



Rekomendacja nr 22/2018

z dnia 20 marca 2018r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego:
Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do
infuzji, 1200 mg, 1 fiol. 20 ml,
w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego
raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)”**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiol. 20 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)” **pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka, celem zapewnienia efektywności kosztowej terapii.**

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tecentriq we wnioskowanym wskazaniu.

W ramach analizy klinicznej odnaleziono dwa badania kliniczne porównujące wnioskowaną technologię medyczną z docetakselem. Wyniki wskazują na istotnie statystyczną różnicę na korzyść atezolizumabu w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego. Różnica w medianach czasu przeżycia całkowitego pomiędzy ocenianymi grupami wynosiła 4,2 miesiąca w badaniu OAK i 2,9 miesiąca w badaniu POPLAR. W zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby nie uzyskano różnic znamiennej statystycznie.

Należy jednak wskazać, że istotnym ograniczeniem analizy klinicznej są rozbieżności w zakresie kryteriów zakończenia terapii opisane w badaniach, Charakterystyce Produktu Leczniczego Tecentriq oraz uzgodnionym programie lekowym. W związku z czym wyniki zdrowotne uzyskiwane w rzeczywistości w danej populacji mogą być odmienne niż wykazane w badaniach.



Ponadto w ramach analizy klinicznej nie uwzględniono jako komparatora pemetreksedu, który wskazywany jest w wytycznych klinicznych oraz opiniach ekspertów. Komparator ten uwzględniono w analizie ekonomicznej, co powoduje niespójność analiz.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że wnioskowana technologia jest droższa i skuteczniejsza, zarówno dla porównania z docetakselem jak i pemetreksedem. Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztu użyteczności dla porównania z docetakselem przewyższa ustalony próg opłacalności (również po uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka). Warto także wskazać, że rozbieżności w zakresie kryteriów zakończenia terapii opisane w analizie klinicznej mają również przełożenie na wyniki analizy ekonomicznej.

Zgodnie z analizą wpływu na budżet, objęcie refundacją wnioskowanej technologii wiązać się będzie z dodatkowym obciążeniem budżetu płatnika publicznego. Istotnym ograniczeniem analizy są oszacowania dotyczące liczebności populacji docelowej.

Podkreślić należy fakt, iż RSS w obecnym kształcie nie spełnia swojej roli, tj. nie zabezpiecza w odpowiedni sposób budżetu płatnika na refundację wnioskowanej technologii i nie uwzględnia niepewności związanej z liczebnością populacji docelowej. Instrument nie zapewnia też użyteczności kosztowej wnioskowanej technologii. Z uwagi na powyższe, konieczna jest modyfikacja i pogłębienie zaproponowanego mechanizmu np. poprzez wprowadzenie progów, powyżej którego wnioskodawca pokrywałby koszt leczenia pacjentów.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiol. 20 ml, EAN: 5902768001167, cena zbytu netto: ██████████

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem(ICD-10 C34)” w ramach nowej grupy limitowej. Wniosek zawiera propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. *non-small cell lung cancer*, NDRP) to termin obejmujący grupę nowotworów złośliwych płuca, rozpoznawany w ok. 80% przypadków pierwotnych raków płuc (pozostałe to raki drobnokomórkowe oraz znacznie rzadsze inne nabłonkowe i nienabłonkowe nowotwory płuc).

Podział NDRP powstał ze względu na odmienne cechy kliniczne i histologiczne drobnokomórkowego raka płuca (DRP), który nie wykazuje podobieństwa do pozostałych typów histologicznych raka płuca. Cechy te to między innymi:

- wysoka częstość proliferacji;
- krótki czas podwojenia masy guza;
- wysoka skłonność do tworzenia wczesnego rozsiewu krwio pochodnego;
- chemiowrażliwość oraz promieniowrażliwość.

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. W Polsce stanowi przyczynę 31% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 15,9% u kobiet. Na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów w latach 2003-2013 notowany jest wzrost zachorowań,

zarówno w populacji kobiet jak i mężczyzn. Standaryzowane współczynniki umieralności z powodu raka płuca w Polsce w 2013 roku wynosiły u mężczyzn 51,71/100 000, u kobiet 16,67 na 100 000.

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 niedrobnokomórkowego raka płuca (stopień IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, a przeżycia ponad 2-letnie należą do rzadkości.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi, w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca rekomenduje się terapię docetaksemem oraz pemetreksedem (u pacjentów z niepłaskonabłonkowym rakiem płuca), jako jedną z opcji leczenia, we wnioskowanej populacji. 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)”: 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”: afatynib w I linii leczenia (w podgrupie z potwierdzoną mutacją aktywującą gen EGFR);
- w ramach chemioterapii w rozpoznaniu C34 (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca) dostępne są: karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, irinotekan, lanreotyd, metotreksat, mitomycyna, oktreotyd, paklitaksel, pemetreksed, topotekan, winblastyna, winkrystyna, winorelbina.

W ramach przedstawionych analiz jako terapię alternatywną do atezolizumabu wskazano docetaksel. Wybór ten uznać można za zasadny. Niemniej jednak biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz opinie ekspertów komparatorem w ocenianym wskazaniu (w części populacji docelowej) może być również pemetreksed. W ramach analiz wnioskodawca uwzględnił ten komparator jedynie w analizie ekonomicznej, co powoduje niespójność załączonych analiz. .

Opis wnioskowanego świadczenia

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 przeciwciał.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Tecentriq, wnioskowany lek jest wskazany w leczeniu:

- dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym 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;

- dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiały rakiem urotelialnym (UC) po wcześniejszej chemioterapii zawierającej związki platyny lub u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia cisplatyną.

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Tecentriq we wskazaniu zgodnym z zarejestrowanym wymienionym w pozycji pierwszej (zawężenie populacji wynika z kryteriów włączenia i wyłączenia z wnioskowanego programu lekowego, takich jak np.: stan sprawności ogólnej według ECOG 0-1).

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Do analizy skuteczności włączono 2 badania pierwotne z randomizacją, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo terapii atezolizumabem z docetakselem (POPLAR oraz OAK). Liczba pacjentów w badaniach wynosiła 1187 i 277 osób, zaś mediana okresu obserwacji wynosiła 21 mies. w badaniu POPLAR i: 14,8 mies. vs 15,7 mies. (ATEZO vs DOC) w badaniu OAK.

Zgodnie z oceną badań wg. Cochrane Colaboration metodyka badań OAK i POPLAR charakteryzuje się niskim lub niejednoznacznym (w zakresie zaślepienia wyników, pacjentów i personelu oraz selektywnego prezentowania wyników) ryzykiem błędów systematycznych.

Ponadto do analizy bezpieczeństwa włączono jedną próbę opisaną w publikacji BIRCH. Badanie BIRCH było wieloośrodkowym, prospektywnym, jednoramiennym badaniem II fazy, bez randomizacji, bez grupy kontrolnej oraz bez zaślepienia. W badaniu udział wzięło 667 pacjentów. Okres obserwacji wynosił ≥ 12 miesięcy.

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- MD – ang. *medium difference* – różnica średnich
- RR – ang. *risk ratio* – ryzyko względne;
- RD – ang. *risk difference* – różnica ryzyk;
- HR – ang. *hazard ratio* – hazard względny;
- NNT – ang. *number needed to treat* – liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego.

Skuteczność

Wyniki metaanalizy badań POPLAR oraz OAK wskazuje na różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii medycznej w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego (OS, ang. overall survival) HR=0,73 (95% CI 0,63; 0,85). Mediany przeżycia w populacji ITT (zgodnej z zaplanowanym leczeniem, ang. intention to treat) wyniosły:

- w badaniu OAK: 13,8 mies. vs 9,6 mies (ATEZEO vs. DOC)

- w badaniu POPLAR: 12,6 mies. vs 9,7 mies (ATEZEO vs. DOC)

Również 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, HR= 0,36 (95% CI 0,23; 0,54).

Mediana czasu utrzymywania się odpowiedzi wynosiła:

- w badaniu OAK: 16,3 mies. vs 6,2 mies (ATEZEO vs. DOC)
- w badaniu POPLAR: 14,3 mies. vs 7,2 mies (ATEZEO vs. DOC)

W zakresie przeżycia wolnego od progresji (PFS, ang. progression free survival) oraz obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) metaanaliza wyników przeżycia bez progresji nie wykazała istotnego zmniejszenia ryzyka progresji.

W badaniu OAK. oceniano również w czasie do pogorszenia objawów raka płuca oraz nasilenia objawów z wykorzystaniem kwestionariusza EORTC-QLQ-LC1 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire, moduł przeznaczony dla chorych na raka płuc służący do oceny nasilenia objawów specyficznych dla nowotworu w 4-punktowej skali Likerta).

Wykazano istotne statystycznie wydłużenie (o 2 8%) czasu do pogorszenia objawów dla parametru ból w klatce piersiowej podczas terapii atezolizumabem w porównaniu z terapią docetakselem, HR=0,72 (95% CI: 0,55; 0,93). 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 różnicą na korzyść atezolizumabu w porównaniu z docetakselem wystąpiła w przypadku oceny: tęsknienia, neuropatii obwodowej oraz owrzodzenia jamy ustnej (MD=-46,93 (95% CI -52,26; -41,60); -12,27(95% CI -17,43; -7,11); -4,57(95% CI -8,11; -1,03))

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. oceny dokonano w zakresie:

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

Pomiędzy grupą leczoną atezolizumabem a grupą leczoną docetakselem wyniki były zbliżone do siebie i nie osiągnęły znamienności statystycznej.

Bezpieczeństwo

Wyniki metaanalizy włączonych badań wykazały na istotną statystycznie różnicę na korzyść wnioskowanej technologii medycznej w zakresie:

- mniejszego o 25% ryzyka wystąpienia TRAEs (zdarzenia niepożądane związane z leczeniem) (RR=0,75(95% CI 0,70; 0,80); RD=0,22 (95% CI -0,26; -0,17); NNT=5 (95% CI 4; 6)
- mniejszego o 29% ryzyka wystąpienia AEs (zdarzenia niepożądane, ang. adverse events) o nasileniu 3.-4. stopnia ogółem RR= 0,71 (95% CI 0,63; 0,79); RD=-0,16 (-95% CI 0,21; -0,11); NNT=7 (95% CI 5; 10)

- mniejszego o 66 % ryzyka wystąpienia TRAEs o nasileniu 3.-4. stopnia RR= 0,34 (95% CI 0,28; 0,41); RD=-0,28(95% CI -0,32; -0,23); NNT=4 (95% CI 4; 5)
- mniejszego o 61 % ryzyka zakończenia leczenia z powodu AEs RR= 0,39 (95% CI 0,29; 0,52); RD= -0,12 (95% CI -0,15; -0,08); NNT=9 (95% CI 7; 13)
- mniejszego o 92 % ryzyka zakończenia leczenia z powodu TRAEs RR= 0,08 (95% CI 0,02; 0,33); RD=-0,16 (95% CI -0,23; -0,10; NNT= 7 (95% CI 5; 11)
- mniejszego o 30 % ryzyka modyfikacji dawkowania, opóźnienia podania lub czasowego wstrzymania z powodu AEs RR= 0,70 (95% CI 0,59; 0,81); RD=-0,11 (95% CI -0,16; -0,06) NNT= 10 (95% CI 7; 17);
- mniejszego o 55 % ryzyka modyfikacji dawkowania, opóźnienia podania lub czasowego wstrzymania z powodu TRAEs RR= 0,45 (95% CI 0,25; 0,79); RD=-0,13(95% CI -0,22; -0,04)NNT= 8 (95% CI 5; 23)

W zakresie zgonów, zgonów wywołanych TRAE, SAEs (ciężkie zdarzenia niepożądane, ang. serious adverse events) oraz ≥ 1 AE nie odnotowano różnic istotnych statystycznie.

Wyniki metaanalizy wskazują, iż stosowanie atezolizumabu w porównaniu z docetakselem wiązało się z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia:

- neutropenii (RR=0,11 (0,06; 0,19)),
- neuropatii obwodowej (RR=0,30(0,20; 0,47),
- obwodowej neuropatii czuciowej (RR=0,15 (0,07; 0,31)),
- nudności (RR=0,75(0,62; 0,91)),
- biegunki, (RR=0,63 (0,51; 0,77))
- łysienia,(RR= 0,03 (0,01; 0,11))
- bólu mięśni, (RR=0,41 (0,30; 0,57)
- gorączki neutropenicznej (RR=0,02 (0,00; 0,10))

Natomiast stosowanie atezolizumabu wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia bólu mięśniowo-szkieletowego (RR=2,43 (1,55; 3,80)) i gorączki (RR=1,35(1,03; 1,77)) w porównaniu do terapii docetakselem.

W zakresie częstości występowania immunozależnych zdarzeń niepożądanych (irAEs) w badaniu OAK wykazano, iż stosowanie atezolizumabu jest związane ze znamienne niższym ryzykiem wystąpienia biegunki/zapalenia okrężnicy i biegunki (RR=0,65(95% CI 0,52; 0,82)/ 0,63(95% CI 0,50; 0,80)) oraz znamienne wyższym ryzykiem wystąpienia zapalenia wątroby, niedoczynności tarczycy i nadczynności tarczycy (RR=3,01(95% CI 1,79; 5,04)/11,39 (95% CI 2,70; 47,97)/16,13 (95% CI 2,15; 120,85)). Dodatkowo podczas terapii atezolizumabem obserwowano istotne statystycznie częstsze występowanie irAEs wymagających stosowania glikokortykosteroidów (RR=3,42(95% CI 1,71; 6,82))

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Wyniki badania BRICH wskazują, że 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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Tracentriq najczęstszymi działaniami niepożądanymi są: zmniejszony apetyt, duszność, nudności, wymioty, biegunka, wysypka, świąd, ból stawów, gorączka, uczucie zmęczenia, osłabienie.

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 może powodować rozwój 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.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność praktyczną wnioskowanej technologii medycznej

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- W badaniu POPLAR oraz OAK kryteria zakończenia leczenia docetaksem 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 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. ChPL Tecentriq zaleca natomiast, 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), ograniczona jest możliwość odniesienia wyników z badań do rzeczywistej populacji docelowej, która stosować będzie technologię ocenianą.
- W analizowanych badaniach z randomizacją nie zastosowano zaślepienia, co mogło wypłynąć na wyniki oceny niektórych punktów końcowych.
- W ramach analizy nie przeprowadzono porównania z pemtreksetem, który również może stanowić technologię alternatywną w ocenianym wskazaniu (w części populacji docelowej) .

Na niepewność wyników analizy klinicznej ma wpływ aspekt wymieniony poniżej:

- W raporcie utworzonym na potrzeby rekomendacji National Institute for Health and Care Excellence 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 analizie 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 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 (komórki układu odpornościowego infiltrujące guz) oraz TC (komórki guza). 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.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany próg opłacalności wynosi 134 514 PLN (3 x 44 838 PLN). Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ocenę efektywności kosztowej atezolizumabu przeprowadzono względem docetakselu oraz pemetreksedu. Wykorzystano technikę kosztów-użyteczności w dożywotnym (20 lat) horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ+pacjent), która jest tożsama z perspektywą NFZ. W analizie uwzględniono: koszty leków, koszty podania leków, koszty diagnostyki

i monitorowania terapii, leczenia po progresji w trakcie terapii atezolizumabem/docetaksem; koszty opieki podtrzymującej po zakończeniu leczenia aktywnego; koszty leczenia zdarzeń niepożądanych; koszty opieki w stanie terminalnym (w okresie poprzedzającym zgon).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie atezolizumabu w miejsce docetakselu jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) dla porównania atezolizumab vs. docetaksel wyniósł : ██████████ PLN/QALY z RSS i 345 056 PLN/QALY bez RSS.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie atezolizumabu w miejsce pemetreksedu jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania atezolizumab vs. pemetreksed wyniósł perspektywa NFZ i NFZ + pacjent: ██████████ PLN/QALY z RSS i 308 378 PLN/QALY bez RSS.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku (dla porównania z docetaksem), 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 ██████████ (bez RSS) i ██████████ (z RSS) PLN. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

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 analizy w wariancie bez RSS wskazują, że wyniki oraz wnioski z analizy podstawowej są stabilne.

W wariancie z RSS w przypadku następujących scenariuszy stosowanie atezolizumabu jest opłacalne (wartość ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności):

██
██
██
██
██

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

- w wariancie 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%.

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%.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ:

- W analizie ekonomicznej uwzględniono wyniki badania OAK, natomiast nie uwzględniono wyników badania POPLAR, co uzasadniono 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. Brak jest zatem uzasadnienia dla wykluczenia wyników badania POPLAR z analizy ekonomicznej.
- Należy zaznaczyć, że populacja wnioskowana różni się od populacji badania OAK w zakresie zakończenia leczenia. 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

Na niepewność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ:

- W analizie przyjęto dożywny horyzont, co powodowało konieczność ekstrapolacji wyników badań klinicznych poza okres w badaniu.
- Stosowanie atezolizumabu jest związane z 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.
- W analizie ekonomicznej przeprowadzono porównania z pemetrekselem, który nie został uwzględniony w ramach analizy klinicznej. W modelu przyjęto, 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).

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 (odmiennie niż w uzgodnionym programie lekowym).

Zgodnie z oszacowaniami Agencji stosowanie atezolizumabu w miejsce docetakselu jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania atezolizumab vs. docetaxel wyniósł [redacted] PLN/QALY z RSS i 436 465 PLN/QALY bez RSS.

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.

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) [redacted]. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W związku z przedstawieniem badań RCT dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorami nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Ocenę wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono uwzględniając horyzont czasowy wynoszący 4 lata, z perspektywy NFZ. Oszacowana liczebność populacji, która stosować będzie atezolizumabu po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej wynosi 1 686, 1 704, 1 722 i 1 740 osób w kolejnych latach finansowania. W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków, 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).

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją produktu Tecentriq w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego o odpowiednio ██████████ PLN w pierwszych czterech latach kalendarzowych realizacji wnioskowanego programu przy uwzględnieniu proponowanego RSS.

W wariacie nie uwzględniającym RSS wydatki płatnika publicznego wzrosną o odpowiednio 180 mln PLN, 300 mln PLN, 346 mln PLN oraz 365 mln PLN w kolejnych latach finansowania.

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przedstawił wariant minimalny i maksymalny (różne przejmowanie udziałów oraz różną liczebność populacji docelowej):

- w wariacie minimalnym po pozytywnej decyzji refundacyjnej wydatki płatnika wzrosną o ██████████ z RSS (60 mln PLN, 161 mln PLN, 277 mln PLN oraz 340 mln PLN bez RSS) w kolejnych latach finansowania

- w wariacie maksymalnym po pozytywnej decyzji refundacyjnej wydatki płatnika wzrosną o [redacted] z RSS (247 mln PLN, 411 mln PLN, 475 mln PLN oraz 500 mln PLN bez RSS) w kolejnych latach finansowania

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. Przyjęto, że każdy z leków przejmie 1/3 udziałów. W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla atezolizumabu wydatki płatnika publicznego wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego o odpowiednio [redacted] z RSS (67 mln PLN, 111 mln PLN, 127 mln PLN oraz 134 mln PLN bez RSS).

Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ:

- wnioskodawca przyjął liczbę pacjentów leczonych atezolizumabem na podstawie szacowanej liczby pacjentów z badania QuintilesIMS 2017, które było badaniem nieopublikowanym. Natomiast zgodnie z danymi 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. Istnieje zatem ryzyko niedoszacowania populacji docelowej w ramach analizy wpływu na budżet;
- oszacowania dot. przejęcia udziałów w rynku również oparto o badanie QuintilesIMS 2017, według, którego najczęściej stosowana jest paliatywna chemioterapia – u 77% pacjentów; paliatywna radioterapia stosowana jest u 7% pacjentów. Natomiast u pozostałych 15% pacjentów podawany jest niwolumab, który nie jest refundowany w przedmiotowej populacji. W analizie zdecydowano o uproszczeniu obliczeń i uwzględnienie jedynie chemioterapii. Przyjęto, że głównymi schematami chemioterapii są – docetaksel, winorelbina oraz terapia skojarzona cisplatyna z gemcytabina, o udziałach odpowiednio: 68,4%, 20,3% oraz 11,3%. Należy jednak wskazać, że zgodnie z danymi SMPT, jednym z schematów stosowanym w II linii leczenia jest permetreksed, który nie został uwzględniony w analizie wpływu na budżet;
- ograniczenie analizy klinicznej dot. czasu zakończenia terapii, ma również przełożenie na analizę wpływu na budżet.

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.

W wariacie z RSS po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej wydatki płatnika publicznego wzrosną w stosunku o odpowiednio [redacted] w pierwszych czterech latach kalendarzowych realizacji wnioskowanego programu. (bez RSS 197 mln PLN, 358 mln PLN, 427 mln PLN oraz 463 mln PLN)

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.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Należy zauważyć, że mimo propozycji RSS technologia nie jest efektywna kosztowo. Dlatego też zasadnym wydaje się, aby wnioskodawca pogłębił RSS, celem obniżenia wartości ICUR co najmniej do poziomu opłacalności.

RSS w obecnym kształcie nie uwzględnia niepewności związanej z liczebnością populacji docelowej. Konieczna jest jego modyfikacja i pogłębienie zaproponowanego mechanizmu np. poprzez wprowadzenie metody typu cap.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Podstawowym zastrzeżeniem do zapisów programu lekowego są rozbieżności co do czasu trwania leczenia w stosunku do badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej.

Ponadto eksperci kliniczni zwrócili uwagę na:

- brak zapisu o konieczności kwalifikowania chorych z prawidłowym stanem genów EGFR i ALK;
- brak zapisu o konieczności wykluczenia chorych z innymi nowotworami z wyjątkiem chorych leczonych radykalnie z powodu wcześniejszego nowotworu, u których utrzymuje się stan remisji;
- możliwość kontynuacji leczenia poza progresję wg RECIST.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie oparte na założeniu, że głównym źródłem oszczędności pozwalającym na pokrycie dodatkowych wydatków związanych z finansowaniem atezolizumabu stanowić będzie zwiększenie sprzedaży najtańszych odpowiedników w grupie limitowej "178.5, Leki przeciwpsychotyczne - rysperydon do stosowania doustnego".

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.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne odnoszące się do leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca:

- National Comprehensive Cancer Network - NCCN 2017;
- European Society of Medical Oncology - ESMO 2016;
- American Society of Clinical Oncology – ASCO 2017;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej – PTOK 2014.

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 wg. ECOG 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 wielkokomórkowym i bez ustalonego podtypu oraz z rakiem płaskonabłonkowym, w stanie sprawności wg. ECOG 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.

Odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne:

- 2 rekomendacje pozytywne Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen -IQWiG 2017, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee - PBAC 2017);
- 1 rekomendację negatywną (Zorginstituut Nederland - CVZ 2018).

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 z niwolumabem (PBAC 2017). W rekomendacji negatywnej (CVZ 2018) zwraca się uwagę na wysoką cenę produktu leczniczego Tecentriq.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Tecentriq jest finansowany w 3 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych): Austrii, Niemczech i Szwajcarii. W krajach tych produkt leczniczy Tecentriq podlega refundacji szpitalnej bez ograniczeń. We wszystkich rozpatrywanych krajach nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Tecentriq nie jest finansowany w żadnym kraju o zbliżonym do Polski PKB *per capita*.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 16.01.2018. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.1378.2017.8.PB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiol. 20 ml, EAN: 5902768001167w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 23/2018 z dnia 19 marca 2018 roku w sprawie oceny leku Tecentriq (atezolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 23/2018 z dnia 19 marca 2018 roku w sprawie oceny leku Tecentriq (atezolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)”
2. Raport nr OT.4331.3.2018 „Wniosek o objęcie refundacją leku Tecentriq (atezolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)”. Data ukończenia: 8 marca 2018 r.