej dawce (75 mg/m ² pc.) podawany co trzy tygodnie	<p>„Przeprowadzona analiza potencjalnych komparatorów wykazała, że terapią, która w największym stopniu reprezentuje aktualną praktykę II i kolejnych linii leczenia paliatywnego chorych na zaawansowanego NDRP reprezentuje chemioterapia docetaksem w monoterapii. Jest to interwencja opcjonalna spełniająca wszystkie przyjęte kryteria wyboru, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zalecana jako skuteczna przez polskie wytyczne praktyki klinicznej (PUO 2014)*; • refundowana ze środków publicznych w całej populacji docelowej (jako lek stosowany w chemioterapii, we wskazaniu określonym kodem rozpoznania C34); <p>[redacted]</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia zaakceptowana przez AOTMiT jako komparator dla innych inhibitorów punktów kontrolnych w leczeniu 2 lub kolejnych linii zaawansowanego NDRP (AWA Opdivo 2016, AWA Opdivo 2017, AWA Keytruda 2017), przy czym w ocenach niwolumabu był to jedyny komparator, co w analizach weryfikacyjnych uznano za zasadne. <p>Spośród innych rozpatrywanych terapii, kryteriów niewłaściwego komparatora nie spełniła m.in. terapia pemetreksedem (zalecana jako skuteczna i refundowana, ale w II i kolejnych liniach leczenia paliatywnego [redacted] i winorelbina [redacted], ale niezalecana przez wytyczne praktyki klinicznej ze względu na brak dowodów skuteczności – lek ten nie był również wskazywany jako właściwy komparator przez AOTMiT w ocenach inhibitorów PD-1, ocenianych w bardzo zbliżonych wskazaniach).</p> <p>Poza interwencjami uwzględnionymi w tabeli, za niewłaściwe komparatory uznano także następujące terapie, niewymienione jako zalecane w polskich wytycznych praktyki klinicznej, nieobjęte w Polsce refundacją, których stosowania w populacji docelowej w Polsce nie wykazało badanie QuintilesMS 2017**, ale wymieniane w zagranicznych/międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej: ramucyrumab z docetaksem, nintedanib z docetaksem, ozymertynib, certynib i alektynib. Wszystkie wymienione schematy leczenia zostały uznane przez AOTMiT za niewłaściwe komparatory wobec niwolumabu, ocenianego we wskazaniu zbliżonym do wnioskowanego dla atezolizumabu, z przyczyn, które są właściwe także w odniesieniu do wnioskowanej terapii (AWA Opdivo 2017).”</p>	<p>Wybór komparatora uznano za zasadny. Wybrany komparator stanowi aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych oraz jest technologią medyczną, która jest obecnie w Polsce refundowana.</p> <p>Komparator przyjęty dla AKL i AE jest spójny. W AWB Wnioskodawca uwzględnił, iż wprowadzenie programu lekowego dla atezolizumabu oznaczać będzie zastępowanie także innych preparatów stosowanych w ramach chemioterapii tj.: winorelbiny, cisplatynę oraz gemcytabinę.</p> <p>Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych (dane przedstawione w tabl. nr 9 w rozdziale 3.4.2. "Opinie ekspertów klinicznych") do refundowanych technologii medycznych stosowanych obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu należą: docetaksel, pemetreksed oraz najlepsze leczenie wspomagające - BSC (ang. best supportive care).</p> <p>Ponadto, w ramach uzupełnień do wymagań minimalnych, Wnioskodawca przedstawił wyniki analizy ekonomicznej dla porównania atezolizumab vs. pemetreksed.</p>

*PUO 2014 – wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, w niniejszej AWA oznaczone jako PTOK 2014; **pierwotne badanie, przeprowadzone w 2017 roku na podstawie danych zebranych w polskich ośrodkach onkologicznych – dane nieopublikowane.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną Wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 15. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Pacjenci z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), stopień zaawansowania IIIb – pacjenci niekwalifikujący się do leczenia radykalnego, lub IV, po przebyciu co najmniej jednej linii paliatywnej chemioterapii lub leczeni radykalnie z udziałem chemioterapii wstępnej (neoadiuwantowej) i/lub uzupełniającej (adiuwantowej) i/lub radiochemioterapii, u których doszło do progresji choroby w czasie krótszym niż 6 miesięcy od dnia zakończenia leczenia radykalnego.	-	Populacja zgodna z uzgodnionym programem lekowym (UPL).
Interwencja	Atezolizumab, stosowany w monoterapii, jako druga lub kolejna linia leczenia paliatywnego, w dawce zalecanej (1200 mg, dożylnie [i.v.], co 3 tygodnie).	-	Zgodnie z UPL oraz ChPL Tecentriq.
Komparatory	Docetaksel, w dawce zalecanej (75 mg/m ² pc.).	-	Wybór zasadny. Komentarz dot. doboru komparatorów znajduje się w rozdziale 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”. W raporcie ERG Tecentriq odnaleziono informację, iż u pacjentów przypisanych do leczenia docetakselem (badanie POPLAR i OAK) zastosowano premedykację kortykosteroidami zgodnie z lokalną praktyką.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS – <i>overall survival</i>) • przeżycie bez progresji (PFS – <i>progression-free survival</i>) • obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR – <i>objective response rate</i>) • czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR – <i>duration of response</i>) • wyniki zorientowane na pacjenta (PROs – <i>patient-reported outcomes</i>): jakość życia, objawy, problemy związane z chorobą i leczeniem • zdarzenia (AEs – <i>adverse events</i>) i działania niepożądane: <ul style="list-style-type: none"> o ogółem – bez względu na stopień nasilenia o nasileniu co najmniej 3 stopnia, w tym zgony (AEs 5. stopnia) o ciężkie (SAEs – <i>serious adverse events</i>) o zdarzenia szczególnej uwagi – immunozależne (irAEs – <i>immune-related adverse events</i>) o związane z leczeniem (TRAEs – <i>treatment-related adverse events</i>) • zakończenie, wstrzymanie leczenia lub modyfikacja dawkowania z powodu zdarzeń niepożądanych 	-	Wybrane punkty końcowe są zgodne z głównymi celami leczenia określonymi w aktualnych polskich i zagranicznych wytycznych klinicznych. Dodatkowo w protokole przeprowadzonego przeglądu systematycznego zaplanowano analizę w populacjach ITT odnalezionych badań, jak również analizy w predefiniowanych subpopulacjach. Do analizy klinicznej włączeniu podlegały wyłącznie subpopulacje wyodrębnione względem czynników o potencjalnym znaczeniu w praktyce klinicznej oraz bezpośrednio związane z punktem uchwytu ocenianego leku.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne z randomizacją (RCT) • badania pragmatyczne z randomizacją • inne typy badań, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo atezolizumabu: badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej [analizy uzupełniające] 	-	Brak uwag.
Inne kryteria	<p>Typ doniesień: publikacje (artykuły pełnotekstowe); materiały konferencyjne i inne źródła niepublikowane – wyłącznie jeżeli będą zawierały dodatkowe (nieuwzględnione w publikacjach) wyniki badań opublikowanych.</p> <p>Język: angielski lub polski.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • niepublikowane (brak publikacji pełnotekstowej), • oceniające wyłącznie farmakokinetykę lub farmakodynamikę leku, zwierzęce lub <i>in vitro</i>, na ludziach zdrowych • przeprowadzone w populacji chorych na drobnokomórkowego raka płuca lub inny nowotwór lub wśród chorych na NDRP wcześniej nieleczonych paliatywnie (leczenie pierwszoliniowe) lub kwalifikujących się do leczenia radykalnego • oceniające atezolizumab w dawkach innych niż zalecane lub w leczeniu skojarzonym, oceniające atezolizumab stosowany jako leczenie wstępne (przedoperacyjne) lub uzupełniające (adiuwant), oceniające atezolizumab łącznie z inną immunoterapią (gdy nie wyodrębniono wyników dla atezolizumabu w ocenianej populacji)- 	Brak uwag.

Cel analizy klinicznej wg Wnioskodawcy

„Celem opracowania jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Tecentriq® (atezolizumab) 1200 mg, stosowanego w monoterapii u chorych z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), stopień zaawansowania IIIb – pacjenci niekwalifikujący się do leczenia radykalnego, lub IV, po przebyciu co najmniej jednej linii paliatywnej chemioterapii lub leczeni radykalnie z udziałem chemioterapii wstępnej (neoadiuwantowej) i/lub uzupełniającej (adiuwantowej) i/lub radiochemioterapii, u którego doszło do progresji choroby w czasie krótszym niż 6 miesięcy od dnia zakończenia leczenia radykalnego. Głównym celem leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu jest wydłużenie całkowitego przeżycia, przy zachowaniu tolerowalnej toksyczności i nie pogorszonej jakości życia.”

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez Wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w:

- MEDLINE przez PubMed;
- EmBase przez Elsevier;
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Jako datę wyszukiwania podano 10 stycznia 2018 roku. W opinii analityków Agencji wyszukiwanie Wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia.

Dodatkowo przeszukano doniesienia konferencyjne z lat 2015-2017 następujących towarzystw naukowych (jako datę wyszukiwania podano 15 stycznia 2018 roku):

- ESMO (European Society for Medical Oncology) Congress: lata 2017, 2016;
- ECCO (European Cancer Congress): lata 2017, 2015;
- ESMO Symposium on Immuno-Oncology: lata 2015-2017;
- ELCC (European Lung Cancer Congress/Conference): lata: 2015-2017;
- ESMO Symposium on Signalling Pathways in Cancer: lata 2017, 2016;
- ASCO (American Society of Clinical Oncology): lata 2015-2017;
- World Conference on Lung Cancer: lata 2015-2017;
- AACR (American Association for Cancer Research) Annual Meeting: lata 2015-2017.

Dokonano także przeglądu rejestrów badań klinicznych: (National Institutes of Health – clinicaltrials.gov; EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu), korzystano z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych, autorzy przeglądu nawiązali także kontakt z producentem ocenianego leku w celu identyfikacji nieopublikowanych badań.

W celu odszukania opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i przeglądów systematycznych korzystano z baz danych:

- Cochrane Library,
 - The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews),
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews),
 - Health Technology Assessment Database (Technology Assessments);
- Embase;
- MEDLINE przez Pubmed.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji oraz typu badania. Przeszukiwanie zostało przeprowadzone dnia 8 lutego 2018 r.

W wyniku wyszukiwania analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy włączono 2 badania pierwotne z randomizacją, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo terapii atezolizumabem z docetakselem (POPLAR oraz OAK) i jedną próbę bez randomizacji opisaną w publikacji BIRCH.

Dodatkowo, wyniki badań randomizowanych włączonych do przeglądu systematycznego uzupełniono o dane opublikowane na stronie clinicaltrials.gov i zidentyfikowane prace (łącznie 13 abstraktów oraz posterów) opisujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki dla badań OAK oraz POPLAR.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Tabela 16. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
OAK (Rittmeyer 2017) <u>Zródło finansowania:</u> F. Hoffmann – La Roche Ltd, Genentech, Inc.	<ul style="list-style-type: none"> • badanie wieloośrodkowe (194 ośrodków w 31 krajach, w tym Polska); • typ badania: RCT, faza III; • liczba ramion: 2; • 1:1, randomizację blokową (blok po 8 pacjentów); 	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • wiek \geq 18 lat; • histologicznie lub cytologicznie udokumentowane rozpoznanie NDRP w stadium zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym (tj. chorzy na raka w stadium IIIB niekwalifikujący się do radykalnej radiochemioterapii, w stadium IV lub z nawrotem choroby); • przebyte leczenie z wykorzystaniem 1 lub 2 wcześniejszych linii chemioterapii (\geq1 terapia skojarzona, z udziałem pochodnej platyny); 	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS – overall survival). <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie bez progresji (PFS – progression-free survival); • obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR –

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> • zaślepienie: nie, badanie przeprowadzone bez zaślepienia próby – badanie otwarte • typ hipotezy: <i>superiority</i>; • okres obserwacji: mediana: 21 mies. (przeciętny okres obserwacji pacjentów w pierwotnej analizie skuteczności), mediana 19 mies. (okres obserwacji w pierwotnej analizie skuteczności); • grupa ATEZO: atezolizumab i.v. w stałej dawce 1200 mg, co 3 tyg., kontynuowanie terapii: leczenie było prowadzone do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub progresji choroby, ale mogło być kontynuowane także po progresji – dopóki w ocenie badacza pacjent odnosił korzyść z terapii; • grupa DOC: docetaksel i.v., w dawce 75 mg/m², co 3 tyg., kontynuowanie terapii: do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności; • możliwość cross-over: nie. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ progresja choroby w trakcie lub po chemioterapii z udziałem pochodnej platyny, prowadzonej w stadium miejscowo zaawansowanym, nieresekcyjnym/nieoperacyjnym lub przerzutowym NDRP <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ nawrót choroby w okresie do 6 miesięcy od leczenia neoadiuwantowego lub adiuwantowego z udziałem pochodnej platyny lub metod skojarzonych (np. radiochemioterapią) z założeniem radykalnym, ○ w przypadku pacjentów, u których stwierdzono mutację w genie <i>EGFR</i> lub fuzję w genie <i>ALK</i> – wymagana także progresja w trakcie lub po leczeniu, odpowiednio, inhibitorem kinazy tyrozynowej <i>EGFR</i> lub inhibitorem <i>ALK</i>; <ul style="list-style-type: none"> • choroba mierzalna wg kryteriów RECIST, wersja 1.1; • stan sprawności ECOG: 0 lub 1; • oczekiwane przeżycie ≥ 12 tyg.; • prawidłowe wyniki badań hematologicznych i czynność narządów krytycznych (Hb $\geq 9,0$ g/dl, PLT $\geq 100\ 000/\mu$l, bilirubina $\leq 1,0 \times$ GGN, AST i ALT $\leq 2,5 \times$ GGN, klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min); • dostępność reprezentatywnej próbki guza do oznaczenia ekspresji PD-L1. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • aktywne lub nieleczone przerzuty do OUN potwierdzone badaniami obrazowymi (z wyjątkiem pacjentów z leczonymi w przeszłości, bezobjawowymi przerzutami nadnamiotowymi); • dodatni wywiad w zakresie chorób autoimmunologicznych (z wyjątkiem pacjentów ze stabilną, leczoną niedoczynnością tarczycy na tle autoimmunologicznym i kontrolowaną cukrzycą typu I); • zwłóknienie płuc w wywiadzie; • aktywne zapalenie wątroby typu B lub C lub gruźlica; • istotna medycznie choroba sercowo-naczyniowa; • nowotwór złośliwy w okresie do 5 lat przed randomizacją, z wyjątkiem chorób nowotworowych o zanedbywalnym ryzyku przerzutów odległych lub zgonu, leczonych radykalnie; • wcześniejsze leczenie docetakselem, agonistą CD137, anty-CTLA4 lub lekiem ukierunkowanym na szlak sygnałowy PD-L1/PD-1. <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupa ATEZO, skuteczność: 425, bezpieczeństwo: 609; • Grupa DOC, skuteczność: 425, bezpieczeństwo: 578. 	<p>objective response rate);</p> <ul style="list-style-type: none"> • czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR – duration of response); • wyniki zorientowane na pacjenta (PROs – patient-reported outcomes): <ul style="list-style-type: none"> ○ czas do pogorszenia objawowego (TTD – time to deterioration), ○ ogólna ocena stanu zdrowia i jakości życia, ○ ocena objawów typowych dla raka płuca i leczenia stosowanego w raku płuca, • bezpieczeństwo.
<p>POPLAR (Fehrenbacher 2016) <u>Źródło finansowania:</u> F. Hoffmann – La Roche Ltd, Genentech, Inc.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • badanie wieloośrodkowe (64 ośrodków w 14 krajach, w tym Polska); • typ badania: RCT, faza II; • liczba ramion: 2; • 1:1, randomizację blokową (blok po 4 pacjentów); • zaślepienie: nie, badanie 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat; • rozpoznanie NDRP, zaawansowanego miejscowo lub przerzutowego (stadium IIIB, IV lub nawrót); • przebyta chemioterapia; ○ progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu chemioterapią zawierającą związki platyny zaawansowanego miejscowo, nieresekcyjnego/nieoperacyjnego lub przerzutowego NDRP lub 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS – overall survival). <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie bez progresji (PFS – progression-free survival); • obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR –

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>przeprowadzone bez zaślepienia próby – badanie otwarte</p> <ul style="list-style-type: none"> • typ hipotezy: <i>superiority</i>; • okres obserwacji: mediana: (ATEZO vs DOC): 14,8 mies. (zakres: 0,2; 19,6) vs 15,7 mies. (zakres: 0,1; 18,7), (przeciętny okres obserwacji pacjentów w pierwotnej analizie skuteczności), mediana 13 mies. (okres obserwacji w pierwotnej analizie skuteczności), minimum 20 mies. (okres obserwacji w analizach zaktualizowanych); • grupa ATEZO: atezolizumab i.v. w stałej dawce 1200 mg, co 3 tyg., kontynuowanie terapii: leczenie było prowadzone tak długo, jak długo w ocenie badacza pacjent odnosił korzyść z terapii (brak nieakceptowanej toksyczności lub pogorszenia objawowego związanego z progresją choroby, stwierdzone w wyniku zintegrowanej oceny danych radiograficznych, biopsyjnych – jeśli dostępne – i klinicznych) i zgadzał się na jej kontynuację; • grupa DOC: docetaksel i.v., w dawce 75 mg/m², co 3 tyg., kontynuowanie terapii: do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności; • możliwość cross-over: nie. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ nawrót choroby w okresie do 6 miesięcy od leczenia chemioterapią adiuwantową lub neoadiuwantową z udziałem pochodnej platyny; • choroba mierzalna wg kryteriów RECIST, wersja 1.1; • stan sprawności ECOG: 0 lub 1; • prawidłowe wyniki badań hematologicznych i czynność narządów krytycznych; • dostępność próbki guza do oznaczenia ekspresji PD-L1. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • aktywne lub nieleczone przerzuty do OUN potwierdzone badaniami obrazowymi; • w wywiadzie: choroby autoimmunologiczne, przewlekłe choroby wirusowe, zapalenie płuc; • aktywne zapalenie wątroby typu B lub C; • nowotwór złośliwy w okresie do 5 lat przed randomizacją, z wyjątkiem chorób nowotworowych o zaniechywalnym ryzyku przerzutów odległych lub zgonu, leczonych radykalnie; • wcześniejsze leczenie docetaksem, agonistą CD137, anty-CTLA4 lub lekiem ukierunkowanym na szlak sygnałowy PD-L1/PD-1. <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupa ATEZO, skuteczność: 144, bezpieczeństwo: 142; • Grupa DOC, skuteczność: 143, bezpieczeństwo: 135. 	<p>objective response rate);</p> <ul style="list-style-type: none"> • czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR – duration of response); • bezpieczeństwo

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 5.1 „Opis metodyki włączonych badań” AKL Wnioskodawcy. Opis badania BIRCH nie został przedstawiony ze względu na fakt, iż było jednoramiennym badaniem II fazy, bez randomizacji, bez grupy kontrolnej i zaślepienia. Badanie BIRCH zostało opisane w rozdziale 6.1 „Opis metodyki włączonych badań” AKL Wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Ocenę wiarygodności badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego, zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych z 2016 roku, przeprowadzono wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w Cochrane Handbook. Ponadto Wnioskodawca przedstawił opis elementów metodyki badań w skali Jadad.

Tabela 17. Ocena ryzyka błędu systematycznego randomizowanych badań klinicznych atezolizumabu przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration wg Wnioskodawcy

Element oceny	Ryzyko błędu systematycznego	Uzasadnienie	
OAK			
Procedura randomizacji (selection bias)	niskie	Randomizację do grup ATEZO i DOC przeprowadzono w stosunku 1:1. Zastosowano randomizację blokową (blok po 8 pacjentów), co umożliwiła uzyskanie grup równolicznych. Randomizację przeprowadzono w warstwach względem stopnia ekspresji PD-L1 na komórkach IC (IC0 vs IC1 vs IC2 vs IC3), liczby wcześniejszych chemioterapii (1 vs 2) i typu histologicznego guza (non-sq vs sq), co umożliwiła uzyskanie lepszego zbalansowania grup i zwiększa wiarygodność analiz w subpopulacjach.	
Utajnienie randomizacji (selection bias)	niskie	Randomizację przeprowadzono za pomocą interaktywnego systemu <i>voice-response (interactive voice or web response system)</i> . Oznacza to, że była ona prowadzona centralnie i automatycznie, w związku z czym pacjenci ani badacze nie mogli przewidywać wyniku alokacji.	
Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego (performance bias)	niejednoznaczne	Personel medyczny ani pacjenci nie zostali poddani procedurze zaślepienia i nie można bezwzględnie wykluczyć przypadków odmiennego traktowania chorych leczonych eksperymentalnie vs standardowo lub odmiennych oczekiwań pacjentów w obu grupach, wpływających na ich samopoczucie. Niemniej I-rzędowy punkt końcowy badania (OS) jest wysoce obiektywny, wobec czego ryzyko wpływu wspomnianych różnic na główny wniosek z badania nie wydaje się wysokie.	
Zaślepienie oceny wyników (detection bias)	OS	niskie	Wynik w pełni obiektywny. Informacje o zgonach chorych, którzy zostali utraceni z obserwacji uzupełniono na podstawie publicznych rejestrów.
	PFS	niejednoznaczne	Brak zaślepienia oceny, przy umiarkowanej podatności na błąd systematyczny – oceny progresji choroby dokonywano zgodnie z wystandaryzowanymi kryteriami, z udziałem badań obrazowych (RECIST v. 1.1).
	ORR	niejednoznaczne	Brak zaślepienia oceny, przy umiarkowanej podatności na błąd systematyczny – oceny odpowiedzi dokonywano zgodnie z wystandaryzowanymi kryteriami, z udziałem badań obrazowych (RECIST v. 1.1).
	AEs	niejednoznaczne	Ocena bezpieczeństwa obejmowała zróżnicowane kategorie zdarzeń niepożądanych (AEs), w związku z czym podatność na błąd detekcji jest zróżnicowana, w zależności od charakteru zdarzenia lub ocenianej kategorii zdarzeń. Nasilenie AEs stopniowano wg standardowych kryteriów oceny toksyczności terapii onkologicznych (NCI CTC-AE v. 4.0), co ogranicza wpływ subiektywności na wynik oceny AEs rozpatrywanych pod względem nasilenia, w tym poważnych. Brak zaślepienia może działać konserwatywnie na wyniki oceny ciężkich AEs, ponieważ wiedza o stosowaniu u pacjenta nowego, eksperymentalnego leku może zwiększać skłonność do podjęcia decyzji o hospitalizacji w przypadku wystąpienia AE.
Niekompletność wyników (attrition bias)	niskie	Zgodnie z założeniami protokołu badania, w pierwotnej analizie skuteczności (opublikowanej w pracy <i>Rittmeyer 2017</i>) uwzględniono wszystkich pierwszych 850 pacjentów włączonych do badania, zgodnie z wynikiem randomizacji (ITT). W analizie bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich pacjentów włączonych do badania – także tych, którzy z uwagi na zbyt krótki okres obserwacji (późniejsza randomizacja) nie zostali uwzględnieni w pierwotnej analizie skuteczności. Analiza skuteczności uwzględniająca wszystkich pacjentów włączonych do badania nie została jeszcze opublikowana, zgodnie z protokołem badania będzie to jednak analiza wtórna; główną podstawą oceny skuteczności są wyniki analizy pierwotnej. W pierwotnej analizie skuteczności w obu porównywanych grupach uwzględniono po 100% chorych w grupie „pierwszych pacjentów poddanych randomizacji” (populacja ITT w analizie pierwotnej). Leczenie otrzymało nieznacznie więcej pacjentów w grupie ATEZO, niż w grupie DOC (99,3% vs 94,4%; jest to również odsetek chorych włączonych do analizy bezpieczeństwa), niemniej odsetki pacjentów, którzy nie otrzymali leczenia (0,7% vs 5,6%) w obu grupach były niewielkie. Podobnie niewielki odsetek chorych, ale nieco wyższy w grupie DOC (4,2% vs 7,8%), został wycofany z badania. Niemniej pacjenci, którzy przerwali leczenie i/lub zostali wycofani z badania w większości podlegali dalszej obserwacji. Stopień utraty z obserwacji był bardzo niski i identyczny w grupie ATEZO i DOC – odpowiednio po 0,3% pacjentów (n=2 w obu grupach).	
Selektywna prezentacja wyników (reporting bias)	niska	Protokół badania nie został opublikowany, wobec czego w ocenie ryzyka błędu raportowania posłużono się danymi dostępnymi w rejestrze <i>ClinicalTrials.gov</i> (NCT02008227). Z przeprowadzonego porównania listy punktów końcowych ocenianych i opublikowanych wynika, że do publicznej wiadomości podano wszystkie wyniki kluczowe do potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa leku w badaniu III fazy: OS, PFS, ORR i bezpieczeństwo – w pełnotekstowej publikacji (<i>Rittmeyer 2017</i>); PROs – w rejestrze <i>ClinicalTrials.gov</i> .	
Inne czynniki (other bias)	niskie	Nie zidentyfikowano następujących, innych czynników ryzyka wystąpienia błędu systematycznego: oceny złożonych punktów końcowych, przedwczesnego przerwania badania ani możliwości zmiany interwencji na inną niż przypisana w wyniku randomizacji (<i>cross-over</i> nie było dozwolone).	
POPLAR			
Procedura randomizacji (selection bias)	niskie	Randomizację do grup ATEZO i DOC przeprowadzono w stosunku 1:1. Zastosowano randomizację blokową (blok po 4 pacjentów), co umożliwiła uzyskanie grup równolicznych. Randomizację przeprowadzono w warstwach względem stopnia ekspresji PD-L1 na komórkach IC, liczbę wcześniejszych chemioterapii (1 vs 2) i typ histologiczny guza	

Element oceny	Ryzyko błędu systematycznego	Uzasadnienie
		(non-sq vs sq), co umożliwiła uzyskanie lepszego zbalansowania grup i zwiększa wiarygodność analiz w subpopulacjach.
Utajenie randomizacji (selection bias)	niskie	Randomizację przeprowadzono za pomocą interaktywnego systemu <i>voice-response (interactive voice or web response system)</i> . Oznacza to, że była ona prowadzona centralnie i automatycznie, w związku z czym pacjenci ani badacze nie mogli przewidywać wyniku alokacji.
Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego (performance bias)	niejednoznaczne	Personel medyczny ani pacjenci nie zostali poddani procedurze zaślepienia i nie można bezwzględnie wykluczyć przypadków odmiennego traktowania chorych leczonych eksperymentalnie vs standardowo lub odmiennych oczekiwań pacjentów w obu grupach, wpływających na ich samopoczucie. Niemniej I-rzędowy punkt końcowy badania (OS) jest wysoce obiektywny, wobec czego ryzyko wpływu wspomnianych różnic na główny wniosek z badania nie wydaje się wysokie.
Zaślepienie oceny wyników (detection bias)	OS	niskie
	PFS	niejednoznaczne
	ORR	niejednoznaczne
	AEs	niejednoznaczne
Niekompletność wyników (attrition bias)	niskie	Do pierwotnej analizy skuteczności (opublikowanej w pracy <i>Fehrenbacher 2016</i>) włączono wszystkich pacjentów włączonych do badania i poddanych randomizacji (ITT; po 100% w obu porównywanych grupach). Leczenie otrzymało nieznacznie więcej pacjentów w grupie ATEZO, niż w grupie DOC (98,6% vs 94,4%; jest to również odsetek chorych włączonych do analizy bezpieczeństwa), niemniej odsetki pacjentów, którzy nie otrzymali leczenia (1,4% vs 5,6%) w obu grupach były niewielkie. Podobnie niewielki odsetek chorych, ale nieco wyższy w grupie DOC (3,5% vs 8,4%), został wycofany z badania. Ponadto pacjenci, którzy przegrali leczenie i/lub zostali wycofani z badania w większości podlegali dalszej obserwacji. Stopień utraty z obserwacji był bardzo niski i identyczny w grupie ATEZO i DOC – odpowiednio po 0,7% pacjentów (n=1 w obu grupach).
Selektywna prezentacja wyników (reporting bias)	niejednoznaczne	Protokół badania nie został opublikowany, wobec czego w ocenie ryzyka błędów raportowania posłużono się danymi dostępnymi w rejestrze <i>ClinicalTrials.gov</i> (NCT01903993). Z przeprowadzonego porównania listy punktów końcowych ocenianych i opublikowanych wynika, że do publicznej wiadomości podano wszystkie wyniki kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa w badaniu II fazy: OS, PFS, ORR i bezpieczeństwo – w pełnotekstowej publikacji (<i>Fehrenbacher 2016</i>), jak również w rejestrze <i>ClinicalTrials.gov</i> . Nie zidentyfikowano natomiast wyników PROs, które w publikacji <i>Fehrenbacher 2016</i> wymieniono wśród wyników ocenionych „dodatkowo” (ryzyka błędów związane z brakiem tych wyników nie uznano za wysokie, ponieważ nie był to wynik I- ani II-rzędowy, a PROs oceniono też w badaniu III fazy OAK).
Inne czynniki (other bias)	niskie	Nie zidentyfikowano następujących, innych czynników ryzyka wystąpienia błędów systematycznego: oceny złożonych punktów końcowych, przedwczesnego przerwania badania ani możliwości zmiany interwencji na inną niż przypisana w wyniku randomizacji (cross-over nie było dozwolone).

Zgodnie z wynikami dokonanej oceny Wnioskodawcy, w zakresie większości domen metodyka badań OAK i POPLAR charakteryzuje się niskim lub niejednoznacznym ryzykiem błędów systematycznych.

Ocena w skali Jadad wykonana przez Wnioskodawcę pokazała, że badania OAK oraz POPLAR otrzymały 3/5 pkt w skali Jadad, liczba punktów wynikała z braku podwójnego zaślepienia.

Komentarz analityków Agencji

Zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędów systematycznego opisaną w Cochrane Handbook brak zaślepienia pacjentów i personelu medycznego (badanie otwarte, open-label) oznacza wysokie ryzyko błędów systematycznego. Ryzyko niejednoznaczne jest przypisane sytuacji, gdy procedura zaślepienia nie jest wystarczająco dokładnie opisana ("insufficient information to permit judgement of 'Low risk' or 'High risk'")

*<http://handbook-5-1.cochrane.org/> 8.5 The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias > Table 8.5.d: Criteria for judging risk of bias [data dostępu 08.02.2018 r.]

Ograniczenia jakości badań według Wnioskodawcy:

- „W analizowanych badaniach z randomizacją nie zastosowano zaślepienia, co mogło w niejasnym stopniu wypłynąć na wyniki oceny niektórych punktów końcowych (PFS, ORR, AEs i PROs), natomiast nie powinno istotnie zakłócać oceny wyniku pierwszorzędnego (OS).”
- „Dla części wyników typu PROs nie określono minimalnej różnicy istotnej klinicznie (MCID wykorzystano w ocenie czasu do pogorszenia objawowego w skalach EORTC-QLQ-LC13, ale nie określono dla wyników punktowych w poszczególnych podskalach tego kwestionariusza, ani kwestionariusza EORTC QLQ-C30).”
- „Analizy w subpopulacjach, w szczególności oparte na wynikach tylko jednego z badań (a nie na metaanalizie), mogły nie mieć mocy statystycznej wystarczającej do detekcji różnic pomiędzy atezolizumabem a docetakselem, w związku z czym brak statystycznej istotności różnicy nie oznacza braku skuteczności ocenianego leku w danej subpopulacji (w interpretacji wyników należy brać pod uwagę liczebność danej subpopulacji i obserwowany trend liczbowy).”
- „Nie odnaleziono wyników oceny PROs w badaniu *POPLAR* (pomimo, że w publikacji *Fehrenbacher 2016* PROs zostały wskazane wśród wyników ocenionych „dodatkowo”).”
- „Oba odnalezione badania z grupą kontrolną porównują atezolizumab do tej samej chemioterapii – docetakselu w monoterapii. Poza docetakselem mniejsze grupy pacjentów mogą w 2. lub kolejnych liniach leczenia zaawansowanego NDRP otrzymywać inne schematy chemioterapii (docetaksel w leczeniu skojarzonym, winorelbina, pemetreksed), niemniej z aktualnego badania przeprowadzonego w polskich ośrodkach prowadzących leczenie chorych na raka płuca (*QuintilesIMS 2017*) wynika, że w populacji docelowej docetaksel stosowany jest zdecydowanie najczęściej; był to też komparator zaakceptowany przez AOTMiT dla innych immunoterapii (niwolumab, pembrolizumab) ocenianych w zbliżonych wskazaniach (*AWA Opdivo 2016, AWA Opdivo 2017, AWA Keytruda 2016*).”
- „Dowody naukowe najwyższej jakości dokumentujące skuteczność atezolizumabu (badania RCT) są dostępne dla populacji pacjentów, u których zastosowano uprzednio jedną lub dwie linie chemioterapii zaawansowanego NDRP, natomiast dane dotyczące skuteczności atezolizumabu u chorych, u których zastosowano więcej niż dwie wcześniejsze linie chemioterapii pochodzą z badania klinicznego bez grupy kontrolnej (*BIRCH*), stanowiącego źródło o niższej wiarygodności.”
- „Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego, leczenie atezolizumabem nie będzie stosowane u pacjentów, u których stwierdzono obecność mutacji kwalifikujących do terapii ukierunkowanych molekularnie – obecnie w Polsce są to: mutacja w genie *EGFR* lub rearanżacja w genie *ALK*. Pacjenci z wymienionymi mutacjami nie byli wykluczani z badań *OAK* i *POPLAR*, o ile otrzymali uprzednio właściwe leczenie ukierunkowane molekularnie. Populacja badań *OAK* i *POPLAR* obejmuje zatem subpopulację chorych wykluczonych z programu. Jednocześnie subpopulacja pacjentów z mutacją *EGFR* była jedyną, w której stwierdzono trend (nieistotny statystycznie) na niekorzyść atezolizumabu w ocenie OS. Zatem uwzględnienie w analizach skuteczności tej niewielkiej (ok. 10%) subpopulacji pacjentów wykluczonych z wnioskowanego programu ma konserwatywny wpływ na wyniki przeprowadzonych analiz (wykluczenie subpopulacji z mutacją *EGFR* z populacji ITT spowodowałoby zwiększenie przewagi ATEZO nad DOC). Rearanżację w genie *ALK* (translokacja *EML4-ALK*) stwierdzano u pojedynczych pacjentów (n = 2 w badaniu *OAK* i n = 3 w badaniu *POPLAR*), w związku z czym ich obecność nie powinna mieć istotnego wpływu na wyniki metaanaliz.”
- „Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność praktyczną wnioskowanej technologii medycznej.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W badaniu *POPLAR* oraz *OAK* kryteria zakończenia leczenia docetakselem i atezolizumabem były odmienne. Docetaksel był podawany pacjentom do wystąpienia progresji choroby (wg RECIST v1.1) lub nieakceptowalnej toksyczności, natomiast atezolizumab był podawany pacjentom do wystąpienia progresji choroby (wg RECIST v1.1), nieakceptowalnej toksyczności lub podawany był tak długo, jak długo w ocenie badacza pacjent odnosił korzyść z terapii (brak nieakceptowanej toksyczności lub pogorszenia objawowego związanego z progresją choroby, stwierdzone w wyniku zintegrowanej oceny danych radiograficznych, biopsyjnych – jeśli dostępne – i klinicznych) i zgadzał się na jej kontynuację.

Dane z badań włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy wskazują, iż ponad połowa pacjentów, u których stwierdzono progresję choroby wg kryteriów RECIST, kontynuowała terapię atezolizumabem (54% [61/113] w badaniu *POPLAR* oraz 50,6% [168/332] w badaniu *OAK*); (mediana liczby cykli podanych po progresji: 3; zakres: 1-34 – badanie *OAK*).

W AKL Wnioskodawcy przedstawiono dane z doniesień konferencyjnych: Mazieres 2017a i Mazieres 2017b (dot. badania *POPLAR*) oraz Gandara 2017 (dot. badania *OAK*), w których dokonano oceny korzyści klinicznej z kontynuacji leczenia atezolizumabem po progresji choroby. W pracach tych wskazano

na odmienne wyniki zdrowotne u pacjentów, którzy przyjmowali atezolizumab po progresji choroby i pacjentów, którzy nie przyjmowali atezolizumabu po progresji choroby. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Wyniki badania OAK i POPLAR – Ocena przeżycia całkowitego (OS) po progresji choroby (PD)

POPLAR (Mazieres 2017a, Mazieres 2017b)					
Populacja	N	Mediana OS (95% CI)	Wnioski autorów pracy		
ATEZO, pacjenci z PD wg RECIST v1.1	113	8,3 (5,7; 11,8)	<ul style="list-style-type: none"> Wynk oceny skuteczności i bezpieczeństwa po PD wskazują, że kontynuacja ATEZO po progresji charakteryzuje się dodatnim profilem korzyści do ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> o u 45,9% chorych kontynuujących ATEZO po progresji nastąpiło zmniejszenie rozległości zmian docelowych w porównaniu do stanu w momencie wystąpienia PD; o u chorych kontynuujących ATEZO po progresji mediana OS od momentu progresji wynosiła 11,8 mies., a przebieg krzywych przeżycia wskazuje, że część pacjentów uzyskała długotrwałą poprawę OS; o ATEZO był lekiem dobrze tolerowanym, zarówno przed jak i po progresji choroby. Uzyskane wyniki wskazują, że stosowanie ATEZO może być związane z uzyskiwaniem przez pacjentów korzyści klinicznej po progresji, co jest spójne z obserwacją, że ocena ORR i PFS wg RECIST v1.1 prowadzi do niedoszacowania aktywności leku u chorych na NDRP. 		
ATEZO, pacjenci kontynuujący ATEZO po PD	61	11,8 (8,4; 13,6)			
ATEZO, pacjenci otrzymujący inne leczenie p/nowotworowe po PD	30	9,2 (5,1; 18,0)			
ATEZO, pacjenci nieotrzymujący leczenia p/nowotworowego po PD	22	1,8 (1,2; 4,0)			
DOC, pacjenci z PD wg RECIST v1.1	95	6,4 (4,7; 8,7)			
DOC, pacjenci otrzymujący inne leczenie p/nowotworowe po PD (poza protokołem badania)	46	9,7 (8,3; 12,4)			
DOC, pacjenci nieotrzymujący leczenia p/nowotworowego po PD	49	3,9 (2,8; 4,6)			
OAK (Gandara 2017)					
Populacja	ATEZO		DOC		Wnioski autorów pracy
	N	Mediana OS (95% CI) [mies.]	N	Mediana OS (95% CI) [mies.]	
Pacjenci z PD wg RECIST	332	8,6 (7,0; 9,9)	290	6,4 (5,3; 7,6)	Kontynuacja leczenia ATEZO po progresji związana była z wysoką częstością uzyskiwania stabilizacji lub redukcji docelowych zmian nowotworowych, mediana OS po PD przekraczała rok czasu, a profil bezpieczeństwa był stabilny – wszystko to świadczy o korzyści z kontynuacji leczenia, spójnej z wydłużeniem przeżycia po progresji.
Wyniki leczenia po PD, w zależności od przyjętego postępowania:					
ATEZO (kontynuacja)	168	12,7 (9,3; 14,9)	0	–	
Inne leczenie przeciwnowotworowe	94	8,8 (6,0; 12,1)	167	9,6 (7,9; 11,8)	
Inne leczenie niebędące immunoterapią	87	8,7 (6,0; 11,8)	102	7,5 (6,0; 8,2)	
Immunoterapia	7	NE (4,7; NE)	65	17,3 (13,9; 19,6)	
Brak leczenia przeciwnowotworowego	70	2,2 (1,9; 3,4)	123	3,7 (2,7; 4,0)	

ATEZO – atezolizumab; DOC – doceaksel; PD – progresja choroby

W uzgodnionym z Wnioskodawcą programie lekowym, jednym z kryteriów zakończenia udziału w programie jest: „obiektywna progresja choroby oceniona według aktualnie obowiązującego systemu RECIST”. Brak jest możliwości kontynuowania terapii po progresji choroby stwierdzonej wg kryteriów RECIST.

Warunek ten jest niezgodny z kryteriami zakończenia leczenia w badaniu POPLAR i OAK. W formularzu ankiety kierowanej do ekspertów klinicznych, opracowanej na potrzeby niniejszej AWA zawarto pytanie dotyczące wpływu kontynuowania terapii atezolizumabem po progresji choroby. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Wyniki ankiety eksperckiej. Wpływ kontynuowania terapii atezolizumabem po progresji choroby

Ekspert kliniczny	Proszę o wskazanie, jakie mogło mieć wpływ na wyniki przeżycia całkowitego oraz bezpieczeństwa, kontynuowanie terapii atezolizumabem po progresji choroby dopóki w ocenie badacza pacjent odnosił korzyść z terapii w badaniu OAK i POPLAR (leczenie atezolizumabem po progresji kontynuowano u 40% w ww. badaniach, natomiast doceaksel podawany był do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności)?
Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Immunoterapia za pomocą inhibitorów punktów kontrolnych reakcji immunologicznej (np. atezolizumab) może u części chorych być kontynuowana po stwierdzeniu progresji choroby i w niektórych sytuacjach wydłuża czas przeżycia całkowitego – nie można wykluczyć wpływu na wyniki w/w badań.

Ekspert kliniczny	Proszę o wskazanie, jakie mogło mieć wpływ na wyniki przeżycia całkowitego oraz bezpieczeństwa, kontynuowanie terapii atezolizumabem po progresji choroby dopóki w ocenie badacza pacjent odnosił korzyść z terapii w badaniu OAK i POPLAR (leczenie atezolizumabem po progresji kontynuowano u 40% w ww. badaniach, natomiast docetaksel podawany był do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności)?
Dr n. med. Robert Kieszko Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc	Kontynuacja leczenia arezolizumabem po progresji choroby miała pozytywny wpływ na OS i mogła zwiększać ilość objawów ubocznych. W badaniu OAK do oceny progresji stosowano kryteria RECIST 1.1 a nie Ir RECIST (Immune-related Response Evaluation Criteria In Solid Tumors). Spowodowało to obecność dużej ilości pseudoprogresji radiologicznych przy jednoczesnym braku progresji klinicznych. W takich przypadkach zasadnie kontynuowano leczenie atezolizumabem. Takie samo postępowanie, kontynuacja leczenia poza progresję wg RECIST należałoby zawrzeć w kryteriach zakończenia udziału w programie.
Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie	Nie ma możliwości kontynuowania terapii docetakselem po progresji choroby, ani przedłużania terapii tym cytostatykiem powyżej 6 cykli. Docetaksel nie ma rejestracji w terapii podtrzymującej u chorych na NDRP. Nie wykazano istotnej skuteczności takiego postępowania, natomiast obserwowano kumulację działań niepożądanych terapii. Natomiast efekt immunoterapii może być obserwowany także u chorych z progresją wg kryteriów RECIST. Dotyczy do grupy pacjentów, którzy rozpoczynają leczenie i występuje u nich pseudoprogresja (znikomy procent chorych) oraz grupy chorych, którzy odnieśli długotrwałą korzyść z terapii, a progresja jest powolna, gdyż utrzymuje się działanie układu immunologicznego, kontrolujące wzrost guza. W tym kontekście terapii atezolizumabem i docetakselem nie można porównywać z uwagi na zupełnie inny mechanizm działania. Nie zmienia to jednak faktu, że w tej drugiej grupie chorych atezolizumab okazał się znacznie bardziej skuteczny w zakresie przedłużenia czasu przeżycia całkowitego od docetakselu niezależnie od stosowania go u niektórych chorych do tzw. progresji klinicznej.

ChPL Tecentriq zaleca, aby kontynuować leczenie produktem leczniczym Tecentriq do czasu utraty korzyści klinicznej przez pacjenta lub do wystąpienia niemożliwej do opanowania toksyczności.

W związku z rozbieżnościami dotyczącymi kryteriów zakończenia leczenia i w konsekwencji czasu leczenia pacjentów atezolizumabem, pomiędzy ChPL Tecentriq, badaniami POPLAR i OAK, a możliwym czasem leczenia w ramach uzgodnionego programu lekowego (UPL), istnieje niepewność w stosunku do wyników zdrowotnych uzyskiwanych przez pacjentów, którzy byliby leczeni w ramach UPL.

- W toku weryfikacji analitycy Agencji zapoznali się z raportem ERG NICE Tecentriq opracowanym w toku tworzenia brytyjskiej rekomendacji refundacyjnej dla atezolizumabu. W raporcie ERG wskazano, iż test log-rank oraz model regresji Coxa zastosowany do analizy OS i PFS w badaniu OAK, jak i POPLAR, wymaga założenia o proporcjonalności hazardów. W rozdziale 1.3.10. „Parametry kliniczne” analizy ekonomicznej Wnioskodawcy wskazano, że dla krzywych OS i PFS z badania OAK, jak i POPLAR nie zachodzi proporcjonalność hazardów, z tego względu oszacowane ilorazy hazardów (HR) dla OS i PFS powinny być interpretowane z ostrożnością.
- W badaniu POPLAR i OAK dokonano stratyfikacji pacjentów ze względu na status ekspresji PD-L1 (IC0 vs IC1 vs IC2 vs IC3), natomiast wyniki dla subpopulacji przedstawiono względem statusu ekspresji na komórkach IC oraz TC. W dokumencie opracowanym na potrzeby rejestracji atezolizumabu przez FDA przedstawiono informację, iż oceny statusu ekspresji TC dokonano retrospektywnie. Nie przedstawiono wyników dla subpopulacji wyłącznie względem statusu ekspresji na komórkach IC.
- W badaniu OAK 20% (85/425) pacjentów w ramieniu otrzymującym atezolizumab było rasy azjatyckiej, natomiast 71% (302/425) rasy białej. W publikacji dla badania POPLAR nie umieszczono informacji o procentowym udziale poszczególnych ras wśród pacjentów uczestniczących w badaniu. W analizach Wnioskodawcy nie przedstawiono wyników OS i PFS w subpopulacjach względem rasy pacjentów. Jednakże w dokumencie opracowanym na potrzeby rejestracji atezolizumabu przez FDA odnaleziono informację, iż w badaniu POPLAR w ramieniu atezolizumabu 76 % pacjentów było rasy białej. Dodatkowo w dokumencie FDA przedstawiono analizę w subpopulacjach względem rasy. Analiza OS wyników rasy białej (HR=0.72 [0.60; 0.88] – OAK; HR=0.71 [0.52; 0.96] - POPLAR) była zbliżona do wyników dla populacji ITT.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według Wnioskodawcy:

- „Stwierdzono niewielką heterogeniczność badań RCT włączonych do metaanalizy (OAK i POPLAR):
 - w zakresie proporcji pacjentów, u których stwierdzono/nie stwierdzono co najmniej niskiej ekspresji PD-L1 na komórkach TC lub IC (odsetek chorych sklasyfikowanych w podgrupie „TC 0 i IC 0” wyższy o 13 p.p. w próbie OAK) oraz proporcji pacjentów po przebyciu 1 lub 2 wcześniejszych chemioterapii (odsetek chorych po 2 liniach chemioterapii o 9 p.p. wyższy w próbie POPLAR); z uwagi na nieznaczną wielkość opisanych różnic (ok. 10 p.p.) i ich przeciwstawne działanie (wyższy udział chorych nie

wykazujący nawet minimalnej ekspresji PD-L1 może zmniejszać efekt ATEZO w badaniu OAK, a wyższy odsetek pacjentów po 2 liniach CTH może zmniejszać efekt ATEZO w badaniu POPLAR) stwierdzono, że różnice te nie ograniczają możliwości przeprowadzenia wiarygodnej metaanalizy;

- o w zakresie okresów obserwacji dla analiz pierwotnych, których wyniki podano w pełnotekstowych publikacjach (minimalny czas od randomizacji: 19 vs 13 mies.; mediana czasu obserwacji: 21 vs 15 mies., odpowiednio w badaniu OAK i POPLAR); z tego względu w analizie podstawowej do metaanaliz włączano wyniki z najdłuższych dostępnych okresów obserwacji, które były bardzo zbliżone (min. 19 vs min. 20 mies.), a wyniki analiz pierwotnych uwzględniano w analizach wrażliwości; analizy wrażliwości w żadnym przypadku nie wykazały wpływu różnicy w okresie obserwacji na wnioski z oceny skuteczności;
- o brak istotnej heterogeniczności potwierdziły testy statystyczne.”

„Ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków: Przegląd badań wtórnych potwierdził kompletność wyszukiwania własnego. Zakres danych uwzględnionych w analizie własnej był szeroki i obejmował zarówno badania z randomizacją, jak i dane kliniczne niższej jakości. Do analizy włączano badania opublikowane, których opis uzupełniano danymi pozyskanymi z materiałów konferencyjnych. W związku z tym ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków w analizie własnej oceniono jako niskie.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Ze względu na niedawną rejestrację preparatu Tecentriq (21.09.2017 r., EMA) brak jest danych na temat efektywności praktycznej atezolizumabu w populacji docelowej.
- Nie wszystkie wartości uwzględnione w analizie klinicznej Wnioskodawcy pochodziły z recenzowanych publikacji naukowych, przy określaniu wyników dla szeregu punktów końcowych wykorzystano dane pochodzące ze strony internetowej www.clinicaltrials.gov; abstraktów i plakatów konferencyjnych oraz wartości odczytane z wykresów.
- Na stronie clinicaltrials.gov* odnaleziono informację, iż u 30,4% pacjentów uczestniczących w badaniu OAK stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko atezolizumabowi. W raporcie EPAR Tecentriq stwierdzono, iż obecność przeciwciał nie miała żadnego istotnego wpływu na skuteczność atezolizumabu.

*<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02008227?sect=Xj0156&term=02008227&rank=1#outcome13> [data dostępu 15.02.2018 r.].

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono wybrane wyniki analizy klinicznej Wnioskodawcy. Zdecydowano przedstawić wyniki dla badania POPLAR pochodzące z pełnotekstowej publikacji (mediana okresu obserwacji min. 13 mies.) oraz wyniki przeżycia całkowitego dla subpopulacji wg których dokonano stratyfikacji pacjentów podczas randomizacji, przedstawione w publikacji dla badania POPLAR (Fehrenbacher 2016) oraz OAK (Rittmeyer 2017), jako najbardziej wiarygodne źródło danych oraz ich nieznaczne różnice w porównaniu do wyników metaanalizy z uwzględnieniem danych pochodzących z badania POPLAR z mediany co najmniej 20 miesięcy obserwacji.

Wyniki metaanaliz z uwzględnieniem danych pochodzących z badania POPLAR z mediany co najmniej 20 miesięcy obserwacji (przedstawione w plakacie konferencyjnym Mazieres 2016b oraz abstrakcie Smith 2016), wyniki analizy dla pozostałych subpopulacji oraz pełna analiza bezpieczeństwa dostępne są w analizach Wnioskodawcy stanowiących załącznik do niniejszego opracowania (rodz. 5.5 „Skuteczność kliniczna” i rodz. 5.6 „Bezpieczeństwo”).

Wyniki porównań w tabelach, dla których wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami, wyróżniono pogrubioną czcionką.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Przeżycie całkowite (OS)

W obu badaniach RCT włączonych do przeglądu zastosowanie atezolizumabu (ATEZO) wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia całkowitego w porównaniu do terapii docetaksemem (DOC).

Metaanaliza danych dla przeżycia całkowitego, w obu rozważanych okresach obserwacji badania POPLAR, wykazała znamiennej statystycznie redukcje ryzyka zgonu wśród pacjentów stosujących atezolizumab w porównaniu do grupy stosującej docetaksel.

W badaniu OAK wykazano zwiększenie mediany OS o 4,2 miesiąca (13,8 mies. vs 9,6 mies.), w badaniu POPLAR wykazano zwiększenie mediany OS o 2,9 miesiąca (12,6 mies. vs 9,7 mies.). Wnioskodawca wskazuje, iż minimalna istotna klinicznie korzyść terapeutyczna to zwiększenie mediany OS o 2 miesiące. Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej prof. dr hab. Maciej Krzakowski wskazał, w opinii eksperckiej przygotowanej na potrzeby niniejszej analizy, iż dla istotnego klinicznie punktu końcowego, jakim jest wydłużenie czasu przeżycia całkowitego, minimalna różnica odczuwalna przez chorego to 3 miesiące.

Tabela 20. Ocena przeżycia całkowitego (OS) – ATEZO vs DOC – populacja ITT

Badanie	Mediana okresu obserwacji [mies.]	ATEZO			DOC			HR (95% CI)
		Mediana (95% CI) [mies.]	n (%) zgonów	N	Mediana (95% CI) [mies.]	n (%) zgonów	N	
Populacja ITT								
OAK	min. 19	13,8 (11,8; 15,7)	271 (63,8*)	425	9,6 (8,6; 11,2)	298 (70,1*)	425	0,73 (0,62; 0,87); p = 0,0003
POPLAR	min. 13	12,6 (9,7; 16,4)	78/144 (54,2*)	144	9,7 (8,6; 12,0)	95/143 (66,4*)	143	0,73 (0,53; 0,99); p = 0,040
POPLAR**	min. 20	12,6 (9,7; 16,0)	bd.	144	9,7 (8,6; 12,0)	bd.	143	0,69 (0,52; 0,92); p = 0,011
Metaanaliza (Fixed Effect) badań OAK; POPLAR; I ² = 0,0%								0,73 (0,63; 0,85); p < 0,0001
Metaanaliza (Fixed Effect) badań OAK; POPLAR**; I ² = 0,0%								0,72 (0,62; 0,83); p < 0,0001

*obliczono na podstawie dostępnych danych; ** dane z Smith 2016, Mazieres 2016b dla najdłuższego okresu obserwacji

W publikacji dla badania POPLAR (Fehrenbacher 2016) oraz badania OAK (Rittmeyer 2017) przedstawiono informację, iż stratyfikacja pacjentów odbywała się względem ekspresji PD-L1, podtypu histologicznego NDRP oraz liczby wcześniejszych chemioterapii.

Definicje subpopulacji wyodrębnionych w badaniach OAK i POPLAR względem ekspresji PD-L1, w oparciu o stopnie ekspresji ligandu na komórkach guza TC (ang. Tumor Cells) i komórkach układu odpornościowego infiltrujące guz IC (ang. Tumor-Infiltrating Immune Cells) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Kryteria oceny ekspresji PD-L1 stosowane w badaniach OAK i POPLAR

Ocena ekspresji PD-L1 na komórkach TC		Ocena ekspresji PD-L1 na komórkach IC	
Wynik	Odsetek komórek wykazujących ekspresję PD-L1	Wynik	Odsetek komórek wykazujących ekspresję PD-L1
TC3	≥50%	IC3	≥10%
TC2	≥5% i <50%	IC2	≥5% i <10%
TC1	≥1% i <5%	IC1	≥1% i <5%
TC0	<1%	IC0	<1%

Wyniki oceny przeżycia całkowitego w subpopulacjach są zbieżne z wynikami oceny przeżycia całkowitego w populacji ITT. Wyniki badania POPLAR dla subpopulacji: TC3 lub IC3, TC0 i IC0, rak niepłaskonabłonkowy oraz rak płaskonabłonkowy nie osiągnęły istotności statystycznej; wyniki badania OAK dla pacjentów wcześniej leczonych dwoma liniami chemioterapii nie osiągnęły istotności statystycznej. Wyniki dla pozostałych subpopulacji, a także wyniki metaanaliz wskazują na istotne statystycznie zwiększenie przeżycia całkowitego wśród pacjentów leczonych atezolizumabem w porównaniu do pacjentów leczonych docetakselem.

Wyniki analizy w podgrupach związanych ze stopniem ekspresji PD-L1 wskazują, iż wyższy stopień ekspresji tego ligandu jest związany z większą redukcją ryzyka zgonu wśród pacjentów stosujących atezolizumab w porównaniu do grupy stosującej docetaksel. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

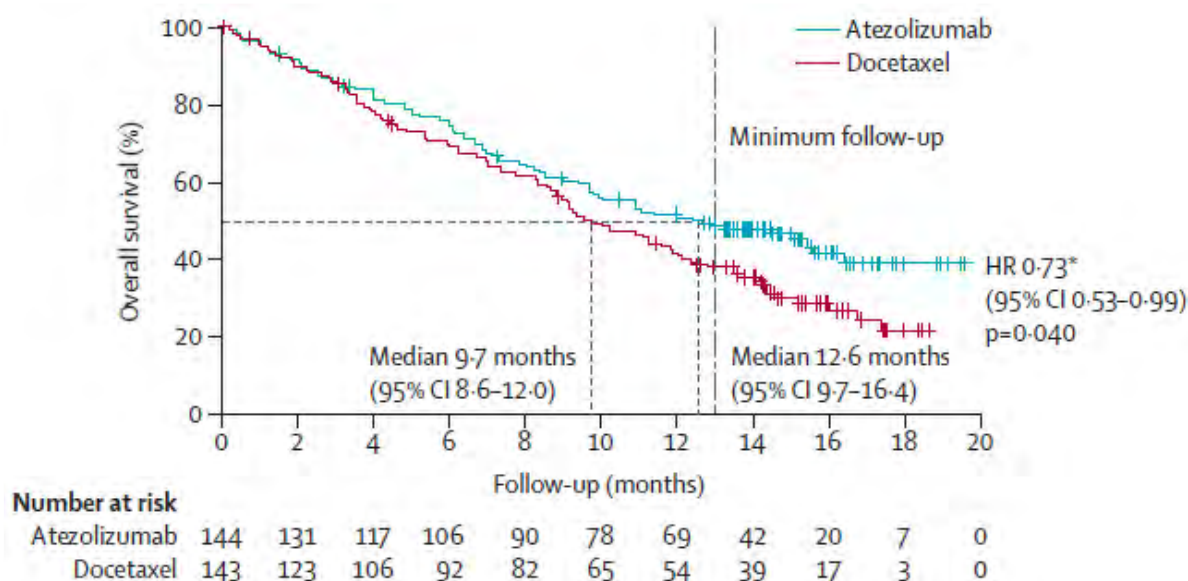
Tabela 22. Ocena przeżycia całkowitego (OS) – ATEZO vs DOC – w subpopulacjach względem: ekspresji PD-L1; podtypu histologicznego NDRP oraz liczby wcześniejszych chemioterapii

Badanie	Mediana okresu obserwacji [mies.]	ATEZO			DOC			HR (95% CI)
		Mediana (95% CI) [mies.]	n (%) zgonów	N	Mediana (95% CI) [mies.]	n (%) zgonów	N	
Subpopulacja TC1/2/3 lub IC1/2/3								
OAK	min. 19	15,7 (12,6; 18,0)	151 (62,7*)	241	10,3 (8,8; 12,0)	149 (67,1*)	222	0,74 (0,58; 0,93); p = 0,0102
POPLAR	min. 13	15,5 (11,0; NE)	bd.	93	9,2 (7,3; 12,8)	bd.	102	0,59 (0,40; 0,85); p = 0,005
Metaanaliza (Fixed Effect) badań OAK; POPLAR; I ² = 0,0%								0,69 (0,57; 0,85); p = 0,0004

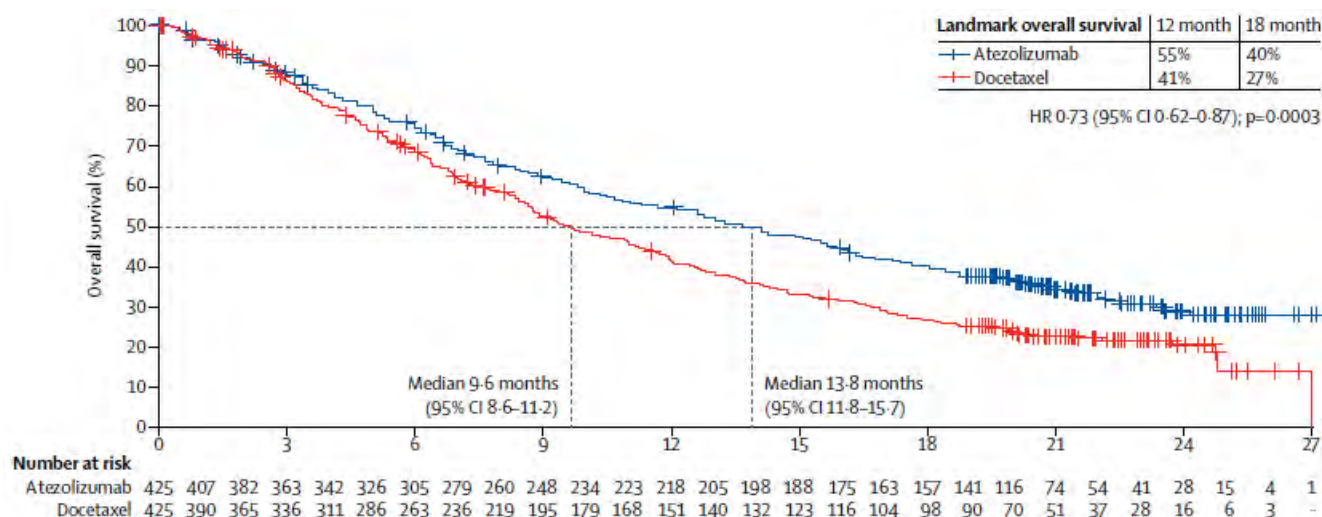
Badanie	Mediana okresu obserwacji [mies.]	ATEZO			DOC			HR (95% CI)
		Mediana (95% CI) [mies.]	n (%) zgonów	N	Mediana (95% CI) [mies.]	n (%) zgonów	N	
Subpopulacja TC2/3 lub IC2/3								
OAK	min. 19	16,3 (13,3; 20,1)	bd.	129	10,8 (8,8; 12,7)	bd.	136	0,67 (0,49; 0,90); p = 0,0080
POPLAR	min. 13	15,1 (8,4; NE)	bd.	50	7,4 (6,0; 12,5)	bd.	55	0,54 (0,33; 0,89); p = 0,014
Metaanaliza (Fixed Effect) badań OAK; POPLAR; I ² = 0,0%								0,63 (0,49; 0,82); p = 0,0005
Subpopulacja TC3 lub IC3								
OAK	min. 19	20,5 (17,5; NE)	bd.	72	8,9 (5,6; 11,6)	bd.	65	0,41 (0,27; 0,64); p < 0,0001
POPLAR	min. 13	15,5 (9,8; NE)	bd.	24	11,1 (6,7; 14,4)	bd.	23	0,49 (0,22; 1,07); p = 0,068
Metaanaliza (Fixed Effect) badań OAK; POPLAR; I ² = 0,0%								0,43 (0,29; 0,62); p < 0,0001
Subpopulacja TC0 i IC0								
OAK	min. 19	12,6 (9,6; 15,2)	bd.	180	8,9 (7,7; 11,5)	bd.	199	0,75 (0,59; 0,96); p = 0,0215
POPLAR	min. 13	9,7 (6,7; 12,0)	bd.	51	9,7 (8,6; 12,0)	bd.	41	1,04 (0,62; 1,75); p = 0,871
Metaanaliza (Fixed Effect) badań OAK; POPLAR; I ² = 0,0%								0,80 (0,64; 0,99); p = 0,0419
Subpopulacja: rak niepłaskonabłonkowy								
OAK	min. 19	15,6 (13,3; 17,6)	bd.	313	11,2 (9,3; 12,6)	bd.	315	0,73 (0,60; 0,89); p = 0,0015
POPLAR	min. 13	15,5 (bd.)	bd.	95	10,9 (bd.)	bd.	95	0,69 (0,47; 1,01)
Metaanaliza (Fixed Effect) badań OAK; POPLAR; I ² = 0,0%								0,72 (0,61; 0,86); p = 0,0003
Subpopulacja: rak płaskonabłonkowy								
OAK	min. 19	8,9 (7,4; 12,8)	bd.	112	7,7 (6,3; 8,9)	bd.	110	0,73 (0,54; 0,98); p = 0,0383
POPLAR	min. 13	10,1 (bd.)	bd.	49	8,6 (bd.)	bd.	48	0,80 (0,49; 1,30); NS
Metaanaliza (Fixed Effect) badań OAK; POPLAR; I ² = 0,0%								0,75 (0,58; 0,97); p = 0,0255
Liczba wcześniejszych linii CTH								
Subpopulacja	Badanie	Okres obserwacji [mies.]	ATEZO		DOC		HR (95% CI)	
			Mediana [mies.]	N	Mediana [mies.]	N		
1 linia	OAK	min. 19	12,8	320	9,1	320	0,71 (0,59; 0,86); p < 0,05	
2 linie	OAK	min. 19	15,2	105	12,0	105	0,80 (0,57; 1,12)	

*obliczono na podstawie dostępnych danych

Na rysunkach poniżej przedstawiono Krzywe K-M dla OS z badania POPLAR oraz OAK dla populacji ITT.



Rysunek 1. Krzywe Kaplan'a-Meier'a dla parametru OS – populacja ITT - POPLAR (mediana obserwacji min. 13 mies.) [Fehrenbacher 2016]



Rysunek 2. Krzywe Kaplan'a-Meier'a dla parametru OS – populacja ITT - OAK [Rittmeyer 2017]

Przeżycie bez progresji (PFS)

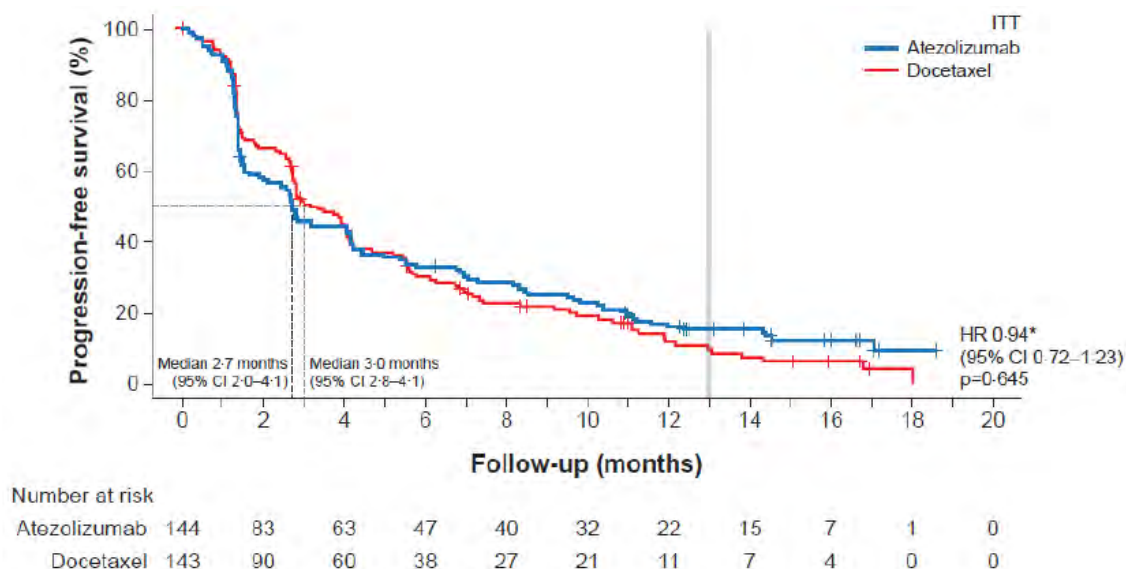
W obu badaniach RCT włączonych do przeglądu zastosowanie atezolizumabu nie wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia bez progresji wg RECIST (wersja 1.1) w porównaniu do terapii docetakselem. Wynik PFS dla obu terapii był porównywalny. Metaanaliza wyników przeżycia bez progresji nie wykazała istotnego zmniejszenia ryzyka progresji ocenianej wg RECIST lub zgonu.

Tabela 23. Ocena przeżycia bez progresji (PFS) – ATEZO vs DOC – populacja ITT

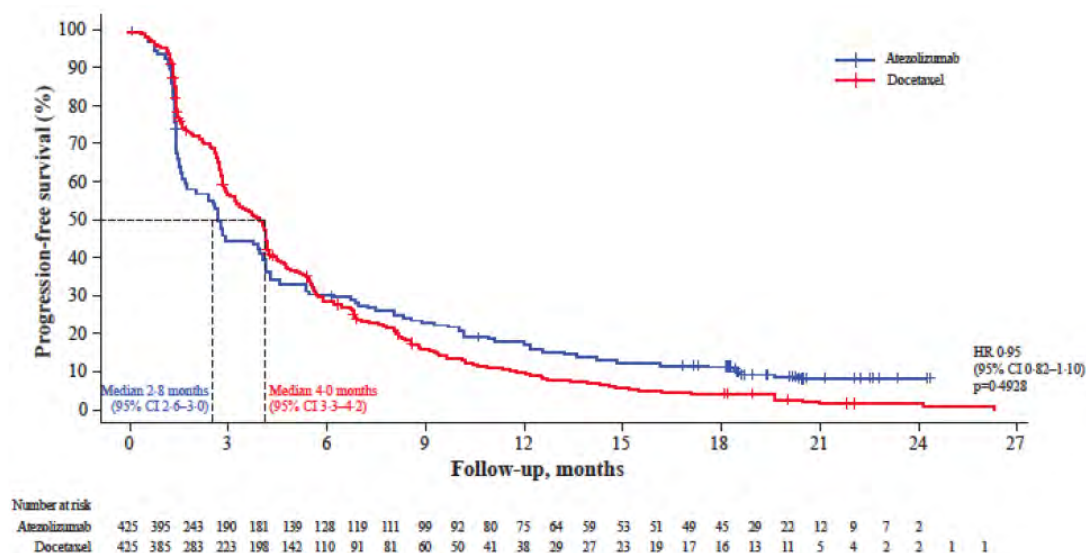
Badanie	Mediana okresu obserwacji [mies.]	ATEZO			DOC			HR (95% CI)
		Mediana (95% CI) [mies.]	n (%) zdarzeń	N	Mediana (95% CI) [mies.]	n (%) zdarzeń	N	
OAK	min. 19	2,8 (2,6; 3,0)	380 (89,4*)	425	4,0 (3,3; 4,2)	375 (88,2*)	425	0,95 (0,82; 1,10); p = 0,4928
POPLAR	min. 13	2,7 (2,0; 4,1)	bd.	144	3,0 (2,8; 4,1)	bd.	143	0,94 (0,72; 1,23); p = 0,645
Metaanaliza (Fixed Effect) badań OAK; POPLAR; I ² = 0,0%								0,95 (0,83; 1,08); p = 0,4134

*obliczono na podstawie dostępnych danych

Chociaż mediany PFS były liczbowo dłuższe w grupach DOC, całkowita redukcja ryzyka progresji była większa w grupie leczonej ATEZO. Różnica ta wynika z przecięcia się krzywych K-M dla PFS (brak proporcjonalności hazardów). Krzywe K-M dla PFS z badania POPLAR oraz OAK dla populacji ITT przedstawiono poniżej.



Rysunek 3. Krzywe Kaplan'a-Meier'a dla parametru PFS – populacja ITT - POPLAR (mediana obserwacji 13 mies.) [Suplement do Fehrenbacher 2016]



Rysunek 4. Krzywe Kaplan'a-Meier'a dla parametru PFS – populacja ITT - OAK [Suplement do Rittmeyer 2017]

Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)

W badaniu POPLAR oraz OAK nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w odsetku występowania ORR (ocena wg RECIST) wśród pacjentów stosujących ATEZO w porównaniu do DOC. W obu badaniach włączonych do analizy odsetki ORR były zbliżone w grupach ATEZO i DOC. Wyniki metaanalizy były zbieżne z wynikami poszczególnych badań.

Tabela 24. Ocena obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) – ATEZO vs DOC – populacja ITT

Badanie	Mediana okresu obserwacji [mies.]	ATEZO		DOC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		n (%)	N	n (%)	N		
OAK	min. 19	58 (13,6)	425	57 (13,4)	425	1,02 (0,72; 1,43); p = 0,9201	0,00 (-0,04; 0,05); p = 0,9201
POPLAR	min. 13	21 (14,6)	144	21 (14,7)	143	0,99 (0,57; 1,74); p = 0,9805	0,00 (-0,08; 0,08); p = 0,9805
Metaanaliza (Fixed Effect) badań OAK; POPLAR; I ² = 0,0%						1,01 (0,76; 1,35); p = 0,9415	0,00 (-0,04; 0,04); p = 0,9415

*obliczono na podstawie dostępnych danych

Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR)

Czas utrzymywania się odpowiedzi u chorych, u których wystąpiła obiektywna odpowiedź na leczenie (DoR), był istotnie statystycznie dłuższy u pacjentów leczonych atezolizumabem w porównaniu do grupy leczonej docetakselem, zarówno na poziomie poszczególnych badań RCT włączonych do przeglądu Wnioskodawcy, jak i na poziomie przeprowadzonej metaanalizy,

Tabela 25. Ocena czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DoR)– ATEZO vs DOC – populacja ITT

Badanie	Mediana okresu obserwacji [mies.]	ATEZO		DOC		HR (95% CI)
		Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N	
OAK	min. 19	16,3 (10,0; NE)	58	6,2 (4,9; 7,6)	57	0,34 (0,21; 0,55); p < 0,0001
POPLAR	min. 13	14,3 (11,6; NE)	21	7,2 (5,6; 12,5)	21	0,41 (0,18; 0,96); p = 0,034
Metaanaliza (Fixed Effect) badań OAK; POPLAR; I ² = 0,0%						0,36 (0,23; 0,54); p < 0,0001

Wyniki zorientowane na pacjenta (PROs)

W ocenie czasu do pogorszenia objawów raka płuca oraz nasilenia objawów zastosowano skalę kwestionariusza EORTC-QLQ-LC13. Otrzymane wyniki pochodzą z badania OAK.

Czas do pogorszenia objawów raka płuca

Wykazano istotne statystycznie wydłużenie czasu do pogorszenia objawów dla parametru ból w klatce piersiowej podczas terapii atezolizumabem w porównaniu do terapii docetakselem. Dla pozostałych ocenianych objawów raka płuca (tj.: kaszel, duszność, bóle ramion lub kończyn górnych) nie wykazano różnic znamiennej statystycznej.

Nasilenie objawów

Pod względem nasilenia objawów choroby znamienne różnicę na korzyść atezolizumabu w porównaniu z docetakselem wystąpiła w przypadku oceny: łysienia, neuropatii obwodowej oraz owrzodzenia jamy ustnej. Dla pozostałych ocenianych aspektów stanu zdrowia / jakości życia (tj.: kaszel, zaburzenia połykania, duszność, krwioplucie, bóle ramion lub kończyn górnych, ból w klatce piersiowej, ból w innych partiach ciała) nie wykazano istotności statystycznej.

Tabela 26. Wyniki zorientowane na pacjenta (PROs) - znamienne statystycznie

Czas do pogorszenia objawów raka płuca wg EORTC-QLQ-LC13						
Oceniany objaw raka płuca	Badanie	ATEZO		DOC		HR (95% CI)
		Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N	
Ból w klatce piersiowej	OAK	18,0 (11,0; NE*)	425	8,3 (4,6; 12,5)	425	0,72 (0,55; 0,93); p = 0,0111
Nasilenie objawów w skalach EORTC-QLQ-LC13						
Oceniany aspekt stanu zdrowia / jakości życia	Badanie	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	MD (95% CI)*
Łysienie	OAK	6,58 (17,48)	243	53,51 (38,91)	261	-46,93 (-52,26; -41,60); p < 0,0001
Neuropatia obwodowa	OAK	19,54 (27,32)	244	31,81 (31,53)	262	-12,27 (-17,43; -7,11); p < 0,0001
Owrzodzenie jamy ustnej (ang. sore mouth)	OAK	7,00 (17,18)	243	11,57 (22,85)	265	-4,57 (-8,11; -1,03); p = 0,0114

*Wartość niemożliwa do oszacowania z powodu dużej liczby obserwacji uciętych

Ogólny stan zdrowia i jakość życia

Ocenę ogólnego stanu zdrowia i jakości życia przeprowadzono za pomocą skali EORTC QLQ-C30 w badaniu OAK. Wyniki dla skal:

- oceniających odrębne objawy / problemy związane z chorobą (tj.: utrata łaknienia, zaparcia, biegunka, bezsenność, duszność, nudności/wymioty, ból, zmęczenie, problemy finansowe);
- funkcjonalnych (tj.: funkcjonowanie poznawcze, funkcjonowanie emocjonalne, funkcjonowanie fizyczne, pełnienie ról społecznych, funkcjonowanie społeczne);
- ogólnego stanu zdrowia;

między grupą leczoną atezolizumabem a grupą leczoną docetakselem były zbliżone do siebie i nie osiągnęły znamiennej statystycznej.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Zdarzenia niepożądane ogółem

Do analizy bezpieczeństwa w obu badaniach włączano pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. W zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem metaanaliza danych wykazała istotnie statystyczne mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia: zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs); zdarzeń niepożądanych (AEs) o nasileniu 3.-4. stopnia ogółem; zakończenia leczenia z powodu AEs; modyfikacji dawkowania, opóźnienia podania lub czasowego wstrzymania z powodu AEs w grupie pacjentów stosujących ATEZO w porównaniu do pacjentów stosujących DOC. Dla pozostałych parametrów metaanalizy, tj.: wystąpienia ≥ 1 AE; ciężkie zdarzeń niepożądanych (SAEs), zgonów (AEs 5 st.), TR-zgony (TRAEs 5 st.), nie wykazało istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią atezolizumabem a docetakselem.

Dodatkowo w badaniu POPLAR wykazano istotnie statystyczne mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia punktu końcowego: zakończenie leczenia z powodu TRAEs oraz modyfikacji dawkowania, opóźnienia podania lub czasowego wstrzymania z powodu TRAEs w grupie leczonej atezolizumabem. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Wyniki analizy bezpieczeństwa terapii ATEZO vs DOC - Zdarzenia niepożądane ogółem

Punkt końcowy	Badanie	ATEZO		DOC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)
		n (%*)	N	n (%*)	N		
≥ 1 AE	OAK	573 (94,1%)	609	555 (96,0%)	578	0,98 (0,95; 1,01); p = 0,1243	-0,02 (-0,04; 0,01); p = 0,1236
	POPLAR	136 (95,8%)	142	130 (96,3%)	135	0,99 (0,95; 1,04); p = 0,8239	-0,01 (-0,05; 0,04); p = 0,8238
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań OAK; POPLAR; $I^2 = 0,0\%$					0,98 (0,96; 1,01); p = 0,1341	-0,02 (-0,04; 0,01); p = 0,1335
TRAEs**	OAK	390 (64,0%)	609	496 (85,8%)	578	0,75 (0,70; 0,80); p < 0,0001	-0,22 (-0,27; -0,17); p < 0,0001; NNT = 5 (4; 6)
	POPLAR	95 (66,9%)	142	119 (88,1%)	135	0,76 (0,67; 0,87); p < 0,0001	-0,21 (-0,31; -0,12); p < 0,0001; NNT = 5 (4; 9)
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań OAK; POPLAR; $I^2 = 0,0\%$					0,75 (0,70; 0,80); p < 0,0001	-0,22 (-0,26; -0,17); p < 0,0001; NNT = 5 (4; 6)
AEs o nasileniu 3.-4. stopnia ogółem	OAK	227 (37,3%)	609	310 (53,6%)	578	0,69 (0,61; 0,79); p < 0,0001	-0,16 (-0,22; -0,11); p < 0,0001; NNT = 7 (5; 10)
	POPLAR	57 (40,1%)	142	71 (52,6%)	135	0,76 (0,59; 0,99); p = 0,0393	-0,12 (-0,24; -0,01); p = 0,0363; NNT = 9 (5; 127)
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań OAK; POPLAR; $I^2 = 0,0\%$					0,71 (0,63; 0,79); p < 0,0001; NNT = 7 (5; 10);	-0,16 (-0,21; -0,11); p < 0,0001; NNT = 7 (5; 10)
TRAEs** o nasileniu 3.-4. stopnia	OAK	90 (14,8%)	609	247 (42,7%)	578	0,35 (0,28; 0,43); p < 0,0001	-0,28 (-0,33; -0,23); p < 0,0001; NNT = 4 (4; 5)
	POPLAR	16 (11,3%)	142	52 (38,5%)	135	0,29 (0,18; 0,49); p < 0,0001	-0,27 (-0,37; -0,18); p < 0,0001; NNT = 4 (3; 6)
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań OAK; POPLAR; $I^2 = 0,0\%$					0,34 (0,28; 0,41); p < 0,0001; NNT = 4 (4; 5)	-0,28 (-0,32; -0,23); p < 0,0001; NNT = 4 (4; 5);
SAEs***	OAK	194 (31,9%)	609	181 (31,3%)	578	1,02 (0,86; 1,20); p = 0,8413	0,01 (-0,05; 0,06); p = 0,8413
	POPLAR	50 (35,2%)	142	46 (34,1%)	135	1,03 (0,75; 1,43); p = 0,8425	0,01 (-0,10; 0,12); p = 0,8424
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań OAK; POPLAR; $I^2 = 0,0\%$					1,02 (0,88; 1,18); p = 0,7890	0,01 (-0,04; 0,05); p = 0,7889

Punkt końcowy	Badanie	ATEZO		DOC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)
		n (%*)	N	n (%*)	N		
Zgony (AEs 5 st.)	OAK	10 (1,6%)	609	14 (2,4%)	578	0,68 (0,30; 1,51); p = 0,3430	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,3420
	POPLAR	6 (4,2%)	142	5 (3,7%)	135	1,14 (0,36; 3,65); p = 0,8243	0,01 (-0,04; 0,05); p = 0,8238
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań OAK; POPLAR; I ² = 0,0%					0,80 (0,41; 1,54); p = 0,5044	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,5045
TR-zgony (TRAEs 5 st.)	OAK	0 (0,0%)	609	1 (0,2%)	578	0,32 (0,01; 7,75); p = 0,4807	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,4727
	POPLAR	1 (0,7%)	142	3 (2,2%)	135	0,32 (0,03; 3,01); p = 0,3170	-0,02 (-0,04; 0,01); p = 0,2951
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań OAK; POPLAR; I ² = 0,0%					0,32 (0,05; 2,00); p = 0,2209	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2046
Zakończenie leczenia z powodu AEs	OAK	46 (7,6%)	609	108 (18,7%)	578	0,40 (0,29; 0,56); p < 0,0001	-0,11 (-0,15; -0,07); p < 0,0001; NNT = 9 (7; 14)
	POPLAR	11 (7,7%)	142	30 (22,2%)	135	0,35 (0,18; 0,67); p = 0,0015	-0,14 (-0,23; -0,06); p = 0,0006; NNT = 7 (5; 17)
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań OAK; POPLAR; I ² = 0,0%					0,39 (0,29; 0,52); p < 0,0001; NNT = 9 (7; 13);	-0,12 (-0,15; -0,08); p < 0,0001; NNT = 9 (7; 13);
Zakończenie leczenia z powodu TRAEs	POPLAR	2 (1,4%)	142	24 (17,8%)	135	0,08 (0,02; 0,33); p = 0,0005	-0,16 (-0,23; -0,10); p < 0,0001; NNT = 7 (5; 11)
Modyfikacja dawkowania, opóźnienie podania lub czasowe wstrzymanie z powodu AEs	OAK	152 (25,0%)	609	210 (36,3%)	578	0,69 (0,58; 0,82); p < 0,0001	-0,11 (-0,17; -0,06); p < 0,0001; NNT = 9 (7; 17)
	POPLAR	34 (23,9%)	142	44 (32,6%)	135	0,73 (0,50; 1,07); p = 0,1122	-0,09 (-0,19; 0,02); p = 0,1089
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań OAK; POPLAR; I ² = 0,0%					0,70 (0,59; 0,81); p < 0,0001; NNT = 10 (7; 17);	-0,11 (-0,16; -0,06); p < 0,0001; NNT = 10 (7; 17);
Modyfikacja dawkowania, opóźnienie podania lub czasowe wstrzymanie z powodu TRAEs	POPLAR	15 (10,6%)	142	32 (23,7%)	135	0,45 (0,25; 0,79); p = 0,0051	-0,13 (-0,22; -0,04); p = 0,0033; NNT = 8 (5; 23)

*obliczono na podstawie dostępnych danych; **Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. treatment related adverse events); ***ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)

Poszczególne zdarzenia niepożądane AEs

Wyniki metaanalizy wskazują, iż stosowanie atezolizumabu wiązało się z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia: neutropenii, neuropatii obwodowej, obwodowej neuropatii czuciowej, nudności, biegunki, łysienia, bólu mięśni, gorączki neutropenicznej oraz większym ryzykiem wystąpienia bólu mięśniowo-szkieletowego i gorączki w porównaniu do terapii docetakselem.

Wyniki analizy poszczególnych zdarzeń niepożądanych dla punktów końcowych przedstawionych wyłącznie w poszczególnych badaniach wskazują, iż stosowanie atezolizumabu wiąże się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia: niedokrwistości, zmniejszenia liczby neutrofilii, zaburzenia smaku, zapalenia błon śluzowych, zapalenia jamy ustnej, świądu, obrzęków obwodowych, zaburzeń paznokci i zmęczenia oraz większym ryzykiem wystąpienia: zapalenia płuc, kaszlu i bólu pleców w porównaniu do terapii docetakselem. Dla pozostałych ocenianych punktów końcowych wyniki nie były znamienne statystycznie. Szczegóły podano w tabeli poniżej.

Tabela 28. Wyniki analizy bezpieczeństwa terapii ATEZO vs DOC - Poszczególne AEs

Punkt końcowy	Badanie	ATEZO		DOC		RR (95% CI)	RD (95% CI)
		n (%)*	N	n (%)*	N		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego							
Neutropenia	OAK	10 (1,6%) ^S	609	90 (15,6%) ^S	578	0,11 (0,06; 0,20); p < 0,0001	-0,14 (-0,17; -0,11); p < 0,0001; NNT = 8 (6; 10)
	POPLAR	2 (1,4%) ^W	142	17 (12,6%) ^W	135	0,11 (0,03; 0,47); p = 0,0030	-0,11 (-0,17; -0,05); p = 0,0002; NNT = 9 (6; 20)
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań OAK; POPLAR; I ² = 0,0%					0,11 (0,06; 0,19); p < 0,0001; NNT = 8 (7; 10)	-0,13 (-0,16; -0,11); p < 0,0001; NNT = 8 (7; 10);
Niedokrwistość	OAK	70 (11,5%) ^S	609	136 (23,5%) ^S	578	0,49 (0,37; 0,64); p < 0,0001	-0,12 (-0,16; -0,08); p < 0,0001; NNT = 9 (7; 13)
Zmniejszenie liczby neutrofilii	OAK	6 (1,0%) ^{Et}	609	58 (10,0%) ^E	578	0,10 (0,04; 0,23); p < 0,0001	-0,09 (-0,12; -0,06); p < 0,0001; NNT = 12 (9; 16)
Zaburzenia endokrynologiczne							
Niedoczynność tarczycy	POPLAR	8 (5,6%) ^W	142	0 (0,0%) ^W	135	16,17 (0,94; 277,41); p = 0,0550	0,06 (0,02; 0,10); p = 0,0059
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania							
Zmniejszony apetyt	OAK	143 (23,5%) ^S	609	136 (23,5%) ^S	578	1,00 (0,81; 1,23); p = 0,9844	0,00 (-0,05; 0,05); p = 0,9844
	POPLAR	49 (34,5%) ^W	142	28 (20,7%) ^W	135	1,66 (1,12; 2,48); p = 0,0126	0,14 (0,03; 0,24); p = 0,0094; NNH = 8 (5; 30)
	Metaanaliza (Random Effect) badań OAK; POPLAR; I ² = 79,8 %					1,25 (0,76; 2,06); p = 0,3786	0,06 (-0,07; 0,19); p = 0,3557
Zaburzenia układu nerwowego							
Neuropatia obwodowa	OAK	24 (3,9%) ^S	609	65 (11,2%) ^S	578	0,35 (0,22; 0,55); p < 0,0001	-0,07 (-0,10; -0,04); p < 0,0001; NNT = 14 (10; 24)
	POPLAR	2 (1,4%) ^W	142	16 (11,9%) ^W	135	0,12 (0,03; 0,51); p = 0,0040	-0,10 (-0,16; -0,05); p = 0,0004; NNT = 10 (7; 22)
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań OAK; POPLAR; I ² = 49,5%					0,30 (0,20; 0,47); p < 0,0001; NNT = 13 (10; 20)	-0,08 (-0,11; -0,05); p < 0,0001; NNT = 13 (10; 20)
Obwodowa neuropatia czuciowa	OAK	6 (1,0%) ^E	609	40 (6,9%) ^E	578	0,14 (0,06; 0,33); p < 0,0001	-0,06 (-0,08; -0,04); p < 0,0001; NNT = 17 (13; 27)
	POPLAR	2 (1,4%) ^W	142	12 (8,9%) ^W	135	0,16 (0,04; 0,69); p = 0,0146	-0,07 (-0,13; -0,02); p = 0,0046; NNT = 14 (8; 44)
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań OAK; POPLAR; I ² = 0,0%					0,15 (0,07; 0,31); p < 0,0001; NNT = 17 (13; 24)	-0,06 (-0,08; -0,04); p < 0,0001; NNT = 16 (13; 24)
Zaburzenia smaku	OAK	18 (3,0%) ^S	609	58 (10,0%) ^S	578	0,29 (0,18; 0,49); p < 0,0001	-0,07 (-0,10; -0,04); p < 0,0001; NNT = 15 (11; 24)
Bezsennaść	POPLAR	19 (13,4%) ^W	142	11 (8,1%) ^W	135	1,64 (0,81; 3,32); p = 0,1674	0,05 (-0,02; 0,12); p = 0,1576
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia							
Duszności	OAK	118 (19,4%) ^S	609	112 (19,4%) ^S	578	1,00 (0,79; 1,26); p = 0,9996	0,00 (-0,04; 0,04); p = 0,9996
	POPLAR	38 (26,8%) ^W	142	27 (20,0%) ^W	135	1,34 (0,87; 2,06); p = 0,1879	0,07 (-0,03; 0,17); p = 0,1820

Punkt końcowy	Badanie	ATEZO		DOC		RR (95% CI)	RD (95% CI)
		n (%)*	N	n (%)*	N		
Metaanaliza (Fixed Effect) badań OAK; POPLAR; I ² = 25,8 % (RR); I ² = 28,1 % (RD)						1,07 (0,87; 1,31); p = 0,5423	0,01 (-0,03; 0,05); p = 0,5358
Zapalenie płuc	POPLAR	14 (9,9%) ^W	142	4 (3,0%) ^W	135	3,33 (1,12; 9,86); p = 0,0300	0,07 (0,01; 0,13); p = 0,0173; NNH = 15 (8; 82)
Zapalenie błon śluzowych	OAK	6 (1,0%) ^E	609	40 (6,9%) ^E	578	0,14 (0,06; 0,33); p < 0,0001	-0,06 (-0,08; -0,04); p < 0,0001; NNT = 17 (13; 27)
Kaszel	OAK	141 (23,2%) ^S	609	105 (18,2%) ^S	578	1,27 (1,02; 1,60); p = 0,0351	0,05 (0,00; 0,10); p = 0,0334; NNT = 21 (11; 255)
Zaburzenia żołądka i jelit							
Nudności	OAK	108 (17,7%) ^S	609	131 (22,7%) ^S	578	0,78 (0,62; 0,98); p = 0,0349	-0,05 (-0,09; 0,00); p = 0,0343; NNT = 21 (11; 275)
	POPLAR	31 (21,8%) ^W	142	45 (33,3%) ^W	135	0,65 (0,44; 0,97); p = 0,0344	-0,12 (-0,22; -0,01); p = 0,0311; NNT = 9 (5; 96)
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań OAK; POPLAR; I ² = 0,0%						0,75 (0,62; 0,91); p = 0,0042; NNT = 17 (10; 51)
Biegunka	OAK	94 (15,4%) ^S	609	141 (24,4%) ^S	578	0,63 (0,50; 0,80); p = 0,0001	-0,09 (-0,13; -0,04); p = 0,0001; NNT = 12 (8; 23)
	POPLAR	24 (16,9%) ^W	142	38 (28,1%) ^W	135	0,60 (0,38; 0,94); p = 0,0275	-0,11 (-0,21; -0,01); p = 0,0241; NNT = 9 (5; 68)
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań OAK; POPLAR; I ² = 0,0%						0,63 (0,51; 0,77); p < 0,0001; NNT = 11 (8; 19)
Zaparcia	OAK	107 (17,6%) ^S	609	82 (14,2%) ^S	578	1,24 (0,95; 1,61); p = 0,1126	0,03 (-0,01; 0,08); p = 0,1102
Wymioty	OAK	74 (12,2%) ^S	609	62 (10,7%) ^S	578	1,13 (0,82; 1,56); p = 0,4417	0,01 (-0,02; 0,05); p = 0,4405
Zapalenie jamy ustnej	OAK	19 (3,1%) ^S	609	63 (10,9%) ^S	578	0,29 (0,17; 0,47); p < 0,0001	-0,08 (-0,11; -0,05); p < 0,0001; NNT = 13 (10; 21)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej							
Łysienie	OAK	3 (0,5%) ^S	609	202 (34,9%) ^S	578	0,01 (0,00; 0,04); p < 0,0001	-0,34 (-0,38; -0,31); p < 0,0001; NNT = 3 (3; 4)
	POPLAR	3 (2,1%) ^W	142	52 (38,5%) ^W	135	0,05 (0,02; 0,17); p < 0,0001	-0,36 (-0,45; -0,28); p < 0,0001; NNT = 3 (3; 4)
	Metaanaliza (Random Effect) badań OAK; POPLAR; I ² = 66,8%						0,03 (0,01; 0,11); p < 0,0001; NNT = 3 (3; 4)
Świąd	OAK	50 (8,2%) ^W	609	17 (2,9%) ^W	578	2,79 (1,63; 4,78); p = 0,0002	0,05 (0,03; 0,08); p < 0,0001; NNH = 19 (13; 38)
Obrzęki obwodowe	OAK	54 (8,9%) ^S	609	82 (14,2%) ^S	578	0,63 (0,45; 0,86); p = 0,0045	-0,05 (-0,09; -0,02); p = 0,0041; NNT = 19 (12; 60)
Zaburzenia paznokci	OAK	0 (0,0%) ^E	609	29 (5,0%) ^E	578	0,02 (0,00; 0,26); p = 0,0038	-0,05 (-0,07; -0,03); p < 0,0001; NNT = 20 (15; 32)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej							
Ból mięśniowo-szkieletowy	OAK	64 (10,5%) ^S	609	25 (4,3%) ^S	578	2,43 (1,55; 3,80); p = 0,0001	0,06 (0,03; 0,09); p < 0,0001; NNH = 17 (11; 31)
	POPLAR	19 (13,4%) ^W	142	7 (5,2%) ^W	135	2,58 (1,12; 5,94); p = 0,0259	0,08 (0,01; 0,15); p = 0,0171; NNH = 13 (7; 69)

Punkt końcowy	Badanie	ATEZO		DOC		RR (95% CI)	RD (95% CI)
		n (%)*	N	n (%)*	N		
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań OAK; POPLAR; I ² = 0,0%					2,46 (1,66; 3,65); p < 0,0001; NNH = 16 (11; 26)	0,07 (0,04; 0,09); p < 0,0001; NNT = 16 (11; 26)
Ból mięśni	OAK	39 (6,4%) ^S	609	91 (15,7%) ^S	578	0,41 (0,28; 0,58); p < 0,0001	-0,09 (-0,13; -0,06); p < 0,0001; NNT = 11 (8; 18)
	POPLAR	8 (5,6%) ^W	142	18 (13,3%) ^W	135	0,42 (0,19; 0,94); p = 0,0345	-0,08 (-0,15; -0,01); p = 0,0282; NNT = 13 (7; 122)
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań OAK; POPLAR; I ² = 0,0%					0,41 (0,30; 0,57); p < 0,0001; NNT = 12 (9; 18)	-0,09 (-0,12; -0,06); p < 0,0001; NNT = 12 (9; 18)
Ból stawów	OAK	73 (12,0%) ^S	609	58 (10,0%) ^S	578	1,19 (0,86; 1,65); p = 0,2843	0,02 (-0,02; 0,06); p = 0,2821
	POPLAR	22 (15,5%) ^W	142	12 (8,9%) ^W	135	1,74 (0,90; 3,38); p = 0,1004	0,07 (-0,01; 0,14); p = 0,0905
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań OAK; POPLAR; I ² = 0,6% (RR); 5,6% (RD)					1,29 (0,96; 1,72); p = 0,0881	0,03 (0,00; 0,06); p = 0,0830
Ból pleców	OAK	67 (11,0%) ^S	609	42 (7,3%) ^S	578	1,51 (1,05; 2,19); p = 0,0274	0,04 (0,00; 0,07); p = 0,0249; NNH = 27 (15; 213)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania							
Gorączka	OAK	108 (17,7%) ^S	609	76 (13,1%) ^S	578	1,35 (1,03; 1,77); p = 0,0302	0,05 (0,00; 0,09); p = 0,0283; NNH = 22 (12; 206)
	POPLAR	24 (16,9%) ^W	142	16 (11,9%) ^W	135	1,43 (0,79; 2,57); p = 0,2361	0,05 (-0,03; 0,13); p = 0,2291
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań OAK; POPLAR; I ² = 0,0%					1,36 (1,07; 1,74); p = 0,0137; NNH = 22 (12; 100)	0,05 (0,01; 0,08); p = 0,0126; NNT = 22 (12; 100)
Gorączka neutropeniczna	OAK	1 (0,2%) ^S	609	62 (10,7%) ^S	578	0,04 (0,00; 0,64); p = 0,0229	-0,09 (-0,14; -0,04); p = 0,0004; NNT = 12 (8; 26)
	POPLAR	0 (0,0%) ^W	142	12 (8,6%) ^W	135	0,02 (0,00; 0,11); p < 0,0001	-0,11 (-0,13; -0,08); p < 0,0001; NNT = 10 (8; 13)
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań OAK; POPLAR; I ² = 0,0%					0,02 (0,00; 0,10); p < 0,0001; NNT = 10 (8; 13)	-0,10 (-0,13; -0,08); p < 0,0001; NNT = 10 (8; 13)
Astenia	OAK	116 (19,0%) ^S	609	114 (19,7%) ^S	578	0,97 (0,77; 1,22); p = 0,7685	-0,01 (-0,05; 0,04); p = 0,7686
	POPLAR	14 (9,9%) ^W	142	22 (16,3%) ^W	135	0,60 (0,32; 1,13); p = 0,1164	-0,06 (-0,14; 0,01); p = 0,1115
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań OAK; POPLAR; I ² = 46,8 %					0,91 (0,73; 1,13); p = 0,3806	-0,02 (-0,06; 0,02); p = 0,3803
Zmęczenie	OAK	163 (26,8%) ^S	609	205 (35,5%) ^S	578	0,75 (0,64; 0,90); p = 0,0013	-0,09 (-0,14; -0,03); p = 0,0012; NNT = 12 (8; 29)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; ^AOAK, które wystąpiły z różnicą częstości pomiędzy grupami ≥ 5 p.p.; † Całkowita liczba zdarzeń: 1354 vs 1325; ‡ Podano, że wynosiło < 1%, do obliczenia „n” chorych przyjęto konserwatywną wartość 1%; ^EWartości „%” podane w erracie, na ich podstawie obliczono „n”; ^S Dane z suplementu; ^WWartości „%” odczytane z wykresu, na ich podstawie obliczono „n”.

Immunoależne zdarzenia niepożądane (irAEs)

W zakresie częstości występowania immunoależnych zdarzeń niepożądanych w badaniu OAK wykazano, iż stosowanie atezolizumabu jest związane ze znamienne niższym ryzykiem wystąpienia biegunki/zapalenia okrężnicy i biegunki oraz znamienne wyższym ryzykiem wystąpienia zapalenia wątroby, niedoczynności tarczycy i nadczynności tarczycy. (wyniki przedstawiono w tabeli poniżej). Dodatkowo podczas terapii atezolizumabem obserwowano istotne statystycznie częstsze występowanie irAEs wymagających stosowania glikokortykosteroidów. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Dla innych punktów końcowych (tj.: irAEs ogółem, zapalenie okrężnicy, nieżyt żołądka i jelit, cukrzyca, zapalenie płuc) nie wykazano różnic istotnych statystycznie. W przypadku pozostałych punktów końcowych dot. irAEs autorzy badań nie przedstawili danych dla chorych z grupy DOC, dlatego nie było możliwe wykonanie porównania ocenianych terapii.

Tabela 29. Wyniki analizy bezpieczeństwa terapii ATEZO vs DOC - Immunoależne zdarzenia niepożądane (irAEs) – różnice znamienne statystycznie

Punkt końcowy	Badanie	ATEZO		DOC		RR (95% CI)	RD (95% CI)
		n (%)	N	n (%)	N		
irAEs wymagające stos. GKS	OAK*	36 (5,9%)	609	10 (1,7%)	578	3,42 (1,71; 6,82); p = 0,0005	0,04 (0,02; 0,06); p = 0,0001; NNH = 24 (16; 50)
Biegunka/zapalenie okrężnicy	OAK^	97 (15,9%)	609	141 (24,4%)	578	0,65 (0,52; 0,82); p = 0,0003	-0,08 (-0,13; -0,04); p = 0,0003; NNT = 12 (8; 26)
Biegunka	OAK^	94 (15,4%)	609	141 (24,4%)	578	0,63 (0,50; 0,80); p = 0,0001	-0,09 (-0,13; -0,04); p = 0,0001 NNT = 12 (8; 23)
Zapalenie wątroby	OAK^	57 (9,4%)	609	18 (3,1%)	578	3,01 (1,79; 5,04); p < 0,0001	0,06 (0,04; 0,09); p < 0,0001; NNH = 17 (12; 29)
Niedoczynność tarczycy	OAK^	24 (3,9%)	609	2 (0,3%)	578	11,39 (2,70; 47,97); p = 0,0009	0,04 (0,02; 0,05); p < 0,0001 NNH = 28 (20; 51)
Nadczynność tarczycy	OAK^	17 (2,8%)	609	1 (0,2%)	578	16,13 (2,15; 120,85); p = 0,0068	0,03 (0,01; 0,04); p = 0,0001; NNH = 39 (26; 79)

*Dane z plakatu konferencyjnego Cortinavis 2017; ^Dane z plakatu konferencyjnego von Pawel 2017

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku przeprowadzonego przez analityków Agencji wyszukiwania weryfikacyjnego w bazach MEDLINE (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji oraz typu badania nie odnaleziono dodatkowych pierwotnych badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa terapii atezolizumabem w porównaniu do terapii docetakselem. Przeszukiwanie zostało przeprowadzone 8 lutego 2018 r.

Badanie BIRCH

Badanie BIRCH było wielośrodkowym, prospektywnym, jednoramiennym badaniem II fazy, bez randomizacji, bez grupy kontrolnej oraz bez zaślepienia. Głównym celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania atezolizumabu, podawanego w dawce 1200 mg dożylnie (i.v.) co trzy tygodnie, u pacjentów PD-L1 dodatnich z rozpoznaniem zaawansowanego NDRP. Szczegółowy opis badania znajduje się w rozdziale 6 „Badania bez randomizacji” analizy klinicznej Wnioskodawcy.

Do próby włączono dorosłych chorych na zaawansowanego, niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) w stadium IIIB/IV. Do badania włączono zarówno chorych wcześniej nieleczonych chemioterapią, a także po jednej oraz po co najmniej dwóch liniach chemioterapii platynowej (na tej podstawie wyróżniono 3 kohorty), jednak ze względu na kryteria selekcji przyjęte w analizie uwzględniono jedynie wyniki uzyskane u chorych po niepowodzeniu chemioterapii (dwie kohorty: 2 – po ≤ 1 linii chemioterapii [N=268], i 3 – po ≥ 3 liniach chemioterapii [N=252]).

Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii mogli kontynuować terapię atezolizumabem do czasu utraty korzyści klinicznych, w opinii badaczy (np. brak niedopuszczalnych toksyczności i objawów progresji choroby). Całkowite przeżycie (OS) u chorych oszacowano na 15,5 miesiąca w kohorcie 2 i 13,2 miesiąca w kohorcie 3. W tabeli poniżej przedstawiono skrócone wyniki analizy skuteczności.

Tabela 30. Ocena skuteczności leczenia ATEZO – badanie BIRCH. Wszyscy leczeni pacjenci (TC2/3 lub IC2/3)

Kohorta	Liczba pacjentów	ORR, n (%) (95% CI), ocena IRF*	Mediana DOR, miesiące (95% CI), ocena IRF*	Mediana PFS, miesiące (95% CI), ocena IRF*	Mediana OS, miesiące (95% CI), ocena INV**
Kohorta 2	268	52 (19) (15; 25)	NE (8,3; NE)	2,8 (1,5; 3,9)	15,5 (12,3; NE)
Kohorta 3	252	45 (18) (13; 23)	11,8 (6,9; NE)	2,8 (2,7; 3,0)	13,2 (10,3; 17,5)

*Niezależna komisja rewizyjna (z ang. Independent Review Facility); **Ocena wykonywana przez badaczy (z ang. Investigator-Assessed)

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ($\geq 10\%$) należały: zmęczenie (19%), biegunka (11%), nudności (11%), świąd (10%). Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi (SAEs) były: zapalenie płuc (pneumonia) (4%), duszności (3%), gorączka (3%), zapalenie płuc (pneumonitis) (2%). Ogółem w badaniu odnotowano 305 zgonów (45% chorych) z czego 234 zgony wystąpiły w okresie ≥ 30 dni po podaniu ostatniej dawki leku. Przyczyną większości zgonów (90%) była progresja choroby. W tabeli poniżej przedstawiono wybrane wyniki analizy bezpieczeństwa.

Tabela 31. Ocena bezpieczeństwa leczenia ATEZO – badanie BIRCH

Punkt końcowy	Kohorta 2; N = 268	Kohorta 3; N = 252
≥ 1 AE, n (%)	247 (92%)	244 (97%)
Całkowita liczba zdarzeń	2512	2575
AEs 3. lub 4. st., n (%)	108 (40%)	111 (44%)
AEs 5 st. (zgony), n (%)	10 (4%)	9 (4%)
SAEs, n (%)	101 (38%)	105 (42%)
AEs prowadzące do wycofania z badania, n (%)	20 (8%)	15 (6%)

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Tecentriq

Tabela 32. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania atezolizumabu

Działanie niepożądane o podłożu immunologicznym	Opis postępowanie w przypadku wystąpienia działania niepożądanego
Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym	W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano przypadki zapalenia płuc, w tym przypadki zgonów. Należy monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia płuc. W razie wystąpienia zapalenia płuc stopnia 2 leczenie atezolizumabem należy wstrzymać i rozpocząć podawanie prednizonu w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub ekwiwalentnej dawki innego steroidu. Jeśli nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia ≤ 1 , dawkę kortykosteroidów należy stopniowo zmniejszać w czasie ≥ 1 miesiąca. Leczenie atezolizumabem można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤ 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤ 10 mg prednizonu lub ekwiwalentnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem musi zostać definitywnie zakończone u pacjentów z zapaleniem płuc stopnia 3 lub 4.
Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym	W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano przypadki zapalenia wątroby, z których część zakończyła się zgonem. Należy monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia wątroby. Należy kontrolować aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), aminotransferazy alaninowej (AIAT) i stężenie bilirubiny przed rozpoczęciem leczenia, okresowo w trakcie leczenia atezolizumabem oraz jak wskazano w oparciu o ocenę kliniczną. Leczenie atezolizumabem należy wstrzymać, jeśli zdarzenie stopnia 2 (AIAT lub AspAT >3 do $5 \times$ GGN lub stężenie bilirubiny we krwi $>1,5$ do $3 \times$ GGN) utrzymuje się dłużej niż przez 5 do 7 dni, i rozpocząć podawanie 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub ekwiwalentnej dawki innego steroidu. Jeśli nastąpi poprawa zdarzenia do stopnia ≤ 1 , dawkę kortykosteroidów należy stopniowo zmniejszać w czasie ≥ 1 miesiąca. Leczenie atezolizumabem można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤ 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤ 10 mg prednizonu na dobę lub ekwiwalentnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem musi zostać definitywnie zakończone u pacjentów ze zdarzeniami stopnia 3 lub stopnia 4 (AIAT lub AspAT $>5,0 \times$ GGN lub stężenie bilirubiny $>3 \times$ GGN).

<p>Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym</p>	<p>W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano przypadki biegunki lub zapalenia jelita grubego. Należy monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia jelita grubego.</p> <p>Leczenie atezolizumabem należy wstrzymać w przypadku wystąpienia biegunki stopnia 2 lub 3 (wzrost o ≥ 4 stolce/dobę względem stanu wyjściowego) lub zapalenia jelita grubego (objawowe). W przypadku biegunki stopnia 2 lub zapalenia jelita grubego, jeśli objawy utrzymują się przez >5 dni lub nawracają, należy rozpocząć leczenie prednizonem w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub ekwiwalentną dawką innego steroidu. W przypadku biegunki stopnia 3 lub zapalenia jelita grubego, należy rozpocząć dożylnie podawanie kortykosteroidów (1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu lub ekwiwalentnej dawki innego steroidu). Po zmniejszeniu nasilenia objawów należy rozpocząć leczenie prednizonem w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub ekwiwalentną dawką innego steroidu. Jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤ 1, dawkę kortykosteroidów należy stopniowo zmniejszać w czasie ≥ 1 miesiąca. Leczenie atezolizumabem można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤ 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤ 10 mg prednizonu na dobę lub ekwiwalentnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem musi zostać definitywnie zakończony u pacjentów z biegunką lub zapaleniem jelita grubego stopnia 4 (zagrożające życiu; wskazana pilna interwencja).</p>
<p>Choroby endokrynologiczne o podłożu immunologicznym</p>	<p>W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano występowanie niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy, niewydolności nadnerczy, zapalenia przysadki mózgowej oraz cukrzycy typu 1, w tym cukrzycowej kwasicy ketonowej.</p> <p>Należy monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów chorób endokrynologicznych. Czynność tarczycy należy kontrolować przed i okresowo w trakcie leczenia atezolizumabem. Należy rozważyć wdrożenie odpowiedniego postępowania u pacjentów z nieprawidłowymi wynikami prób czynnościowych tarczycy przed rozpoczęciem leczenia.</p> <p>Pacjenci z nieprawidłowymi wynikami prób czynnościowych tarczycy, ale bez objawów tych zaburzeń, mogą otrzymywać atezolizumab. W przypadku objawowej niedoczynności tarczycy stosowanie atezolizumabu należy wstrzymać i w razie potrzeby rozpocząć terapię zastępczą hormonami tarczycy. Izolowaną niedoczynność tarczycy można leczyć hormonalną terapią zastępczą, bez podawania kortykosteroidów. W przypadku objawowej nadczynności tarczycy stosowanie atezolizumabu należy wstrzymać i w razie potrzeby włączyć lek tyreostatyczny. Leczenie atezolizumabem można wznowić po opanowaniu objawów i uzyskaniu poprawy czynności tarczycy.</p> <p>W przypadku objawowej niewydolności nadnerczy stosowanie atezolizumabu należy wstrzymać i rozpocząć leczenie dożylnymi kortykosteroidami (1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu lub ekwiwalentna dawka innego steroidu). Po złagodzeniu objawów należy kontynuować leczenie prednizonem w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub ekwiwalentną dawką innego steroidu. Jeśli nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia ≤ 1, należy stopniowo zmniejszać dawkę kortykosteroidów w czasie ≥ 1 miesiąca. Leczenie można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤ 1 w czasie 12 tygodni, dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤ 10 mg prednizonu na dobę lub ekwiwalentnej dawki innego steroidu, a stan pacjenta będzie stabilny w wyniku stosowania terapii zastępczej (jeśli będzie konieczna).</p> <p>W przypadku zapalenia przysadki mózgowej w stopniu 2 lub 3 należy wstrzymać stosowanie atezolizumabu i rozpocząć leczenie dożylnymi kortykosteroidami (1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu lub ekwiwalentna dawka innego steroidu) i w razie potrzeby rozpocząć hormonalną terapię zastępczą. Po złagodzeniu objawów należy kontynuować leczenie prednizonem w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub ekwiwalentną dawką innego steroidu. Jeśli nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia ≤ 1, należy stopniowo zmniejszać dawkę kortykosteroidów w czasie ≥ 1 miesiąca. Leczenie może zostać wznowione, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤ 1 w czasie 12 tygodni, dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤ 10 mg prednizonu na dobę lub ekwiwalentnej dawki innego steroidu, a stan pacjenta będzie stabilny w wyniku stosowania terapii zastępczej (jeśli będzie konieczna). W przypadku zapalenia przysadki mózgowej stopnia 4 leczenie atezolizumabem powinno być trwale przerwane.</p> <p>W przypadku cukrzycy typu 1 należy rozpocząć leczenie insuliną. U pacjentów z hiperglikemią stopnia ≥ 3 (stężenie glukozy na czczo >250 mg/dl lub 13,9 mmol/l) podawanie atezolizumabu należy wstrzymać. Leczenie atezolizumabem można wznowić po uzyskaniu kontroli metabolicznej w wyniku insulinoterapii.</p>
<p>Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu o podłożu immunologicznym</p>	<p>W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano występowanie zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu. Należy monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych lub zapalenia mózgu.</p> <p>Leczenie atezolizumabem musi zostać definitywnie zakończone w przypadku zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych lub zapalenia mózgu dowolnego stopnia. Należy rozpocząć leczenie kortykosteroidami dożylnie (1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu lub ekwiwalentna dawka innego steroidu). Po ustąpieniu lub znacznym zmniejszeniu nasilenia objawów należy zastosować leczenie prednizonem w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub ekwiwalentną dawką innego steroidu.</p>
<p>Neuropatie o podłożu immunologicznym</p>	<p>U pacjentów otrzymujących atezolizumab obserwowano zespół miasteniczny/myasthenia gravis lub zespół Guillaina-Barrégo, mogące zagrażać życiu. Należy monitorować pacjentów pod kątem objawów neuropatii ruchowej i czuciowej.</p> <p>Leczenie atezolizumabem należy definitywnie zakończyć w przypadku wystąpienia zespołu miastenicznego/myasthenia gravis lub zespołu Guillaina-Barrégo dowolnego stopnia. Należy rozważyć włączenie kortykosteroidów systemowych w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub ekwiwalentnej dawki innego steroidu.</p>
<p>Zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym</p>	<p>W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano zapalenie trzustki, w tym wzrost aktywności amylazy i lipazy w surowicy. Należy ściśle monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów sugerujących ostre zapalenie trzustki.</p> <p>Leczenie atezolizumabem należy wstrzymać u pacjentów ze wzrostem aktywności amylazy lub lipazy w surowicy stopnia ≥ 3 ($>2 \times$ GGN), lub z zapaleniem trzustki stopnia 2 lub 3, a następnie należy rozpocząć leczenie kortykosteroidami dożylnie (w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu lub ekwiwalentna dawka innego steroidu). Po uzyskaniu poprawy, należy kontynuować leczenie prednizonem w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub ekwiwalentną dawką innego steroidu. Leczenie atezolizumabem można wznowić, gdy aktywność amylazy i lipazy w surowicy zmniejszy się do stopnia ≤ 1 w czasie 12 tygodni lub po ustąpieniu</p>

	objawów zapalenia trzustki i zmniejszeniu dawki kortykosteroidów do ≤ 10 mg na dobę prednizonu lub ekwiwalentnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem należy definitywnie zakończyć w przypadku wystąpienia zapalenia trzustki stopnia 4 lub nawracającego zapalenia trzustki o dowolnym stopniu nasilenia.
Reakcje związane z wlewem	Reakcje związane z infuzją obserwowano w badaniach klinicznych z atezolizumabem. Szybkość wlewu należy zmniejszyć lub leczenie należy przerwać u pacjentów z reakcjami związanymi z infuzją o nasileniu w stopniu 1 lub 2. Należy trwale zakończyć leczenie atezolizumabem u pacjentów, u których wystąpią reakcje związane z infuzją stopnia 3 lub 4. Pacjenci z reakcjami związanymi z infuzją stopnia 1 lub 2 mogą kontynuować otrzymywanie atezolizumabu w warunkach ścisłego monitorowania; można rozważyć premedykację lekami przeciwgorączkowym i lekami przeciwhistaminowymi.

Bezpieczeństwo stosowania produktu Tecentriq zostało opisane w oparciu o zbiorcze dane pochodzące od 2160 pacjentów z rozsianym UC (rakiem urotelialnym) i NDRP. Do najczęstszych działań niepożądanych należało uczucie zmęczenia (35,4%), zmniejszony apetyt (25,5%), nudności (22,9%), duszność (21,8%), biegunka (18,6%), wysypka (18,6%), gorączka (18,3%), wymioty (15,0%), bóle stawów (14,2%), osłabienie (13,8%) i świąd (11,3%).

Działania niepożądane wymienione w tabeli poniżej zostały przedstawione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania. Przyjęto następujące kategorie częstości: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej kategorii częstości występowania, działania niepożądane zostały wymienione według malejącego stopnia ciężkości.

Tabela 33. Podsumowanie zdarzeń niepożądanych odnotowanych podczas terapii atezolizumabem wg ChPL Tecentriq

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		małopłytkowość		
Zaburzenia układu immunologicznego		nadwrażliwość		
Zaburzenia endokrynologiczne		niedoczynność tarczycy ^a , nadczynność tarczycy ^b	Cukrzyca ^c , niewydolność nadnerczy ^d	zapalenie przysadki mózgowej
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszony apetyt	hipokaliemia, hiponatremia		
Zaburzenia układu nerwowego			zespół Guillaina-Barrégo ^e , niezakaźne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych ^f	niezakaźne zapalenie mózgu ^g , zespół miasteniczny ^h
Zaburzenia naczyniowe		hipotensja		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	duszność	zapalenie płuc ⁱ , niedotlenienie narządów i tkanek, przekrwienie błony śluzowej nosa		
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, wymioty, biegunka	ból brzucha, zapalenie jelita grubego ^j , dysfagia	zapalenie trzustki ^k , wzrost aktywności lipazy	wzrost aktywności amylazy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		wzrost aktywności AST, wzrost aktywności ALT	zapalenie wątroby ^l	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka ^m , świąd			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból stawów	bóle mięśniowo-szkieletowe		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka, uczucie zmęczenia, osłabienie	reakcja związana z infuzją, choroba grypopodobna, dreszcze		

^a W tym zgłoszenia przypadków niedoczynności tarczycy, wzrostu stężenia tyreotropiny we krwi, zapalenia tarczycy, zmniejszenia stężenia tyreotropiny we krwi, obrzęku śluzowego, nieprawidłowych wyników badań czynności tarczycy, ostrego zapalenia tarczycy, zmniejszonego stężenia tyroksyny.

^b W tym zgłoszenia przypadków nadczynności tarczycy, wzrostu stężenia tyreotropiny we krwi, zapalenia tarczycy, zmniejszenia stężenia tyreotropiny we krwi, wytrzeszczu w chorobie Basedowa, wytrzeszczu, nieprawidłowych wyników badań czynności tarczycy, ostrego zapalenia tarczycy, zmniejszonego stężenia tyroksyny.

^c W tym zgłoszenia cukrzycy i cukrzycy typu 1.

^d W tym zgłoszenia niewydolności nadnerczy, pierwotnej niewydolności nadnerczy i choroby Adisona.

^e W tym zgłoszenia zespołu Guillaina-Barrégo i polineuropatii demielinizacyjnej.

^f W tym przypadki zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych.

^g W tym przypadki zapalenia mózgu.

^h Zgłaszane w badaniach innych niż badania z udziałem pacjentów z rozsianym UC i NDRP. Częstość występowania podana na podstawie ekspozycji u 6000 pacjentów we wszystkich badaniach klinicznych z atezolizumabem.

ⁱ W tym zgłoszenia zapalenia płuc, nacieków w płucach, zapalenia oskrzelików, choroby śródmiąższowej płuc, popromiennego zapalenia płuc.

^j W tym zgłoszenia zapalenia jelita grubego, autoimmunologicznego zapalenia jelita grubego, niedokrwiennego zapalenia jelita grubego, m kroskopowego zapalenia jelita grubego.

^k W tym zgłoszenia zapalenia trzustki i ostrego zapalenia trzustki.

^l W tym zgłoszenia przypadków autoimmunologicznego zapalenia wątroby, zapalenia wątroby, ostrego zapalenia wątroby.

^m W tym zgłoszenia trądziku, egzemy, rumienia, rumienia powiek, rumienia wielopostaciowego, wysypki złuszczonej, wysypki na powiekach, zapalenia mieszków włosowych, czyraków, zapalenia skóry, trądzikopodobnego zapalenia skóry, alergicznego zapalenia skóry, pęcherzowego zapalenia skóry, złuszczonego zapalenia skóry, wysypki polekowej, erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej, wysypki, wysypki rumieniowej, wysypki uogólnionej, wysypki plamkowej, wysypki grudkowo-plamkowej, wysypki grudkowej, wysypki grudkowo-łuskowej, wysypki ze świądem, wysypki krostkowej, tojetokowego zapalenia skóry, złuszczenia się skóry, toksyczności skórnej, owrzodzeń skóry, toksycznych zmian skórnych.

Źródło: ChPL Tecentriq [dostęp w dniu 12.02.2018]

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004143/human_med_002166.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

Ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

Nie odnaleziono żadnych komunikatów ani ocen postmarketingowych dotyczących bezpieczeństwa stosowania atezolizumabu na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych oraz Europejskiej Agencji Leków

Agencja ds. Żywności i Leków (FDA)

Na stronie internetowej Food and Drug Administration (FDA) odnaleziono dwa komunikaty dotyczące ryzyka wystąpienia poważnych działań niepożądanych związanych z użyciem preparatu Tecentriq.

U pacjentów z chorobą nowotworową, przyjmujących Tecentriq w ramach badań klinicznych, zgłaszano przypadki zapalenia mięśnia sercowego. Skumulowana analiza bazy danych dot. bezpieczeństwa leku Tecentriq, która zawiera dane z badań klinicznych (dane dla ok 8 tys. pacjentów) i po wprowadzeniu leku do obrotu (dane dla ok. 5 tys. pacjentów) (data wyłączenia danych 20 lutego 2017 r.), zawiera dwa przypadki zapalenia mięśnia sercowego bez zgonu.

Mechanizm działania leku Tecentriq zezwala na możliwość rozwoju zapalenia mięśnia sercowego. Ponadto zapalenie mięśnia sercowego za pośrednictwem układu immunologicznego jest wymieniane na etykietach leków zbliżonych pod względem mechanizmu działania do produktu leczniczego Tecentriq.

Zaleca się całkowite odstawienie leku Tecentriq dla wszystkich stopni zapalenia mięśnia sercowego. Kortykosteroidy i / lub dodatkowe środki immunosupresyjne należy podawać zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Źródło: Important drug warning. FDA Lipiec 2017 https://www.gene.com/download/pdf/tecentriq_DHCP_important-drug-warning_07-03-17.pdf [dostęp w dniu 13.02.2018]

ATEZOLIZUMAB

Ostrzeżenia i środki ostrożności – inne działania niepożądane za pośrednictwem układu immunologicznego:

- zapalenie mięśnia sercowego.

Działania niepożądane – doświadczenia kliniczne:

- niewydolność serca (0,4%);
- zapalenie mięśnia sercowego (0,5%).

Charakterystyka Produktu Leczniczego:

- Zadyszka, nieregularne bicie serca, uczucie zmęczenia lub ból w klatce piersiowej (zapalenie mięśnia sercowego)

Działania niepożądane – doświadczenia kliniczne:

- Zawał mięśnia sercowego

Źródło: Postmarket Drug Safety Surveillance: Cardiovascular Toxicities. FDA Grudzień 2017

https://google2.fda.gov/search?q=atezolizumab%20+%20myocarditis&client=FDAgov&proxystylesheet=FDAgov&output=xml_no_dtd&site=FDAgov&requiredfields=-archive:Yes&sort=date:D:S:d1&filter=1 [dostęp w dniu 13.02.2018]

4.3. Komentarz Agencji

W wyniku przeglądu systematycznego opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa atezolizumabu w leczeniu NDRP Wnioskodawca przedstawił 13 przeglądów systematycznych.

Jedynie wyniki pracy Melosky 2016 różnią się wyników i wniosków przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez Wnioskodawcę w AKL, gdyż: „w przeglądzie Melosky 2016 zaprezentowano szczegółowe wyniki badania POPLAR, w którym zaplanowano analizę interim dla okresu obserwacji o medianie 12 miesięcy, w tym okresie mediana OS wyniosła 11,4 miesiąca w grupie ATEZO i 9,5 miesiąca w grupie DOC, HR = 0,77 (95% CI: 0,55; 1,06), p = 0,11”. Wnioskodawca natomiast przedstawił w AKL wyniki badania POPLAR z mediana okresu obserwacji min. 13 mies. oraz 20 mies.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym Wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu Wnioskodawcy

Cel analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny efektywności kosztów stosowania produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) w terapii chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34).

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA - ang. *cost-utility analysis*).

Porównywane interwencje i populacja

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci spełniający poniższe kryteria dotyczące rozpoznania klinicznego:

- histologiczne lub cytologiczne rozpoznanie niedrobnokomórkowego raka płuca;
- przebyte leczenie paliatywne z wykorzystaniem przynajmniej jednej linii chemioterapii lub chory leczony radykalnie z udziałem chemioterapii wstępnej (neoadiuwantowej) i/lub uzupełniającej (adiuwantowej) i/lub radiochemioterapii, u którego doszło do progresji choroby w czasie krótszym niż 6 miesięcy od dnia zakończenia leczenia radykalnego;
- stopień zaawansowania IIIB niekwalifikujący się do radio(chemioterapii) lub stopień IV;

Poza wymienionymi powyżej, wnioskowany program lekowy zawiera dodatkowo szereg kryteriów kwalifikacji (np. w zakresie stopnia sprawności według ECOG; brak objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym), a także kryteriów uniemożliwiających udział w programie (np. obecność aktywnych chorób autoimmunologicznych; znana nadwrażliwość na lek).

W ramach niniejszej analizy ocenianymi interwencjami są następujące schematy leczenia:

- Tecentriq (atezolizumab) w dawce 1200 mg, podawany dożylnie co trzy tygodnie;
- docetaksel podawany co 3 tygodnie w dawce 75 mg/m² powierzchni ciała.

Ponadto w ramach uzupełnień do wymagań minimalnych, Wnioskodawca przedstawił wyniki analizy ekonomicznej dla porównania atezolizumab vs. pemetreksed.

Perspektywa

Analizę podstawową wykonano w dwóch wariantach – z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz ze wspólnej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjenta (NFZ+P).

W kosztach uwzględnionych w niniejszej analizie pacjent nie partycypuje albo partycypuje w małym stopniu, w związku z czym perspektywy NFZ oraz NFZ+P są tożsame.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym (20-letni).

Model

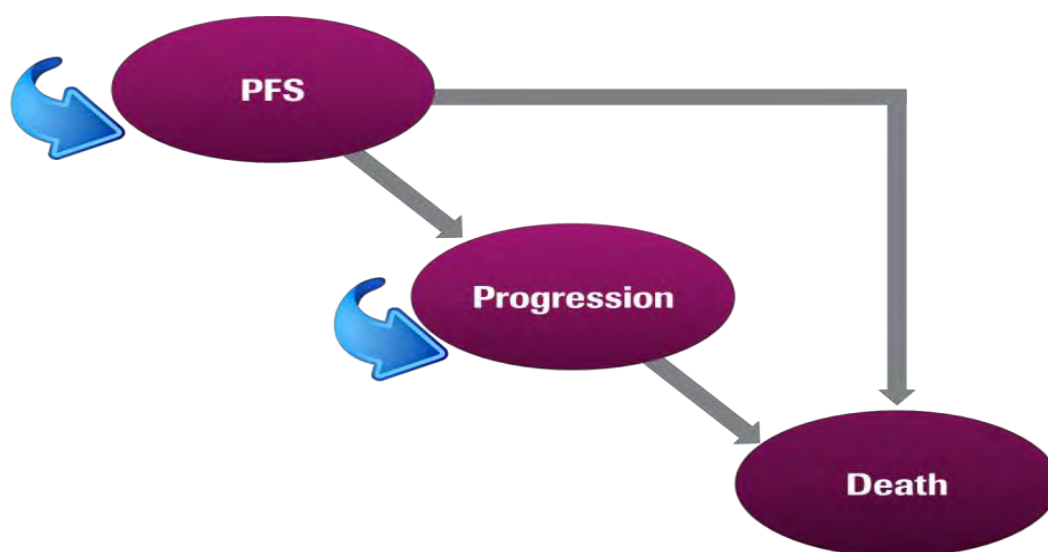
W modelu ekonomicznym Wnioskodawcy uwzględniono 3 rozłączne stany związane z przebiegiem raka płuca mogące wystąpić w horyzoncie dożywotnim: „Przeżycie bez progresji”, „Przeżycie po progresji”, „Zgon”.

Przyjęta struktura modelu odzwierciedla model AUC (pole pod krzywą, ang. *area under curve*). W modelu tym odsetki pacjentów znajdujących się w danym stanie modelu wyznaczone zostają z krzywych przeżycia. Wraz z rozpoczęciem modelowania wszyscy pacjenci rozpoczynają leczenie atezolizumabem albo technologią opcjonalną, znajdując się w stanie „Przeżycie bez progresji”. Zgodnie z przebiegiem odpowiednich krzywych

przeżycia bez progresji (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS), u części pacjentów może wystąpić progresja choroby (stan modelu „Przeżycie po progresji”), natomiast część pacjentów umiera (stan modelu „Zgon”).

W modelu przyjęto tygodniową (7-dniową) długość cyklu, co oznacza, że odsetki pacjentów, którzy znajdują się w danym stanie modelu w danym cyklu są wyznaczone w odstępach cotygodniowych.

Odsetek pacjentów, którzy w danym cyklu modelu znajdują się w stanie „Przeżycie bez progresji” wyznaczony został bezpośrednio z krzywych przeżycia bez progresji (PFS). Odsetek pacjentów, którzy w danym cyklu modelu znajdują się w stanie „Przeżycie bez progresji” (tj. zgon w danym cyklu modelu lub w którymkolwiek z wcześniejszych cykli modelu) wyznaczony został bezpośrednio z krzywej przeżycia całkowitego (OS). Odsetek pacjentów, którzy w danym cyklu modelu znajdują się w stanie modelu „Przeżycie po progresji” (tj. pacjenci, u których stwierdzono progresję choroby i którzy żyją) wyznaczono jako różnicę pomiędzy odsetkiem, pacjentów, którzy dożyli do danego cyklu modelu (obliczone jako: 100% minus odsetek pacjentów znajdujących się w stanie „Zgon”) oraz odsetkiem pacjentów znajdujących się w stanie „Przeżycie bez progresji”.



Rysunek 5. Struktura modelu z wyróżnieniem stanów modelu.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka pacjentów

W modelu uwzględniono następujące parametry demograficzno-kliniczne pacjentów kwalifikujących się do leczenia atezolizumabem oraz technologią opcjonalną:

- wiek początkowy – parametr używany do monitorowania aktualnego wieku pacjenta w modelu w celu obliczenia prawdopodobieństwa zgonu z przyczyn innych niż rak płuca;
- wzrost i masa ciała – charakterystyki wykorzystane do wyznaczenia średniej powierzchni ciała wymaganej do obliczenia średniej dawki docetakselu.

Tabela 34. Charakterystyka demograficzna wejściowego pacjenta w modelu

Parametr	Wartość średnia	Źródło / komentarz
Odsetek kobiet		Charakterystyka wyjściowa 39 pacjentów z Polski włączonych do badania OAK: dane z poziomu pacjentów udostępnione wraz z modelem globalnym.
Wiek		
Wzrost		
Masa ciała		
Powierzchnia ciała		Wartość obliczona w oparciu o średni wzrost i masę ciała, zgodnie z klasyczną regułą Du Bois (<i>Du Bois 1916</i>): $0,007184 \times (\text{masa ciała w kg})^{0,425} \times (\text{wzrost w cm})^{0,725}$

Skuteczność kliniczna

Skuteczność porównywanych interwencji zaczerpnięto z przeprowadzonej analizy klinicznej, w której dokonano tabelarycznego zestawienia bezwzględnych wartości odnoszących się do efektywności klinicznej i bezpieczeństwa poszczególnych terapii.

Z badania OAK, porównującego atezolizumab vs docetaksel, przyjęto prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji (PFS, ang. progression-free survival), przeżycia całkowitego (OS, ang. overall survival) oraz prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych w stopniu co najmniej 3, które miały miejsce w trakcie terapii atezolizumabem albo docetaksem: uwzględniono zdarzenia niepożądane występujące w stopniu 3. lub cięższym, których częstość występowania wyniosła co najmniej 0,02 w grupie leczonej atezolizumabem albo docetaksem.

Prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS): w celu prognozowania przeżycia w horyzoncie wykraczającym poza okres czasu odwzorowany krzywymi Kaplana-Meiera, wyznaczono klasyczne parametryczne funkcje przeżycia: eksponencjalną, Weibulla, log-normalną, gamma, log-logistyczną, Gomperta oraz NPH (brak proporcjonalności hazardów, ang. non-proportional hazards).

Przy wyznaczeniu funkcji przeżycia dla atezolizumabu, w ramach analizy podstawowej uwzględniono log-logistyczną funkcję przeżycia, jako funkcję najlepiej dopasowaną do całego przebiegu krzywej Kaplana-Meiera.

Tabela 35. Parametry kliniczne uwzględnione w modelu ekonomicznym Wnioskodawcy

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło / uzasadnienie danych
Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych	W analizie ekonomicznej uwzględniono zdarzenia niepożądane występujące w stopniu 3. lub cięższym, których częstość występowania wyniosła co najmniej 0,02 w grupie leczonej atezolizumabem albo docetaksem, w tym: anemia, zmęczenie, gorączka neutropeniczna, leukopenia, neutropenia, zmniejszenie liczby neutrofilii, zapalenie płuc, zapalenie jamy ustnej, zmniejszenie liczby białych krwinek	Badanie OAK
Prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji (PFS)	Przyjęto modelowanie oparte na modelu częściowo wykładniczym (piecewise exponential model). Tygodniowe prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji po 91. tygodniu wyznaczono na poziomie 0,98 (obliczone jako $1-0,02$) w grupie leczonej atezolizumabem oraz 0,962 (obliczone jako $1-0,038$) w grupie leczonej docetaksem.	Model najlepiej dopasowany do krzywych Kaplana-Meiera z badania OAK dla atezolizumabu i docetakselu
Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (OS)	Funkcji przeżycia z uwzględnieniem frakcji pacjentów w remisji* choroby; frakcja = 0%	Funkcja przeżycia optymalnie dostosowana do krzywych Kaplana-Meiera z badania OAK. Przyjęto konserwatywnie, że frakcja pacjentów z remisją choroby wynosi 0%.
Prawdopodobieństwo zgonu z populacji ogólnej	Tablice trwania życia według Głównego Urzędu Statystycznego	Dane statystyczne dla całego kraju

*frakcja pacjentów w remisji choroby (ang. *cure rate fraction*) – w niektórych modelach zakłada się, że u pewnego odsetka (frakcji) pacjentów ($\pi > 0$) obserwuje się długookresowe wydłużenie przeżycia. W terminologii frakcja ta określana jest mianem „wyleczonej” (cured). Należy zaznaczyć, że długookresowe przeżycie może wynikać z długo utrzymującej się remisji choroby lub stabilnego stanu choroby i nie oznacza, że frakcja ta jest wyleczona w znaczeniu klinicznym. Wobec powyższego angielski termin „cure” nie należy tłumaczyć dosłownie jako „wyleczony”. Przyjmuje się, że pacjentom z rzezonej frakcji, z powodu długo utrzymującej się stabilizacji choroby, przypisywać można prawdopodobieństwo zgonu na poziomie populacji ogólnej, w miejsce prawdopodobieństwa zgonu z powodu danej choroby (Lambert 2007).

Szczegółowe dane kliniczne uwzględnione w modelu ekonomicznym przedstawiono w analizie ekonomicznej Wnioskodawcy w rozdziale 1.3.10. „Parametry kliniczne”.

Ponadto na potrzeby porównania atezolizumab vs pemetreksed, Wnioskodawca w modelu przyjął, iż wszystkie dane wejściowe dotyczące PFS i OS dla docetakselu będą odpowiadać danym wejściowym dotyczącym PFS i OS dla pemetreksedu (tj. wartości wprowadzone dla docetakselu zostały wykorzystane – bez modyfikacji – do oszacowania wyników zdrowotnych oraz kosztów stosowania pemetreksedu). Dodatkowo przyjęto brak różnic prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych w stopniu 3 lub 4. (tj. wartości wprowadzone dla docetakselu zostały wykorzystane – bez modyfikacji – do oszacowania wyników zdrowotnych oraz kosztów stosowania pemetreksedu).

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków (atezolizumab, docetaksel);

- koszty podania leków;
- koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie terapii atezolizumabem/docetakselem;
- koszty leczenia po progresji w trakcie terapii atezolizumabem/docetakselem;
- koszty opieki podtrzymującej po zakończeniu leczenia aktywnego;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty opieki w stanie terminalnym (w okresie poprzedzającym zgon).

Koszty jednostkowe atezolizumabu przyjęto zgodnie z wnioskowanymi warunkami refundacji. Koszty jednostkowe docetakselu przyjęto w oparciu o dane NFZ dotyczące liczby zrefundowanych opakowań oraz kwoty refundacji za leki zawierające docetaksel w okresie od 10.2016 do 09.2017. Dawkowanie leków przyjęto zgodnie z dawkowaniem w badaniu OAK oraz zgodnie z zalecanym dawkowaniem atezolizumabu i docetakselu.

W przeliczeniu na jeden cykl leczenia koszt atezolizumabu wynosi [redacted] w wariantcie bez RSS oraz [redacted] w wariantcie z RSS [redacted]. Koszt docetakselu oszacowano na 104,99 PLN na cykl chemioterapii.

Ponadto dla porównania atezolizumab vs. pemetreksed przyjęto koszty jednostkowe pemetreksedu (kwota refundacji za 1 mg pemetreksedu równa 0,781 PLN) obliczone w oparciu o dane NFZ (comiesięczne Komunikaty DGL dotyczące okresu od 10.2016 do 09.2017).

Tabela 36. Koszty jednostkowe atezolizumabu i docetakselu

Lek	Koszt jednostkowy CHB	Dawka jednostkowa	Dawka / cykl	Koszt /cykl
Atezolizumab	bez RSS: [redacted] / opakowanie z RSS: [redacted] / opakowanie	1 opakowanie cykl (1 200 mg)	1 200 mg	bez RSS: [redacted] z RSS: [redacted]
Docetaksel	0,781 PLN / mg	75 mg / m ² powierzchni ciała	134,247 mg (= 75 mg/m ² × 1,79 m ²)	104,99 PLN

Tabela 37. Kategorie kosztowe uwzględnione w analizie

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych
Koszty atezolizumabu CHB	bez RSS: [redacted] z RSS: [redacted] [redacted] za opakowanie jednostkowe	Zgodnie z wnioskowanymi warunkami refundacji
Koszty docetakselu	0,781 PLN / mg	Średnia cena w oparciu o dane NFZ dotyczące liczby oraz kwoty zrefundowanych leków zawierających docetaksel
Koszty podania leków: atezolizumab	108,16 PLN	Koszt ustalony w oparciu o zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie realizacji świadczeń opieki zdrowotnej
Koszty podania leków: docetaksel	116,50 PLN	Koszt ustalony w oparciu o zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie realizacji świadczeń opieki zdrowotnej
Koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie terapii atezolizumabem	143,15 PLN / tydzień	W związku ze zbliżonym schematem monitorowania skuteczności leczenia przyjęto koszt jak dla programu lekowego dla pemetreksedu.
Koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie docetakselem	62,19 PLN / tydzień	Koszt ustalony w oparciu o zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie realizacji świadczeń opieki zdrowotnej z zakresu chemioterapii.
Koszty leczenia po progresji w trakcie terapii atezolizumabem	6 577,65 PLN	Odsetki pacjentów przyjmujących poszczególne schematy CTH lub RT przyjęto w oparciu o wyniki z badania OAK.
Koszty leczenia po progresji w trakcie terapii docetakselem	7 389,30 PLN	Odsetki pacjentów przyjmujących poszczególne schematy CTH lub RT przyjęto w oparciu o wyniki z badania OAK.
Koszty opieki podtrzymującej po zakończeniu leczenia	14,95 PLN / tydzień	Koszt równoważny kosztowi monitorowania w poradni onkologicznej.

Szczegółowe dane dotyczące kosztów działań niepożądanych przedstawiono w analizie ekonomicznej Wnioskodawcy w rozdziale 1.3.11.1. „Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych”.

Użyteczności stanów zdrowia

W ramach badania OAK jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (HRQoL, ang. health related quality of life) była oceniana przy użyciu kwestionariuszy EORTC QLQ-C30, QLQ-LC13 i EQ-5D-3L. Kwestionariusze wypełniono w 1. dniu każdego cyklu leczenia oraz w okresie do 30 dni od przerwania leczenia atezolizumabem albo docetakselem. Kwestionariusz EQ-5D-3L wypełniono dodatkowo w 6., 12. i 24. tygodniu po progresji choroby.

Użyteczności stanów zdrowia zaimplementowane do modelu uzyskano na podstawie przeprowadzonej analizy wyników kwestionariuszy EQ-5D-3L pochodzących z badania OAK.

Rozważono dwie metody oceny jakości życia (HRQoL) w ramach badania OAK:

- użyteczność stanu zdrowia została wyznaczona z rozróżnieniem na okres leczenia (atezolizumabem albo docetakselem) i okres po zakończeniu leczenia;
- użyteczność stanu zdrowia została wyznaczona z rozróżnieniem według czasu do zgonu i z różnicowaniem na okres leczenia (atezolizumabem albo docetakselem) i okres po zakończeniu leczenia.

Tabela 38. Wartości użyteczności wyznaczone w badaniu OAK: użyteczności z rozróżnieniem na okres leczenia atezolizumabem i docetakselem oraz okres po zakończeniu leczenia

Stan modelu	Użyteczność	Źródło danych
Przeżycie bez progresji: atezolizumab	■	Kwestionariusz EQ-5D-3L wykorzystany w ramach badania OAK.
Przeżycie bez progresji: docetaksel	■	
Przeżycie po progresji	■	

W drugiej metodzie użyteczność stanu zdrowia uzależniono od czasu jaki pozostał do zgonu pacjenta, uwzględniając tym samym spadek użyteczności jaki wiąże się z postępowaniem choroby. Użyteczności zależne od czasu jaki pozostał do zgonu zostały wyznaczone z rozróżnieniem na okres leczenia (atezolizumabem albo docetakselem) i okres po zakończeniu leczenia.

Na podstawie wizualnej analizy zależności pomiędzy użytecznościami i czasem jaki pozostał do zgonu przyjęto następujące przedziały czasowe.

- okres ≤ 5 tygodni przed zgonem;
- okres > 5 i ≤ 15 tygodni przed zgonem;
- okres > 15 i ≤ 30 tygodni przed zgonem;
- okres > 30 tygodni przed zgonem.

Tabela 39. Wartości użyteczności wyznaczone w badaniu OAK: użyteczność stanu zdrowia została wyznaczona z rozróżnieniem według czasu do zgonu i z różnicowaniem na okres leczenia (atezolizumabem albo docetakselem) i okres po zakończeniu leczenia

Liczba tygodni życia, jaka pozostała do zgonu	Średnia użyteczność w trakcie leczenia atezolizumabem albo docetakselem (stan modelu „Przeżycie bez progresji)	Średnia użyteczność po zakończeniu leczenia atezolizumabem albo docetakselem (stan modelu „Przeżycie po progresji)
okres ≤ 5 tygodni przed zgonem	■	■
okres > 5 i ≤ 15 tygodni przed zgonem	■	■
okres > 15 i ≤ 30 tygodni przed zgonem	■	■
okres > 30 tygodni przed zgonem	■	■

W analizie ekonomicznej uwzględniono zmianę użyteczności w związku z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych z publikacji Nafees 2008. W związku z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych zmianę użyteczności dla atezolizumabu oraz docetakselu oszacowano na poziomie, odpowiednio: -0,003 oraz -0,040.

Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie kosztów na poziomie 5% i wyników zdrowotnych na poziomie 3,5% rocznie.

Ograniczenia według Wnioskodawcy

Prognozowanie przeżycia całkowitego (OS).

„Randomizowane badanie kliniczne OAK włączone do analizy klinicznej (AKL Tecentriq 2017) wykazało, że stosowanie atezolizumabu istotnie statystycznie wydłuża przeżycia całkowite (HR = 0,73; 95% CI: 0,62;0,87; p=0,0003; Rittmeyer 2017). Jednocześnie krzywe przeżycia całkowitego (OS) nie objęły całego dożywotniego przebiegu choroby dla wszystkich pacjentów (tj. nie przyjęły wartości zerowych), w związku z czym wymagane jest prognozowanie przebiegu przeżycia całkowitego w okresie wykraczającym poza horyzont czasowy ujęty w krzywych Kaplana-Meiera. Krzywym Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego (OS) z badania OAK przyporządkowano funkcje parametryczne odpowiadające przebiegowi tych krzywych; funkcje parametryczne odwzorowały zatem przebieg krzywych Kaplana-Meiera oraz pozwoliły prognozować OS w horyzoncie wykraczającym poza horyzont objęty krzywymi Kaplana-Meiera, przy czym w ramach prognozowania przyjmuje się, że trend częstotliwości zdarzeń obserwowany w badaniu klinicznym utrzyma się w przyszłości. Dla docetakselu w horyzoncie obserwacji z badania OAK (tj. w okresie, dla którego wyznaczono krzywą Kaplana-Meiera) najlepiej dopasowaną krzywą parametryczną jest krzywa log-logistyczna, a druga w kolejności jest krzywa Gamma. Jednak analiza wizualna krzywych poza horyzontem badania OAK wskazała, że krzywa log-logistyczna prowadziła do przeżycia całkowitego zawyżonego w stosunku do końcowego przebiegu krzywej Kaplana-Meiera, podczas gdy krzywa Gamma była zbliżona do krzywej Kaplana-Meiera w całym horyzoncie obserwacji. Wobec powyższego krzywą Gamma należy uznać za krzywą parametryczną najlepiej dopasowaną do przebiegu przeżycia całkowitego (OS) dla docetakselu. W przypadku atezolizumabu, wizualna ocena dopasowania funkcji parametrycznych oraz kryteria AIC i BIC wskazały, że parametryczna krzywa log-logistyczna jest najlepiej dopasowana do całego przebiegu krzywej Kaplana-Meiera.

Należy zaznaczyć, że krzywe Kaplana-Meiera nie objęły dożywotniego horyzontu czasowego dla wszystkich pacjentów, wobec czego możliwe jest, że przy charakterystycznym dla immunoterapii utrzymywaniu się długookresowej skuteczności, poprawa przeżycia całkowitego utrzymałaby się w długim okresie obserwacji (Chen 2013). Wobec powyższego, w modelu uwzględniono tzw. frakcję pacjentów w remisji choroby. Przyjmuje się, że pacjentom z tej frakcji, z powodu długo utrzymującej się stabilizacji choroby, przypisywać można prawdopodobieństwo zgonu na poziomie populacji ogólnej, w miejsce prawdopodobieństwa zgonu z powodu danej choroby (Lambert 2007). Ostatecznie w modelu przyjęto frakcję pacjentów w remisji choroby na poziomie 0% - wybór ten został podyktowany dbałością o zachowanie konserwatywnych założeń. Przyjęcie frakcji 1% albo większej prowadziłyby do potencjalnego zawyżenia wyników zdrowotnych. Należy podkreślić, że aktualnie brak jest długoterminowych wyników dotyczących przeżycia całkowitego, które pozwoliłyby bezspornie przyjąć frakcję niezerową. W przypadku dostępności wyników przeżycia całkowitego w okresie znacznie przekraczającym horyzont obserwacji z badania klinicznego (np. horyzont kilkunastoletni) należałoby wybrać jedną z frakcji, odpowiadającą tym długoterminowym wynikom. W analizie ekonomicznej ocenionej przez ERG/NICE przyjęto frakcję 2%, co zostało jednak zakwestionowane przez ERG/NICE (NICE 2017). Wobec powyższego przyjęcie frakcji 0% jest uzasadnione i nie prowadzi do potencjalnego zawyżenia wyników zdrowotnych dla atezolizumabu.”

Koszty leczenia oraz opieki medycznej po zakończeniu leczenia atezolizumabem i docetakselem.

„W modelu uwzględniono następujące koszty leczenia oraz opieki medycznej związane z terapią pacjentów po zakończeniu leczenia atezolizumabem i docetakselem:

- koszty opieki podtrzymującej po zakończeniu leczenia aktywnego;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty opieki w stanie terminalnym (w okresie poprzedzającym zgon).

Po zakończeniu leczenia zastosowanego po progresji stwierdzonej w trakcie terapii atezolizumabem lub docetakselem opieka nad pacjentem jest zindywidualizowana i zależy od stanu pacjenta, przy czym nie zawsze możliwe jest wdrożenie leczenia aktywnego (PTOK 2015a). W niniejszej analizie koszty jednostkowe oszacowano według: odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ w sprawie realizacji świadczeń z zakresu opieki zdrowotnej oraz polskich analiz kosztów. Przyjęte koszty cechują się pewnym zakresem niepewności. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości wykazały, że zmiana wymienionych powyżej kategorii kosztów nie wpłynęła w sposób kluczowy na wyniki i wnioski płynące z analizy podstawowej.”

Obniżenie jakości życia związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych.

„W ramach przeprowadzonego de novo przeglądu systematycznego użyteczności u chorych na zaawansowanego lub przerzutowego raka płuca odnaleziono szereg użyteczności związanych ze zdarzeniami niepożądanymi. Ostatecznie, w analizie ekonomicznej uwzględniono zmianę użyteczności w związku

z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych. W modelu uwzględniono użyteczności pochodzące z publikacji Nafees 2008. Pomimo, że w publikacji Nafees 2008 zmiany użyteczności wyznaczono metodą loterii, podczas gdy w publikacjach Lewis 2010 oraz Khan 2015 przedstawiono użyteczności estymowane za pomocą kwestionariusza EQ-5D (metoda preferowana przez wytyczne AOTMiT 2016), zdecydowano o wykorzystaniu mniejszej zmiany użyteczności przedstawionej w Nafees 2008. Wobec mniejszej częstotliwości występowania zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów leczonych atezolizumabem, przyjęcie mniejszej zmiany użyteczności jest założeniem konserwatywnym – potencjalnie zaniżającym negatywny wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia dla docetakselu.”

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 40. Wyniki analizy podstawowej: atezolizumab vs. docetaksel

Strategia leczenia	Koszty [PLN]	Różnica kosztów [PLN]	Efekty [LY]	Różnica efektów [LY]	ICER [PLN/LY]	Efekty [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]
Perspektywa płatnika publicznego (NFZ) / płatn ka publicznego i świadczeniobiorcy (NFZ+P) wariant z uwzględnieniem RSS								
Atezolizumab	[redacted]	[redacted]	2,04	0,85	[redacted]	1,34	0,60	[redacted]
Docetaksel	[redacted]	[redacted]	1,18		[redacted]	0,73		
Perspektywa płatn ka publicznego (PPP) / płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P) wariant bez uwzględnienia RSS								
Atezolizumab	229 485	208 691	2,04	0,85	245 173	1,34	0,60	345 056
Docetaksel	20 794		1,18			0,73		

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie atezolizumabu w miejsce docetakselu jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania atezolizumab vs. docetaksel wyniósł [PLN/QALY]:

- perspektywa NFZ i NFZ + pacjent: [redacted] z RSS i 345 056 bez RSS.

Wartość ICUR znajduje się powyżej (perspektywa NFZ/ NFZ + pacjent z RSS/bez RSS) progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.¹

Ponadto w ramach uzupełnień do wymagań minimalnych, Wnioskodawca przedstawił wyniki analizy ekonomicznej dla porównania atezolizumab vs. pemetreksed.

Tabela 41. Wyniki analizy podstawowej: atezolizumab vs. pemetreksed (dodatkowo wariant analizy podstawowej w ramach uzupełnień do wymagań minimalnych)

Strategia leczenia	Koszty [PLN]	Różnica kosztów [PLN]	Efekty [LY]	Różnica efektów [LY]	ICER [PLN/LY]	Efekty [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]
Perspektywa płatnika publicznego (NFZ) / płatn ka publicznego i świadczeniobiorcy (NFZ+P) wariant z uwzględnieniem RSS								
Atezolizumab	[redacted]	[redacted]	2,04	0,85	[redacted]	1,34	0,60	[redacted]
Pemetreksed	[redacted]	[redacted]	1,18		[redacted]	0,73		
Perspektywa płatn ka publicznego (PPP) / płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P) wariant bez uwzględnienia RSS								
Atezolizumab	229 485	186 508	2,04	0,85	219 113	1,34	0,60	308 378
Pemetreksed	42 977		1,18			0,73		

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie atezolizumabu w miejsce pemetreksedu jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania atezolizumab vs. pemetreksed wyniósł [PLN/QALY]:

- perspektywa NFZ i NFZ + pacjent: [redacted] z RSS i 308 378 bez RSS.

Wartość ICUR znajduje się poniżej (perspektywa NFZ/ NFZ + pacjent z RSS) lub powyżej (perspektywa NFZ/ NFZ + pacjent bez RSS) progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.¹

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez Wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progui¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi 7 753,04 (bez RSS) i [redacted]. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Wnioskodawca przedstawił randomizowane badania kliniczne dowodzące wyższość terapii atezolizumabem nad komparatorem. W związku z tym, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Tabela 42. Wyniki analizy progowej: koszt opakowania jednostkowego produktu leczniczego Tecentriq, dla którego koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość równy jest progowi opłacalności, warianty z RSS i bez RSS

Parametr	Wartość parametru	Progowa cena netto opakowania Tecentriq [PLN]	
		Wariant bez RSS	Wariant z RSS
Analiza podstawowa	nie dotyczy	7 753,04	[redacted]
Frakcja pacjentów remisji	1%	8 314,13	[redacted]
Frakcja pacjentów remisji	2%	8 881,94	[redacted]
Frakcja pacjentów remisji	3%	9 456,67	[redacted]
Frakcja pacjentów remisji	4%	10 038,49	[redacted]
Parametryczna funkcja przeżycia - PFS	Exponential	8 020,69	[redacted]
Parametryczna funkcja przeżycia - PFS	Weibull	8 020,67	[redacted]
Parametryczna funkcja przeżycia - PFS	Log-normal	8 649,27	[redacted]
Parametryczna funkcja przeżycia - PFS	Gen Gamma	8 228,11	[redacted]
Parametryczna funkcja przeżycia - PFS	Log-logistic	8 707,39	[redacted]
Parametryczna funkcja przeżycia - PFS	Gompertz	8 020,69	[redacted]
Użyteczności	OAK (On/Off treatment)	7 379,26	[redacted]
Użyteczności	Chouaid 2013	6 803,54	[redacted]
Dyskontowanie - koszty	0%	7 433,87	[redacted]
Dyskontowanie - QALY	0%	9 414,93	[redacted]
Dyskontowanie - koszty i QALY	0% i 0%	9 034,01	[redacted]
Dyskontowanie - koszty i QALY	5% i 5%	7 200,57	[redacted]
Koszt opieki podtrzymującej po zakończeniu leczenia	0 PLN	7 801,10	[redacted]
Koszt opieki podtrzymującej po zakończeniu leczenia	29,90 PLN	7 704,98	[redacted]
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych - docetaksel	159,81 PLN	7 668,96	[redacted]
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych - docetaksel	199,76 PLN	7 753,05	[redacted]
Koszty leczenia po progresji - atezolizumab	3 043,03 PLN	8 106,85	[redacted]
Koszty leczenia po progresji - atezolizumab	10 387,12 PLN	7 420,23	[redacted]
Koszty leczenia po progresji - docetaksel	4 830,77 PLN	7 433,65	[redacted]
Koszty leczenia po progresji - docetaksel	10 387,12 PLN	8 016,24	[redacted]
Koszty docetakselu	-20%	7 739,21	[redacted]
Koszty docetakselu	+20%	7 766,87	[redacted]
Koszt diagnostyki i monitorowania - atezolizumab	186,10 PLN	7 716,31	[redacted]
Koszt opieki terminalnej	5 118,62 PLN	7 748,14	[redacted]
Koszt opieki terminalnej	7 677,94 PLN	7 757,94	[redacted]
Wiek	55 lat	7 998,29	[redacted]
Wiek	65 lat	7 430,33	[redacted]
Powierzchnia ciała	1,61 m ²	7 746,17	[redacted]
Powierzchnia ciała	1,97 m ²	7 760,01	[redacted]
Horyzont	15 lat	7 401,78	[redacted]
Dodatkowe warianty wymienione w uwagach w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych			
Przyjęcie, że PFS dla atezolizumabu = PFS dla docetakselu	PFS ATEZO = PFS DOC	9 284,00	[redacted]

¹ Aktualnie obowiązująca wysokość progui kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 134 514 PLN/QALY (3 × 44 838 PLN; GUS 31/10/2017).

Parametr	Wartość parametru	Progowa cena netto opakowania Tecentriq [PLN]	
		Wariant bez RSS	Wariant z RSS
Przyjęcie braku różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych w stopniu co najmniej 3., dla których stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic (zgodnie z tabelą 55 z analizy klinicznej).	zmęczenie, zapalenie płuc	7 750,68	
Nr 1 + Nr 2	-	9 281,65	

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca, w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę deterministyczną oraz analizę probabilistyczną.

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości

W ramach analizy deterministycznej Wnioskodawca uwzględnił niepewność oszacowania wybranych parametrów modelu (m.in. prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji, prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego, wiek pacjentów, poszczególne składowe koszty terapii).

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości w wariancie bez RSS wskazują, że wyniki oraz wnioski z analizy podstawowej są stabilne: koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przekroczył próg opłacalności.

W wariancie z RSS w przypadku następujących scenariuszy stosowanie atezolizumabu jest opłacalne:

Tabela 43. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości; wariant z RSS i bez RSS

Parametr	Wartość parametru	Docetaksel			Wariant bez RSS				Wariant z RSS			
					Atezolizumab			ICUR	Atezolizumab			ICUR
		LY	QALY	Koszty	LY	QALY	Koszty		LY	QALY	Koszty	
Analiza podstawowa	nie dotyczy	1,18	0,73	20 794	2,04	1,34	229 485	345 056	2,04	1,34		
Fracja pacjentów remisji	1%	1,18	0,73	20 794	2,10	1,38	229 500	320 397	2,10	1,38		
Fracja pacjentów remisji	2%	1,18	0,73	20 794	2,17	1,43	229 516	298 791	2,17	1,43		
Fracja pacjentów remisji	3%	1,18	0,73	20 794	2,24	1,48	229 531	279 703	2,24	1,48		
Fracja pacjentów remisji	4%	1,18	0,73	20 794	2,31	1,53	229 547	262 714	2,31	1,53		
Parametryczna funkcja przeżycia - PFS	Exponential	1,18	0,73	20 812	2,04	1,33	221 853	333 509	2,04	1,33		
Parametryczna funkcja przeżycia - PFS	Weibull	1,18	0,73	20 812	2,04	1,33	221 854	333 511	2,04	1,33		
Parametryczna funkcja przeżycia - PFS	Log-normal	1,18	0,74	21 784	2,04	1,33	206 826	311 050	2,04	1,33		
Parametryczna funkcja przeżycia - PFS	Gen Gamma	1,18	0,74	22 466	2,04	1,33	218 005	328 821	2,04	1,33		
Parametryczna funkcja przeżycia - PFS	Log-logistic	1,18	0,74	22 216	2,04	1,33	205 888	309 849	2,04	1,33		
Parametryczna funkcja przeżycia - PFS	Gompertz	1,18	0,73	20 812	2,04	1,33	221 853	333 509	2,04	1,33		
Użyteczności	OAK (On/Off treatment)	1,18	0,79	20 794	2,04	1,37	229 485	363 676	2,04	1,37		
Użyteczności	Chouaid 2013	1,18	0,74	20 794	2,04	1,26	229 485	396 643	2,04	1,26		
Dyskontowanie - koszty	0%	1,18	0,73	21 511	2,04	1,34	238 810	359 288	2,04	1,34		
Dyskontowanie - QALY	0%	1,24	0,77	20 794	2,29	1,51	229 485	281 073	2,29	1,51		

Parametr	Wartość parametru	Docetaksel			Wariant bez RSS				Wariant z RSS			
					Atezolizumab			ICUR	Atezolizumab			ICUR
		LY	QALY	Koszty	LY	QALY	Koszty		LY	QALY	Koszty	
Analiza podstawowa	nie dotyczy	1,18	0,73	20 794	2,04	1,34	229 485	345 056	2,04	1,34		
Dyskontowanie - koszty i QALY	0% i 0%	1,24	0,77	21 511	2,29	1,51	238 810	292 666,03	2,29	1,51		
Dyskontowanie - koszty i QALY	5% i 5%	1,16	0,72	20 794	1,95	1,28	229 485	373 305,62	1,95	1,28		
Koszt opieki podtrzymującej po zakończeniu leczenia	0 PLN	1,18	0,73	20 236	2,04	1,34	228 392	344 170	2,04	1,34		
Koszt opieki podtrzymującej po zakończeniu leczenia	29,90 PLN	1,18	0,73	21 352	2,04	1,34	230 579	345 941	2,04	1,34		
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych - docetaksel	159,81 PLN	1,18	0,73	19 857	2,04	1,34	229 485	346 605	2,04	1,34		
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych - docetaksel	199,76 PLN	1,18	0,73	20 794	2,04	1,34	229 485	345 056	2,04	1,34		
Koszty leczenia po progresji - atezolizumab	2 527,78 PLN	1,18	0,73	20 794	2,04	1,34	225 542	338 537	2,04	1,34		
Koszty leczenia po progresji - atezolizumab	10 387,12 PLN	1,18	0,73	20 794	2,04	1,34	233 194	351 188	2,04	1,34		
Koszty leczenia po progresji - docetaksel	3 751,33 PLN	1,18	0,73	17 235	2,04	1,34	229 485	350 941	2,04	1,34		
Koszty leczenia po progresji - docetaksel	10 387,12 PLN	1,18	0,73	23 727	2,04	1,34	229 485	340 206	2,04	1,34		
Koszty docetakselu	83,99 PLN	1,18	0,73	20 622	2,04	1,34	229 467	345 310	2,04	1,34		
Koszty docetakselu	125,99 PLN	1,18	0,73	20 966	2,04	1,34	229 503	344 801	2,04	1,34		
Koszt diagnostyki i monitorowania - atezolizumab	186,10 PLN	1,18	0,73	20 794	2,04	1,34	229 894	345 732	2,04	1,34		
Koszt opieki terminalnej	5 118,62 PLN	1,18	0,73	19 587	2,04	1,34	228 332	345 146	2,04	1,34		
Koszt opieki terminalnej	7 677,94 PLN	1,18	0,73	22 001	2,04	1,34	230 638	344 965	2,04	1,34		
Wiek	55	1,19	0,74	20 797	2,07	1,36	229 494	333 827	2,07	1,36		
Wiek	65	1,18	0,73	20 790	1,99	1,30	229 473	361 037	1,99	1,30		
Powierzchnia ciała	1,61	1,18	0,73	20 708	2,04	1,34	229 476	345 182	2,04	1,34		
Powierzchnia ciała	1,97	1,18	0,73	20 881	2,04	1,34	229 494	344 927	2,04	1,34		
Horyzont	15	1,18	0,73	20 794	1,99	1,31	229 431	362 657	1,99	1,31		
Dodatkowe warianty wymienione w uwagach w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych												
Przyjęcie, że PFS dla atezolizumabu = PFS dla docetakselu	PFS ATEZO = PFS DOC	1,18	0,73	20 794	2,04	1,33	192 080	287 510	2,04	1,33		
Przyjęcie braku różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych w stopniu co najmniej 3., dla których stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic (zgodnie z tabelą 55 z analizy klinicznej).	zmęczenie, zapalenie płuc	1,18	0,73	20 794	2,04	1,34	229 512	345 099	2,04	1,34		
Nr 1 + Nr 2	-	1,18	0,73	20 794	2,04	1,33	192 102	287 546	2,04	1,33		

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA)

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w analizie probabilistycznej był niższy od wyniku analizy podstawowej:

- w wariantcie z RSS: PLN/QALY w analizie podstawowej oraz PLN/QALY w probabilistycznej analizie wrażliwości;

- w wariancie bez RSS: 345 tys. PLN/QALY w analizie podstawowej oraz 312 tys. PLN/QALY w probabilistycznej analizie wrażliwości.

Różnica wyników probabilistycznej analizy wrażliwości w stosunku do wyników analizy podstawowej wynika z przyjęcia w probabilistycznej analizie wrażliwości rozkładu jednostajnego dla frakcji pacjentów w remisji (przyjęto rozkład jednostajny, w którym przyjęto równe prawdopodobieństwo wystąpienia frakcji 0%, 1%, 2%, 3% i 4%) podczas, gdy w analizie podstawowej przyjęto konserwatywne założenie o frakcji 0%.

Poniższe wykresy przedstawiają krzywe akceptowalności, które wskazują, jakie jest prawdopodobieństwo, że atezolizumab jest opłacalny przy ustawowej wysokości progu opłacalności (134 514 PLN/QALY):

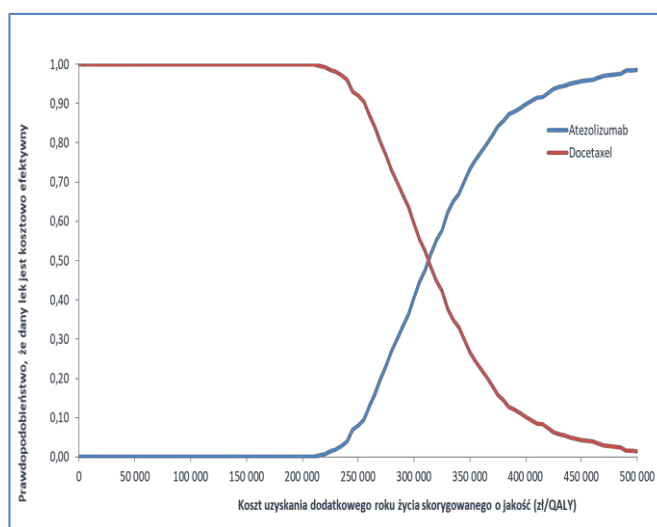
Prawdopodobieństwo, że atezolizumab jest opłacalny przy ustawowej wysokości progu opłacalności (134 514 PLN/QALY):

- w wariancie z RSS: wyniosło ;
- w wariancie bez RSS: wyniosło 0%.

wariant z RSS



wariant bez RSS



Rysunek 6. Krzywe akceptowalności - atezolizumab vs docetaksel

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

Tabela 44. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	Populacja wnioskowana różni się od populacji badania OAK i POPLAR oraz czasu trwania leczenia zgodnie z ChPL Tecentriq. Patrz rozdział 5.3.1. „Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy”.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Dawkowanie i sposób podawania atezolizumabu zgodne z aktualną ChPL Tecentriq: 1200 mg, podawana dożylnie co trzy tygodnie.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	W ramach niniejszej analizy ocenianymi interwencjami są następujące schematy leczenia: <ul style="list-style-type: none"> • Tecentriq (atezolizumab) 1200 mg, podawany dożylnie co trzy tygodnie; • docetaksel podawany co 3 tygodnie w dawce 75 mg/m² powierzchni ciała. Ponadto w ramach uzupełnień do wymagań minimalnych, Wnioskodawca przedstawił wyniki analizy ekonomicznej dla porównania atezolizumab vs. pemetreksd.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA). Wybór techniki analitycznej Wnioskodawca uzasadnił wynikami porównania bezpośredniego.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Analizę podstawową wykonano w dwóch wariantach – z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjenta (NFZ+P). W kosztach uwzględnionych w niniejszej analizie ekonomicznej pacjent nie partycypuje albo partycypuje w bardzo małym stopniu, w związku z czym perspektywy NFZ oraz NFZ+P są tożsame.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	?	W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano dwa pierwotne badania kliniczne z randomizacją, pozwalające na przeprowadzenie porównania efektywności klinicznej atezolizumabu z docetakselem: badanie III fazy OAK oraz badanie II fazy POPLAR. W analizie ekonomicznej uwzględniono wyniki badania OAK, natomiast nie uwzględniono wyników badania POPLAR. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 „Wyniki zdrowotne uwzględniane w analizie ekonomicznej dla interwencji oraz komparatorów powinny być określone na podstawie analizy klinicznej”. Wnioskodawca w analizie efektywności klinicznej wykorzystał oba badania, tj.: OAK i POPLAR. Wnioskodawca swój wybór argumentował przewagą badania OAK w zakresie jakości metodologicznej względem badania POPLAR. Jednocześnie według oceny jakości badań OAK i POPLAR przeprowadzonej przez Wnioskodawcę przy użyciu metody zalecanej przez Cochrane Collaboration (Higgins 2011) – ryzyko błędu systematycznego (risk of bias) w zakresie większości domen w wymienionych badaniach oceniono jako niskie. Wnioskodawca wskazał, że oba badania charakteryzowały się metodyką zbliżoną w zakresie elementów wpływających na ryzyko błędu systematycznego. Ponadto patrz rozdział 5.3.1. „Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy”.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym (20-letnim). Natomiast w ramach analizy wrażliwości nie testowano horyzontu analizy równego horyzontowi badań dla atezolizumabu, włączonych do analizy klinicznej.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd został przeprowadzony prawidłowo, jednakże ostatecznie użyteczności stanów zdrowia w modelu uzyskano na podstawie przeprowadzonej analizy wyników kwestionariuszy EQ-5D-3L pochodzących z badania OAK.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca, w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę deterministyczną oraz analizę probabilistyczną.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej Wnioskodawcy jest ocena efektywności kosztów stosowania produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) w terapii chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34).

Niezgodność populacji badania OAK i POPLAR z populacją wnioskowaną

Populacja wnioskowana różni się od populacji badania OAK i POPLAR.

Uzgodniony program lekowy „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)”, nie zakłada możliwości dalszego leczenia pacjentów atezolizumabem po wystąpieniu progresji choroby: „2. Kryteria zakończenia udziału w programie: 1) obiektywna progresja choroby oceniona według aktualnie obowiązującego systemu RECIST”.

Natomiast w badaniu OAK i POPLAR leczenie było prowadzone do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub progresji choroby, ale mogło być kontynuowane także po progresji – dopóki w ocenie badacza pacjent odnosił korzyść z terapii. Ostatecznie leczenie atezolizumabem po progresji kontynuowano u 40% pacjentów w grupie ATEZO w badaniu OAK (mediana liczby cykli podanych po progresji: 3; zakres: 1-34) i również u 40% chorych w grupie ATEZO w badaniu POPLAR (Mazieres 2016a).

Jednocześnie ChPL Tecentriq zaleca kontynuowanie leczenia produktem leczniczym atezolizumab do czasu utraty korzyści klinicznej przez pacjenta lub do wystąpienia niemożliwej do opanowania toksyczności.

W związku z powyższym kryteria zakończenia udziału w uzgodnionym programie lekowym są niezgodne z badaniami OAK i POPLAR oraz ChPL Tecentriq.

Ponadto zgodnie z ChPL Tecentriq, mechanizm działania atezolizumabu jest nacelowany na ekspresję liganda receptora programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-L1): „Wiązanie PD-L1 z receptorami PD-1 i B7.1 znajdującymi się na komórkach T i komórkach prezentujących antygen hamuje cytotoksyczne działanie limfocytów T, proliferację limfocytów T i wytwarzanie cytokin”. Natomiast uzgodniony program lekowy „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)” nie kwalifikuje/różnicuje pacjentów pod względem stopnia ekspresji PD-L1.

Ocena wyboru techniki analitycznej

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA).

W ramach analizy klinicznej, w której poddano ocenie porównawczej skuteczność oraz bezpieczeństwo terapii atezolizumabem w porównaniu do terapii docetakselem, wykazano różnice w przeżyciu całkowitym.

Ponadto na potrzeby porównania atezolizumab vs. pemetreksed, Wnioskodawca w modelu przyjął, że wszystkie dane wejściowe dotyczące PFS i OS dla docetakselu będą odpowiadać danym wejściowym dotyczącym PFS i OS dla pemetreksedu (tj. wartości wprowadzone dla docetakselu zostały wykorzystane – bez modyfikacji – do oszacowania wyników zdrowotnych oraz kosztów stosowania pemetreksedu).

Wybór komparatorów

Wybór komparatorów dokonany przez Wnioskodawcę należy uznać za zasadny, jako komparator wybrano docetaksel podawany co 3 tygodnie w dawce 75 mg/m² powierzchni ciała. Dodatkowo w ramach uzupełnienia do wymagań minimalnych, Wnioskodawca przedstawił wyniki analizy ekonomicznej dla porównania atezolizumab vs. pemetreksed. Ponadto patrz rozdział AWA „3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.

Horyzont czasowy

Przyjęty w analizie Wnioskodawcy horyzont był dożywotni (20-letni). W zależności od zastosowanej funkcji przeżycia, odsetek pacjentów, którzy dożyli do 20 roku wyniósł od 0% (funkcja: eksponencjalna, Weibulla, Gamma, Gompertza) do 1,4% (funkcja Log-logistyczna).

Wykorzystanie dożywotniego horyzontu czasowego jest najczęstszym podejściem dla analiz CUA dotyczących terapii przeciwnowotworowych.

Jednocześnie dożywotni horyzont analizy może stanowić istotne ograniczenie w przypadku, gdy zaimplementowane do modelu dane dotyczące skuteczności pochodzą z krótkiego okresu obserwacji lub w sytuacji braku wiarygodnych dowodów na skuteczność ocenianego leku w późniejszym okresie – po zaprzestaniu terapii.

W związku z powyższym w ramach dodatkowego wariantu analizy wrażliwości użyteczne byłoby przeprowadzenie obliczeń dla horyzontu analizy równego horyzontowi badań dla atezolizumabu, włączonych do analizy klinicznej.

Struktura modelu

Struktura modelu jest dopasowana do UPL, natomiast UPL i model są niezgodne z badaniem OAK.

Uzgodniony program lekowy „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)”, nie zakłada możliwości dalszego leczenia pacjentów atezolizumabem po wystąpieniu progresji choroby. Natomiast parametry kliniczne uwzględnione w modelu ekonomicznym obejmują zarówno czas leczenia do progresji, jak i po progresji – zgodnie z badaniem OAK.

W ramach analizy ekonomicznej nie testowano wariantu analizy, w którym wykluczono wyniki zdrowotne pacjentów, którzy po progresji choroby kontynuowali terapię atezolizumabem – zgodnie z kryteriami zakończenia udziału w uzgodnionym programie lekowym.

Na podstawie wyników badania OAK, porównującego atezolizumab vs docetaksel, przyjęto prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji (PFS), przeżycia całkowitego (OS) oraz prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Przy wyznaczeniu funkcji przeżycia dla atezolizumabu, w ramach analizy podstawowej Wnioskodawca uwzględnił log-logistyczną funkcję przeżycia, jako funkcję najlepiej dopasowaną do całego przebiegu krzywej Kaplana-Meiera. Jednak funkcja log-logistyczna prowadzi do zawyżonego przeżycia całkowitego w stosunku do końcowego przebiegu krzywej Kaplana-Meiera. Według ERG NICE Tecentriq przyjęcie funkcji log-logistycznej przy wyznaczeniu funkcji przeżycia dla atezolizumabu, spowodowało, że wskaźniki śmiertelności wnioskowanej populacji w niektórych punktach były niższe niż wskaźniki umieralności populacji ogólnej w Wielkiej Brytanii w tym samym wieku.

Dodatkowo należy zaznaczyć, że brak jest wystarczających dowodów na wybór odpowiedniej krzywej przeżywalności.

W modelu Wnioskodawca uwzględnił zdarzenia niepożądane występujące w stopniu co najmniej 3., które miały miejsce w trakcie terapii atezolizumabem albo docetakselem.

Stosowanie atezolizumabu jest związane nietypowymi i potencjalnie ciężkimi immunozależnymi zdarzeniami niepożądanymi. Wnioskodawca w modelu nie uwzględnił możliwości ww. toksyczności. Jednakże ich uwzględnienie nie wpłynęłoby istotnie na wyniki końcowe analizy.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Skuteczność kliniczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano dwa pierwotne badania kliniczne z randomizacją, pozwalające na przeprowadzenie porównania efektywności klinicznej atezolizumabu z docetakselem: badanie III fazy OAK oraz badanie II fazy POPLAR.

W analizie ekonomicznej uwzględniono wyniki badania OAK, natomiast nie uwzględniono wyników badania POPLAR. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 „Wyniki zdrowotne uwzględniane w analizie ekonomicznej dla interwencji oraz komparatorów powinny być określone na podstawie analizy klinicznej”.

Wnioskodawca swój wybór argumentował przewagą badania OAK w zakresie jakości metodologicznej względem badania POPLAR.

Jednocześnie według oceny jakości badań OAK i POPLAR przeprowadzonej przez Wnioskodawcę przy użyciu metody zalecanej przez Cochrane Collaboration (Higgins 2011) – ryzyko błędu systematycznego (*risk of bias*) w zakresie większości domen w wymienionych badaniach oceniono jako niskie. Wnioskodawca wskazał, że oba badania charakteryzowały się metodyką zbliżoną w zakresie elementów wpływających na ryzyko błędu systematycznego.

Koszty

Dane kosztowe zaimplementowane do modelu są aktualne i zgodne ze stanem faktycznym. Parametry kosztowe, które potencjalnie mogą mieć największy wpływ na wyniki (koszty stanów zdrowia) zostały przetestowane w ramach analizy wrażliwości.

Wnioskodawca w przedłożonym modelu ekonomicznym zakłada podawanie atezolizumabu do progresji – zgodnie z uzgodnionym programem lekowym. Natomiast, jak wcześniej wspomniano, parametry kliniczne uwzględnione w modelu ekonomicznym obejmują zarówno czas leczenia atezolizumabem do progresji, jak i po progresji choroby – zgodnie z badaniem OAK.

Ponadto zgodnie z ChPL Tecentriq kontynuację leczenia atezolizumabem zaleca się do czasu utraty korzyści klinicznej przez pacjenta lub do wystąpienia niemożliwej do opanowania toksyczności.

W związku z powyższym według analityków AOTMiT nastąpiło niedoszacowanie kosztów atezolizumabu względem uzyskanych efektów zdrowotnych w kontekście badania OAK (w badaniu OAK u 40% pacjentów podawano atezolizumab po progresji).

W ramach obliczeń własnych (patrz rozdz. 5.3.4.) uwzględniono zarówno koszty, jak i efekty zdrowotne terapii atezolizumab obejmujące łącznie czas leczenia do progresji i po progresji choroby – zgodnie z badaniem OAK i ChPL Tecentriq.

Analiza wrażliwości

Wnioskodawca, w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę deterministyczną oraz analizę probabilistyczną.

W ramach analizy wrażliwości testowano m.in. zmianę parametrów użyteczności, prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu, charakterystykę populacji docelowej (wiek pacjentów), poszczególne składowe koszty terapii oraz horyzont czasowy analizy.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną oraz ocenę konwergencji.

Walidację wewnętrzną modelu przeprowadzono w celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu, z zastosowaniem standardowych procedur: testowania wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości; testowania powtarzalności wyników przy identycznych wartościach wejściowych; analizy kodu programu (poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft Excel). W większości testowanych scenariuszy potwierdzono oczekiwane wyniki.

Dodatkowy element walidacji wewnętrznej stanowiła deterministyczna analiza wrażliwości, w ramach której sprawdzano, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów w obrębie zdefiniowanego zakresu wartości uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów i wyników zdrowotnych. W każdym wariantcie deterministycznej analizy wrażliwości wpływ zmiany parametru na koszty i efekty był uzasadniony, w szczególności:

- przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości parametrów kosztowych prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego;
- zmiana parametrów kosztowych dla interwencji/komparatora skutkowałą zmianą kosztów jedynie w ramieniu interwencji/komparatora;
- zwiększenie (redukcja) użyteczności stanów zdrowotnych prowadziła do zwiększenia (zmniejszenia) efektu zdrowotnego (QALY);
- założenie horyzontu czasowego krótszego niż w analizie podstawowej prowadziło do zmniejszenia całkowitych kosztów i efektów;
- założenie wyższej (niższej) od podstawowej stopy dyskontowania kosztu (efektu) prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) całkowitego kosztu (efektu zdrowotnego);
- w wariantach deterministycznej analizy wrażliwości dotyczących użyteczności stanów zdrowia, oszacowania kosztów całkowitych nie zmieniły się;
- modyfikacja parametrów kosztowych nie prowadziła do zmiany wyników zdrowotnych.

Walidację konwergencji przeprowadzono w celu porównania modelu Wnioskodawcy z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. Wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania atezolizumabu w populacji wnioskowanej. W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono pracę NICE 2017, z którą zestawiono wyniki zdrowotne niniejszej analizy ekonomicznej – szczegółowe wyniki przedstawiono w AW, rozdział 1.3.13.2. „Walidacja konwergencji”.

Z uwagi na nieodnalezienie badań klinicznych o dłuższym horyzoncie obserwacji (co uniemożliwiło dokonania porównania pośredniego danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań), Wnioskodawca nie przeprowadził walidacji zewnętrznej.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych Agencji przyjęto koszty oraz efekty zdrowotne terapii atezolizumabem obejmujące łącznie czas leczenia do progresji i po progresji choroby – zgodnie z badaniem OAK i ChPL Tecentriq.

Niniejsze założenie wynika z ograniczeń do analizy Wnioskodawcy, opisanych przez analityków AOTMiT w rozdziale 5.3. „Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy”.

Pozostałe założenia Wnioskodawcy pozostały bez zmian. Obliczenia wykonano w modelu ekonomicznym przekazany przez Wnioskodawcę. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki obliczeń własnych Agencji.

Tabela 45. Wyniki analizy podstawowej: atezolizumab vs. docetaksel. Obliczenia własne Agencji

Strategia leczenia	Koszty [PLN]	Różnica kosztów [PLN]	Efekty [LY]	Różnica efektów [LY]	ICER [PLN/LY]	Efekty [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]
Perspektywa płatnika publicznego (NFZ) / płatka publicznego i świadczeniobiorcy (NFZ+P) wariant z uwzględnieniem RSS								
Atezolizumab			2,04	0,85		1,35	0,63	
Docetaksel			1,18			0,72		
Perspektywa płatka publicznego (PPP) / płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P) wariant bez uwzględnienia RSS								
Atezolizumab	293 718	275 793	2,04	0,85	324 006	1,35	0,63	436 465
Docetaksel	17 925		1,18			0,72		

Zgodnie z oszacowaniami Agencji stosowanie atezolizumabu w miejsce docetakselu jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania atezolizumab vs. docetaksel wyniósł [PLN/QALY]:

- perspektywa NFZ i NFZ + pacjent: [] i 436 465 bez RSS.

Wartość ICUR znajduje się powyżej (perspektywa NFZ/ NFZ + pacjent z RSS/bez RSS) progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji. Oszacowana w ramach obliczeń własnych wartość ICUR wzrosła o [] i 26,5% (bez RSS) w stosunku do wartości ICUR oszacowanej w ramach analizy podstawowej Wnioskodawcy.

Przy wartości ICUR oszacowanej w ramach obliczeń własnych oszacowana przez Agencję wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi 5 988,01 PLN (bez RSS) i []. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Tabela 46. Wyniki analizy progowej: koszt opakowania jednostkowego produktu leczniczego Tecentriq, dla którego koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość równy jest progowi opłacalności, warianty z RSS i bez RSS. Obliczenia własne Agencji

Parametr	Progowa cena netto opakowania Tecentriq [PLN]	
	Wariant bez RSS	Wariant z RSS
Analiza podstawowa Wnioskodawcy	7 753,04	[]
Koszty oraz efekty zdrowotne terapii atezolizumab obejmujące łącznie czas leczenia do progresji i po progresji choroby – zgodnie z badaniem OAK	5 988,01	[]

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej Wnioskodawcy jest ocena efektywności kosztów stosowania produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) w terapii chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34).

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie atezolizumabu w miejsce docetakselu jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania atezolizumab vs. docetaksel wyniósł [PLN/QALY]:

- perspektywa NFZ i NFZ + pacjent: [] z RSS i 345 056 bez RSS.

Wartość ICUR znajduje się powyżej (perspektywa NFZ/ NFZ + pacjent z RSS/bez RSS) progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Ponadto w ramach uzupełnień do wymagań minimalnych, Wnioskodawca przedstawił wyniki analizy ekonomicznej dla porównania atezolizumab vs. pemetreksed.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie atezolizumabu w miejsce pemetreksedu jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania atezolizumab vs. pemetreksed wyniósł [PLN/QALY]:

- perspektywa NFZ i NFZ + pacjent: [redacted] z RSS i 308 378 bez RSS.

Wartość ICUR znajduje się poniżej (perspektywa NFZ/ NFZ + pacjent z RSS) lub powyżej (perspektywa NFZ/ NFZ + pacjent bez RSS) progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Wybrane uwagi AOTMiT do metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy:

- Populacja wnioskowana różni się od populacji badania OAK i POPLAR. Uzgodniony program lekowy „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)”, nie zakłada możliwości dalszego leczenia pacjentów atezolizumabem po wystąpieniu progresji choroby: „2. Kryteria zakończenia udziału w programie: 1) obiektywna progresja choroby oceniona według aktualnie obowiązującego systemu RECIST”. Natomiast w badaniu OAK i POPLAR leczenie było prowadzone do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub progresji choroby, ale mogło być kontynuowane także po progresji – dopóki w ocenie badacza pacjent odnosił korzyść z terapii. Ostatecznie leczenie atezolizumabem po progresji kontynuowano u 40% pacjentów w grupie ATEZO w badaniu OAK (mediana liczby cykli podanych po progresji: 3; zakres: 1-34) i również u 40% chorych w grupie ATEZO w badaniu POPLAR (Mazieres 2016a).
- Struktura modelu jest dopasowana do uzgodnionego programu lekowego (UPL), natomiast UPL i model są niezgodne z badaniem OAK. UPL „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)”, nie zakłada możliwości dalszego leczenia pacjentów atezolizumabem po wystąpieniu progresji choroby. Natomiast parametry kliniczne uwzględnione w modelu ekonomicznym obejmują zarówno czas leczenia do progresji, jak i po progresji – zgodnie z badaniem OAK. W ramach analizy ekonomicznej nie testowano wariantu analizy, w którym wykluczono wyniki zdrowotne pacjentów, którzy po progresji choroby kontynuowali terapię atezolizumabem – zgodnie z kryteriami zakończenia udziału w uzgodnionym programie lekowym.
- Przy wyznaczeniu funkcji przeżycia dla atezolizumabu, w ramach analizy podstawowej Wnioskodawca uwzględnił log-logistyczną funkcję przeżycia, jako funkcję najlepiej dopasowaną do całego przebiegu krzywej Kaplana-Meiera. Jednak funkcja log-logistyczna prowadzi do zawyżonego przeżycia całkowitego w stosunku do końcowego przebiegu krzywej Kaplana-Meiera. Według ERG NICE Tecentriq przyjęcie funkcji log-logistycznej przy wyznaczeniu funkcji przeżycia dla atezolizumabu, spowodowało, że wskaźniki śmiertelności wnioskowanej populacji w niektórych punktach były niższe niż wskaźniki umieralności populacji ogólnej w Wielkiej Brytanii w tym samym wieku.
- Wnioskodawca w przedłożonym modelu ekonomicznym zakłada podawanie atezolizumabu do progresji – zgodnie z uzgodnionym programem lekowym. Natomiast, jak wcześniej wspomniano, parametry kliniczne uwzględnione w modelu ekonomicznym obejmują zarówno czas leczenia do progresji, jak i po progresji choroby – zgodnie z badaniem OAK. W związku z powyższym według analityków AOTMiT nastąpiło niedoszacowanie kosztów atezolizumabu względem uzyskanych efektów zdrowotnych w kontekście badania OAK (w badaniu OAK u 40% pacjentów podawano atezolizumab po progresji).

W ramach obliczeń własnych Agencji przyjęto koszty oraz efekty zdrowotne terapii atezolizumab obejmujące łącznie czas leczenia do progresji i po progresji choroby – zgodnie z badaniem OAK.

Zgodnie z oszacowaniami Agencji stosowanie atezolizumabu w miejsce docetakselu jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania atezolizumab vs. docetaksel wyniósł [PLN/QALY]:

- perspektywa NFZ i NFZ + pacjent: [redacted] i 436 465 bez RSS.

Wartość ICUR znajduje się powyżej (perspektywa NFZ/ NFZ + pacjent z RSS/bez RSS) progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji. Oszacowana w ramach obliczeń własnych wartość ICUR wzrosła o [redacted] i 26,5% (bez RSS) w stosunku do wartości ICUR oszacowanej w ramach analizy podstawowej Wnioskodawcy.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym Wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu Wnioskodawcy

Cel analizy według Wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena obciążeń budżetowych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) związanych z finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) w terapii chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34).

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 4-letni horyzont czasowy (od 1 maja 2018 r. do 30 kwietnia 2022 r.).

Scenariusze







W scenariuszu istniejącym założono brak refundacji leku Tecentriq (atezolizumab) w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po przebytej chemioterapii. W scenariuszu istniejącym brak refundacji atezolizumabu będzie miał miejsce we wszystkich latach horyzontu czasowego analizy.

W scenariuszu nowym zakłada się wprowadzenie refundacji atezolizumabu w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po przebytej chemioterapii zgodnie z kryteriami wnioskowanego programu lekowego. Wprowadzenie programu lekowego dla atezolizumabu oznaczałoby dostęp do nowej terapii w miejsce obecnie powszechnie stosowanej chemioterapii. Wobec powyższego Wnioskodawca przyjął w analizie, że atezolizumab przejmie 100% udziałów w liczbie leczonych pacjentów.

Warianty analizy

Dostępne dane NFZ o liczbie pacjentów leczonych afatynibem w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu (ICD-10 C 34)” wskazują, że liczba pacjentów rosła systematycznie przez pierwsze 2 lata (a wzrost nie wynikał prawdopodobnie ze wzrostu liczebności populacji docelowej, lecz ze stopniowego przejmowania udziałów mierzonych liczbą leczonych pacjentów). Z kolei w następnym okresie wzrost nie był już tak znaczny, co sugeruje, że docelowy udział może ukształtować się w trzecim lub czwartym roku od wprowadzenia refundacji. Wobec niepewności odnośnie założenia przejęcia 100% udziałów przez atezolizumab, w wariantcie minimalnym Wnioskodawca przyjął stopniowe przejmowanie udziałów z osiągnięciem docelowego udziału 100% w trzecim roku od wprowadzenia refundacji. Przyjęto, że aktualnie stosowane schematy leczenia będą tracić udziały proporcjonalnie do ich aktualnych udziałów.

Tabela 47. Udziały schematów leczenia; wariant minimalny

Schemat leczenia; co najmniej 2. linia leczenia	Udział w liczbie leczonych pacjentów - wariant minimalny		
	1. rok	2. rok	3. i 4. rok
atezolizumab	33,3%	66,7%	100%
docetaxel			0,0%
vinorelbinum			0,0%
cisplatinum; gemcitabinum			0,0%
Łącznie	100%	100%	100%

W wariantcie maksymalnym analizy Wnioskodawcy modyfikowano dane epidemiologiczne, dla których z przeglądu danych epidemiologicznych dostępne były wartości większe od wartości przyjętych w analizie podstawowej.

Tabela 48. Oszacowana liczebność populacji docelowej – wariant maksymalny, dla produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po przebytej chemioterapii

Etap oszacowania	Parametr	Wariant maksymalny	
		Liczba / odsetek	Źródło
1	Chorobowość raka płuca w 2016 roku	30 213	MZ: <i>Mapy Potrzeb Zdrowotnych (MPZ 2015)</i>
2	Chorzy na raka płuca przychodzący na kontrolę do lekarza w 2016 roku		<i>QuintilesIMS 2017</i>
3	Chorzy na niedrobnokomórkowego rak płuca (NDRP)		<i>Wójcik 2009</i>
4	Przebyte leczenie paliatywne lub leczenie radykalne z progresją < 6 mies.		<i>Keytruda BIA 2016/2L (w oparciu o opublikowane dane z Niemiec, Włoch i USA: I linia: 80%; II linia: 34,8%; 27,84% = 80% × 34,8%)</i>
5	Pacjenci w stopniu IIIB niekwalifikujący się do R(CTH) lub w stopniu IV		<i>QuintilesIMS 2017</i>
6	Pacjenci w stopniu sprawności ECOG 0-1		<i>Keytruda BIA 2016/2L (w oparciu o opublikowane dane zagraniczne)</i>
7	Pacjenci bez stwierdzonych przerzutów do OUN		<i>QuintilesIMS 2017</i>
8	Chorzy na raka płaskonabłonkowego / niepłaskonabłonkowego		
9	Wykluczenie mutacji kwalifikujących do terapii ukierunkowanych molekularnie		
10	Łącznie chorzy na raka niepłaskonabłonkowego z wykluczonymi mutacjami kwalifikującymi do terapii ukierunkowanych molekularnie oraz chorzy na raka płaskonabłonkowego		
11	Chorzy, u których nie występują inne przeciwwskazania (m.in. nie występują choroby współistniejące)		
12	Roczna liczebność populacji docelowej (2016 rok)	2 257	Wynik oszacowania

Tabela 49. Oszacowana liczebność populacji docelowej dla produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po przebytej chemioterapii; wariant maksymalny

Rok kalendarzowy	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Liczebność populacji docelowej ¹	2 257	2 281	2 305	2 330	2 354	2 378	2 403	2 427
Kolejne lata refundacji mierząc od daty prognozowanego wprowadzenia refundacji (maj 2018)			1. rok	2. rok	3. rok	4. rok		
Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia atezolizumabem ²			2 313	2 338	2 362	2 387		

¹ liczebność populacji po 2016 r. wzrasta w tempie 1% odpowiadającym wzrostowi zachorowalności (*Wojciechowska 2017*).

² W pierwszym roku refundacji mierząc od daty prognozowanego wprowadzenia refundacji (maj 2018 r.) liczebność oszacowano według reguły: (8/12) x liczebność z 2018 rok + (4/12) x liczebność z 2019 rok; dla lat następnych – obliczenia przeprowadzono analogicznie.

Ponadto w analizie przeprowadzono wariant uwzględniający sytuację jednoczesnego wprowadzenia refundacji atezolizumabu, niwolumabu oraz pembrolizumabu w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po przebytej chemioterapii. W związku z niemożnością oszacowania przyszłych udziałów poszczególnych leków, w niniejszym wariantcie przyjęto, że każdy z tych leków przejmie 1/3 udziałów.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową, wskazaną w analizie Wnioskodawcy stanowią dorośli chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowania IIIB niekwalifikującym się do leczenia radykalnego lub stadium IV, którzy otrzymali wcześniej przynajmniej jedną linię chemioterapii paliatywnej lub zostali poddani leczeniu radykalnemu z udziałem chemioterapii wstępnej (neoadiuwantowej) i/lub uzupełniającej (adiuwantowej) i/lub radiochemioterapii, u którego doszło do progresji choroby w czasie krótszym niż 6 miesięcy od dnia zakończenia leczenia radykalnego.

W zakresie chorobowości Wnioskodawca uznał, że dane NFZ wskazujące, że liczba chorych na raka płuca może kształtować się na poziomie ponad 70 tys. przypadków w skali roku są zawyżone ze względu na aspekty poruszone w publikacji (Dworki 2011) – sprawozdawczość do NFZ może mieć charakter czynności medycznych podejmowanych przy podejrzeniu raka płuca. Za najbardziej wiarygodne i zbliżone do danych KRN Wnioskodawca uznał dane z opracowania Ministerstwa Zdrowia „Mapa potrzeb zdrowotnych” (MPZ 2015), w której wskazano, że 5-letnia chorobowość kształtuje się na poziomie 30 tys. chorych.

W ramach przeglądu wyszukano również następujące dane epidemiologiczne: odsetek pacjentów z nawrotem choroby, odsetek pacjentów z danym typem histologicznym, odsetek pacjentów w stadium IIIB/IV; odsetek pacjentów z ECOG 0-1, dane dotyczące przebiegu leczenia. Dużą część danych Wnioskodawca uznał za mało aktualne (dane te pochodziły z lat 90.) lub nie do końca odpowiadające populacji przedmiotowej w niniejszej analizie (np. dane dotyczyły populacji pacjentów nowozdiagnozowanych). Ponieważ odnalezione dane według Wnioskodawcy cechowały się pewnym rozrzutem wartości, który wynikał z różnic w charakterystykach analizowanych subpopulacji oraz okresów badania. Wnioskodawca w celu oszacowania populacji docelowej wykorzystał wyniki badania QuintilesIMS 2017. Wyniki badania QuintilesIMS 2017 zostały udostępnione autorom analizy BIA. W ramach badania QuintilesIMS 2017 poddano analizie reprezentatywną próbę pacjentów chorych na raka płuca w Polsce.

Dane z badania kart pacjentów posłużyły oszacowaniu odsetka populacji spełniającej poszczególne kryteria UPL.

Tabela 50. Oszacowana liczebność populacji docelowej dla produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po przebytej chemioterapii

Etap oszacowania	Parametr	Analiza podstawowa		
		Liczba / odsetek	Źródło	
1	Chorobowość raka płuca w 2016 roku	30 213	MPZ 2015	
2	Chorzy na raka płuca przychodzący na kontrolę do lekarza w 2016 roku		QuintilesIMS 2017	
3	Chorzy na niedrobnokomórkowego rak płuca (NDRP)			
4	Przebyte leczenie paliatywne lub leczenie radykalne z progresją < 6 mies.			
5	Pacjenci w stopniu IIIB niekwalifikujący się do R(CTH) lub w stopniu IV			
6	Pacjenci w stopniu sprawności ECOG 0-1			
7	Pacjenci bez stwierdzonych przerzutów do OUN			
8	Chorzy na raka płaskonabłonkowego / niepłaskonabłonkowego			
9	Wykluczenie mutacji kwalifikujących do terapii ukierunkowanych molekularnie			
10	Łącznie chorzy na raka niepłaskonabłonkowego z wykluczonymi mutacjami kwalifikującymi do terapii ukierunkowanych molekularnie oraz chorzy na raka płaskonabłonkowego			
11	Chorzy, u których nie występują inne przeciwwskazania (m.in. nie występują choroby współistniejące)			
12	Roczna liczebność populacji docelowej (2016 rok)			Wynik oszacowania

Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami, wyjściowa liczebność populacji docelowej w podstawowym wariantcie analizy wpływu na budżet wynosi 1 645 pacjentów. Przyjęto, że populacja będzie rosła w tempie odpowiadającym wzrostowi zachorowalności – roczna stopa wzrostu wyniesie 1% (Wojciechowska 2017).

W tabeli poniżej przedstawiono prognozę liczby pacjentów leczonych atezolizumabem w kolejnych latach 4-letniego horyzontu czasowego. Za prognozowaną datę wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Tecentriq przyjęto maj 2018 r.

Tabela 51. Oszacowana liczebność populacji docelowej dla produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po przebytej chemioterapii; analiza podstawowa

Rok kalendarzowy	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Liczebność populacji docelowej ¹	1 645	1 663	1 681	1 698	1 716	1 734	1 752	1 769
Kolejne lata refundacji mierząc od daty prognozowanego wprowadzenia refundacji (maj 2018)				1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	
Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia atezolizumabem ²			1 686	1 704	1 722	1 740		

¹ Dla roku 2016: liczebność populacji w latach następnych wzrasta w tempie 1% odpowiadającym wzrostowi zachorowalności (Wojciechowska 2017).

² W pierwszym roku refundacji mierząc od daty prognozowanego wprowadzenia refundacji (maj 2018 r.) liczebność oszacowano według reguły: $(8/12) \times \text{liczebność z 2018 rok} + (4/12) \times \text{liczebność z 2019 rok}$; dla lat następnych – obliczenia przeprowadzono analogicznie.

Szacuje się, że do stosowania atezolizumabu kwalifikowałoby się w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy: 1 686, 1 704, 1 722 i 1 740 pacjentów.

Struktura udziałów w liczbie leczonych pacjentów

1) Scenariusz istniejący

Udziały schematów leczenia przyjęto w oparciu o wyniki z badania QuintilesIMS 2017. Udział zmierzony został w populacji leczonych pacjentów, którzy przebyli uprzednio co najmniej jedną linię leczenia paliatywnego i u których aktualny status oznaczenia mutacji (EGFR i ALK) nie jest dodatni (czyli jest ujemny bądź nieznany).

2) Scenariusz nowy

W scenariuszu nowym założono wprowadzenie refundacji atezolizumabu zgodnie z kryteriami wnioskowanego programu lekowego zakładające, że immunoterapia zastąpi chemioterapię. Wobec powyższego przyjęto, że atezolizumab przejmie 100% udziałów w liczbie leczonych pacjentów. Analogiczne założenia poczyniono w analizach wpływu na budżet ocenionych przez AOTMiT dotyczących populacji chorych na raka płuca (Keytruda BIA 2017/1L, Keytruda AWA 2017/1L, Keytruda BIA 2016/2L, Keytruda AWA 2016/2L, Opdivo BIA 2015, Opdivo AWA 2016, Opdivo BIA 2016/2, Opdivo AWA 2017). Założenie o przejściu 100% miało charakter konserwatywny.

Tabela 52. Udziały schematów leczenia; scenariusz nowy; analiza podstawowa i wariant maksymalny

Schemat leczenia; co najmniej 2. linia leczenia	Udział w liczbie leczonych pacjentów - analiza podstawowa i wariant maksymalny
atezolizumab	100%
docetaxel	0,0%
vinorelbium	0,0%
cisplatinum; gemcytabinum	0,0%
Łącznie	100%

Koszty

W analizie uwzględniono następujące koszty:

- koszty leków stosowanych w programach lekowych (atezolizumab, docetaksel, winorelbina, cisplatyna z gemcytabina);
- koszty podania leków;
- koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie terapii;
- koszty leczenia po progresji w trakcie terapii;
- koszty opieki podtrzymującej po zakończeniu leczenia;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych
- koszty opieki w stanie terminalnym (poprzedzającej zgon).

Koszty określono zgodnie z metodyką przyjętą w analizie ekonomicznej. Szczegóły podano w tabeli poniżej.

Tabela 53. Podsumowanie kosztów uwzględnionych przez Wnioskodawcę w analizie wpływu na budżet

Parametr modelu	Wartość w analizie	Źródło danych / komentarz
Koszty leku: atezolizumab	z RSS ([redacted] ; [redacted]): [redacted] za opakowanie jednostkowe	Zgodnie z wnioskowanymi warunkami refundacji
Koszty leku: docetaksel	0,781 PLN / mg	Średnia cena w oparciu o dane NFZ dotyczące liczby oraz kwoty zrefundowanych leków zawierających docetaksel
Koszty leku: winorelbina	2,22906 PLN /mg	Średnia cena w oparciu o dane NFZ dotyczące liczby oraz kwoty zrefundowanych leków zawierających winorelbina
Koszty leku: terapia skojarzona cisplatyna z gemcytabina	cisplatyna: 0,4655101 PLN /mg gemcytabina: 0,048188 PLN /mg	Średnia cena w oparciu o dane NFZ dotyczące liczby oraz kwoty zrefundowanych leków zawierających cisplatynę oraz gemcytabinę
Koszty podania leków: atezolizumab	108,16 PLN / podanie	Koszt ustalony w oparciu o zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie realizacji świadczeń opieki zdrowotnej
Koszty podania leków: docetaksel	116,50 PLN /cykl leczenia	Koszt ustalony w oparciu o zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie realizacji świadczeń opieki zdrowotnej
Koszty podania leków: winorelbina	111,57 PLN /cykl leczenia	Koszt ustalony w oparciu o zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie realizacji świadczeń opieki zdrowotnej
Koszty podania leków: terapia skojarzona cisplatyna z gemcytabina	111,82 PLN /cykl leczenia	Koszt ustalony w oparciu o zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie realizacji świadczeń opieki zdrowotnej
Koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie terapii atezolizumabem	143,15 PLN / tydzień	W związku ze zbliżonym schematem monitorowania skuteczności leczenia przyjęto koszt jak dla programu lekowego dla pemetreksedu (AE Tecentriq 2017)
Koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie terapii docetakselem	62,19 PLN / tydzień	Koszt ustalony w oparciu o zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie realizacji świadczeń opieki zdrowotnej z zakresu chemioterapii. Brak zakresu zmienności.
Koszty leczenia po progresji w trakcie terapii atezolizumabem	6 577,65 PLN	Odsetki pacjentów przyjmujących poszczególne schematy CTH lub RT przyjęto w oparciu o wyniki z badania OAK.
Koszty leczenia po progresji w trakcie terapii docetakselem	7 389,30 PLN	Odsetki pacjentów przyjmujących poszczególne schematy CTH lub RT przyjęto w oparciu o wyniki z badania OAK.
Koszty opieki podtrzymującej po zakończeniu leczenia	14,95 PLN / tydzień	Koszt równoważny kosztowi monitorowania w poradni onkologicznej..
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Patrz BIA Wnioskodawcy strona 93	Koszty oszacowane w oparciu o odnalezione polskie analizy kosztów zawierające oszacowania kosztów zdarzeń niepożądanych.
Koszty opieki w stanie terminalnym (poprzedzającej zgon)	koszt całkowity: 6 398,28 PLN	Opdivo AE 2015: koszt oszacowane na podstawie opinii ekspertów

Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, wykonano dla roku 2017. W analizie wpływu na budżet uwzględniono pacjentów stopniowo rozpoczynających leczenie przy czym od 3. roku koszty ulegają względnej stabilizacji. Wobec powyższego w oszacowaniu aktualnych wydatków wykorzystano koszty z 3. roku horyzontu analizy oraz prostą proporcję pacjentów rozpoczynających leczenie w 3. roku analizy oraz liczby pacjentów, którzy potencjalnie mogliby rozpocząć leczenie aktualnie (tj. w 2017 roku). Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 54. Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków płatnika publicznego, ponoszonych w populacji docelowej

Składowa kosztu	Liczba pacjentów	Wydatki
Sytuacja w 3. roku horyzontu analizy wpływu na budżet	1 722	36 536 789 PLN
Sytuacja aktualna (rok 2017)	1 663	35 280 243 PLN*

* Obliczone według proporcji: 36 536 789 PLN × (1 663 pacjentów w 2017 roku / 1 722 pacjentów w 3. roku horyzontu analizy).

Wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w 2017 roku w łącznej populacji docelowej szacuje się na 35,3 mln PLN.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 55. Oszacowana liczebność populacji docelowej dla produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab)

Rok kalendarzowy	2018	2019	2020	2021	2022
Kolejne lata refundacji mierząc od daty prognozowanego wprowadzenia refundacji (maj 2018)	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana			0		
Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia atezolizumabem ¹ (min-max) ²	1686-2313	1704-2338	1722-2362	1740-2387	

¹ W pierwszym roku refundacji mierząc od daty prognozowanego wprowadzenia refundacji (maj 2018 r.) liczebność oszacowano według reguły: (8/12) × liczebność z 2018 rok + (4/12) × liczebność z 2019 rok; dla lat następnych – obliczenia przeprowadzono analogicznie.

²Min- stanowi także wariant podstawowy.

Tabela 56. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy [PLN]

Parametr	Rok I	Rok II	Rok III	Rok IV
Z RSS				
Scenariusz istniejący	19 690 953	32 346 128	35 605 146	36 904 467
Scenariusz nowy				
w tym Tecentriq				
Koszty inkrementalne				
Bez RSS				
Scenariusz istniejący	19 690 953	32 346 128	35 605 146	36 904 467
Scenariusz nowy	199 769 127	331 900 312	381 532 453	401 608 144
w tym Tecentriq				
Koszty inkrementalne	180 078 175	299 554 184	345 927 307	364 703 677

W wariantcie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) prognozowane wydatki płatnika publicznego w rozważanej populacji docelowej w pierwszych czterech latach refundacji leku Tecentriq (scenariusz nowy) wynoszą odpowiednio [redacted].

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Tecentriq w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego o odpowiednio [redacted] w pierwszych czterech latach kalendarzowych realizacji wnioskowanego programu. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu Tecentriq, wynosi

odpowiednio – w pierwszych czterech latach – [redacted] w scenariuszu nowym.

W wariantcie nieuwzględniającym proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka prognozowane wydatki płatnika publicznego w rozważanej populacji docelowej w pierwszych czterech latach refundacji leku Tecentriq (scenariusz nowy) wynoszą odpowiednio 200 mln PLN, 332 mln PLN, 382 mln PLN oraz 402 mln PLN. W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Tecentriq w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego o odpowiednio 180 mln PLN, 300 mln PLN, 346 mln PLN oraz 365 mln PLN w pierwszych czterech latach kalendarzowych realizacji wnioskowanego programu. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu Tecentriq, wynosi odpowiednio – w pierwszych czterech latach – [redacted] w scenariuszu nowym.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 57. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego																																			
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	<p>W oszacowaniu liczebności populacji docelowej wykorzystano wyniki badania QuintilesIMS 2017. [redacted].</p> <p>W niniejszej analizie przyjęto, że populacja będzie rosła w tempie odpowiadającym wzrostowi zachorowalności – roczna stopa wzrostu wyniesie 1% (Wojciechowska 2017). Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla ocenianego leku jest zgodne z oszacowaniami ekspertów klinicznych. Według oszacowań eksperta klinicznego prof. Macieja Krzakowskiego liczba chorych w zaawansowanym stadium z wskazaniami do leczenia drugiej linii atezolizumabem i możliwością zastosowania w/w leczenia to około 1500 rocznie. Według prof. Pawła Krawczyka i doktora Roberta Kieszko to około 1 600 chorych. Według danych NFZ liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym ICD 10: C34 wynosiła: 2 165 w 2014 r., 3 160 w 2015 r., 3 662 w 2016 r., 2 689 w 2017 r.</p>																																			
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	W analizie przyjęto 4-letni horyzont czasowy (od 1 maja 2018 r. do 30 kwietnia 2022).																																			
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–																																			
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	<p>Wnioskodawca przyjął udziały poszczególnych schematów leczenia w oparciu o wyniki z badania QuintilesIMS 2017 według których [redacted].</p> <p>Według danych SMPT liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca” wynosi:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Rok*</th> <th>2014</th> <th>2015</th> <th>2016</th> <th>2017**</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>erlotynib</td> <td>95</td> <td>107</td> <td>101</td> <td>110</td> </tr> <tr> <td>I linia</td> <td>65</td> <td>91</td> <td>82</td> <td>85</td> </tr> <tr> <td>II linia</td> <td>30</td> <td>16</td> <td>19</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td>gefitynib</td> <td>64</td> <td>58</td> <td>79</td> <td>84</td> </tr> <tr> <td>I linia</td> <td>56</td> <td>48</td> <td>66</td> <td>72</td> </tr> <tr> <td>II linia</td> <td>8</td> <td>10</td> <td>13</td> <td>12</td> </tr> </tbody> </table>	Rok*	2014	2015	2016	2017**	erlotynib	95	107	101	110	I linia	65	91	82	85	II linia	30	16	19	25	gefitynib	64	58	79	84	I linia	56	48	66	72	II linia	8	10	13	12
Rok*	2014	2015	2016	2017**																																	
erlotynib	95	107	101	110																																	
I linia	65	91	82	85																																	
II linia	30	16	19	25																																	
gefitynib	64	58	79	84																																	
I linia	56	48	66	72																																	
II linia	8	10	13	12																																	

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego																																	
		<table border="1"> <tr> <td>kryzotynib</td> <td></td> <td></td> <td>1</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td>II linia</td> <td></td> <td></td> <td>1</td> <td>22</td> </tr> <tr> <td>(puste)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>pemetreksed</td> <td>649</td> <td>748</td> <td>718</td> <td>802</td> </tr> <tr> <td>I linia</td> <td>527</td> <td>621</td> <td>592</td> <td>676</td> </tr> <tr> <td>II linia</td> <td>122</td> <td>127</td> <td>126</td> <td>126</td> </tr> </table> <p>* dane SMPT zwłaszcza we wcześniejszych latach mogą być niepełne; ** dane za rok 2017 obejmują tylko I-III kwartał</p> <p>Zgodnie z danymi SMPT jednym z schematów stosowanych w II linii leczenia jest pemetreksed. Wnioskodawca nie założył przejścia rynku pemetreksedu. Ponadto dane SMPT nie są zbieżne z danymi Wnioskodawcy odnośnie przyjętych schematów chemioterapii, a także ich udziałów.</p> <p>Wnioskodawca założył przejście 100% udziałów przez atezolizumab. W wariantcie minimalnym przyjęto stopniowe przejmowanie udziałów z osiągnięciem docelowego udziału 100% w trzecim roku od wprowadzenia refundacji. Przyjęto, że aktualnie stosowane schematy leczenia będą tracić udziały proporcjonalnie do ich aktualnych udziałów.</p>				kryzotynib			1	24	II linia			1	22	(puste)				2	pemetreksed	649	748	718	802	I linia	527	621	592	676	II linia	122	127	126	126
kryzotynib			1	24																															
II linia			1	22																															
(puste)				2																															
pemetreksed	649	748	718	802																															
I linia	527	621	592	676																															
II linia	122	127	126	126																															
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Zarówno w AKL, AE jak i AWB Wnioskodawcy jako komparator dla atezolizumabu przyjęto docetaksel. Dodatkowo w ramach uzupełnień wymagań minimalnych Wnioskodawca przedstawił wyniki analizy ekonomicznej dla porównania atezolizumabu z pemetreksedem.																																	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Wnioskodawca założył przejście 100% udziałów przez atezolizumab. Zgodnie z danymi SMPT jednym ze schematów stosowanych w II linii leczenia jest pemetreksed. Wnioskodawca nie założył przejścia rynku pemetreksedu.																																	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-																																	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek wydawany bezpłatnie w ramach programu lekowego, co jest zgodne z art. 14 ustawy o refundacji.																																	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-																																	
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W BIA Wnioskodawcy przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych oraz testowano wpływ na wydatki NFZ jednoczesnego wprowadzenia refundacji atezolizumabu, niwolumabu oraz pembrolizumabu oraz wariant uwzględniający jedynie koszty po przerwaniu leczenia/progresji.																																	

Ograniczenia analizy ekonomicznej według Wnioskodawcy:

- „Założenie dotyczące scenariusza istniejącego w którym przyjęto, że wszyscy pacjenci z populacji docelowej otrzymują leczenie atezolizumabem obarczone jest niepewnością. Przyjęcie, że 100% pacjentów w scenariuszu nowym otrzyma atezolizumab jest założeniem arbitralnym. Analogiczne założenia poczyniono w analizach wpływu na budżet ocenionych przez AOTMiT dotyczących populacji chorych na raka płuca (Keytruda BIA 2017/1L, Keytruda AWA 2017/1L, Keytruda BIA 2016/2L, Keytruda AWA 2016/2L, Opdivo BIA 2015, Opdivo AWA 2016, Opdivo BIA 2016/2, Opdivo AWA 2017); w analizach tych również zdecydowano o przyjęciu konserwatywnego założenia przejścia 100% udziałów w populacji docelowej.
- Należy podkreślić, że założenie o przejściu 100% udziałów jest założeniem konserwatywnym, gdyż przyjęcie niższego odsetka zmniejsza wydatki inkrementalne - w ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym przyjęto rozciągnięty na okres trzech lat wzrost udziałów atezolizumabu.
- W niniejszej analizie oceniono wpływ na budżet decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab). Należy jednak zauważyć, że analogiczne wnioski były lub są procedowane dla produktów leczniczych Opdivo (niwolumab) oraz Keytruda (pembrolizumab). Można zatem oczekiwać, że w przypadku uzyskania refundacji przez jeden z rzeczonych leków, również pozostałe leki uzyskają refundację w leczeniu chorych na raka płuca. Aktualnie nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie cen w przypadku jednoczesnego wprowadzenia refundacji tych leków, gdyż ceny leków

są przede wszystkim wypadową negocjacji z Komisją Ekonomiczną. Również nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie przyszłych udziałów tych leków w sytuacji jednoczesnego wprowadzenia refundacji tych leków, gdyż udziały w dużej mierze zależą będą od zapisów poszczególnych programów lekowych. Można oczekiwać, że w przypadku wprowadzeniu jednoczesnej refundacji tych leków populacja docelowa stosująca w rzeczywistości atezolizumab będzie zdecydowanie mniejsza niż populacja oszacowana w niniejszej analizie. Wobec powyższego rzeczywisty wpływ na budżet wprowadzenia refundacji atezolizumabu może być znacząco niższy, jeśli refundację uzyskają jednocześnie atezolizumab, niwolumab oraz pembrolizumab.

- W niniejszej analizie koszty oszacowano w oparciu o modelowanie przebiegu raka płuca, które to modelowanie wykorzystano w ramach analizy ekonomicznej oceniającej kosztową efektywność atezolizumabu we wnioskowanym wskazaniu (AE Tecentriq 2017). Modelowanie pozwoliło precyzyjnie rozłożyć koszty w czasie: np. w modelu koszt atezolizumabu naliczany jest zgodnie z krzywą przeżycia bez progresji (PFS), a nie jako koszt opakowania jednostkowego produktu leczniczego Tecentriq przemnożony przez średnią oczekiwaną całkowitą liczbę cykli leczenia; takie przemnożenie byłoby zbyt dużym uproszczeniem i zawyżałoby koszty generowane w skali roku (np. pacjentom rozpoczynającym leczenie w grudniu zostałby naliczony całkowity koszt atezolizumabu, generowany w rzeczywistości przez kilkanaście czy nawet kilkadziesiąt miesięcy leczenia). Modelowanie przebiegu raka płuca uwzględnia również koszty leczenia po zakończeniu terapii atezolizumabem oraz technologiami alternatywnymi; koszty te zostały oszacowane w analizie ekonomicznej (AE Tecentriq 2017) i cechują się pewnym zakresem zmienności, jednak zakres ten nie powinien wpływać znacząco na wyniki niniejszej analizy.
- Jako technologie medyczne stosowane aktualnie w przedmiotowej populacji uwzględniono docetaksel, winorelbinę oraz terapię skojarzoną cisplatyną z gemcytabiną, o udziałach odpowiednio: [REDACTED]. Założenie to miało na celu uczynienie obliczeń mniej skomplikowanymi i bardziej przejrzystymi; jednocześnie założenie to nie wpływa istotnie na koszty oszacowane w scenariuszu istniejącym”.

6.3.1. Ocena modelu Wnioskodawcy

Populację docelową, wskazaną w analizie Wnioskodawcy stanowią dorośli chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowania IIIB niekwalifikujący się do leczenia radykalnego lub stadium IV, którzy otrzymali wcześniej przynajmniej jedną linię chemioterapii paliatywnej lub zostali poddani leczeniu radykalnemu z udziałem chemioterapii wstępnej (neoadiuwantowej) i/lub uzupełniającej (adiuwantowej) i/lub radiochemioterapii, u których doszło do progresji choroby w czasie krótszym niż 6 miesięcy od dnia zakończenia leczenia radykalnego. Wnioskodawca przyjął liczbę pacjentów leczonych atezolizumabem na podstawie szacowanej liczby pacjentów z badania QuintilesIMS 2017. W ramach badania QuintilesIMS 2017 analizie poddano pacjentów chorych na raka płuca w Polsce. Badanie zostało przeprowadzone przez firmę QuintilesIMS, przy czym należy mieć na uwadze, że jest to nieopublikowane badanie. Według ww. badania liczba pacjentów w kolejnych latach refundacji będzie wynosiła odpowiednio: 1 686 pacjentów w 1 roku refundacji, 1 704 w 2 roku refundacji, 1 722 w 3 roku refundacji i 1 740 w 4 roku refundacji. Według danych NFZ Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym ICD-10: C34 wynosiła: 2 165 w 2014 r., 3 160 w 2015r, 3 662 w 2016 r., 2 689 w 2017 r. Dane te nie są zbieżne z danymi Wnioskodawcy.

Wnioskodawca przyjął udziały poszczególnych schematów leczenia w oparciu o wyniki z badania QuintilesIMS 2017 według, których najczęściej stosowana jest [REDACTED].

[REDACTED]. W analizie zdecydowano o uproszczeniu obliczeń i uwzględnieniu jedynie chemioterapii. Przyjęto, że głównymi schematami chemioterapii są – [REDACTED]

[REDACTED] (tabela 6, BIA Wnioskodawcy). Zgodnie z danymi SMPT jednym z schematów stosowanym w II linii leczenia jest permetreksed. Wnioskodawca nie założył przejęcia rynku permetreksedu. Ponadto dane SMPT nie są zbieżne z danymi Wnioskodawcy zarówno co do głównych schematów chemioterapii, a także ich udziałów (patrz: Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy, tabela 57).

Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla ocenianego leku wynika także z założenia Wnioskodawcy o przejęciu 100% udziałów przez atezolizumab. Powyższe założenie jest obarczone niepewnością, gdyż ciężko przewidzieć jak będą kształtowały się udziały poszczególnych leków. W przypadku uzyskania refundacji

przez Opdivo (niwolumab) bądź Keytruda (pembrolizumab) można oczekiwać, że populacja docelowa stosująca w rzeczywistości atezolizumab będzie inna aniżeli oszacowana przez Wnioskodawcę. W wariantie minimalnym Wnioskodawca przedstawił scenariusz, w którym przyjęto stopniowe przejmowanie udziałów z osiągnięciem docelowego udziału (100%) w trzecim roku od wprowadzenia refundacji. Przyjęto, że aktualnie stosowane schematy leczenia będą tracić udziały proporcjonalnie do ich aktualnych udziałów.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

1) Wariant minimalny

Tabela 58. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny [PLN]

Parametr	Rok I	Rok II	Rok III	Rok IV
Z RSS				
Scenariusz istniejący	19 690 953	32 346 128	35 605 146	36 904 467
Scenariusz nowy				
w tym Tecentriq				
Koszty inkrementalne				
Bez RSS				
Scenariusz istniejący	19 690 953	32 346 128	35 605 146	36 904 467
Scenariusz nowy	79 717 011	192 855 941	313 101 670	376 920 434
w tym Tecentriq				
Koszty inkrementalne	60 026 058	160 509 813	277 496 524	340 015 967

W wariantie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka prognozowane wydatki płatnika publicznego w rozważanej populacji docelowej w pierwszych czterech latach refundacji leku Tecentriq (scenariusz nowy) wynoszą odpowiednio [redacted]. W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Tecentriq w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego o odpowiednio [redacted] w pierwszych czterech latach kalendarzowych realizacji wnioskowanego programu. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu Tecentriq, wynosi odpowiednio – w pierwszych czterech latach – [redacted] w scenariuszu nowym.

W wariantie nieuwzględniającym proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka prognozowane wydatki płatnika publicznego w rozważanej populacji docelowej w pierwszych czterech latach refundacji leku Tecentriq (scenariusz nowy) wynoszą odpowiednio 80 mln PLN, 193 mln PLN, 313 mln PLN oraz 377 mln PLN. W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Tecentriq w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego o odpowiednio 60 mln PLN, 161 mln PLN, 277 mln PLN oraz 340 mln PLN w pierwszych czterech latach kalendarzowych realizacji wnioskowanego programu. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu Tecentriq, wynosi odpowiednio – w pierwszych czterech latach – [redacted] w scenariuszu nowym.

2) Wariant maksymalny

Tabela 59. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny [PLN]

Parametr	Rok I	Rok II	Rok III	Rok IV
Z RSS				
Scenariusz istniejący	27 012 176	44 372 627	48 843 369	50 625 786
Scenariusz nowy				
w tym Tecentriq				
Koszty inkrementalne				

Parametr	Rok I	Rok II	Rok III	Rok IV
Bez RSS				
Scenariusz istniejący	27 012 176	44 372 627	48 843 369	50 625 786
Scenariusz nowy	274 044 580	455 302 993	523 388 684	550 928 647
w tym Tecentriq				
Koszty inkrementalne	247 032 404	410 930 366	474 545 315	500 302 861

W wariantcie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka prognozowane wydatki płatnika publicznego w rozważanej populacji docelowej w pierwszych czterech latach refundacji leku Tecentriq (scenariusz nowy) wynoszą odpowiednio [redacted]. W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Tecentriq w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego o odpowiednio [redacted] w pierwszych czterech latach kalendarzowych realizacji wnioskowanego programu. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu Tecentriq, wynosi odpowiednio – w pierwszych czterech latach – [redacted] w scenariuszu nowym.

W wariantcie nieuwzględniającym proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka prognozowane wydatki płatnika publicznego w rozważanej populacji docelowej w pierwszych czterech latach refundacji leku Tecentriq (scenariusz nowy) wynoszą odpowiednio 274 mln PLN, 455 mln PLN, 523 mln PLN oraz 551 mln PLN. W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Tecentriq w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego o odpowiednio 247 mln PLN, 411 mln PLN, 475 mln PLN oraz 500 mln PLN w pierwszych czterech latach kalendarzowych realizacji wnioskowanego programu. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu Tecentriq, wynosi odpowiednio – w pierwszych czterech latach – [redacted] w scenariuszu nowym

Ponadto w ramach analizy wrażliwości testowano wariant jednoczesnego wprowadzenia refundacji atezolizumabu, niwolumabu oraz pembrolizumabu w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po przebytej chemioterapii. W związku z niemożnością oszacowania przyszłych udziałów poszczególnych leków, Wnioskodawca przyjął, że każdy z leków przejmie 1/3 udziałów. W wariantcie jednoczesnego wprowadzenia refundacji atezolizumabu, niwolumabu oraz pembrolizumabu uwzględniono jedynie obliczenia dla atezolizumabu (aby uniknąć przyjmowania arbitralnych założeń odnośnie przyszłych cen niwolumabu oraz pembrolizumabu w leczeniu chorych na raka płuca). Liczebność populacji oszacowano odpowiednio na 562, 568, 574 oraz 580 pacjentów w pierwszych czterech latach od wprowadzenia refundacji atezolizumabu we wnioskowanym wskazaniu (1/3 z populacji docelowej).

Tabela 60. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant jednoczesnego wprowadzenia refundacji atezolizumabu, niwolumabu oraz pembrolizumabu [PLN]

Parametr	Rok I	Rok II	Rok III	Rok IV
Z RSS				
Scenariusz istniejący	6 563 651	10 782 043	11 868 382	12 301 489
Scenariusz nowy				
w tym Tecentriq				
Koszty inkrementalne				
Bez RSS				
Scenariusz istniejący	6 563 651	10 782 043	11 868 382	12 301 489
Scenariusz nowy	66 589 709	110 633 437	127 177 484	133 869 381
w tym Tecentriq				
Koszty inkrementalne	60 026 058	99 851 395	115 309 102	121 567 892

W wariantcie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka prognozowane wydatki płatnika publicznego w rozważanej populacji docelowej w pierwszych czterech latach refundacji leku Tecentriq (scenariusz nowy) wynoszą odpowiednio [redacted]. W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Tecentriq w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego o odpowiednio [redacted] w pierwszych czterech latach kalendarzowych realizacji wnioskowanego programu.

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu Tecentriq, wynosi odpowiednio – w pierwszych czterech latach – [redacted] w scenariuszu nowym.

W wariancie nieuwzględniającym proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka prognozowane wydatki płatnika publicznego w rozważanej populacji docelowej w pierwszych czterech latach refundacji leku Tecentriq (scenariusz nowy) wynoszą odpowiednio 67 mln PLN, 111 mln PLN, 127 mln PLN oraz 134 mln PLN. W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Tecentriq w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego o odpowiednio 60 mln PLN, 100 mln PLN, 115 mln PLN oraz 122 mln PLN w pierwszych czterech latach kalendarzowych realizacji wnioskowanego programu. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu Tecentriq, wynosi odpowiednio – w pierwszych czterech latach – [redacted] w scenariuszu nowym.

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości Wnioskodawca przedstawił wariant uwzględniający jedynie koszty leczenia przed progresją choroby.

Tabela 61. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant uwzględniający jedynie koszty leczenia przed progresją choroby [PLN]

Parametr	Rok I	Rok II	Rok III	Rok IV
Z RSS				
Scenariusz istniejący	8 129 097	11 945 988	12 594 586	12 789 334
Scenariusz nowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
w tym Tecentriq	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty inkrementalne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Bez RSS				
Scenariusz istniejący	8 129 097	11 945 988	12 594 586	12 789 334
Scenariusz nowy	189 642 410	314 676 989	361 417 658	379 952 320
w tym Tecentriq	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty inkrementalne	181 513 312	302 731 001	348 823 072	367 162 986

W wariancie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka prognozowane wydatki płatnika publicznego w rozważanej populacji docelowej w pierwszych czterech latach refundacji leku Tecentriq (scenariusz nowy) wynoszą odpowiednio [redacted]. W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Tecentriq w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego o odpowiednio [redacted] w pierwszych czterech latach kalendarzowych realizacji wnioskowanego programu. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu Tecentriq, wynosi odpowiednio – w pierwszych czterech latach – [redacted] w scenariuszu nowym.

W wariancie nieuwzględniającym proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka prognozowane wydatki płatnika publicznego w rozważanej populacji docelowej w pierwszych czterech latach refundacji leku Tecentriq (scenariusz nowy) wynoszą odpowiednio 190 mln PLN, 315 mln PLN, 361 mln PLN oraz 380 mln PLN. W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Tecentriq w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego o odpowiednio 182 mln PLN, 303 mln PLN, 349 mln PLN oraz 367 mln PLN w pierwszych czterech latach kalendarzowych realizacji wnioskowanego programu. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu Tecentriq, wynosi odpowiednio – w pierwszych czterech latach – [redacted] w scenariuszu nowym.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych uwzględniono koszty terapii atezolizumabem obejmujące łącznie czas leczenia do progresji i po progresji choroby – zgodnie z badaniem OAK. Uzgodniony program lekowy „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)”, nie zakłada możliwości dalszego leczenia pacjentów atezolizumabem po wystąpieniu progresji choroby: „2. Kryteria zakończenia udziału w programie: 1) obiektywna progresja choroby oceniona według aktualnie obowiązującego systemu RECIST”. Natomiast w badaniu OAK i POPLAR leczenie było prowadzone do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub progresji choroby, ale mogło być kontynuowane także po progresji – dopóki w ocenie badacza pacjent odnosił korzyść z terapii. Ostatecznie leczenie atezolizumabem po progresji kontynuowano u 40% pacjentów w grupie ATEZO w badaniu OAK (mediana liczby cykli podanych po progresji: 3; zakres: 1-34) i również u 40% chorych w grupie ATEZO w badaniu POPLAR (Mazieres 2016a). Ponadto według ChPL Tecentriq „Zaleca się kontynuowanie

leczenia produktem leczniczym Tecentriq do czasu utraty korzyści klinicznej przez pacjenta lub do wystąpienia niemożliwej do opanowania toksyczności”.

Pozostałe założenia Wnioskodawcy pozostały bez zmian. Obliczenia wykonano w modelu ekonomicznym przekazanym przez Wnioskodawcę.

Tabela 62. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania AOTMiT [PLN]

Parametr	Rok I	Rok II	Rok III	Rok IV
Z RSS				
Scenariusz istniejący	19 041 600	28 029 303	30 387 871	31 513 530
Scenariusz nowy				
Koszty inkrementalne				
Bez RSS				
Scenariusz istniejący	19 041 600	28 029 303	30 387 871	31 513 530
Scenariusz nowy	215 946 314	385 727 428	457 815 929	494 788 399
Koszty inkrementalne	196 904 714	357 698 124	427 428 058	463 274 869

W wariancie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka prognozowane wydatki płatnika publicznego w rozważanej populacji docelowej w pierwszych czterech latach refundacji leku Tecentriq (scenariusz nowy) wynoszą odpowiednio [redacted]. W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Tecentriq w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego o odpowiednio [redacted] w pierwszych czterech latach kalendarzowych realizacji wnioskowanego programu.

W wariancie nieuwzględniającym proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka prognozowane wydatki płatnika publicznego w rozważanej populacji docelowej w pierwszych czterech latach refundacji leku Tecentriq (scenariusz nowy) wynoszą odpowiednio 216 mln PLN, 386 mln PLN, 458 mln PLN oraz 495 mln PLN. W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Tecentriq w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego o odpowiednio 197 mln PLN, 358 mln PLN, 427 mln PLN oraz 463 mln PLN w pierwszych czterech latach kalendarzowych realizacji wnioskowanego programu.

Oszacowane w ramach obliczeń własnych wydatki inkrementalne wzrosły o ok. z RSS (bez RSS): [redacted] (9,3%) w I roku, [redacted] (19,4%) w II roku, [redacted] (23,6%) w III roku i [redacted] (27,0%) w IV roku w stosunku do wydatków inkrementalnych oszacowanych w ramach analizy podstawowej Wnioskodawcy.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy jest ocena obciążeń budżetowych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) związanych z finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) w terapii chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34).

W wariancie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) prognozowane wydatki płatnika publicznego w rozważanej populacji docelowej w pierwszych czterech latach refundacji leku Tecentriq (scenariusz nowy) wynoszą odpowiednio [redacted].

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Tecentriq w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego o odpowiednio [redacted] w pierwszych czterech latach kalendarzowych realizacji wnioskowanego programu. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu Tecentriq, wynosi odpowiednio – w pierwszych czterech latach – [redacted] w scenariuszu nowym.

W wariancie nieuwzględniającym proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka prognozowane wydatki płatnika publicznego w rozważanej populacji docelowej w pierwszych czterech latach refundacji leku Tecentriq (scenariusz nowy) wynoszą odpowiednio 200 mln PLN, 332 mln PLN, 382 mln PLN oraz 402 mln PLN. W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Tecentriq w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego o odpowiednio 180 mln PLN, 300 mln PLN, 346 mln PLN oraz 365 mln PLN w pierwszych czterech latach kalendarzowych realizacji wnioskowanego programu. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu Tecentriq, wynosi odpowiednio – w pierwszych czterech latach – [redacted] w scenariuszu nowym.

W ramach obliczeń własnych Agencji uwzględniono koszty terapii atezolizumab obejmujące łącznie czas leczenia do progresji i po progresji choroby – zgodnie z badaniem OAK. W wariantcie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka prognozowane wydatki płatnika publicznego w rozważanej populacji docelowej w pierwszych czterech latach refundacji leku Tecentriq (scenariusz nowy) wynoszą odpowiednio [redacted]. W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Tecentriq w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego o odpowiednio [redacted] w pierwszych czterech latach kalendarzowych realizacji wnioskowanego programu.

W wariantcie nieuwzględniającym proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka prognozowane wydatki płatnika publicznego w rozważanej populacji docelowej w pierwszych czterech latach refundacji leku Tecentriq (scenariusz nowy) wynoszą odpowiednio 216 mln PLN, 386 mln PLN, 458 mln PLN oraz 495 mln PLN. W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Tecentriq w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego o odpowiednio 197 mln PLN, 358 mln PLN, 427 mln PLN oraz 463 mln PLN w pierwszych czterech latach kalendarzowych realizacji wnioskowanego programu.

Oszacowane w ramach obliczeń własnych wydatki inkrementalne wzrosły o ok. z RSS (bez RSS): [redacted] (9,3%) w I roku, [redacted] (19,4%) w II roku, [redacted] (23,6%) w III roku i [redacted] (27,0%) w IV roku w stosunku do wydatków inkrementalnych oszacowanych w ramach analizy podstawowej Wnioskodawcy.

Ponadto patrz ograniczenia i komentarze zawarte w rozdziale 6.3. „Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy”.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę

Przedmiotem analizy jest identyfikacja mechanizmów, których wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z refundacji terapii produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34).

W analizie Wnioskodawca przeprowadził symulację oszczędności dla płatnika publicznego, wynikających ze zwiększenia sprzedaży najtańszych odpowiedników, dla których odpowiednio stosuje się przepis z art. 15, ust. 6 ustawy refundacyjnej z 12 maja 2011 r., tj. "Jeżeli cena detaliczna jest niższa niż limit finansowania, limit finansowania ulega obniżeniu do wysokości ceny detalicznej tego leku [...]". Symulację przeprowadzono na przykładzie grupy limitowej "178.5, Leki przeciwpsychotyczne - rysperydon do stosowania doustnego", gdyż obejmuje ona preparaty dla których limit refundacyjny w przeliczeniu na zawartość (DDD) jest niższy, niż dla preparatu wyznaczającego podstawę limitu dla tej grupy. Oznacza to, że zwiększenie sprzedaży najtańszych leków (o najniższej cenie detalicznej za DDD) generowało będzie zmniejszenie wydatków płatnika publicznego.

Założono konserwatywnie, że w horyzoncie analizy (4 lata, odpowiadające horyzontowi analizy wpływu na budżet) uzyskiwane roczne oszczędności będą na poziomie oszacowanym dla roku 2016 i nie będą one rosnąć. Obliczenia oparto na danych sprzedażowych NFZ (sprzedaż apteczna) dla okresu styczeń-grudzień 2016 roku (Komunikat DGL 14/06/2017, DEF 29/06/2017). Przyjęto, że prowadzone działania spowodują wzrost sprzedaży co najmniej 3 najtańszych preparatów (wg ceny detalicznej za DDD). Wzrost udziałów będzie 2-krotny i odbędzie się kosztem pozostałych preparatów, tak, aby łączna sprzedaż (zapotrzebowanie) nie zmieniła się. Stosunkowo niewielki wzrost udziałów najtańszych leków przyjęto ze względu na fakt, iż preparaty z grupy 178.5 o największej sprzedaży charakteryzowały się średnio wyższym kosztem dla pacjenta, niż preparat stanowiący podstawę limitu (MZ 21/12/2017).

Tabela 63. Najtańsze i najczęściej kupowane preparaty risperydonu (dane NFZ za okres I-XII.2016)

Nazwa, postać i dawka leku	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Koszt 1 DDD leku [PLN]	
				pacjent	detaliczna
Podstawa limitu					
Ryspolit 1 mg x 20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	7,18	7,54	10,30	0,80	2,58
Najniższy koszt 1 DDD według ceny detalicznej					
Orizon 2 mg x 60 szt.	32,40	34,02	43,04	0,13333	1,79333
Orizon 3 mg x 60 szt.	48,60	51,03	62,31	0,10667	1,73083
Orizon 4 mg x 60 szt.	64,80	68,04	81,06	0,10667	1,68875
Najwyższy udział mierzony liczbą zrefundowanych DDD					
Rispolept 2 mg x 20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	15,03	15,78	20,30	0,40000	2,53750
Rispolept 3 mg x 20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	21,99	23,09	28,98	0,26667	2,41500
Rispolept 4 mg x 20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	29,31	30,78	37,80	0,20000	2,36250

Koszt wg ceny detalicznej za DDD 3 najtańszych preparatów risperydonu jest niższy od preparatu będącego podstawą limitu o 30,4-34,4%, dlatego wzrost ich sprzedaży zmniejsza wydatki płatnika publicznego na refundację risperydonu.

Przyjmując wysokość dopłat NFZ dla poszczególnych preparatów zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia (MZ 21/12/2017) oraz wielkość sprzedaży wg danych NFZ za okres I-XII.2016 rok (obecna roczna dynamika sprzedaży preparatów risperydonu), obliczono łączny, roczny koszt refundacji preparatów z grupy limitowej 178.5 na 15 161 230 PLN rocznie.

Zakładając jednak, że nastąpi co najmniej 2-krotny wzrost sprzedaży 3 najtańszych wg ceny detalicznej za DDD preparatów z tej grupy limitowej, w wyniku symulacji odnotowano zmianę podstawy limitu na preparat Ranperidon 4 mg x 30 szt. (3 blist. po 10 szt.). Oszacowane w tym scenariuszu wydatki płatnika publicznego na refundację preparatów z grupy 178.5, przy założeniu stałego zapotrzebowania liczonego wg DDD, wyniosły 12 109 201 PLN rocznie.

Oznacza to, że w skali roku uzyskuje się oszczędności rzędu 3 052 028 PLN, co odpowiada zmniejszeniu wydatków płatnika o 20,13%.

Uznano, że w wyniku zaproponowanego mechanizmu, 2-krotny przyrost sprzedaży nie wystąpi we wszystkich grupach limitowych, lecz jedynie dotyczyć będzie 15% wartości rocznej refundacji aptecznej.

Biorąc pod uwagę łączne wydatki NFZ na sprzedaż apteczną w 2016 roku, wynoszącą 8,07 mld PLN (DEF 29/06/2017) oraz możliwe oszczędności na poziomie 15% z potencjalnych 20,13% (tj. oszczędności na poziomie 3,02%, obliczonym jako $15\% \times 20,13\%$) kwoty refundacji, uzyskano łączne roczne oszczędności dla płatnika publicznego wynoszące 243 607 006 PLN.

Prognozę rocznej wysokości uwolnionych środków w wyniku realizacji proponowanego mechanizmu przedstawiono w tabeli.

Tabela 64. Prognozowane środki uwolnione dzięki zwiększeniu udziałów najtańszych odpowiedników w sprzedaży aptecznej

Scenariusz	Łączne wydatki płatnika [PLN]
Stan aktualny (aktualna dynamika sprzedaży)	8 067 600 110
Wzrost sprzedaży najtańszych preparatów	7 823 993 104
Uwolnione środki	243 607 006

Prognozowana wysokość środków uwolnionych z budżetu w wyniku zwiększenia sprzedaży preparatów najtańszych wg ceny detalicznej za DDD wynosi co najmniej 244 mln PLN rocznie.

Bilans wydatków płatnika

Zestawienie prognozowanych dodatkowych wydatków płatnika wynikających z refundacji produktu leczniczego Tecentriq oraz szacowanej wielkości uwolnionych środków budżetowych wynikających z wprowadzenia proponowanych mechanizmów racjonalizacyjnych, zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 65. Bilans wydatków płatnika

Rok refundacji	Przyrost wydatków [PLN]	Uwolnione środki [PLN]	Bilans wydatków [PLN]
Pierwszy okres rozliczeniowy refundacji		-243 607 006	
Drugi okres rozliczeniowy refundacji		-243 607 006	
Trzeci rok rozliczeniowy refundacji		-243 607 006	
Czwarty rok rozliczeniowy refundacji		-243 607 006	

Wdrożenie proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych pozwoli na uwolnienie środków publicznych przewyższających szacowane w analizowanym okresie wydatki płatnika wynikające z realizacji programu leczenia raka płuca za pomocą atezolizumabu o odpowiednio: w kolejnych latach refundacji.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Tabela 66. Uwagi analityków AOTMiT do zapisów programu lekowego (zestawienie wybranych zapisów programu lekowego z zapisami ChPL Tecentriq)

Zapisy programu	Zapisy ChPL Tecentriq	Uwagi
2. Kryteria zakończenia udziału w programie: 1) obiektywna progresja choroby oceniona według aktualnie obowiązującego systemu RECIST;	<u>Czas trwania leczenia</u> Zaleca się kontynuowanie leczenia produktem leczniczym Tecentriq do czasu utraty korzyści klinicznej przez pacjenta (patrz punkt 5.1*) lub do wystąpienia niemożliwej do opanowania toksyczności.	W związku z rozbieżnościami dotyczącymi kryteriów zakończenia leczenia i w konsekwencji czasu leczenia pacjentów atezolizumabem w ramach uzgodnionego programu lekowego (UPL) istnieje niepewność w stosunku do uzyskiwanych wyników zdrowotnych pacjentów leczonych w ramach UPL. Patrz dodatkowo rozdział 4.1.3.2. „Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy” - Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

*Czas trwania leczenia

U pacjentów uprzednio nieleczonych podawanie produktu Tecentriq było dozwolone do momentu progresji choroby.

U pacjentów uprzednio leczonych w badaniach podstawowych, leczenie produktem Tecentriq było dozwolone do momentu utraty korzyści klinicznej definiowanej na podstawie następujących kryteriów:

- Brak przedmiotowych i podmiotowych objawów (w tym pogorszenia wyników badań laboratoryjnych [np. wystąpienie hiperkalcemii lub nasilenie się już istniejącej hiperkalcemii]) wskazujących na jednoznaczną progresję choroby,
- Brak obniżenia stanu sprawności w skali ECOG,
- Brak progresji guza w krytycznych lokalizacjach anatomicznych (np. przerzutów do opon mózgowo-rdzeniowych), uniemożliwiającej szybkie opanowanie i ustabilizowanie stanu pacjenta w wyniku interwencji dozwolonych protokołem badania przed podaniem kolejnej dawki leku,
- Dowody świadczące o występowaniu korzyści klinicznej w ocenie badacza.

Tabela 67. Uwagi do zapisów projektu programu lekowego według ekspertów klinicznych

Część programu	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr n. med. Robert Kieszko Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc
Kryteria kwalifikacji	Brak zapisu o konieczności kwalifikowania chorych z prawidłowym stanem genów <i>EGFR</i> i <i>ALK</i>	Bez uwag
Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu	Brak zapisu o konieczności wykluczenia chorych z innymi nowotworami z wyjątkiem chorych leczonych radykalnie z powodu wcześniejszego nowotworu, u których utrzymuje się stan remisji	Bez uwag
Kryteria zakończenia udziału w programie	Bez uwag	W badaniu OAK do oceny progresji stosowano kryteria RECIST 1.1 a nie Ir RECIST (Immune-related Response Evaluation Criteria In Solid Tumors). Spowodowało to obecność dużej ilości pseudoprogresji radiologicznych przy jednoczesnym braku progresji klinicznych. W takich przypadkach zasadnie kontynuowano leczenie atezolizumabem. Takie samo postępowanie, kontynuacja leczenia poza progresję wg RECIST należałoby zawrzeć w kryteriach zakończenia udziału w programie. Zakończenie leczenia atezolizumabem po progresji wg RECIST 1.1 spowoduje obniżenie OS w tej grupie.
Wykaz badań przy kwalifikacji	Bez uwag	Bez uwag
Monitorowanie leczenia	Bez uwag	Bez uwag
Monitorowanie programu	Bez uwag	

Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie nie przedstawił uwag do projektu programu lekowego.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania atezolizumabu we wskazaniu „w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po przebytej chemioterapii” przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>;
- Nowa Zelandia – [http://www.pharmac.health.nz](http://www.pharmac.health.nz;);
- Kanada – [http://www.cadth.ca](http://www.cadth.ca;);
- Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>;
- Norwegia - <http://www.kunnskapsenteret.no/en/publications>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 02.03.2018 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego atezolizumab oraz Tecentriq. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne i 1 rekomendację negatywną. W rekomendacjach pozytywnych wskazano, iż znaczącą korzyść z leczenia atezolizumabem wykazano u pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 (TC3 lub IC3), natomiast u pacjentów z niską ekspresją PD-L1 (TC 0/1/2 lub IC 0/1/2) korzyści z leczenia atezolizumabem nie da się jednoznacznie określić (IQWiG 2017) oraz wskazano, że atezolizumab jest nie mniej skuteczny pod względem skuteczności i bezpieczeństwa w porównaniu do niwolumabu (PBAC 2017). W rekomendacji negatywnej (CVZ 2018) zwraca się uwagę na wysoką cenę produktu leczniczego Tecentriq. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 68. Rekomendacje refundacyjne dla atezolizumab / Tecentriq

Organizacja, rok	Decyzja	Treść i uzasadnienie
CVZ 2018	Negatywna	Atezolizumab wykazał skuteczność w leczeniu przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuc, ale ze względu na wysoką cenę nie należy go włączać do podstawowego pakietu leków refundowanych. Aby lek został włączony na listę cena musi najpierw podleg negocjacji, aby produkt mógł być używany w sposób konkurencyjny.
IQWiG 2017	Pozytywna z ograniczeniami	Korzyść terapii atezolizumabem rozważano biorąc pod uwagę dwie populacje: <ul style="list-style-type: none"> • Dorośli pacjenci z NDRP miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po uprzedniej chemioterapii, u których wskazane jest leczenie docetakselem, pemetreksedem lub niwolumabem: <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Pacjenci z wysoką ekspresją PD-L1 (TC3 lub IC3):</u> Prawdopodobieństwo i zakres dodatkowych korzyści: Wskazuje się na znaczącą dodatkową korzyść. Ponadto leczenie atezolizumabem związane było między innymi z istotnie rzadszym występowaniem zdarzeń niepożądanych w 3.-4. st. nasilenia, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem – ogółem oraz w 3.-4. stopniu nasilenia oraz wycofywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. ○ <u>Pacjenci z niską ekspresją PD-L1 (TC 0/1/2 lub IC 0/1/2):</u> Prawdopodobieństwo i zakres dodatkowych korzyści: Wskazuje się, iż dodatkowa korzyść z terapii atezolizumabem nie jest wymierna, nie da się jednoznacznie określić. • Dorośli pacjenci z NDRP miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po wcześniejszej chemioterapii, u których nie zaleca się leczenia docetakselem, pemetreksedem lub niwolumabem: Dodatkowa korzyść nie została udowodniona
PBAC 2017	Pozytywna	PBAC rekomenduje stosowanie atezolizumabu w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u pacjentów, u których progresja nastąpiła podczas lub po przebytej chemioterapii zawierającej związek platyny. Decyzję podjęto w oparciu o analizę minimalizacji kosztów, w której atezolizumab porównano do niwolumabu. PBAC uznał, iż atezolizumab jest nie mniej skuteczny (non-inferior) pod względem skuteczności i bezpieczeństwa w porównaniu do niwolumabu, który jest obecnie finansowany przez PBS (Pharmaceutical Benefits Scheme) w tej populacji. Pacjenci, którzy otrzymywali wcześniej leczenie inhibitorem PD-1 lub inhibitorem PD-L1, powinni zostać wykluczeni z dostępu do leczenia atezolizumabem.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 69. Warunki finansowania wnioskowanego produktu leczniczego ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest refundowany?	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	Refundacja szpitalna bez ograniczeń	Nie
Belgia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Bułgaria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Chorwacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Cypr	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Dania	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Estonia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finlandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Francja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Grecja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Hiszpania	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Holandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Irlandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Islandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Litwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Łotwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	Tak	Refundacja szpitalna bez ograniczeń	Nie
Norwegia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Portugalia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Rumunia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowenia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwajcaria	Tak	Refundacja szpitalna bez ograniczeń	Nie
Szwecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Węgry	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Wielka Brytania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Włochy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy

W powyższej tabeli pogrubioną czcionką zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita. <http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en> [16.02.2018 r.]
 Źródło: Wniosek refundacyjny

Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę Tecentriq jest finansowany w 3 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). W krajach, w których produkt leczniczy Tecentriq jest finansowany, podlega on refundacji szpitalnej bez ograniczeń. We wszystkich rozpatrywanych krajach nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 16.01.2018, znak PLR.4600.1378.2017.8.PB (data wpływu do AOTMiT 16.01.2018), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego: Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiol. 20 ml, EAN: 5902768001167

Problem zdrowotny

Terminem rak płuca (kod C34 według klasyfikacji ICD-10) określa się rakiem tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) i miąższu płucnego (pęcherzyków płucnych).

Podział pierwotnych nowotworów płuca ze względu na postacie morfologiczne, cechy biologiczne, przebieg kliniczny i sposoby leczenia dzieli się na: niedrobnokomórkowego raka płuc (NDRP) – grupa nowotworów płuca rozpoznawana u 85% przypadków oraz drobnokomórkowego raka płuc (DRP) – nowotwory płuca rozpoznawane w 15% przypadków.

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. W Polsce stanowi przyczynę 30,0% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 17,1% u kobiet (w 2014 r.). Poniżej w tabelach przedstawiono dane Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) odnoszące się do liczby zachorowań i zgonów na raka płuc w Polsce (sklasyfikowanego do kodu ICD10: C34) w latach 2004-2014.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca wybrał docetaksel (w zalecanej dawce 75 mg/m² pc. podawany co trzy tygodnie) jako technologię alternatywną do wnioskowanej.

Wybór komparatora uznano za zasadny. Wybrany komparator stanowi aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych oraz jest technologią medyczną, która jest obecnie w Polsce refundowana.

Komparator przyjęty dla AKL i AE jest spójny. W AWB Wnioskodawca uwzględnił, iż wprowadzenie programu lekowego dla atezolizumabu oznaczać będzie zastępowanie także innych preparatów stosowanych w ramach chemioterapii tj.: winorelbinę, cisplatynę oraz gemcytabinę.

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych (dane przedstawione w tabl. nr 9 w rozdziale 3.4.2. "Opinie ekspertów klinicznych") do refundowanych technologii medycznych stosowanych obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu należą: docetaksel, pemetreksed oraz najlepsze leczenie wspomagające - BSC (ang. best supportive care).

Ponadto w ramach uzupełnień do wymagań minimalnych, Wnioskodawca przedstawił wyniki analizy ekonomicznej dla porównania atezolizumab vs. pemetreksed.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 wytyczne kliniczne dotyczące postępowania terapeutycznego u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po przebytej chemioterapii. Dwie najnowsze wytyczne (ASCO 2017 oraz NCCN 2017) wymieniają atezolizumab, jako jedną z opcji leczenia, we wnioskowanej populacji. W rekomendacjach wydanych wcześniej (ESMO 2016 oraz PTOK 2014) nie odniesiono się do terapii atezolizumabem. Należy zaznaczyć, iż Tecentriq (atezolizumab) został zarejestrowany przez EMA 21.09.2017 r.

Wszystkie wytyczne zalecają terapię docetakselem oraz pemetreksedem (u pacjentów z niepłaskonabłonkowym rakiem płuca), jako jedną z opcji leczenia, we wnioskowanej populacji.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy włączono 2 badania pierwotne z randomizacją, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo terapii atezolizumabem z docetakselem (POPLAR oraz OAK) i jedną próbę bez randomizacji opisaną w publikacji BIRCH. Dodatkowo, wyniki badań randomizowanych włączonych do przeglądu systematycznego uzupełniono o dane opublikowane na stronie clinicaltrials.gov i zidentyfikowane prace (łącznie 13 abstraktów oraz posterów) opisujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki dla badań OAK oraz POPLAR.

W obu badaniach RCT włączonych do przeglądu zastosowanie atezolizumabu (ATEZO) wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia całkowitego w porównaniu do terapii docetakselem (DOC). Metaanaliza danych dla przeżycia całkowitego, w obu rozważanych okresach obserwacji badania POPLAR, wykazała znamienne statystycznie redukcje ryzyka zgonu wśród pacjentów stosujących atezolizumab w porównaniu

do grupy stosującej docetaksel HR (95% CI) = 0,73 (0,63; 0,85) – dla wyników badania POPLAR z min. 13 mies. okresu obserwacji.

W badaniu OAK wykazano zwiększenie mediany OS o 4,2 miesiąca (13,8 mies. vs 9,6 mies.), w badaniu POPLAR wykazano zwiększenie mediany OS o 2,9 miesiąca (12,6 mies. vs 9,7 mies.).

Wyniki oceny przeżycia całkowitego w subpopulacjach są zbieżne z wynikami oceny przeżycia całkowitego w populacji ITT. Wyniki badania POPLAR dla subpopulacji: TC3 lub IC3, TC0 i IC0, rak niepłaskonabłonkowy oraz rak płaskonabłonkowy nie osiągnęły istotności statystycznej; wyniki badania OAK dla pacjentów wcześniej leczonych dwoma liniami chemioterapii nie osiągnęły istotności statystycznej. Wyniki dla pozostałych subpopulacji, a także wyniki metaanaliz wskazują na istotne statystycznie zwiększenie przeżycia całkowitego wśród pacjentów leczonych atezolizumabem w porównaniu do pacjentów leczonych docetakselem.

Wyniki analizy w podgrupach związanych ze stopniem ekspresji PD-L1 wskazują, iż wyższy stopień ekspresji tego ligandu jest związany z większą redukcją ryzyka zgonu wśród pacjentów stosujących atezolizumab w porównaniu do grupy stosującej docetaksel.

W obu badaniach RCT włączonych do przeglądu zastosowanie atezolizumabu nie wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia bez progresji wg RECIST (wersja 1.1) w porównaniu do terapii docetakselem. Wynik PFS dla obu terapii był porównywalny. Metaanaliza wyników przeżycia bez progresji nie wykazała istotnego zmniejszenia ryzyka progresji ocenianej wg RECIST lub zgonu.

W badaniu POPLAR oraz OAK nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w odsetku występowania ORR (ocena wg RECIST) wśród pacjentów stosujących ATEZO w porównaniu do DOC. W obu badaniach włączonych do analizy odsetki ORR były zbliżone w grupach ATEZO i DOC. Wyniki metaanalizy były zbieżne z wynikami poszczególnych badań.

Czas utrzymywania się odpowiedzi u chorych, u których wystąpiła obiektywna odpowiedź na leczenie (DoR), był istotnie statystycznie dłuższy u pacjentów leczonych atezolizumabem w porównaniu do grupy leczonej docetakselem, zarówno na poziomie poszczególnych badań RCT włączonych do przeglądu Wnioskodawcy, jak i na poziomie przeprowadzonej metaanalizy.

Wykazano istotne statystycznie wydłużenie czasu do pogorszenia objawów dla parametru ból w klatce piersiowej podczas terapii atezolizumabem w porównaniu do terapii docetakselem. Dla pozostałych ocenianych objawów raka płuca (tj.: kaszel, duszność, bóle ramion lub kończyn górnych) nie wykazano różnic znamienych statystycznej. Pod względem nasilenia objawów choroby znamieną różnicę na korzyść atezolizumabu w porównaniu z docetakselem wystąpiła w przypadku oceny: łysienia, neuropatii obwodowej oraz owrzodzenia jamy ustnej. Dla pozostałych ocenianych aspektów stanu zdrowia / jakości życia (tj.: kaszel, zaburzenia połykania, duszność, krwiotłucie, bóle ramion lub kończyn górnych, ból w klatce piersiowej, ból w innych partiach ciała) nie wykazano istotności statystycznej.

Ocenę ogólnego stanu zdrowia i jakości życia przeprowadzono za pomocą skali EORTC QLQ-C30 w badaniu OAK. Wyniki pomiędzy grupą leczoną atezolizumabem a grupą leczoną docetakselem były zbliżone do siebie i nie osiągnęły znamienności statystycznej.

Wybrane ograniczenia zidentyfikowane przez analityków AOTMiT:

W związku z rozbieżnościami dotyczącymi kryteriów zakończenia leczenia i w konsekwencji czasu leczenia pacjentów atezolizumabem, pomiędzy ChPL Tecentriq, badaniami POPLAR i OAK, a możliwym czasem leczenia w ramach uzgodnionego programu lekowego (UPL), istnieje niepewność w stosunku do wyników zdrowotnych uzyskiwanych przez pacjentów, którzy byliby leczeni w ramach UPL.

Analiza bezpieczeństwa

W zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem metaanaliza danych wykazała istotnie statystycznie mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia: zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs); zdarzeń niepożądanych (AEs) o nasileniu 3.-4. stopnia ogółem; zakończenia leczenia z powodu AEs; modyfikacji dawkowania, opóźnienia podania lub czasowego wstrzymania z powodu AEs w grupie pacjentów stosujących ATEZO w porównaniu do pacjentów stosujących DOC. Dla pozostałych parametrów metaanalizy, tj.:. wystąpienia ≥ 1 AE; ciężkie zdarzeń niepożądanych (SAEs), zgonów (AEs 5 st.), TR-zgony (TRAEs 5 st.), nie wykazało istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią atezolizumabem a docetakselem.

Dodatkowo w badaniu POPLAR wykazano istotnie statystycznie mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia punktu końcowego: zakończenie leczenia z powodu TRAEs oraz modyfikacji dawkowania, opóźnienia podania lub czasowego wstrzymania z powodu TRAEs w grupie leczonej atezolizumabem.

Wyniki metaanalizy wskazują, iż stosowanie atezolizumabu wiązało się z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia: neutropenii, neuropatii obwodowej, obwodowej neuropatii czuciowej, nudności, biegunki, łysienia, bólu mięśni, gorączki neutropenicznej oraz większym ryzykiem wystąpienia bólu mięśniowo-szkieletowego i gorączki w porównaniu do terapii docetakselem.

Wyniki analizy poszczególnych zdarzeń niepożądanych dla punktów końcowych przedstawionych wyłącznie w poszczególnych badaniach wskazują, iż stosowanie atezolizumabu wiąże się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia: niedokrwistości, zmniejszenia liczby neutrofilii, zaburzenia smaku, zapalenia błon śluzowych, zapalenia jamy ustnej, świądu, obrzęków obwodowych, zaburzeń paznokci i zmęczenia oraz większym ryzykiem wystąpienia: zapalenia płuc, kaszlu i bólu pleców w porównaniu do terapii docetakselem. Dla pozostałych ocenianych punktów końcowych wyniki nie były znamienne statystycznie.

W zakresie częstości występowania immunozależnych zdarzeń niepożądanych w badaniu OAK wykazano, iż stosowanie atezolizumabu jest związane ze znamienne niższym ryzykiem wystąpienia biegunki/zapalenia okrężnicy i biegunki oraz znamienne wyższym ryzykiem wystąpienia zapalenia wątroby, niedoczynności tarczycy i nadczynności tarczycy. (wyniki przedstawiono w tabeli poniżej). Dodatkowo podczas terapii atezolizumabem obserwowano istotne statystycznie częstsze występowanie irAEs wymagających stosowania glikokortykosteroidów. Dla innych punktów końcowych (tj.: irAEs ogółem, zapalenie okrężnicy, nieżyt żołądka i jelit, cukrzyca, zapalenie płuc) nie wykazano różnic istotnych statystycznie. W przypadku pozostałych punktów końcowych dot. irAEs autorzy badań nie przedstawili danych dla chorych z grupy DOC, dlatego nie było możliwe wykonanie porównania ocenianych terapii.

Bezpieczeństwo stosowania produktu Tecentriq zostało opisane w ChPL w oparciu o zbiorcze dane pochodzące od 2160 pacjentów z rozsiałym UC (rakiem urotelialnym) i NDRP. Do najczęstszych działań niepożądanych należało uczucie zmęczenia (35,4%), zmniejszony apetyt (25,5%), nudności (22,9%), duszność (21,8%), biegunka (18,6%), wysypka (18,6%), gorączka (18,3%), wymioty (15,0%), bóle stawów (14,2%), osłabienie (13,8%) i świąd (11,3%).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej Wnioskodawcy jest ocena efektywności kosztów stosowania produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) w terapii chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34).

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie atezolizumabu w miejsce docetakselu jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania atezolizumab vs. docetaksel wyniósł [PLN/QALY]:

- perspektywa NFZ i NFZ + pacjent: ██████████ z RSS i 345 056 bez RSS.

Wartość ICUR znajduje się powyżej (perspektywa NFZ/ NFZ + pacjent z RSS/bez RSS) progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Ponadto w ramach uzupełnień do wymagań minimalnych, Wnioskodawca przedstawił wyniki analizy ekonomicznej dla porównania atezolizumab vs. pemetreksed.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie atezolizumabu w miejsce pemetreksedu jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania atezolizumab vs. pemetreksed wyniósł [PLN/QALY]:

- perspektywa NFZ i NFZ + pacjent: ██████████ z RSS i 308 378 bez RSS.

Wartość ICUR znajduje się poniżej (perspektywa NFZ/ NFZ + pacjent z RSS) lub powyżej (perspektywa NFZ/ NFZ + pacjent bez RSS) progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Wybrane uwagi AOTMiT do metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy:

- Populacja wnioskowana różni się od populacji badania OAK i POPLAR. Uzgodniony program lekowy „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)”, nie zakłada możliwości dalszego leczenia pacjentów atezolizumabem po wystąpieniu progresji choroby: „2. Kryteria zakończenia udziału w programie: 1) obiektywna progresja choroby oceniona według aktualnie obowiązującego systemu RECIST”. Natomiast w badaniu OAK i POPLAR leczenie było prowadzone do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub progresji choroby, ale mogło być kontynuowane także po progresji – dopóki w ocenie badacza pacjent odnosił korzyść z terapii. Ostatecznie leczenie atezolizumabem po progresji kontynuowano u 40% pacjentów w grupie ATEZO w badaniu OAK (mediana liczby cykli podanych po progresji: 3; zakres: 1-34) i również u 40% chorych w grupie ATEZO w badaniu POPLAR (Mazieres 2016a).
- Struktura modelu jest dopasowana do uzgodnionego programu lekowego (UPL), natomiast UPL i model są niezgodne z badaniem OAK. UPL „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)”, nie zakłada możliwości dalszego leczenia pacjentów atezolizumabem po wystąpieniu progresji choroby. Natomiast parametry kliniczne uwzględnione w modelu ekonomicznym obejmują zarówno czas leczenia do progresji, jak i po progresji – zgodnie z badaniem OAK. W ramach analizy

ekonomicznej nie testowano wariantu analizy, w którym wykluczono wyniki zdrowotne pacjentów, którzy po progresji choroby kontynuowali terapię atezolizumabem – zgodnie z kryteriami zakończenia udziału w uzgodnionym programie lekowym.

- Przy wyznaczeniu funkcji przeżycia dla atezolizumabu, w ramach analizy podstawowej Wnioskodawca uwzględnił log-logistyczną funkcję przeżycia, jako funkcję najlepiej dopasowaną do całego przebiegu krzywej Kaplana-Meiera. Jednak funkcja log-logistyczna prowadzi do zawyżonego przeżycia całkowitego w stosunku do końcowego przebiegu krzywej Kaplana-Meiera. Według ERG NICE Tecentriq przyjęcie funkcji log-logistycznej przy wyznaczeniu funkcji przeżycia dla atezolizumabu, powodowało, że wskaźniki śmiertelności wnioskowanej populacji w niektórych punktach były niższe niż wskaźniki umieralności populacji ogólnej w Wielkiej Brytanii w tym samym wieku.
- Wnioskodawca w przedłożonym modelu ekonomicznym zakłada podawanie atezolizumabu do progresji – zgodnie z uzgodnionym programem lekowym. Natomiast, jak wcześniej wspomniano, parametry kliniczne uwzględnione w modelu ekonomicznym obejmują zarówno czas leczenia do progresji, jak i po progresji choroby – zgodnie z badaniem OAK. W związku z powyższym według analityków AOTMiT nastąpiło niedoszacowanie kosztów atezolizumabu względem uzyskanych efektów zdrowotnych w kontekście badania OAK (w badaniu OAK u 40% pacjentów podawano atezolizumab po progresji).

W ramach obliczeń własnych Agencji przyjęto koszty oraz efekty zdrowotne terapii atezolizumabem obejmujące łącznie czas leczenia do progresji i po progresji choroby – zgodnie z badaniem OAK.

Zgodnie z oszacowaniami Agencji stosowanie atezolizumabu w miejsce docetakselu jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania atezolizumab vs. docetaksel wyniósł [PLN/QALY]:

- perspektywa NFZ i NFZ + pacjent: [redacted] i 436 465 bez RSS.

Wartość ICUR znajduje się powyżej (perspektywa NFZ/ NFZ + pacjent z RSS/bez RSS) progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji. Oszacowana w ramach obliczeń własnych wartość ICUR wzrosła o [redacted] i 26,5% (bez RSS) w stosunku do wartości ICUR oszacowanej w ramach analizy podstawowej Wnioskodawcy.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy jest ocena obciążeń budżetowych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) związanych z finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) w terapii chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34).

W wariantcie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) prognozowane wydatki płatnika publicznego w rozważanej populacji docelowej w pierwszych czterech latach refundacji leku Tecentriq (scenariusz nowy) wynoszą odpowiednio [redacted].

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Tecentriq w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego o odpowiednio [redacted] w pierwszych czterech latach kalendarzowych realizacji wnioskowanego programu. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu Tecentriq, wynosi odpowiednio – w pierwszych czterech latach – [redacted] w scenariuszu nowym.

W wariantcie nieuwzględniającym proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka prognozowane wydatki płatnika publicznego w rozważanej populacji docelowej w pierwszych czterech latach refundacji leku Tecentriq (scenariusz nowy) wynoszą odpowiednio 200 mln PLN, 332 mln PLN, 382 mln PLN oraz 402 mln PLN. W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Tecentriq w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego o odpowiednio 180 mln PLN, 300 mln PLN, 346 mln PLN oraz 365 mln PLN w pierwszych czterech latach kalendarzowych realizacji wnioskowanego programu. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu Tecentriq, wynosi odpowiednio – w pierwszych czterech latach – [redacted] w scenariuszu nowym.

W ramach obliczeń własnych Agencji uwzględniono koszty terapii atezolizumab obejmujące łącznie czas leczenia do progresji i po progresji choroby – zgodnie z badaniem OAK. W wariantcie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka prognozowane wydatki płatnika publicznego w rozważanej populacji docelowej w pierwszych czterech latach refundacji leku Tecentriq (scenariusz nowy) wynoszą odpowiednio [redacted]. W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Tecentriq w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego o odpowiednio [redacted] w pierwszych czterech latach kalendarzowych realizacji wnioskowanego programu.

W wariantcie nieuwzględniającym proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka prognozowane wydatki płatnika publicznego w rozważanej populacji docelowej w pierwszych czterech latach refundacji leku Tecentriq (scenariusz

nowy) wynoszą odpowiednio 216 mln PLN, 386 mln PLN, 458 mln PLN oraz 495 mln PLN. W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Tecentriq w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego o odpowiednio 197 mln PLN, 358 mln PLN, 427 mln PLN oraz 463 mln PLN w pierwszych czterech latach kalendarzowych realizacji wnioskowanego programu.

Oszacowane w ramach obliczeń własnych wydatki inkrementalne wzrosły o ok. z RSS (bez RSS): █████ (9,3%) w I roku, █████ (19,4%) w II roku, █████ (23,6%) w III roku i █████ (27,0%) w IV roku w stosunku do wydatków inkrementalnych oszacowanych w ramach analizy podstawowej Wnioskodawcy.

Ponadto patrz ograniczenia i komentarze zawarte w rozdziale 6.3. „Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy”.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Patrz AWA rozdz. 8. „Uwagi do zapisów programu lekowego”.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne i 1 rekomendację negatywną. W rekomendacjach pozytywnych wskazano, iż znaczącą korzyść z leczenia atezolizumabem wykazano u pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 (TC3 lub IC3), natomiast u pacjentów z niską ekspresją PD-L1 (TC 0/1/2 lub IC 0/1/2) korzyści z leczenia atezolizumabem nie da się jednoznacznie określić (IQWiG 2017) oraz wskazano, że atezolizumab jest nie mniej skuteczny pod względem skuteczności i bezpieczeństwa w porównaniu do niwolumabu (PBAC 2017). W rekomendacji negatywnej (CVZ 2018) zwraca się uwagę na wysoką cenę produktu leczniczego Tecentriq.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez Wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 70. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Analiza podstawowa w analizie ekonomicznej nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i efektów zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii w populacji wskazanej we wniosku (§ 5 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). Powyższe związane jest z nieuwzględnieniem w modelu Wnioskodawcy wszystkich poważnych zdarzeń niepożądanych (3. lub 4. stopnia nasilenia oraz immunozależnych zdarzeń niepożądanych).</p> <p>Dodatkowo, w analizie ekonomicznej nie uwzględniono wyników badania POPLAR. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 „Wyniki zdrowotne uwzględniane w analizie ekonomicznej dla interwencji oraz komparatorów powinny być określone na podstawie analizy klinicznej”.</p>	NIE	Patrz komentarz AOTMiT zawarty w AWA rozdz. 5.3. "Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy"
<p>W analizie wrażliwości analizy ekonomicznej pominięto istotny parametr modelu (§ 5 ust.9 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>Nie testowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> wariantu analizy, w którym zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 wykorzystane zostaną tylko parametry o wykazanej znamienności statystycznej, natomiast pozostałe parametry powinny zostać wykluczone z modelowania albo powinny mieć neutralny wpływ na wynik modelu; wariantu analizy, w którym wykluczono wyniki zdrowotne pacjentów, którzy po progresji kontynuowali terapię atezolizumabem – zgodnie z kryteriami zakończenia udziału w uzgodnionym programie lekowym; horyzontu analizy równego horyzontowi badań dla atezolizumabu, włączonych do analizy klinicznej; 	NIE	Patrz komentarz AOTMiT zawarty w AWA rozdz. 5.3. "Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy" oraz 5.3.4. „Obliczenia własne Agencji"

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Analiza kliniczna:

- Populacja docelowa różni się od populacji w badaniach klinicznych. W badaniu POPLAR oraz OAK atezolizumab był podawany pacjentom do wystąpienia progresji choroby (wg RECIST v1.1), nieakceptowalnej toksyczności lub podawany był tak długo, jak długo w ocenie badacza pacjent odnosił korzyść z terapii. Natomiast, w uzgodnionym z Wnioskodawcą programie lekowym, jednym z kryteriów zakończenia udziału w programie jest: „obiektywna progresja choroby oceniona według aktualnie obowiązującego systemu RECIST”. Brak jest możliwości kontynuowania terapii po progresji choroby stwierdzonej wg kryteriów RECIST. Istnieje rozbieżność dotycząca kryteriów zakończenia leczenia i w konsekwencji czasu leczenia pacjentów atezolizumabem, pomiędzy badaniami POPLAR i OAK, a możliwym czasem leczenia w ramach uzgodnionego programu lekowego.
- Nie określono przyczyn niejednorodności wyników pomiędzy badaniem OAK i POPLAR pod względem ryzyka wystąpienia: zmniejszonego apetytu, łysienia oraz wystąpienia duszności 3-4 stopnia.

Analiza ekonomiczna:

- W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano dwa pierwotne badania kliniczne z randomizacją, pozwalające na przeprowadzenie porównania efektywności klinicznej atezolizumabu z docetakselem: badanie III fazy OAK oraz badanie II fazy POPLAR. W analizie ekonomicznej uwzględniono wyniki badania OAK, natomiast nie uwzględniono wyników badania POPLAR. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 „Wyniki zdrowotne uwzględniane w analizie ekonomicznej dla interwencji oraz komparatorów powinny być określone na podstawie analizy klinicznej”. Wnioskodawca swój wybór argumentował przewagą badania OAK w zakresie jakości metodologicznej względem badania POPLAR. Jednocześnie według oceny jakości badań OAK i POPLAR przeprowadzonej przez Wnioskodawcę przy użyciu metody zalecanej przez Cochrane Collaboration (Higgins 2011) – ryzyko błędu systematycznego (risk of bias) w zakresie większości domen w wymienionych badaniach oceniono jako niskie. Wnioskodawca wskazał, że oba badania charakteryzowały się metodyką zbliżoną w zakresie elementów wpływających na ryzyko błędu systematycznego.
- Przyjęty w analizie Wnioskodawcy horyzont był dożywotni (20-letni). W zależności od zastosowanej funkcji przeżycia, odsetek pacjentów, którzy dożyli do 20 roku wyniósł od 0% (funkcja: eksponencjalna, Weibulla, Gamma, Gompertza) do 1,4% (funkcja Log-logistyczna). Wykorzystanie dożywotniego horyzontu czasowego jest najczęstszym podejściem dla analiz CUA dotyczących terapii przeciwnowotworowych. Jednocześnie dożywotni horyzont analizy może stanowić istotne ograniczenie w przypadku, gdy zaimplementowane do modelu dane dotyczące skuteczności pochodzą z krótkiego okresu obserwacji lub w sytuacji braku wiarygodnych dowodów na skuteczność ocenianego leku w późniejszym okresie – po zaprzestaniu terapii. W związku z powyższym w ramach dodatkowego wariantu analizy wrażliwości użyteczne byłoby przeprowadzenie obliczeń dla horyzontu analizy równego horyzontowi badań dla atezolizumabu, włączonych do analizy klinicznej.
- Struktura modelu jest dopasowana do UPL, natomiast UPL i model są niezgodne z badaniem OAK. Uzgodniony program lekowy „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)”, nie zakłada możliwości dalszego leczenia pacjentów atezolizumabem po wystąpieniu progresji choroby. Natomiast parametry kliniczne uwzględnione w modelu ekonomicznym obejmują zarówno czas leczenia do progresji, jak i po progresji – zgodnie z badaniem OAK. W ramach analizy ekonomicznej nie testowano wariantu analizy, w którym wykluczono wyniki zdrowotne pacjentów, którzy po progresji choroby kontynuowali terapię atezolizumabem – zgodnie z kryteriami zakończenia udziału w uzgodnionym programie lekowym.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- BIRCH** Peters S, Gettinger S, Johnson ML, Jänne PA, Garassino MC, Christoph D, Toh CK, Rizvi NA, Chaff JE, Carcereny Costa E, Patel JD, Chow LQM, Koczywas M, Ho C, Früh M, van den Heuvel M, Rothenstein J, Reck M, Paz-Ares L, Shepherd FA, Kurata T, Li Z, Qiu J, Kowanetz M, Mocchi S, Shankar G, Sandler A, Felip E. Phase II Trial of Atezolizumab As First-Line or Subsequent Therapy for Patients With Programmed Death-Ligand 1–Selected Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer (BIRCH). *JCO*. 2017;35(24):2781-2789.
- Cortinavis 2017** Cortinavis D, von Pawel J, Syrigos K. Immune-related adverse events (irAEs) in advanced NSCLC patients treated with atezolizumab: Safety population analyses from the Ph III study OAK. European Society for Medical Oncology 2017 (ESMO 2017); September 8-12; Madrid, Spain. Poster #1313P.
- Gandara 2017** Gandara DR, von Pawel J, Sullivan RN, et. al. Impact of atezolizumab (atezo) treatment beyond disease progression (TBP) in advanced NSCLC: Results from the randomized phase III OAK study. *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr 9001).
- Mazieres 2016a** Mazieres J, Fehrenbacher L, Rittmeyer A, et. al. Non-classical response measured by immune-modified RECIST and post-progression treatment effects of atezolizumab in 2L/3L NSCLC: results from the randomized phase II study *POPLAR*. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 9032).
- Mazieres 2016b** Mazieres J, Fehrenbacher L, Rittmeyer A, et. al. Non-classical response measured by immune-modified RECIST and post-progression treatment effects of atezolizumab in 2L/3L NSCLC: results from the randomized phase II study *POPLAR*. 2016 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Meeting – June 3-7, 2016, Chicago, IL, USA. Poster #355.
- Melosky 2016** Melosky B, Chu Q, Juergens R, Leigh N, McLeod D, Hirsh V. Pointed Progress in Second-Line Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The Rapidly Evolving Field of Checkpoint Inhibition. *J Clin Oncol*. 2016;34(14):1676-1688.
- OAK** Rittmeyer 2017
Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, Gadgeel SM, Hida T, Kowalski DM, Dols MC, Cortinavis DL, Leach J, Polikoff J, Barrios C, Kabbinavar F, Frontera OA, De Marinis F, Turna H, Lee JS, Ballinger M, Kowanetz M, He P, Chen DS, Sandler A, Gandara DR; OAK Study Group. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017 Jan 21;389(10066):255-265.
Rittmeyer 2017a
Erratum: atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial (The Lancet (2017) 389(10066) (255-265)(S014067361632517X)(10.1016/S0140-6736(16)32517-X)). *Lancet* 2017; 389(10068):e2
Rittmeyer 2017b
Erratum: atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial (The Lancet (2017) 389(10066) (255-265) (S014067361632517X) (10.1016/S0140-6736(16)32517-X)). *Lancet* 2017; 389(10077):e5
- POPLAR** Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanetz M, Vansteenkiste J, Mazieres J, Park K, Smith D, Artañ-Cortes A, Lewanski C, Braithwaite F, Waterkamp D, He P, Zou W, Chen DS, Yi J, Sandler A, Rittmeyer A; POPLAR Study Group. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Apr 30;387(10030):1837-46.
- Smith 2016** Smith DA, Vansteenkiste JF, Fehrenbacher L, et. al. Updated survival and biomarker analyses of a randomized phase II study of atezolizumab vs docetaxel in 2L/3L NSCLC (POPLAR). *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 9028).
- von Pawel 2017** von Pawel J, Syrigos K, Mazieres J, et. al. Association between immune-related adverse events (irAEs) and atezolizumab efficacy in advanced NSCLC: analyses from the phase III study OAK. European Society for Medical Oncology 2017 (ESMO 2017); September 8-12; Madrid, Spain. Poster #1314P.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ASCO 2017** Hanna N, Johnson D, Temin S, Baker S Jr, Brahmer J, Ellis PM, Giaccone G, Hesketh PJ, Jaiyesimi I, Leigh NB, Riely GJ, Schiller JH, Schneider BJ, Smith TJ, Tashbar J, Biermann WA, Masters G. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2017 Oct 20;35(30):3484-3515. <http://ascopubs.org/doi/pdfdirect/10.1200/JCO.2017.74.6065> [data dostępu 02.02.2018 r.]
- CVZ 2018** Zorginstituut Nederland. Pakketadvies atezolizumab (Tecentriq®) bij gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker. Advies 07-02-2018
<https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/zinl/documenten/adviezen/2018/02/07/pakketadvies-atezolizumab-tecentriq-bij-gemetastaseerde-niet-kleincellige-longkanker/Pakketadvies+atezolizumab+%28Tecentriq%C2%AE%29+bij+gemetastaseerde+niet-kleincellige+longkanker.pdf> [data dostępu 02.03.2018 r.]
- ESMO 2016** Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, Kerr K, Popat S, Reck M, Senan S, Simo GV, Vansteenkiste J, Peters S; ESMO Guidelines Committee. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016 Sep;27(suppl 5):v1-v27. <https://watermark.silverchair.com/mdw326.pdf> [data dostępu 02.02.2018 r.]
Aktualizacja, dostęp online:
eUpdate – Metastatic Non-small-cell Lung Cancer (1): Treatment Recommendations and Revised ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Grading. <http://www.esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest->

	Tumours/Metastatic-Non-Small-Cell-Lung-Cancer/eUpdate-Treatment-Recommendation [data dostępu 02.02.2018 r]
	eUpdate – Metastatic Non-small-cell Lung Cancer (2) http://www.esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours/Metastatic-Non-Small-Cell-Lung-Cancer/eUpdate-Treatment-Algorithms [data dostępu 02.02.2018 r]
IQWiG 2017	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Atezolizumab (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. 27.12.2017. https://www.iqwig.de/download/A17-50_Atezolizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf [data dostępu 20.02.2018].
NCCN 2017	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Non-Small Cell Lung Cancer Version 2.2018 – December 19, 2017.
PBAC 2017	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document – November 2017 PBAC Meeting. Atezolizumab: Solution concentrate for I.V. infusion 1200 mg in 20 mL; Tecentriq®. http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-11/files/atezolizumab-psd-november-2017.pdf [data dostępu 02.03.2018 r.]
PTOK 2013	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Krzakowski M, Jassem J, Dziadziuszko R i wsp. Nowotwory Płuca i opłucnej oraz śródpiersia. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013. Pod redakcją: Krzakowski M, Warzocha K. Tom I, Str 70-101 Aktualizacja na dzień 07.11.2014. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_03_Nowotwory%20pluca%20i%20opłucnej.pdf [data dostępu 02.02.2018 r]
Pozostałe publikacje	
AWA OT.4351.38.2016	Analiza Weryfikacyjna Agencji: Keytruda (pembrolizumab), w ramach programu: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem, 2016 r.
ChPL Tecentriq	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tecentriq. Ostatnia aktualizacja 25.01.2018 r. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004143/WC500235778.pdf [data dostępu 02.02.2018 r]
Du Bois 1916	DuBois D, DuBois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. Arch Intern Medicine. 1916; 17:863-71.
EPAR Tecentriq	European Medicines Agency. Eliquis, Assessment report. Procedure No. EMEA/H/C/004143/0000. 20 July 2017. EMA/505694/2017. Tecentriq International non-proprietary name: atezolizumab. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004143/WC500235780.pdf [data dostępu 16.02.2018 r.]
FDA Tecentriq	Center For Drug Evaluation And Research. APPLICATION NUMBER: 761041Orig1s000. Medical Review(s). Clinical Review {Chana Weinstock (Efficacy), Daniel Suzman (Safety)} {BLA} {Atezolizumab}. Version date: November 5, 2015. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/761041Orig1s000MedR.pdf [data dostępu 20.02.2018].
KRN 2014	Strona internetowa: Krajowy Rejestr Nowotworów http://onkologia.org.pl/k/baza-on-line/
MPZ 2015	Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski. Efektywne działanie przez mapowanie. Kardiologia i onkologia. Dostęp on-line: http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2015/12/MPZ_onkologia_Polska.pdf [data dostępu 19.02.2018].
Raport ERG NICE Tecentriq	Beale S, Mahon J, Nevitt S, Boland A, Greenhalgh J, Richardson M, Kotas E, McEntee J, Green J. Atezolizumab for treating locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer after chemotherapy [ID970]: A Single Technology Appraisal. LRIg, University of Liverpool, 2017
Szczeklik 2015	Jassem J. Nowotwory płuca i opłucnej. W: Gajewski P. red. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2015. Kraków: Medycyna Praktyczna 2015
Szczeklik 2016	Jassem J. Nowotwory płuca i opłucnej. W: Gajewski P. red. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2016. Kraków: Medycyna Praktyczna 2016
Wojciechowska 2017	Wojciechowska U, Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. Dostępne na stronie http://onkologia.org.pl/raporty/ [data dostępu 19.02.2018].

Tabela 72. Aktualnie finansowane ze środków publicznych substancje czynne dostępne w rozpoznaniu C.34 w chemioterapii [Obwieszczenie MZ z dnia 21.12.2017 r.]

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Dopłata pacjenta	Poziom odpłatności
pemetreksed							
Alimta 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 100 mg	5909990080205	764,10	802,31	438,01	0,00	bezpłatny
Alimta 500 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 500 mg	5909990009664	3822,12	4013,23	2190,04	0,00	bezpłatny
Pemetreksed Adamed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 10 ml	5909991253806	561,60	589,68	438,01	0,00	bezpłatny
Pemetreksed Adamed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 50 ml	5909991253820	5616,00	5896,80	4380,08	0,00	bezpłatny
Pemetreksed Adamed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 25 ml	5909991253813	2808,00	2948,40	2190,04	0,00	bezpłatny
Pemetrexed Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5055565724613	417,15	438,01	438,01	0,00	bezpłatny
Pemetrexed Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.	5055565724736	4171,50	4380,08	4380,08	0,00	bezpłatny
Pemetrexed Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.	5055565724620	2085,75	2190,04	2190,04	0,00	bezpłatny
Pemetrexed Alvogen, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 10 ml	5909991258573	556,20	584,01	438,01	0,00	bezpłatny
Pemetrexed Alvogen, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 25 ml	5909991258597	2781,00	2920,05	2190,04	0,00	bezpłatny
Pemetrexed Fresenius Kabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909991289393	378,00	396,90	396,90	0,00	bezpłatny
Pemetrexed Fresenius Kabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.	5909991289409	1944,00	2041,20	2041,20	0,00	bezpłatny
Pemetrexed Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. proszku	5902020241522	432,00	453,60	438,01	0,00	bezpłatny
Pemetrexed Glenmark, proszek do sporządzania	1 fiol. proszku	5902020241539	2160,00	2268,00	2190,04	0,00	bezpłatny

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Dopłata pacjenta	Poziom odpłatności
koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg							
Pemetrexed Sandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 10 ml	5907626706079	556,20	584,01	438,01	0,00	bezpłatny
Pemetrexed Sandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 100 ml	5907626706093	5562,00	5840,10	4380,08	0,00	bezpłatny
Pemetrexed Sandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	5907626706086	2781,00	2920,05	2190,04	0,00	bezpłatny
Pemetrexed Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 10 ml	5909991270407	324,00	340,20	340,20	0,00	bezpłatny
Pemetrexed Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 25 ml	5909991270414	1620,00	1701,00	1701,00	0,00	bezpłatny
karboplatyna							
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	5909990816194	260,28	273,29	273,29	0,00	bezpłatny
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	5909990816163	40,50	42,53	42,53	0,00	bezpłatny
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	5909990816170	102,06	107,16	107,16	0,00	bezpłatny
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990816156	18,36	19,28	19,28	0,00	bezpłatny
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	5909990816187	174,96	183,71	183,71	0,00	bezpłatny
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	5909990450015	24,62	25,85	25,85	0,00	bezpłatny
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990662760	270,00	283,50	283,50	0,00	bezpłatny
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	5909990450022	46,44	48,76	48,76	0,00	bezpłatny
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	5909990450039	140,40	147,42	147,42	0,00	bezpłatny
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	5909990662753	187,92	197,32	197,32	0,00	bezpłatny

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Dopłata pacjenta	Poziom odpłatności
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	5909990776733	43,20	45,36	45,36	0,00	bezpłatny
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	5909990776740	108,00	113,40	113,40	0,00	bezpłatny
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990776726	12,96	13,61	13,61	0,00	bezpłatny
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	5909990851058	131,76	138,35	138,35	0,00	bezpłatny
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	5909990477425	41,91	44,01	44,01	0,00	bezpłatny
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	5909990477432	102,29	107,40	107,40	0,00	bezpłatny
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990477418	24,84	26,08	26,08	0,00	bezpłatny
cisplatyna							
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990722600	8,64	9,07	9,07	0,00	bezpłatny
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990722648	64,80	68,04	68,04	0,00	bezpłatny
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990722631	32,40	34,02	34,02	0,00	bezpłatny
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990958535	75,60	79,38	79,38	0,00	bezpłatny
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990958481	9,03	9,48	9,48	0,00	bezpłatny
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990958504	42,12	44,23	44,23	0,00	bezpłatny
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990838745	6,48	6,80	6,80	0,00	bezpłatny
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990894772	64,80	68,04	68,04	0,00	bezpłatny
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990838769	34,56	36,29	36,29	0,00	bezpłatny
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990838752	17,28	18,14	18,14	0,00	bezpłatny

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Dopłata pacjenta	Poziom odpłatności
cyclofosfamid							
Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.po 75 ml	5909990241019	54,96	57,71	57,71	0,00	bezpłatny
Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	5909990240913	14,58	15,31	11,54	0,00	bezpłatny
Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990240814	72,52	76,15	76,15	0,00	bezpłatny
docetaksel							
Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	5909990810987	71,28	74,84	74,84	0,00	bezpłatny
Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	5909990810994	147,96	155,36	155,36	0,00	bezpłatny
Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 7 ml	5909990811007	1474,29	1548,00	1548,00	0,00	bezpłatny
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 16 ml	5909990850280	475,20	498,96	498,96	0,00	bezpłatny
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	5909990777006	59,40	62,37	62,37	0,00	bezpłatny
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	5909990777020	237,60	249,48	249,48	0,00	bezpłatny
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	5909990994557	32,40	34,02	34,02	0,00	bezpłatny
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	5909990994564	129,60	136,08	136,08	0,00	bezpłatny
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	5909990994601	259,20	272,16	272,16	0,00	bezpłatny
doksozubicyna							
Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990471027	36,72	38,56	38,56	0,00	bezpłatny
Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990471010	10,93	11,48	11,48	0,00	bezpłatny
Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990983018	1836,00	1927,80	1927,80	0,00	bezpłatny
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	5909990429011	8,64	9,07	9,07	0,00	bezpłatny
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	5909990614837	82,08	86,18	86,18	0,00	bezpłatny
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	5909990614844	164,16	172,37	172,37	0,00	bezpłatny
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do	1 fiol.po 25 ml	5909990429028	41,04	43,09	43,09	0,00	bezpłatny

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Dopłata pacjenta	Poziom odpłatności
sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg							
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990859443	30,24	31,75	31,75	0,00	bezpłatny
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990859535	138,24	145,15	145,15	0,00	bezpłatny
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990859474	38,88	40,82	40,82	0,00	bezpłatny
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990859405	16,09	16,89	16,89	0,00	bezpłatny
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 75 ml	5909990859481	103,68	108,86	108,86	0,00	bezpłatny
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990851393	32,40	34,02	34,02	0,00	bezpłatny
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909991030599	16,20	17,01	17,01	0,00	bezpłatny
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990851409	120,96	127,01	127,01	0,00	bezpłatny
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990851386	7,24	7,60	7,60	0,00	bezpłatny
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909991141882	66,96	70,31	70,31	0,00	bezpłatny
Myocet, proszek, dyspersja i rozpuszczaln k do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), 50 mg	2 zest. po 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor), (2 zest.po 1 fiol. dla każdego z 3 komponentów)	5909990213559	4212,00	4422,60	4422,60	0,00	bezpłatny
epirubicyna							
Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990661503	64,80	68,04	68,04	0,00	bezpłatny
Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990661541	349,92	367,42	367,42	0,00	bezpłatny
Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990661527	87,48	91,85	91,85	0,00	bezpłatny
Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990661497	43,20	45,36	45,36	0,00	bezpłatny
Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990661534	174,96	183,71	183,71	0,00	bezpłatny
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	5909991104313	33,48	35,15	35,15	0,00	bezpłatny
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	5909991104337	334,80	351,54	351,54	0,00	bezpłatny

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Dopłata pacjenta	Poziom odpłatności
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	5909991104344	669,60	703,08	703,08	0,00	bezpłatny
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	5909991104320	167,40	175,77	175,77	0,00	bezpłatny
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990796403	345,60	362,88	362,88	0,00	bezpłatny
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990796397	86,40	90,72	90,72	0,00	bezpłatny
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990796373	21,60	22,68	22,68	0,00	bezpłatny
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990796380	43,20	45,36	45,36	0,00	bezpłatny
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909991029869	164,16	172,37	172,37	0,00	bezpłatny
Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990645299	102,47	107,59	107,59	0,00	bezpłatny
Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990645275	33,67	35,35	35,35	0,00	bezpłatny
Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990645305	199,15	209,11	209,11	0,00	bezpłatny
Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990752515	138,24	145,15	145,15	0,00	bezpłatny
etopozyd							
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	5909990776115	20,52	21,55	17,01	0,00	bezpłatny
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	5909990776214	41,04	43,09	34,02	0,00	bezpłatny
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.po 20 ml	5909990776313	82,08	86,18	68,04	0,00	bezpłatny
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml	5909990776016	12,31	12,93	8,51	0,00	bezpłatny
Etoposid Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909991070083	16,20	17,01	17,01	0,00	bezpłatny
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909991233297	30,24	31,75	31,75	0,00	bezpłatny
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 12,5 ml	5909991198138	28,08	29,48	29,48	0,00	bezpłatny
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	5909991233303	60,48	63,50	63,50	0,00	bezpłatny
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909991198121	11,88	12,47	12,47	0,00	bezpłatny

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Dopłata pacjenta	Poziom odpłatności
gemcytabina							
Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. o poj. 10 ml (200 mg)	5909990775200	18,36	19,28	19,28	0,00	bezpłatny
Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. o poj. 50 ml (1000 mg)	5909990775224	67,50	70,88	70,88	0,00	bezpłatny
Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol.po 2000 mg	5909990818143	124,20	130,41	130,41	0,00	bezpłatny
Gemcitabine Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990932597	97,20	102,06	102,06	0,00	bezpłatny
Gemcitabine Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990932580	19,44	20,41	20,41	0,00	bezpłatny
Gemcitabine Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990932603	194,40	204,12	204,12	0,00	bezpłatny
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990976089	84,24	88,45	88,45	0,00	bezpłatny
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	5909990976096	118,80	124,74	124,74	0,00	bezpłatny
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	5909990976072	17,82	18,71	18,71	0,00	bezpłatny
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	5909990976102	168,48	176,90	176,90	0,00	bezpłatny
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 25 ml	5909990871032	108,00	113,40	113,40	0,00	bezpłatny
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 5 ml	5909990870998	27,00	28,35	28,35	0,00	bezpłatny
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg	1 fiol.po 50 ml	5909990871049	216,00	226,80	226,80	0,00	bezpłatny
ifosfamid							
Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	5909990241118	120,42	126,44	126,44	0,00	bezpłatny
Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	5909990241217	217,62	228,50	228,50	0,00	bezpłatny
irynotekan							
Camppto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	5909990645060	1965,96	2064,26	2064,26	0,00	bezpłatny
Camppto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	5909990645176	237,39	249,26	249,26	0,00	bezpłatny
Camppto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990645183	651,02	683,57	683,57	0,00	bezpłatny
Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	5055565731345	162,00	170,10	170,10	0,00	bezpłatny

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Dopłata pacjenta	Poziom odpłatności
Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	5055565731321	21,60	22,68	22,68	0,00	bezpłatny
Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5055565731352	270,00	283,50	283,50	0,00	bezpłatny
Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5055565731338	54,00	56,70	56,70	0,00	bezpłatny
Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	5909990962600	160,92	168,97	168,97	0,00	bezpłatny
Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	5909990739059	20,44	21,46	21,46	0,00	bezpłatny
Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990911172	264,60	277,83	277,83	0,00	bezpłatny
Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990739066	47,19	49,55	49,55	0,00	bezpłatny
Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	5909990766505	183,60	192,78	192,78	0,00	bezpłatny
Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	5909990766482	37,80	39,69	39,69	0,00	bezpłatny
Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990766499	75,60	79,38	79,38	0,00	bezpłatny
Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	5909990871087	75,60	79,38	79,38	0,00	bezpłatny
Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.po 7,5 ml	5909990871124	127,44	133,81	133,81	0,00	bezpłatny
Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.po 15 ml	5909990871155	216,00	226,80	226,80	0,00	bezpłatny
Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg	1 fiol.po 2 ml	5909990871056	34,56	36,29	36,29	0,00	bezpłatny
Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 25 ml	5909990871162	394,20	413,91	413,91	0,00	bezpłatny
lanreotyd							
Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 120 mg	1 amp.-strz. po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	5909991094614	4460,40	4683,42	4683,42	0,00	bezpłatny

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Dopłata pacjenta	Poziom odpłatności
Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 60 mg	1 amp.-strz. po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	5909991094416	2676,67	2810,50	2568,21	0,00	bezpłatny
Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 90 mg	1 amp.-strz. po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	5909991094515	3568,54	3746,97	3746,97	0,00	bezpłatny
Somatuline PR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	1 fiol. + 1 amp. po 2 ml + 1 strz. po 3 ml + 2 igły	5909990420711	1611,36	1691,93	1284,10	0,00	bezpłatny
metotreksat							
Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg	50 szt.	5909990453924	32,36	33,98	33,98	0,00	bezpłatny
Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. po 50 ml	5909990333936	378,00	396,90	396,90	0,00	bezpłatny
Methotrexat - Ebewe, tabl., 2,5 mg	50 szt.	5909990453726	8,09	8,49	8,49	0,00	bezpłatny
Methotrexat - Ebewe, tabl., 5 mg	50 szt.	5909990453825	16,18	16,99	16,99	0,00	bezpłatny
Trexan, tabl., 10 mg	100 szt. (1 poj. Po 100 szt.)	5909990730346	64,80	68,04	67,96	0,00	bezpłatny
Trexan, tabl., 2,5 mg	100 szt. (1 but. Po 100 szt.)	5909990111619	16,19	17,00	16,99	0,00	bezpłatny
mitomycyna							
Mitomycin Accord, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji lub do pęcherza moczowego, 10 mg	1 fiol.	5909991273996	36,72	38,56	38,56	0,00	bezpłatny
Mitomycin Accord, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji lub do pęcherza moczowego, 20 mg	1 fiol.	5909991274016	73,44	77,11	77,11	0,00	bezpłatny
Mitomycin C Kyowa, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. po 10 mg	5909990098118	54,00	56,70	38,56	0,00	bezpłatny
Mitomycin C Kyowa, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol. po 20 mg	5909990098217	108,00	113,40	77,11	0,00	bezpłatny
oktreotyd							
Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 100 µg/ml	5 amp. po 1 ml	5909990042913	43,20	45,36	45,36	0,00	bezpłatny
Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 50 µg/ml	5 amp. po 1 ml	5909990042715	32,40	34,02	34,02	0,00	bezpłatny
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	5909990459711	2160,00	2268,00	1834,43	0,00	bezpłatny
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	5909990459612	3736,80	3923,64	3668,87	0,00	bezpłatny

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Dopłata pacjenta	Poziom odpłatności
zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg							
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	5909990459513	5241,24	5503,30	5503,30	0,00	bezpłatny
paklitaxel							
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990874446	302,40	317,52	317,52	0,00	bezpłatny
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,7 ml	5909990874361	52,92	55,57	55,57	0,00	bezpłatny
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990874385	75,60	79,38	79,38	0,00	bezpłatny
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990874347	27,00	28,35	28,35	0,00	bezpłatny
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990874408	151,20	158,76	158,76	0,00	bezpłatny
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 16,7 ml	5909990018390	108,00	113,40	113,40	0,00	bezpłatny
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.po 25 ml	5909990018406	162,00	170,10	170,10	0,00	bezpłatny
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	1 fiol.po 5 ml	5909990018383	32,40	34,02	34,02	0,00	bezpłatny
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.po 50 ml	5909990018420	324,00	340,20	340,20	0,00	bezpłatny
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	5909990840274	52,92	55,57	55,57	0,00	bezpłatny
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990840267	27,00	28,35	28,35	0,00	bezpłatny
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990840281	151,20	158,76	158,76	0,00	bezpłatny
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909991037093	259,20	272,16	272,16	0,00	bezpłatny
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909991037086	75,60	79,38	79,38	0,00	bezpłatny
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,67 ml	5909990976027	99,79	104,78	104,78	0,00	bezpłatny

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Dopłata pacjenta	Poziom odpłatności
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 43,33 ml	5909990976034	843,48	885,65	885,65	0,00	bezpłatny
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990976010	40,74	42,78	42,78	0,00	bezpłatny
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990668878	294,84	309,58	309,58	0,00	bezpłatny
topotekan							
Hycamtin, kaps. twarde, 0,25 mg	10 kaps.	5909990643134	386,10	405,41	405,41	0,00	bezpłatny
Hycamtin, kaps. twarde, 1 mg	10 kaps.	5909990643141	1544,40	1621,62	1621,62	0,00	bezpłatny
Hycamtin, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg	5 fiol.	5909990223244	539,46	566,43	566,43	0,00	bezpłatny
Hycamtin, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg	1 fiol.po 17 ml	5909990489626	431,57	453,15	453,15	0,00	bezpłatny
Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	5909990924660	72,36	75,98	75,98	0,00	bezpłatny
Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	5909990924677	144,72	151,96	151,96	0,00	bezpłatny
Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	5909990924684	289,44	303,91	303,91	0,00	bezpłatny
Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	5909990984756	78,30	82,22	82,22	0,00	bezpłatny
Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	5909990984770	313,20	328,86	328,86	0,00	bezpłatny
winblastyna							
Vinblastin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	10 fiol. z prosz. + 10 fiol. z rozp.po 10 ml	5909990117321	216,00	226,80	226,80	0,00	bezpłatny
winkrystyna							
Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	5909990669493	25,38	26,65	26,65	0,00	bezpłatny
Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990669523	124,20	130,41	130,41	0,00	bezpłatny
Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	10 fiol. z prosz. + 10 fiol. z rozp.po 10 ml	5909990117413	259,20	272,16	272,16	0,00	bezpłatny
winorelbina							
Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	5909990173617	529,20	555,66	226,80	0,00	bezpłatny

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Dopłata pacjenta	Poziom odpłatności
Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	5909990173624	2646,00	2778,30	1134,00	0,00	bezpłatny
Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	5909990945016	174,59	183,32	183,32	0,00	bezpłatny
Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	5909990945115	261,88	274,97	274,97	0,00	bezpłatny
Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	5909990573325	648,00	680,40	226,80	0,00	bezpłatny
Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	5909990573349	1296,00	1360,80	1134,00	0,00	bezpłatny
Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	5909990668045	54,00	56,70	22,68	0,00	bezpłatny
Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990668052	270,00	283,50	113,40	0,00	bezpłatny
Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 1 ml	5909991314439	21,60	22,68	22,68	0,00	bezpłatny
Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	5909991314446	108,00	113,40	113,40	0,00	bezpłatny