



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
i ustalenie urzędowej ceny zbytu
produktu leczniczego
Tecentriq (atezolizumab)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie drobnokomórkowego
raka płuca (ICD-10 C34)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.6.2020

Data ukończenia: 28.05.2020 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.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz.1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 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 2019 r., poz.1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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
AK	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	Analiza Weryfikacyjna Agencji
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CZN	cena zbytu netto
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
HR	Hazard względny (ang. hazard ratio)
HRQoL	Jakość życia związana ze zdrowiem (ang. health related quality of life)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
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.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Iloraz szans (ang. odds ratio)
OS	Przeżycie całkowite (ang. overall survival)
p	poziom istotności statystycznej
PFS	Przeżycie wolne od wznowy choroby (ang. relapse free survival)
PICOS	populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka (ang. population, intervention, comparison, outcome, study design)
PKB	produkt krajowy brutto
PO	poziom odpłatności
PR	częściowa odpowiedź (ang. partial response)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
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)
RSS	instrument dzielenia ryzyka ang. (risk sharing scheme)
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
UCZ	urzędowa cena zbytu
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 2020 r., poz. 357)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
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	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.4. Wnioskowany sposób finansowania	13
3.1.1.5. Wnioskowane wskazanie	13
3.1.1.6. Ocena Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	16
3.5. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	17
3.5.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.5.2. Opinie ekspertów klinicznych	21
3.6. Refundowane technologie medyczne	22
3.7. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	22
4. Ocena analizy klinicznej	23
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	23
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	23
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	24
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	28
4.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	30
4.3.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	30
4.3.1.1. Wyniki analizy skuteczności	30
4.3.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	40
4.3.2. Informacje na podstawie innych źródeł	44
4.3.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	44
4.3.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	47
4.4. Komentarz Agencji	54
5. Ocena analizy ekonomicznej	56
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	56
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	56
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	59
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	62
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	62
5.2.2. Wyniki analizy progowej	62
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	63
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	66
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	67
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu	68
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	68
5.3.4. Obliczenia własne Agencji	69
5.4. Komentarz Agencji	69
6. Ocena analizy wpływu na budżet	71
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	71
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	71
6.1.3. Dane wejściowe do modelu	73
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	74

6.4.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	75
6.4.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	76
6.4.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	76
6.4.3.	Obliczenia własne Agencji	77
6.5.	Komentarz Agencji	77
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	79
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	80
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	81
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	82
11.	Kluczowe informacje i wnioski	83
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	87
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	89
14.	Źródła.....	90
15.	Załączniki.....	92

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 01.02.2020 r., znak PLR.4600.1653.2019.12.PB 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 2020 r., poz. 357) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1, fiol. 20 ml, EAN: 05902768001167

w ramach programu lekowego „Leczenie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”.

Analizy załączone do wniosków nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 21.02.2020 r., znak OT.4331.6.2020.PW_PK.9. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 28.02.2020 r. Po uwzględnieniu przedstawionych uzupełnień wszystkie analizy spełniały wymagania minimalne.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego: "Tecentriq (atezolizumab) w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym", [redacted], Kraków, 2019 r.;
- Analiza kliniczna: "Tecentriq (atezolizumab) w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym", [redacted], Kraków, 2019 r.;
- Analiza ekonomiczna: "Tecentriq (atezolizumab) w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym", [redacted], Kraków, 2019 r.;
- Analiza wpływu na budżet: "Tecentriq (atezolizumab) w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym", [redacted], Kraków, 2019 r.;
- Analiza racjonalizacyjna: "Tecentriq (atezolizumab) w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym", [redacted], Kraków, 2019 r.;

Uzupełnienia w ramach wymagań minimalnych:

- Odpowiedź na pismo OT.4331.6.2020.PW_PK.9 w sprawie uwag do analiz załączonych do wniosku o objęcie refundacją;
- Analiza kliniczna: „Aktualizacja analizy o publikację Mansfield 2020”, Tecentriq (atezolizumab) w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym, [redacted], Kraków 2020 r.;
- Analiza ekonomiczna: „Aktualizacja wyników o próg opłacalności”, Tecentriq (atezolizumab) w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym, [redacted], Kraków 2020 r.;

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 (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1, fiol. 20 ml, EAN: 05902768001167
Kod ATC	L01XC32
Substancja czynna	atezolizumab
Wnioskowane wskazanie	Program lekowy „Leczenie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”
Dawkowanie	<p><i>Monoterapia produktem Tecentriq</i> Zalecana dawka produktu leczniczego Tecentriq wynosi 1200 mg, podawana we wlewie dożylnym co trzy tygodnie.</p> <p><i>Terapia skojarzona z produktem Tecentriq</i> Należy również zapoznać się z pełną informacją o produktach stosowanych w leczeniu skojarzonym.</p> <p><i>Leczenie pierwszego rzutu w niepłaskonabłonkowym NDRP</i> Tecentriq w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatiną W fazie indukcji zalecana dawka produktu Tecentriq wynosi 1200 mg we wlewie dożylnym, po której podawany jest bewacyzumab, paklitaksel, a następnie karboplatyna co trzy tygodnie przez cztery do sześciu cykli. Po fazie indukcji następuje faza leczenia podtrzymującego bez chemioterapii, kiedy co trzy tygodnie podawany jest produkt Tecentriq w dawce 1200 mg, a następnie bewacyzumab we wlewie dożylnym.</p> <p><i>Tecentriq w skojarzeniu z nab-paklitakselem i karboplatiną</i> W fazie indukcji zalecana dawka produktu leczniczego Tecentriq wynosi 1200 mg we wlewie dożylnym, po której podawany jest nab-paklitaksel i karboplatyna co trzy tygodnie przez cztery do sześciu cykli. W każdym 21-dniowym cyklu Tecentriq, nab-paklitaksel i karboplatyna są podawane w dniu 1. Ponadto, nab-paklitaksel jest podawany w dniu 8. i 15. Po fazie indukcji następuje faza leczenia podtrzymującego bez chemioterapii, w której Tecentriq w dawce 1200 mg jest podawany we wlewie dożylnym co trzy tygodnie.</p> <p>Leczenie pierwszego rzutu w chorobie rozległej DRP <u>Tecentriq w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem</u> W fazie indukcji zalecana dawka produktu Tecentriq wynosi 1200 mg we wlewie dożylnym, po której podawana jest karboplatyna, a następnie etopozyd we wlewie dożylnym w dniu 1. Etopozyd jest również podawany we wlewie dożylnym w dniu 2. i 3. Ten schemat dawkowania jest stosowany co trzy tygodnie przez cztery cykle. Po fazie indukcji następuje faza leczenia podtrzymującego bez chemioterapii, kiedy co trzy tygodnie produkt Tecentriq jest podawany we wlewie dożylnym w dawce 1200 mg.</p>
Droga podania	podanie 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 przeciwciał. Atezolizumab nie wpływa na interakcję PD-L2/PD-1, co pozwala na utrzymywanie się sygnałów hamujących występujących za pośrednictwem PD-L2/PD-1.</p>

Źródło: ChPL Tecentriq

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 września 2017
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Drobnokomórkowy rak płuca Produkt leczniczy Tecentriq, w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca (DRP).</p> <p>Rak urotelialny Produkt leczniczy Tecentriq w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym rakiem urotelialnym (UC):</p> <ul style="list-style-type: none"> • po wcześniejszej chemioterapii zawierającej związku platyny lub • u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia cisplatiną i u których ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 5\%$. <p>Niedrobnokomórkowy rak płuca Produkt leczniczy Tecentriq, w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatiną, jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym niepłaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP). U pacjentów z NDRP z mutacją EGFR lub z ALK-dodatnim NDRP produkt leczniczy Tecentriq w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatiną jest wskazany dopiero po niepowodzeniu odpowiednich terapii ukierunkowanych molekularnie. Produkt leczniczy Tecentriq w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym NDRP po wcześniejszej chemioterapii. Pacjenci z NDRP z mutacją EGFR lub ALK-dodatnim NDRP przed leczeniem produktem Tecentriq powinni otrzymać również terapie ukierunkowane molekularnie. Produkt leczniczy Tecentriq w skojarzeniu z nab-paklitakselem i karboplatiną jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym niepłaskonabłonkowym NDRP, u których nie występuje mutacja EGFR ani rearanżacja ALK.</p>
Status leku sierocego	nd
Symbol czarnego trójkąta	TAK
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Zródło: ChPL Tecentriq

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy **Tecentriq (atezolizumab)** był przedmiotem oceny Agencji w innych wskazaniach:

- **drobnokomórkowy rak płuca** – choroba rozległa (ICD10: C34), 2020 r., w ramach RDTL:

Opinia Rady Przejrzystości nr 65/2020 z dnia 23 marca 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Tecentriq (atezolizumab) we wskazaniu: drobnokomórkowy rak płuca – choroba rozległa (ICD-10: C34) – leczenie w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem.

„Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka a 1200 mg, we wskazaniu: drobnokomórkowy rak płuca – choroba rozległa (ICD-10: C34) – leczenie w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem. Wniosek dotyczy pierwszej linii leczenia, co jest sprzeczne z zapisem ustawowym o RDTL tj. „zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych”. Ponieważ jest to technologia skuteczna w chorobie o bardzo złym rokowaniu, powinna być oceniona jej dostępność w ramach programu lekowego”.

http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/049/ORP/u_12_93_200323_o_65_tecentriq_atezolizumab_rdtl_zacz.pdf

Opinia nr 31/2020 z dnia 25 marca 2020r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Tecentriq (atezolizumab) we wskazaniu: drobnokomórkowy rak płuca – choroba rozległa (ICD10: C34), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

„Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Tecentriq (atezolizumab) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej we wskazaniu drobnokomórkowy rak płuca – choroba rozległa (ICD10: C34).

Zgodnie z otrzymanym zleceniem oceniana technologia miała być zastosowana u pacjentów w IV stadium zaawansowania, ze zmianami przerzutowymi w kościach w ramach I linii leczenia w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem.

W ramach analizy skuteczności klinicznej atezolizumabu odnaleziono jedno randomizowane badanie, którego wyniki wskazują na dłuższą o 2 miesiące medianę czasu przeżycia całkowitego w porównaniu do placebo i dłużą o miesiąc medianę czasu do progresji choroby w porównaniu do placebo.

Odnalezione wytyczne wskazują na zastosowanie atezolizumabu w skojarzeniu karboplatiną i etopozydem jako jednej z opcji terapeutycznych w ocenianym wskazaniu.

Mając jednak na uwadze fakt, że w omawianym przypadku istnieją refundowane opcje terapeutyczne, które nie zostały wykorzystane, finansowanie wnioskowanej technologii w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej jest nieuzasadnione i niezgodne z zapisami ustawy o świadczeniach”.

http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/049/REK/rdtl_31_2020_%20tecentriq.pdf

Należy zauważyć, że głównym uzasadnieniem negatywnych opinii był fakt, że w omawianym przypadku istnieją refundowane opcje terapeutyczne, które nie zostały wykorzystane a finansowanie wnioskowanej technologii w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej jest nieuzasadnione i niezgodne z zapisami ustawy o świadczeniach.

- **niedrobnokomórkowy rak płuc** w 2018 r. w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)”:

Stanowisko Rady Przejrzystości nr 23/2018 z dnia 19 marca 2018 roku w sprawie oceny leku Tecentriq (atezolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie nie drobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)”.

„Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiol. 20 ml, kod EAN: 5902768001167, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)”. Pełna treść stanowiska:

http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/016/SRP/U_10_67_180319_stanowisko_23_Tecentriq_w_ref.pdf

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.” Pełna treść rekomendacji:

http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/016/REK/RP_22_2018_Tecentriq.pdf

- **mięsak pęcherzykowy tkanek miękkich** w 2019 r. w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych:

Opinia Rady Przejrzystości nr 232/2019 z dnia 5 sierpnia 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Tecentriq (atezolizumab) we wskazaniu: mięsak pęcherzykowy tkanek miękkich, progresja choroby (ICD-10: C49.2)

„Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka à 1200 mg, we wskazaniu: mięsak pęcherzykowy tkanek miękkich, progresja choroby (ICD-10: C49.2).” Pełna treść opinii:

http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/151/ORP/U_31_302_190805_o_232_TECENTRIQ_atezolizumab_RDTL_zacz.pdf

Opinia nr 63/2019 z dnia 7 sierpnia 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Tecentriq (atezolizumab) we wskazaniu: mięsak pęcherzykowy tkanek miękkich (ICD-10: C49.2), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

„Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) we wskazaniu: mięsak pęcherzykowy tkanek miękkich (ICD-10: C49.2), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.” Pełna treść opinii:

http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/151/REK/BP_Rdtl_63_2019_Tecentriq.pdf

Dodatkowo w 2019 roku wpłynęło do Agencji zlecenie dotyczące stosowania leku Tecentriq (atezolizumab) w ramach programu lekowego: "Leczenie raka piersi atezolizumabem (ICD-10: C50)". Postępowanie jest zawieszona (<http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6502-309-2019-zlc>).

3.1.1.4. **Wnioskowany sposób finansowania**

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1, fiol. 20 ml, EAN: 05902768001167 – [REDACTED].
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	[REDACTED]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

3.1.1.5. **Wnioskowane wskazanie**

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W ramach programu lekowego „Leczenie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”. [REDACTED]
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[REDACTED]

<p>Kryteria wyłączenia z programu</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>Określenie czasu leczenia w programie</p>	<p>[Redacted text]</p>

3.1.1.6. Ocena Agencji

Analicyści nie zgłaszają uwag względem kategorii refundacyjnej, grupy limitowej i poziomu odpłatności. Wnioskodawca zaproponował RSS, który zdaniem Agencji jest możliwy do wdrożenia, [Redacted text]. W rozważanym przypadku populacja wnioskowana do objęcia refundacją jest tożsama do zarejestrowanego wskazania, jednak ograniczona zawężającymi zapisami kryteriów kwalifikacji do Programu Lekowego.

Rozpatrywana technologia była już przedmiotem oceny Agencji w 2019 roku, w ramach RDTL, otrzymała negatywną opinię zarówno Rady Przejrzystości jak i Prezesa Agencji. Należy jednak zauważyć, że głównym uzasadnieniem negatywnych opinii był fakt, że w omawianym przypadku istnieją refundowane opcje terapeutyczne, które nie zostały wykorzystane, „finansowanie wnioskowanej technologii w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej jest nieuzasadnione i niezgodne z zapisami ustawy o świadczeniach”.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Oceniany problem zdrowotny dotyczy pacjenta z drobnokomórkowym rakiem płuca (DRP) w stadium rozległym. DRP nie posiada odrębnego kodu ICD-10, a pacjenci są kwalifikowani do kodu C34: nowotwory złośliwe oskrzela i płuca. Pojęciem choroby rozległej określane są nowotwory, który przekraczały jedną połowę klatki piersiowej. Drobnokomórkowy rak płuca różni się od innych typów histologicznych pod względem wielu cech biologicznych oraz klinicznych – charakteryzuje się m.in. wysokim wskaźnikiem proliferacji, krótkim czasem podwojenia masy guza, wysoką skłonnością do wczesnego tworzenia przerzutów, chemiowrażliwością i względną promieniowrażliwością

Źródło: Krzakowski 2019

Epidemiologia

Rak płuca jest w Polsce najczęściej występującym nowotworem złośliwym i pierwszą przyczyną zgonów nowotworowych]. Stanowi — odpowiednio u mężczyzn i kobiet — około 20% i 10% wszystkich nowotworów (w ostatnich latach — około 15 000 i 7000 zachorowań rocznie) oraz jest przyczyną około 30% i 17% wszystkich zgonów spowodowanych przez nowotwory (w ostatnich latach — odpowiednio około 16 000 i 7500 zgonów rocznie). Zgodnie z najnowszymi danymi, w 2016 r. odnotowano 22 196 nowych zachorowań na raka płuca oraz 22 338 zgonów z powodu tego rozpoznania. Rak drobnokomórkowy jako typ histologiczny rozpoznawany jest w 15% przypadków. Częstość DRP w stopniu I i IV według klasyfikacji TNM wynosi w chwili rozpoznania nowotworu 65%.

Źródło: Krzakowski 2019, KRN 2019

Rokowanie

Zachorowalność i umieralność na raka płuca zmniejszają się w ostatnich latach u mężczyzn i jednocześnie zwiększają się u kobiet. Około 13,5% chorych na raka płuca w Polsce przeżywa 5 lat od rozpoznania. Ogólnie rokowanie w DRP jest gorsze niż w NDRP (Krzakowski 2019). Z uwagi na fakt, że nowotwór ten charakteryzuje się wybitną skłonnością do rozsiewu u około 70% chorych już w momencie rozpoznania stwierdza się uogólnioną postać choroby. Wskaźniki przeżyć 3-letnich w stadium choroby rozległej wynosi $\leq 2\%$. Mediana przeżycia chorych nieleczonych wynosi 12 tygodni u pacjentów z postacią ograniczoną DRP i 6 tygodni u chorych z chorobą uogólnioną (dane historyczne).

Źródła: Krzakowski 2019, Krzakowski 2007, Sher 2008

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 5. Liczebność populacji docelowej

Ekspert	Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych przypadków w ciągu roku	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	A. Chorzy na raka płuca (C34)	„50 000 wzięto pod uwagę wymieralność chorych w 5 letniej obserwacji + chorzy żyjący , zakładając , że w 1 roku przeżywa ok.50%, w 2 40%, 3 30%, itp.”	22 000	6,3%
	B. Pacjenci przychodzący na kontrolę do lekarza w populacji A	Ok 80%		6,3%
	C. Chorzy na raka drobnokomórkowego w populacji B	6 600	3 300	
	D. Pacjenci w stopniu IIIB lub w stopniu IV w populacji C		1700	
	E. Pacjenci otrzymujący I linię leczenia (CTH) w populacji D		1700	
	F. Pacjenci w stopniu sprawności ECOG 0-1 w populacji E		1700	
	G. Pacjenci bez stwierdzonych przerzutów do OUN w populacji F		1600	
	H. Pacjenci, u których nie występują inne przeciwwskazania do kwalifikacji do programu lekowego „Leczenie drobnokomórkowego raka płuca” w populacji G. (populacja docelowa wnioskowanego programu lekowego)		1400	

3.5. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.5.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia w I linii chorych na drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym (oraz pacjentów po nawrocie choroby), w dniu 28 lutego 2020 r. przeszukano strony internetowe następujących organizacji:

- SUMsearch 2 (<http://sumsearch.org/>);
- Guidelines International Network (GIN; <http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE; <https://www.nice.org.uk/>);
- National Health and Medical Research Council (NHMRC; <https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International (<http://english.prescrire.org/>);
- National Guideline Clearinghouse (NGC; <https://www.guideline.gov/>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN; <http://www.sign.ac.uk/>);
- Trip DataBase (<https://www.tripdatabase.com/>);
- UpToDate (<https://www.uptodate.com/home>);

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu Tecentriq to 21 września 2017 r. Wskazania rejestracyjne dla wnioskowanego leku **rozszerzono do pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z DRP w stadium rozległym 25.07.2019 r.** (EMA). W związku z powyższym w niniejszym opracowaniu uwzględniono tylko najbardziej aktualne wytyczne, wyznaczając datę odcięcia na 2017 r. Odstępiono zatem od opisu następujących dokumentów: LCA 2016, SIGN 2014, ESMO 2013, ACCP 2013, ASCO 2015.

W ramach terapii DRP w stadium rozległym odnalezione wytyczne zgodnie rekomendują schematy dwulekowe, tj. karboplatyna/cisplatyna + etopozyd, przy czym tylko wytyczne amerykańskie NCCN 2020 jako preferowane wskazują schematy trójlekowe: karboplatyna + etopozyd + **atezolizumab** lub karboplatyna/cisplatyna + etopozyd + durwalumab. Z wyjątkiem wytycznych NCCN 2020 i Krzakowski 2019 żaden z odnalezionych dokumentów nie odnosi się do **atezolizumabu**. Wynika to prawdopodobnie z faktu, że wnioskowany lek został zarejestrowany w leczeniu DRP dopiero w połowie 2019 roku. Polskie wytyczne Krzakowski 2019 wskazują, że u większości chorych na drobnokomórkowego raka płuca w stopniach I–III należy stosować jednoczesną radiochemioterapię lub — w przypadku przeciwwskazań do jednoczesnej radiochemioterapii — kolejno chemioterapię i radioterapię – jako rekomendowany schemat chemioterapii wskazano cisplatynę + etopozyd.

W przypadku nawrotów choroby po radykalnej radiochemioterapii wytyczne amerykańskie NCCN 2020 preferencyjnie rekomendują topotekan doustnie / dożylnie lub kwalifikację do badań klinicznych. Polskie wytyczne Krzakowski 2019 dopuszczają zastosowanie topotekanu w monoterapii w przypadku pacjentów z dobrym stanem sprawności. Z kolei autorzy opracowania NICE 2020 odradzają topotekan przy nawrotach (z wyjątkiem pacjentów, u których ponowne leczenie schematem pierwszego rzutu nie jest uważane za właściwe a terapia skojarzona cyklofosfamidu, doksorubicyny i winkrystyny jest przeciwwskazana), natomiast rekomendują schemat zawierający antracykliny lub dalsze leczenie schematem opartym na platynie. Włączanie do badań klinicznych pacjentów z progresją po pierwszej linii leczenia jest również zalecane przez chińskie rekomendacje NHCPRC 2019. Według polskich wytycznych Krzakowski 2019, u chorych z nawrotem DRP po upływie przynajmniej 3 miesięcy od zakończenia chemioterapii, która spowodowała obiektywną odpowiedź, można podjąć próbę ponownego zastosowania pierwotnego schematu.

Tabela 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuc w stadium rozległym.

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
NCCN 2020 USA	STADIUM ROZLEGŁE DRP (stadium IV)
	<ul style="list-style-type: none"> • bez identyfikacji miejsc objawowych przerzutów do mózgu <ul style="list-style-type: none"> ○ dobry stan sprawności (0-2), słaby stan sprawności (3-4), związany z DRP: systemowa terapia łączona, w tym leczenie wspomagające ○ słaby stan sprawności (3-4), niezwiązany z DRP: leczenie zindywidualizowane, w tym leczenie wspomagające • z identyfikacją miejsc objawowych <ul style="list-style-type: none"> ○ zespół żyły głównej górnej, niedrożność płata, przerzuty do kości: systemowa terapia +/- radioterapia w obrębie miejsc objawowych. W przypadku wysokiego ryzyka złamania z powodu

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>kostnego upośledzenia strukturalnego należy rozważyć stabilizację ortopedyczną i paliatywną radioterapię wiązki zewnętrznej.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ kompresja rdzenia kręgowego: radioterapia w miejsca objawowe przed chemioterapią systemową, chyba że niezbędna jest natychmiastowa chemioterapia systemowa • z przerzutami do mózgu <ul style="list-style-type: none"> ○ bezobjawowe: można zastosować w pierwszej kolejności chemioterapię systemową, wraz z radioterapią całego mózgu po zakończeniu indukcji terapii systemowej ○ objawowe: radioterapia całego mózgu przed chemioterapią systemową, chyba że wskazana jest natychmiastowa chemioterapia systemowa <p><u>Preferowane schematy chemioterapii systemowej (maksymalnie 4-6 cykli)*:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Karboplatyna + etopozyd + atezolizumab, a następnie terapia podtrzymująca atezolizumabem 2. Karboplatyna + etopozyd + durwalumab, a następnie terapia podtrzymująca durwalumabem 3. Cisplatylna + etopozyd + durwalumab, a następnie terapia podtrzymująca durwalumabem <p><u>Inne rekomendowane schematy:</u> karboplatyna lub cisplatylna + etopozyd</p> <p><u>Przydatne w pewnych okolicznościach:</u> karboplatyna lub cisplatylna + irynotekan</p> <p>*Schematy nierekomendowane w przypadku pacjentów z nawrotami będących na terapii podtrzymującej atezolizumabem lub durwalumabem w czasie nawrotu. Dla pacjentów, u których nawrót występuje później niż 6 miesięcy na terapii atezolizumabem lub durwalumabem, należy ponowić leczenie karboplatyną z etopozydem lub cisplatiną z etopozydem. Przeciwwskazania do leczenia inhibitorami PD-1/PD-L1 mogą obejmować aktywną lub wcześniej udokumentowaną chorobę autoimmunologiczną i lub jednocześnie stosowanie środków immunosupresyjnych.</p> <p><u>NAWRÓT LUB PIERWOTNIE POSTĘPUJĄCY DRP</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dobry stan sprawności (0-2): kolejna systemowa terapia lub objawowe leczenie paliatywne, w tym miejscowa radioterapia w zakresie obszarów symptomatycznych <ul style="list-style-type: none"> ○ odpowiedź na leczenie: kontynuacja do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności, w przypadku ich wystąpienia - kolejna systemowa terapia lub objawowe leczenie paliatywne, w tym miejscowa radioterapia w zakresie obszarów symptomatycznych ○ brak odpowiedzi na leczenie lub nieakceptowalna toksyczność: objawowe leczenie paliatywne, w tym miejscowa radioterapia w zakresie obszarów symptomatycznych • słaby stan sprawności (3-4): objawowe leczenie paliatywne, w tym miejscowa radioterapia w zakresie obszarów symptomatycznych <p><u>Preferowane schematy kolejnej systemowej terapii:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Topotekan doustnie lub dożylnie 2. Badania kliniczne <p><u>Inne rekomendowane schematy:</u> niwolumab+ipilimumab, pembrolizumab, paklitaksel, docetaksel, irynotekan, temozolomid, cyklofosfamid/doksorubicyna/winkrystyna, etopozyd doustnie, winorebina, gemcytabina, bendamustyna (2B)</p> <p>Ocena odpowiedzi poprzez tomografię komputerową z kontrastem powinna mieć miejsce po każdym 2-3 cyklach terapii systemowej</p> <p>O ile nie wskazano inaczej, wszystkie powyższe rekomendacje mają kategorię 2a według NCCN: jednolity konsensus NCCN na podstawie dowodów niższego poziomu wskazujący, że interwencja jest odpowiednia.</p>
NICE 2020 Anglia	<p><u>Pierwsza linia leczenia DRP w stadium rozległym</u></p> <p>Proponuj chemioterapię skojarzoną opartą na platynie osobom, jeśli są wystarczająco skuteczne.</p> <p>Oceń stan pacjenta przed każdym cyklem chemioterapii i zaproponuj maksymalnie 6 cykli, w zależności od odpowiedzi i toksyczności.</p> <p>Rozważ radioterapię klatki piersiowej z profilaktycznym napromieniowaniem czaszki u pacjentów, u których wystąpiła częściowa lub całkowita odpowiedź na chemioterapię w obrębie klatki piersiowej i odległych miejsc.</p> <p>Rozważ profilaktyczne napromienianie czaszki u osób według statusu WHO od 0 do 2, o ile nastąpiła odpowiedź na leczenie pierwszego rzutu.</p> <p><u>Druga linia leczenia</u></p> <p>Pacjentom z nawrotem, u których chemioterapia jest odpowiednia, proponuj schemat zawierający antracykliny lub dalsze leczenie schematem opartym na platynie do maksymalnie 6 cykli.</p> <p>Proponuj radioterapię w celu złagodzenia lokalnych objawów w przypadku pacjentów, u których nastąpił nawrót choroby po leczeniu pierwszego rzutu.</p> <p>Poinformuj osoby, u których nie było odpowiedzi na leczenie pierwszego rzutu, że istnieją bardzo ograniczone dowody, że chemioterapia drugiego rzutu przyniesie korzyści.</p> <p>Topotekan</p> <p>Doustny topotekan jest zalecany wyłącznie dla osób z nawracającym drobnokomórkowym rakiem płuca, u których ponowne leczenie schematem pierwszego rzutu nie jest uważane za właściwe a terapia skojarzona cyklofosfamidu, doksorubicyny i winkrystyny jest przeciwwskazana</p> <p>Dożylny topotekan nie jest zalecany osobom z nawracającym drobnokomórkowym rakiem płuca.</p> <p>Osoby z nawracającym drobnokomórkowym rakiem płuca otrzymujące obecnie doustny topotekan, które nie spełniają powyższych kryteriów lub otrzymujące dożylny topotekan, powinny mieć możliwość kontynuowania leczenia do momentu aż wraz z klinicystami uznają za właściwe, aby przerwać.</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<p>CCA 2020 Australia</p>	<p>Niniejsze rekomendacje nie odnoszą się do wnioskowanego leku.</p> <p><u>Stadium rozległe DRP (stadium IV)</u> Na podstawie aktualnych dowodów, w tym randomizowanych badań fazy II i badań fazy III kombinacja platyny i etopozydu jest nadal uważana za złoty standard (poziom dowodów: II). Na podstawie badań fazy III i późniejszych metaanaliz Irynotekan w połączeniu z platyną może być tak samo skuteczny, z różniącymi się profilami toksyczności. Jednak dane są niejednorodne i w niektórych badaniach wyniki były na korzyść populacji spoza Kaukazu (poziom dowodów: I i II). Przydatność kombinacji trzylekowych nie przyniosła żadnych dodatkowych korzyści w oparciu o badania fazy II (poziom dowodów: II) W żadnym badaniu bezpośrednio nie porównano czterech z sześcioma cyklami terapii w pierwszej linii leczenia. Zastosowanie terapii podtrzymującej lub konsolidacyjnej po początkowej odpowiedzi na leczenie pierwszego rzutu nie przyniosło dodatkowej korzyści pod względem ogólnego przeżycia, niezależnie od tego, czy ocenia się pojedyncze środki cytotoksyczne, takie jak irynotekan, czy leki biologiczne, takie jak talidomid lub marimastat. Sunitynib może przynieść korzyści, gdy zostanie oceniony w badaniu fazy II. (poziom dowodów: II) Wniosek ten oparty jest na badaniach fazy II i randomizowanych badaniach fazy III. Schemat platyny i etopozydu jest zalecany jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z rozległym stadium drobnokomórkowego raka płuc. Irynotekan-platyna może być alternatywą u wybranych pacjentów (stopień rekomendacji: B). Wskazane jest rozważenie schematu etopozydu i platyny jako terapii pierwszego rzutu u pacjentów z rozległym stadium drobnokomórkowego raka płuca, leczenie należy kontynuować przez co najmniej cztery do sześciu cykli. Leczenie podtrzymujące nie przynosi dodatkowych korzyści. Niniejsze rekomendacje nie odnoszą się do wnioskowanego leku. Stopień rekomendacji i poziom dowodów według CCA: https://w.ki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Lung_cancer/Guideline_development_process</p>
<p>NHCPRC 2019 Chiny</p>	<p><u>Stadium rozległe DRP</u> Pacjenci z wynikiem ECOG PS 0–2 lub wynikiem ECOG PS 3–4 wynikającym z DRP powinni poddać się kompleksowej terapii, w tym chemioterapii. W ramach pierwszej linii zalecany jest schemat etopozyd + cisplatyna lub etopozyd + karboplatyna, schemat irynotekan + cisplatyna lub irynotekan + karboplatyna przez 4–6 cykli chemoterapii. Pacjenci z wynikiem ECOG PS 3–4 nie wywołanym przez nowotwór powinni otrzymać najlepsze leczenie wspomagające.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci bez miejscowych objawów i bez przerzutów do mózgu. Dla pacjentów z całkowitą lub częściową odpowiedzią po chemioterapii pierwszego rzutu radioterapia klatki piersiowej może być brana pod uwagę. Pacjenci bez przerzutów do mózgu po skutecznym wstępnym leczeniu powinni być poddani profilaktycznemu napromienianiu czaszki. • Pacjenci z miejscowymi objawami. Należy przeprowadzić selektywne leczenie miejscowe na podstawie pierwszej linii chemioterapii. Pacjenci z zespołem żyły głównej górnej lub obturacyjną niedodmą lub uciskiem rdzenia kręgowego mogą otrzymywać selektywną lokalną radioterapię. Oprócz selektywnego paliatywnego napromieniania zewnętrznego, pacjenci z przerzutami do kości mogą również mieć wykonaną miejscową fiksację ortopedyczną w miejscach o wysokim ryzyku złamania, o ile to konieczne. Pacjenci bez przerzutów do mózgu po skutecznym leczeniu wstępnym powinni być poddani profilaktycznemu napromienianiu czaszki. • Dalsze leczenie pacjentów z nawrotem / lekoopornością. Rekomenduje się, aby pacjenci z nawrotem lub progresją po pierwszej linii chemioterapii włączani byli do badań klinicznych. • Monoterapia topotekaniem, irynotekaniem, gemcytabiną, paklitakselem, niwolumabem, lub immunoterapia skojarzona ipilimumabem są zalecane u pacjentów z nawrotem lub progresją po 3–6 miesiącach. Pacjenci, którzy nawracają lub mają postęp choroby po 6 miesiącach, mogą wybrać wstępny plan leczenia. <p>Niniejsze rekomendacje nie odnoszą się do wnioskowanego leku.</p>
<p>Krzakowski 2019*</p>	<p><u>Drobnokomórkowy rak płuca — leczenie pierwotne</u> Chemioterapia stanowi podstawową metodę leczenia chorych na DRP. Schematem z wyboru jest połączenie cisplatyny z etopozydem (schemat PE) w różnych modyfikacjach (np. cisplatyna 80 mg/m² — dzień 1. lub 30 mg/m² — dzień 1., 2. i 3. oraz etopozyd 100 mg/m² — dzień 1., 2. i 3., cykle co 21 dni). Ograniczeniem dla stosowania schematu PE jest współistnienie zaburzeń czynności nerek — wówczas cisplatinę można zastąpić karboplatiną (w dawce obliczonej według wzoru Calverta dla AUC 6). Mniej skutecznym i obecnie rzadko stosowanym schematem jest skojarzenie cyklofosfamidu, doksorubicyny i winkrystyny lub etopozydu (schemat CAV lub CAE: cyklofosfamid 1000 mg/m² — dzień 1., doksorubicyna 45 mg/m² — dzień 1., winkrystyna 2 mg — dzień 1. lub etopozyd 80 mg/m² — dzień 1.–3., cykle co 21 dni). Schematy zawierające antracykliny są przeciwwskazane u chorych z istotnymi zaburzeniami układu sercowo-naczyniowego i nie mogą być stosowane równocześnie z RT klatki piersiowej. Standardowe leczenie obejmuje podanie 4–6 cykli CHT. Należy unikać nieuzasadnionego zmniejszania dawek leków oraz wydłużania przerw między cyklami. Nie ma uzasadnienia naprzemienne stosowanie różnych schematów CHT, leczenie podtrzymujące oraz intensyfikowane. W badaniu III fazy IMpower133 porównano chemioterapię pierwszego rzutu zawierającą karboplatinę i etopozyd z lub bez atezolizumabu u chorych na DRP w IV stopniu zaawansowania. Czas przeżycia całkowitego był o 2 miesiące dłuższy w grupie otrzymującej atezolizumab (mediana, odpowiednio 12,3 i 10,3 miesiąca). Atezolizumab — stosowany w skojarzeniu z CHT u chorych na DRP — nie jest jeszcze zarejestrowany.</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>Drobnokomórkowy rak płuca — leczenie chorych z nawrotem</p> <p>Leczenie chorych z nawrotem DRP po wcześniejszej CHT lub RCHT zależy od skuteczności postępowania pierwszej linii oraz stanu sprawności. U chorych z nawrotem DRP po upływie przynajmniej 3 miesięcy od zakończenia CHT, która spowodowała obiektywną odpowiedź, można podjąć próbę ponownego zastosowania pierwotnego schematu. U chorych bez odpowiedzi na pierwszorazowe leczenie lub z remisją trwającą krócej niż 3 miesiące szansa uzyskania odpowiedzi na leczenie drugiej linii (np. schemat CAE lub CAV po wcześniejszym zastosowaniu schematu cisplatyny i etopozydu) jest niewielka. W przypadku dobrego stanu sprawności można zastosować topotekan w monoterapii (1,5 mg/m² dożylnie — dzień 1.–5., co 21 dni). W przypadku progresji wyłącznie w mózgu wybór metody postępowania (CHT lub RT) uzależniony jest od stanu chorego, wcześniejszego leczenia oraz obecności i stopnia nasilenia objawów neurologicznych. Liczba cykli CHT drugiej linii zależy od tolerancji leczenia i uzyskanych obiektywnych korzyści. W wybranych przypadkach stosuje się paliatywną RT.</p> <p>Rekomendacje</p> <ul style="list-style-type: none"> • U większości chorych na drobnokomórkowego raka płuca w stopniach I–III należy stosować jednoczesną radiochemioterapię lub — w przypadku przeciwwskazań do jednoczesnej radiochemioterapii — kolejno chemioterapię i radioterapię (I, A). • U chorych na drobnokomórkowego raka płuca należy zastosować schemat chemioterapii złożony z cisplatyny i etopozydu (I, A). • Chirurgiczne leczenie chorych na drobnokomórkowego raka płuca można rozważyć jedynie w przypadku zaawansowania w stopniach T1–2 N0 (III, A). • U chorych na drobnokomórkowego raka płuca w stopniach I–III z odpowiedzią na radiochemioterapię lub chemioterapię należy stosować elektywne napromienianie ośrodkowego układu nerwowego (w dawce 25 Gy w 10 frakcjach, rozpoczęcie leczenia w ciągu 2–5 tygodni od zakończenia radiochemioterapii lub chemioterapii) (I, A). • U chorych na drobnokomórkowego raka płuca w IV stopniu zaawansowania należy zastosować chemioterapię, a w przypadku uzyskania odpowiedzi rozważyć elektywne napromienianie ośrodkowego układu nerwowego (I, A) oraz — u wybranych chorych — napromienianie klatki piersiowej (I, B). • Przed rozpoczęciem napromieniania ośrodkowego układu nerwowego celowe jest wykonanie badania rezonansu magnetycznego mózgu (II, B). • Postępowanie u chorych z nawrotem zależy od charakterystyki klinicznej oraz korzyści uzyskanych podczas pierwotnego leczenia (możliwości — chemioterapia drugiej linii, paliatywna radioterapia lub opieka objawowa) (II, A).
<p>CCODSG 2018 KANADA</p>	<p>Rekomendacje dla pacjentów w stadium rozległym DRP (stadium IV)</p> <p>Radioterapia klatki piersiowej</p> <ul style="list-style-type: none"> • nie ma wystarczających dowodów, aby zalecić dodanie radioterapii klatki piersiowej do standardowej chemioterapii jako podstawowej praktyki z korzyścią w zakresie przeżycia; Można jednak rozważyć zastosowanie radioterapii w indywidualnych przypadkach w celu zmniejszenia lokalnych nawrotów. <p>Chemoterapia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Substancja na bazie platyny + etopozyd to preferowane schematy terapii dla dorosłych pacjentów leczonych łączoną terapią modalną. Cisplatyna-irynotekan stanowi alternatywną opcję leczenia, ale jest z nią związana zwiększona częstość zdarzeń niepożądanych, takich jak biegunka. • Typowo stosowane schematy: Cisplatyna + etopozyd, karboplatyna + etopozyd, cisplatyna + irynotekan, karboplatyna + irynotekan. • Chociaż istnieją dane dla następujących terapii skojarzonych, środki te nie są one rutynowo stosowane we wstępnej terapii: <ul style="list-style-type: none"> • Cyklofosfamid, doksorubicyna (adriamycyna), winkrystyna • Cyklofosfamid, doksorubicyna (adriamycyna), winkrystyna, etopozyd. • Cyklofosfamid, doksorubicyna (adriamycyna), etopozyd <p>Dowody nie potwierdzają rutynowego stosowania schematów wymagających dużej dawki.</p> <p>Niniejsze rekomendacje nie odnoszą się do wnioskowanego leku.</p>
<p>HSE 2017 Irlandia</p>	<p>Leczenie DRP</p> <p>Rekomenduje się zastosowanie schematów opartych na pochodnych platyny (cisplatynie lub karbo-platynie) + etopozyd zarówno u pacjentów z ograniczoną jak i rozległą postacią DRP (A). Możliwe jest również rozważenie schematów bez pochodnych platyny (A). Nie zaleca się stosowania leczenia podtrzymującego (C)</p> <p>Konsolidacyjne profilaktyczne napromienianie mózgowia jest rekomendowane u chorych z ograniczoną postacią choroby odpowiadających na R-CHT (A). U pacjentów z ograniczoną postacią choroby, w leczeniu skojarzonym wielomodalnym, rekomenduje się, aby rozpoczynać jak najszybciej RT klatki piersiowej (A). W leczeniu pacjentów z rozległą postacią choroby, którzy uzyskali odpowiedź na CHT rekomenduje się konsolidacyjne profilaktyczne napromienianie mózgowia (A); można rozważyć także konsolidacyjną RT klatki piersiowej (A)</p> <p>Poziomy dowodów i stopnie rekomendacji według SIGN znajdują się na stronie nr 190 w dokumencie. https://www.hse.ie/eng/services/list/5/cancer/profinfo/guidelines/lung-cancer/nccp-lung-guideline-full.pdf</p>

*Jakość naukowych dowodów: I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doborem chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją; II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych

I przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru); III — Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych; IV — Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów.

Kategorie rekomendacji: A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce; B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce; C — Wskazania określane indywidualnie

3.5.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Do dnia publikacji AWA otrzymano 1 opinię, którą przedstawiono poniżej.

Tabela 7. Opinia eksperta klinicznego

Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
Istotny klinicznie punkt końcowy
„poprawa PFS, OS”
Minimalna różnica odczuwalna przez chorego
„Poprawa wydolności pacjenta.”
Aktualnie stosowane technologie medyczne
„Etopozyd + cisplatyna – 50% (odsetek aktualnie stosujących pacjentów) etopozyd + karboplatyna - – 50% Atezolizumab + Carboplatyna z Paclitaxelem – 0%”
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia
„Nie są mi znane.”
Czy istnieją subpopulacje pacjentów, które mogą bardziej / mniej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii
Bardziej mogą skorzystać: „Grupy pacjentów zostały określone w kryteriach włączenia PL, które wykluczają chorych [redacted].” Nie korzystają: „ [redacted] – chorych tych wyklucza się w kryteriach włączenia PL.”

3.6. Refundowane technologie medyczne

Według aktualnego obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23.02.2020 r. we wskazaniu: drobnokomórkowy rak płuc (C34) refundowane są:

- w ramach chemioterapii w rozpoznaniu C34 (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca): karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, irinotekan, lanreotyd, metotreksat, mitomycyna, oktreotyd, paklitaksel, topotekan, winkrystyna, winorelbina oraz pemetreksed (w nowotworze złośliwym oskrzela i płuca w przypadku leczenia pacjentów dorosłych z rozpoznaniem: gruczolakoraka płuca lub wielkokomórkowego raka płuca, lub NDRP 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, dla leków które można zastosować w ocenianym wskazaniu przedstawiono w załączniku 15.2. niniejszej AWA.

3.7. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Chemioterapia w schemacie karboplatyna + etopozyd oraz dodatkowo, cisplatyna + etopozyd.	„Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej w I linii leczenia chorych na rozległą postać DRP stosowana jest głównie chemioterapia w schematach opartych na cisplatynie lub karboplatynie (...).Postępowanie takie jest w Polsce finansowane ze środków publicznych (...).	Wybór zasadny

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

Cel analizy klinicznej według wnioskodawcy:

Zgodnie z AK wnioskodawcy „celem opracowania jest ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab), stosowanego w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w leczeniu chorych na drobnokomórkowego raka płuca (DRP) w stadium rozległym, którzy nie byli dotychczas poddawani leczeniu systemowemu z powodu choroby rozległej.”

Selekcji badań pierwotnych dokonywano na podstawie predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia, zdefiniowanych wg schematu PICOS, które zostały opisane w poniższej tabeli.

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> Dorośli chorzy na histologicznie lub cytologicznie rozpoznanego drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym wg klasyfikacji VALG, wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu choroby rozległej 	<ul style="list-style-type: none"> Rak płuca inny niż drobnokomórkowy Pacjenci wcześniej stosujący leczenie systemowe stadium rozległego W przypadku badań włączonych do porównania pośredniego, by nadmiernie nie ograniczać dostępnych danych klinicznych, dopuszczano badania prowadzone w populacji w stadium ograniczonym i rozległym, pod warunkiem wyróżnienia wyników w stadium rozległym, jak również prowadzone w populacji szerszej niż ścisłe kryteria programu lekowego odnośnie stopnia sprawności i zajęcia OUN 	-
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> Tecentriq (atezolizumab) stosowany w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem 	Dawkowanie niezgodne z ChPL Tecentriq	-
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> Chemioterapia standardowa w schematach: <ul style="list-style-type: none"> – karboplatyna + etopozyd – cisplatyna + etopozyd 	<ul style="list-style-type: none"> Inne niż uwzględniane komparatory W ramach porównania pośredniego włączano badania porównujące schematy: karboplatyna + etopozyd vs cisplatyna + etopozyd 	-
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> – OS – PFS – obiektywna odpowiedź na leczenie – jakość życia Bezpieczeństwo 	<ul style="list-style-type: none"> Inne niż uwzględniane punkty końcowe (ocena wyłącznie farmakokinetyki, farmakodynamiki, parametrów laboratoryjnych nieistotnych klinicznie) 	-

Wnioskodawca do analizy klinicznej włączył także badanie bez randomizacji – Karam 2015, które odnosiło się do porównania terapii karboplatyna+etopozyd z cisplatyna+etopozyd na podstawie danych pochodzących z rejestru chorych.

Ponadto wnioskodawca zidentyfikował 1 opracowanie wtórne Rossi 2012, które miało na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa schematów opartych na terapii cisplatyna+etopozyd i karboplatyna+etopozyd w ramach metaanalizy badań pierwotnych. W obliczeniach uwzględniono również próby badań HECOG oraz JCOG 9702.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 10. Skrócowa charakterystyka głównego badania włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – Impower133.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Impower133 Źródło finansowania: F. Hoffmann-La Roche/Genentech</p>	<p>Wieloośrodkowe, prospektywne, z randomizacją, dwuramiennie, w układzie równoległym, I i III fazy</p> <p>Liczba ośrodków: 106 ośrodków (21 krajów)</p> <p>Liczba ramion: 2;</p> <p>Randomizacja: tak;</p> <p>Zaślepienie: tak (podwójne);</p> <p>Typ hipotezy: superiority;</p> <p>Interwencje:</p> <p><u>Grupa A:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Atezolizumab (ATEZO) w dawce 1200mg ; Karboplatyna; Etopozyd. <p><u>Grupa B:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Placebo ; Karboplatyna; Etopozyd. <p>Podtyp wg AOTMiT: IIA;</p> <p>Ocena w skali Jadad 5/5</p> <p>Okres obserwacji:</p> <p><i>Analiza interim:</i> mediana 13,9 msc.;</p> <p><i>Czas trwania leczenia atezolizumabem:</i> mediana 4,7 msc. (zakres: 0-21 miesięcy)</p> <p><i>Czas trwania leczenia placebo:</i> mediana 4,1 msc.</p> <p><i>W grupie ATEZO+CTH czas trwania chemioterapii:</i> mediana 2,3 msc., grupa kontrolna: mediana 2,2 msc..</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> dorośli chorzy na raka drobnokomórkowego płuc w stadium rozległym (potwierdzonego histologicznie lub cytologicznie) choroba mierzalna według kryteriów RECIST v1.1 brak dotychczasowego leczenia systemowego (poza leczeniem postaci ograniczonej raka drobnokomórkowego z intencją wyleczenia ≥ 6 miesięcy przed włączeniem do badania) ECOG 0 lub 1 adekwatna funkcja układu krwiotwórczego oraz odpowiedni stan wątroby i nerek określony za pomocą parametrów laboratoryjnych stosowanie antykoncepcji lub abstynencja seksualna u kobiet w wieku rozrodczym/partnerów kobiet w wieku rozrodczym i kobiet w ciąży <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> aktywne lub nieleczone przerzuty w centralnym układzie nerwowym inne nowotwory złośliwe w okresie ≤ 5 lat przed randomizacją (poza tymi ze znikomym ryzykiem przerzutowania i śmierci i leczonych z intencją wyleczenia) znacząca choroba układu sercowo-naczyniowego kobiety ciężarne, kobiety karmiące piersią dodatni wywiad w kierunku, chorób autoimmunologicznych, idiopatycznego włóknienia płuc, zapalenia płuc organizującego się/polekowego/idiopatycznego aktywne zapalenie wątroby typu B lub C zakażenie wirusem HIV ciężka infekcja w okresie randomizacji 	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite (OS); Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Częstość uzyskiwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (OR); Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR); Odsetek chorych wolnych od progresji choroby lub zgonu po 6 miesiącach i po roku; Odsetek chorych z rocznym i dwuletnim przeżyciem; Czas do pogorszenia objawowego (TTD); Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane; Odsetek pacjentów, u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko atezolizumabowi, (ATAs, z ang. Anti-Therapeutic Antibodies); Maksymalne i minimalne stwierdzone stężenie atezolizumabu w surowicy pacjenta oraz stężenia etopozydu i karboplatyny w osoczu pacjenta.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze leczenie agonistami CD137, lekami blokującymi immunologiczne punkty kontrolne, przeciwciałami anty-PD-1 lub anty-PDL1 dodatni wywiad w kierunku nadwrażliwości na przeciwciała humanizowane lub chimeryczne oraz na białka fuzyjne lub jakiegokolwiek składniki preparatu atezolizumabu <p>Liczba pacjentów: Grupa A: 201 Grupa B: 202</p>	

Szczegółowe opisy wszystkich włączonych badań znajdują się w rozdziale 14.9 AK wnioskodawcy.

Charakterystyka badanych punktów końcowych w badaniu IMpower133

Przeżycie całkowite (OS – z ang. overall survival) – zdefiniowane jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS – z ang. progression-free survival) – zdefiniowane jako czas od randomizacji do progresji choroby według kryteriów RECIST v1.1 lub do zgonu, cokolwiek wystąpiło jako pierwsze.

Częstość uzyskiwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (OR, z ang. objective response) – zdefiniowane jako niepotwierdzona **odpowiedź całkowita (CR, z ang. complete response)** lub **odpowiedź częściowa (PR, z ang. partial response)**, ocenione przy użyciu kryteriów RECIST v1.1.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, z ang. duration of response) - zdefiniowane jako czas od pierwszej zarejestrowanej odpowiedzi częściowej lub całkowitej (którakolwiek wystąpiła jako pierwsza) do progresji choroby lub zgonu, cokolwiek wystąpiło pierwsze.

Czas do pogorszenia objawowego (TTD – z ang. time to deterioration) według kwestionariusza EORTC QLQ C30 i według kwestionariusza EORTC QLQ LC13 – zdefiniowane jako ≥ 10 -punktowy wzrost powyżej wartości wyjściowej w jednej spośród zmodyfikowanych podskal dla poszczególnych objawów: kaszlu, duszności (osobno i w podskali wieloczynnikowej), bólu w klatce piersiowej, bólu kończyny górnej – którykolwiek wystąpił jako pierwszy. Wzrost musiał być utrzymany podczas 2 kolejnych ocen lub musiał nastąpić zgon w ciągu 3 tygodni od ostatniej oceny.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę ryzyka błędu systematycznego badania IMpower133 wg zaleceń Cochrane, ocenę przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania IMpower133 wg. zaleceń Cochrane na podstawie AK wnioskodawcy (zwerifikowane przez AOTMiT)

	IMpower133
generowanie sekwencji losowej (błąd selekcji, ang. selection bias)	Niskie ryzyko
utajenie reguły alokacji (błąd selekcji, ang. selection bias)	Niskie ryzyko
zaślepienie pacjentów i personelu (błąd wykonania, ang. performance bias)	Niskie ryzyko
zaślepienie osoby oceniającej punkty końcowe (błąd detekcji, ang. detection bias)	Niskie ryzyko
niekompletne dane końcowe (błąd utraty, ang. attrition bias)	Niskie ryzyko

selektywna prezentacja wyników (błąd raportowania, ang. reporting bias)	Niejasne ryzyko
inne źródła błędów (ang. other sources of bias)	Niskie ryzyko

IMpower133 to wieloośrodkowe prospektywne badanie z randomizacją, dwuramienne, w układzie równoległym, I i III fazy. Badanie miało na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa atezolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią (karboplatyna+etopozyd) z chemioterapią standardową (karboplatyna+etopozyd). Interwencja polegała na podawaniu w pierwszym dniu każdego cyklu w postaci wlewu dożylnego kolejno: atezolizumabu w dawce 1200mg w ciągu 60 ± 15 minut (po pierwszym cyklu przy braku zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem leku czas wlewu skracano do 30 ± 10 minut); karboplatyny do osiągnięcia 5 mg/ml/min w polu pod krzywą stężenia od czasu (AUC) w ciągu 30-60 minut oraz etopozydu w dawce 100 mg/m² w ciągu 60 minut. W dniach 2. i 3. każdego cyklu podawany był etopozyd w dawce 100 mg/m² w ciągu 60 minut. Pacjenci otrzymywali do 4 cykli leczenia. Po 4 cyklach następowała faza podtrzymywania leczenia, w której pacjenci w 21-dniowych cyklach otrzymywali atezolizumab (nie zdefiniowano dawki i schematu leczenia). Grupa kontrolna w badaniu otrzymywała: placebo w formie i dawce tożsamej jak w interwencji atezolizumab oraz chemioterapię w sposób identyczny jak w grupie interwencji. Pacjenci w badaniu byli podwójnie zaślepieni, tzn. zaślepieni zostali pacjenci, personel medyczny włącznie z osobą oceniającą punkty końcowe i sponsor badania. W badaniu wskazano dwa pierwszorzędowe punkty końcowe: przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).

Ograniczenia jakości badania według wnioskodawcy:

- „Odnaleziono tylko jedno badanie z randomizacją (IMpower133) oceniające atezolizumab w połączeniu z chemioterapią w analizowanej populacji chorych w porównaniu do samej chemioterapii, badanie było jednak wiarygodne, stosunkowo duże i prowadzono je w wystarczającym okresie obserwacji, by móc wykazać różnice między badanymi interwencjami z odpowiednią mocą statystyczną, przede wszystkim w zakresie poprawy przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby, stanowiących pierwszorzędowe punkty końcowe, będące również podstawowym celem leczenia przeciwnowotworowego.

•

- W badaniu IMpower133 możliwa była kontynuacja leczenia pomimo progresji choroby, jeśli spełnione były określone kryteria dotyczące odnoszenia przez pacjenta korzyści klinicznej, a w proponowanym programie lekowym po progresji choroby nie przewidziano takiej możliwości. Nie podano informacji, jaki odsetek pacjentów kontynuował badaną terapię po progresji choroby. Należy zaznaczyć, że dopuszczenie możliwości kontynuacji leczenia po progresji stwierdzanej wg kryteriów RECIST stanowi standard w protokołach badań klinicznych oceniających innowacyjne immunoterapie. Między innymi taką możliwość mieli pacjenci zakwalifikowani do badań z randomizacją oceniających immunoterapie obecnie refundowane w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca: atezolizumab (badania OAK i POPLAR; Fehrenbacher 2016, Rittmayer 2017) i niwolumab (badania CheckMate 017 i CheckMate 057; Brahmer 2015, Borghaei 2015), a w badaniu oceniającym pembrolizumab decyzja o zakończeniu leczenia bazowała na kryteriach zmodyfikowanych (irRC) (Keynote-010; Herbst 2016). Mimo to, w przypadku każdego z wymienionych leków, terapia w ramach programu leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca jest prowadzona do wystąpienia progresji choroby wg RECIST 1.1 (Program NDRP 2019).
- Niektóre wyniki z badania IMpower133 założone w protokole nie zostały do tej pory opublikowane. Dotyczą one jednak punktów końcowych określanych przez autorów jako eksploracyjne oraz badań farmakokinetyki leków i obecności przeciwciał przeciwko atezolizumabowi, co ma niewielkie znaczenie dla przeprowadzanej analizy.”

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Wyniki włączonych do AK badań zostały przedstawione w formie tabelarycznej oraz opisowej. Do oceny danych dychotomicznych obliczano: parametry względne: ryzyko względne (ang. relative risk, RR) lub korzyść względną (ang. relative benefit, RB) i parametry bezwzględne: różnica ryzyka (ang. risk difference, RD), NNT (ang. number needed to treat) lub NNH (ang. number needed to harm). Parametry NNT lub NNH przedstawiano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie. Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych (MD). Dane typu czas do zdarzenia oceniano z kolei za pomocą hazardu względnego (HR). Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (intention-to-treat). Parametry względne oraz bezwzględne zostały przedstawione wraz z 95% przedziałem ufności (ang. confidence interval, CI). Wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, prezentowano także w postaci wartości p. Akceptowalna granica poziomu istotności statystycznej to wartość 0,05 ($p \leq 0,05$).

Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v.2.8.0 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności.

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „Odnaleziono badanie z randomizacją oceniało ATEZO dodany do chemioterapii karboplatiną i etopozydem versus karboplatyna z etopozydem. Nie odnaleziono badań umożliwiających bezpośrednie porównanie z cisplatyną i etopozydem. Dostępne badania pierwotne i wtórne porównujące cisplatynę/etopozyd z karboplatiną/etopozydem wskazują na brak różnic w skuteczności tych schematów (HECOG, JCOG 9702, Karam 2015, Rossi 2012). Dodatkowo wykonano jednak formalne porównanie pośrednie z atezolizumabem przez wspólny komparator.
- W badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim (HECOG, JCOG 9702) nie przedstawiano szczegółowych wyników (wartości hazardów względnych) oceny przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby, w związku z czym konieczne było użycie danych z trzeciego źródła – przeglądu systematycznego Rossi 2012; w badaniu tym autorzy wykonali obliczenia na podstawie danych dla pojedynczych pacjentów, dostarczone przez autorów ocenianych badań klinicznych; oparta na przeglądzie systematycznym metaanaliza indywidualnych danych pacjentów stanowi najbardziej wiarygodną postać metaanalizy wg Cochrane Collaboration (Higgins 2017), zatem pozyskanie dodatkowych wartości z tego źródła nie obniża wiarygodności obliczeń przeprowadzonych w ramach porównania pośredniego.
- W porównaniu pośrednim uwzględniono wyniki metaanalizy badań HECOG oraz JCOG 9702, przy czym dane wykorzystane do obliczeń dla badania HECOG dotyczyły całej ocenianej populacji tego badania, a więc również pacjentów z ograniczoną postacią choroby (stanowili oni 57,3% całkowitej populacji chorych); wpływ usunięcia tego badania z obliczeń na obserwowany wynik przetestowano w jednym z wariantów analizy wrażliwości – usunięcie badania HECOG nie wpłynęło na wnioski z porównania pośredniego, wartości HR były zbliżone do obliczonych w analizie głównej dla OS (0,66 vs 0,69 dla populacji bez przerzutów do OUN, odpowiednio w analizie głównej i analizie wrażliwości), jak i dla PFS (0,70 vs 0,67 dla populacji bez przerzutów do OUN, odpowiednio w analizie głównej i analizie wrażliwości) natomiast, w związku ze zmniejszeniem liczby pacjentów, obniżeniu uległa moc statystyczna, co wpłynęło na poszerzenie 95% CI (95% CI dla OS w omawianym wariancie analizy wrażliwości zawierał wartość 1).
- W badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim (HECOG, JCOG 9702) uwzględniano także pacjentów ze stanem sprawności ocenionym na >1, a do badania IMpower133 kwalifikowani byli tylko pacjenci ze stanem sprawności 0 lub 1 według ECOG. Pacjenci z oceną stanu sprawności >1 stanowili 26,4% populacji w badaniu JCOG 2702, a w badaniu HECOG 23,1% populacji według publikacji Skarlos 1994 lub 21,7% według publikacji Kosmidis 1994. Ponadto w porównaniu pośrednim wykorzystywano parametry względne z tych badań źródłowych, w których w obie oceniane grupy były równo obciążone tym ograniczeniem, a ocena względna je znosiła.
- W badaniu JCOG 9702 większość chorych była w wieku 70 lat lub więcej (91,8% całkowitej populacji, pozostali pacjenci mieli mniej niż 70 lat i stan sprawności 3 według ECOG), czyli była to populacja przeciętnie starsza w porównaniu do pozostałych prób włączonych do porównania pośredniego (badanie HECOG – pacjenci musieli mieć mniej niż 75 lat, badanie IMpower133 - pacjenci od 18 roku życia, bez górnej granicy wieku). Mediana wieku w grupach w tym badaniu była liczbowo wyższa (74 [zakres: 56-86] vs 73,5 [zakres: 55-85] lata), niż w pozostałych badaniach (IMpower133: 64 [zakres: 28-90] vs 64 [zakres:

26-97] lata, HECOG: 60 [zakres: 34-78] vs 60 [zakres: 36-76] lat). Natomiast w porównaniu pośrednim wykorzystywano parametry względne z tych badań źródłowych, w których w obie oceniane grupy były równo obciążone tym ograniczeniem, a ocena względna je znosiła.

- Ogółem ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków w analizie klinicznej oceniono jako niskie.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Odnaleziono tylko jedno badanie z randomizacją (IMpower133) oceniające atezolizumab w połączeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii. Nie odnaleziono badań umożliwiających bezpośrednie porównanie z cisplatyną i etopozydem.
- Uwzględnione badanie dotyczy populacji szerszej niż wnioskowana - do badania włączani byli pacjenci z zaawansowanym drobnokomórkowym rakiem płuca, w tym także [redacted]
- Niektóre wyniki z badania IMpower133 założone w protokole nie zostały do tej pory opublikowane, m. in. dane dotyczące jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D.
- Brak analiz poszczególnych podgrup w analizie bezpieczeństwa.

4.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.3.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Populacja wnioskowana to dorośli pacjenci z rozpoznaniem histologicznym lub cytologicznym drobnokomórkowego raka płuca:

Wyniki analizy klinicznej pochodzą z 1 badania RCT – IMpower133 (Horn 2018, Califano 2018, Mansfield 2020). IMpower133 to wieloośrodkowe prospektywne badanie z randomizacją, dwuramienne, w układzie równoległym, I i III fazy. Badanie miało na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa atezolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią (karboplatyna+etopozyd) z chemioterapią standardową (karboplatyna+etopozyd). W badaniu IMpower133 w ramach analizy skuteczności uwzględniono wszystkich zrandomizowanych pacjentów (zgodnie z zaplanowanym leczeniem) – populacja ITT. Natomiast w analizie bezpieczeństwa oceniano wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku.

W ramach porównania pośredniego do analizy włączono także 2 badania RCT – HECOG (Skarlos 1994, Kosmidis 1994) i JCOG 9702 (Okamoto 2007), które bezpośrednio porównują efektywność kliniczną chemioterapii karboplatyna+etopozyd z cisplatyna+etopozyd w drobnokomórkowym raku płuca w stadium rozległym.

4.3.1.1. Wyniki analizy skuteczności

ATEZOLIZUMAB + chemioterapia (karboplatyna+etopozyd) VS PLACEBO + chemioterapia (karboplatyna+etopozyd) – badanie **IMpower133** (badanie randomizowane)

W analizie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);
- Przeżycie całkowite (OS);
- Częstość uzyskiwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR);
- Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR);
- Półroczne oraz roczne przeżycie wolne od progresji choroby;
- Roczne oraz dwuletnie przeżycie całkowite;
- Czas do pogorszenia objawowego (TTD).

Populacja ITT - wszyscy zrandomizowani pacjenci (zgodnie z zaplanowanym leczeniem)

Poniżej przedstawiono wyniki wybranych punktów wyników. Szczegółowe wyniki badań znajdują się w rozdziale 5.4 AK wnioskodawcy.

ATEZO + CTH vs PLC + CTH (karboplatyna+etopozyd) – porównanie bezpośrednie

Poniżej przedstawiono wyniki porównania ATEZO vs PLC. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Przeżycie całkowite (OS)

Tabela 12. Przeżycie całkowite na podstawie badania IMpower133 (Horn 2018).

Porównanie	ATEZO+CTH		PLC+CTH		HR (95% CI)
	N	mediana (95% CI) [msc.]	N	mediana (95% CI) [msc.]	
Chorzy bez przerzutów do mózgu	184	12,6 (bd.)	184	10,4 (bd.)	0,68 (0,52; 0,89)
Populacja ITT	201	12,3 (10,8; 15,9)	202	10,3 (9,3; 11,3)	0,70 (0,54; 0,91); p=0,007*

* - w abstrakcie konferencyjnym *Mansfield 2019* podano wartość $p = 0,0069$.

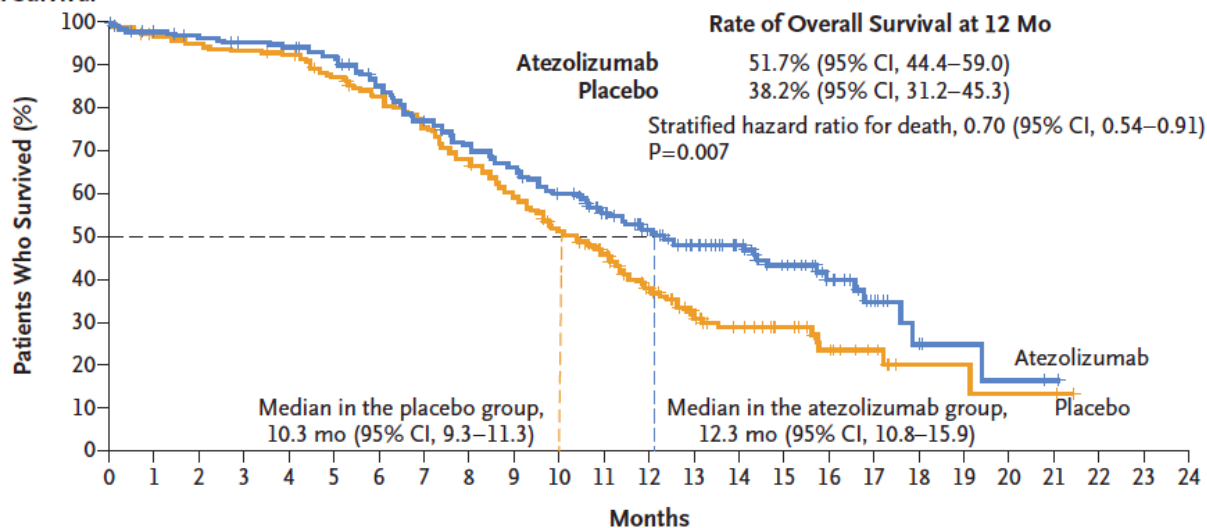
Mediana czasu przeżycia w grupie pacjentów stosujących atezolizumab była wyższa niż w grupie placebo, zarówno w grupie chorych bez przerzutów do mózgu 12,6 vs 10,4 msc., jak i w populacji ITT 12,3 (95% CI: 10,8; 15,9) vs 10,3 (95% CI: 9,3; 11,3) msc. W grupie pacjentów bez przerzutów mózgu HR wyniósł 0,68 (95% CI: 0,52; 0,89), a w ITT 0,70 (95% CI: 0,54; 0,91); $p=0,007$. Wyniki były istotne statystycznie.

Tabela 13. Roczne przeżycie całkowite na podstawie badania IMpower133 (Horn 2018).

ATEZO+CTH		PLC+CTH	
N	% (95% CI)	N	% (95% CI)
201	51,7% (44,4%; 59,0%)	202	38,2% (31,2%; 45,3%)

W badaniu oszacowano także odsetki chorych z 12-miesięcznym OS, w grupie interwencji odsetek wyniósł 51,7% (95% CI: 44,4%; 59,0%), a w grupie placebo 38,2% (95% CI: 31,2%; 45,3%).

A Overall Survival



No. at Risk

Atezolizumab	201	191	187	182	180	174	159	142	130	121	108	92	74	58	46	33	21	11	5	3	2	1
Placebo	202	194	189	186	183	171	160	146	131	114	96	81	59	36	27	21	13	8	3	3	2	2

Rysunek 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS (Horn 2018)

Przeżycie wolne od progresji (PFS)**Tabela 14. Przeżycie wolne od progresji choroby na podstawie badania IMpower133 (Horn 2018).**

Porównanie	ATEZO+CTH		PLC+CTH		HR (95% CI)
	N	mediana (95% CI) [msc.]	N	mediana (95% CI) [msc.]	
Chorzy bez przerzutów do mózgu	184	5,3	184	4,3	0,75 (0,60; 0,93)
Populacja ITT	201	5,2 (4,4; 5,6)	202	4,3 (4,2; 4,5)	0,77 (0,62; 0,96); p=0,02*

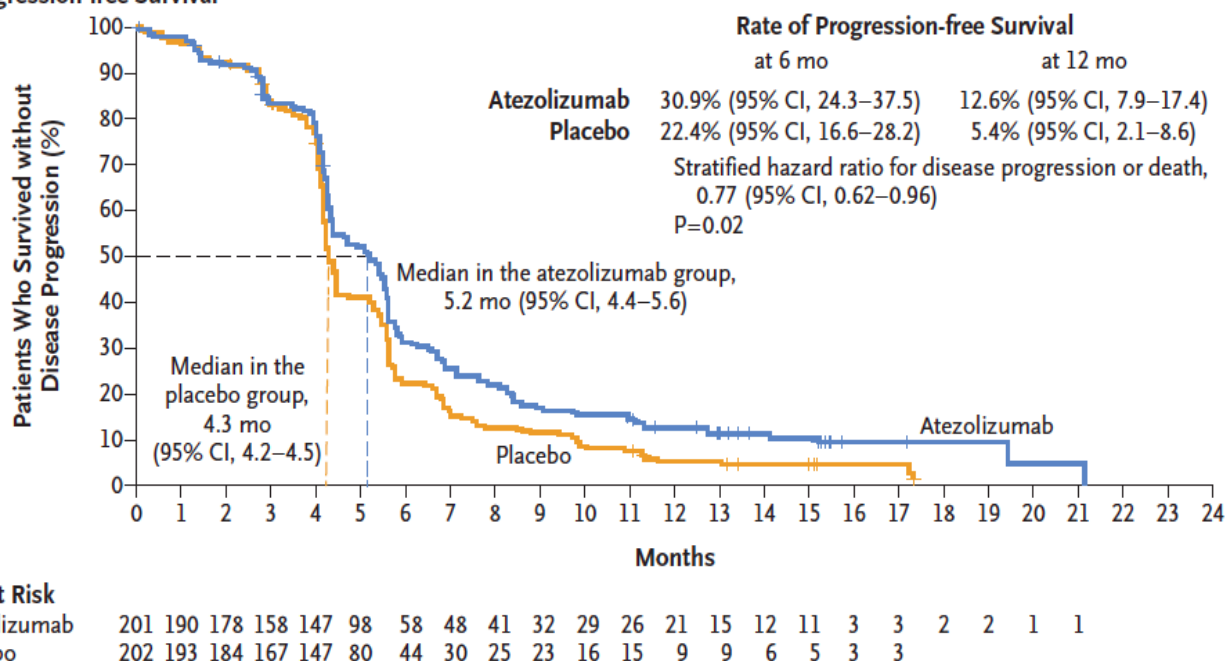
* - w abstrakcie konferencyjnym *Mansfield 2019* podano wartość $p = 0,017$.

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie pacjentów stosujących atezolizumab była dłuższa niż w grupie placebo, zarówno w grupie chorych bez przerzutów do mózgu 5,3 vs 4,3 msc., jak i w populacji ITT i 5,2 (95% CI: 4,4; 5,6) vs 4,3 (95% CI: 4,2; 4,5) msc. W grupie pacjentów bez przerzutów mózgu HR wyniósł 0,75 (95% CI: 0,60; 0,93), a w ITT 0,77 (95% CI: 0,62; 0,96); $p=0,02$. Wyniki były istotne statystycznie.

Tabela 15. Półroczne i roczne przeżycie wolne od progresji choroby.

Porównanie	ATEZO+CTH		PLC+CTH	
	N	% (95% CI)	N	% (95% CI)
Odsetek chorych z 6-miesięcznym PFS	201	30,9% (24,3%; 37,5%)	202	22,4% (16,6%; 28,2%)
Odsetek chorych z 12 miesięcznym PFS	201	12,6% (7,9%; 17,4%)	202	5,4% (2,1%; 8,6%)

W badaniu oszacowano także odsetki chorych z 6-miesięcznym PFS, w grupie interwencji odsetek wyniósł 30,9% (95% CI: 24,3%; 37,5%), a w grupie placebo 22,4% (95% CI: 16,6%; 28,2%). Natomiast odsetek chorych z 12-miesięcznym PFS wyniósł w ATEZO 12,6% (95% CI: 7,9%; 17,4%), a w grupie PLC 5,4% (95% CI: 2,1%; 8,6%).

B Progression-free Survival**Rysunek 2. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS (Horn 2018)**

Odpowiedź na leczenie

Tabela 16. Odpowiedź na leczenie na podstawie badania IMpower133

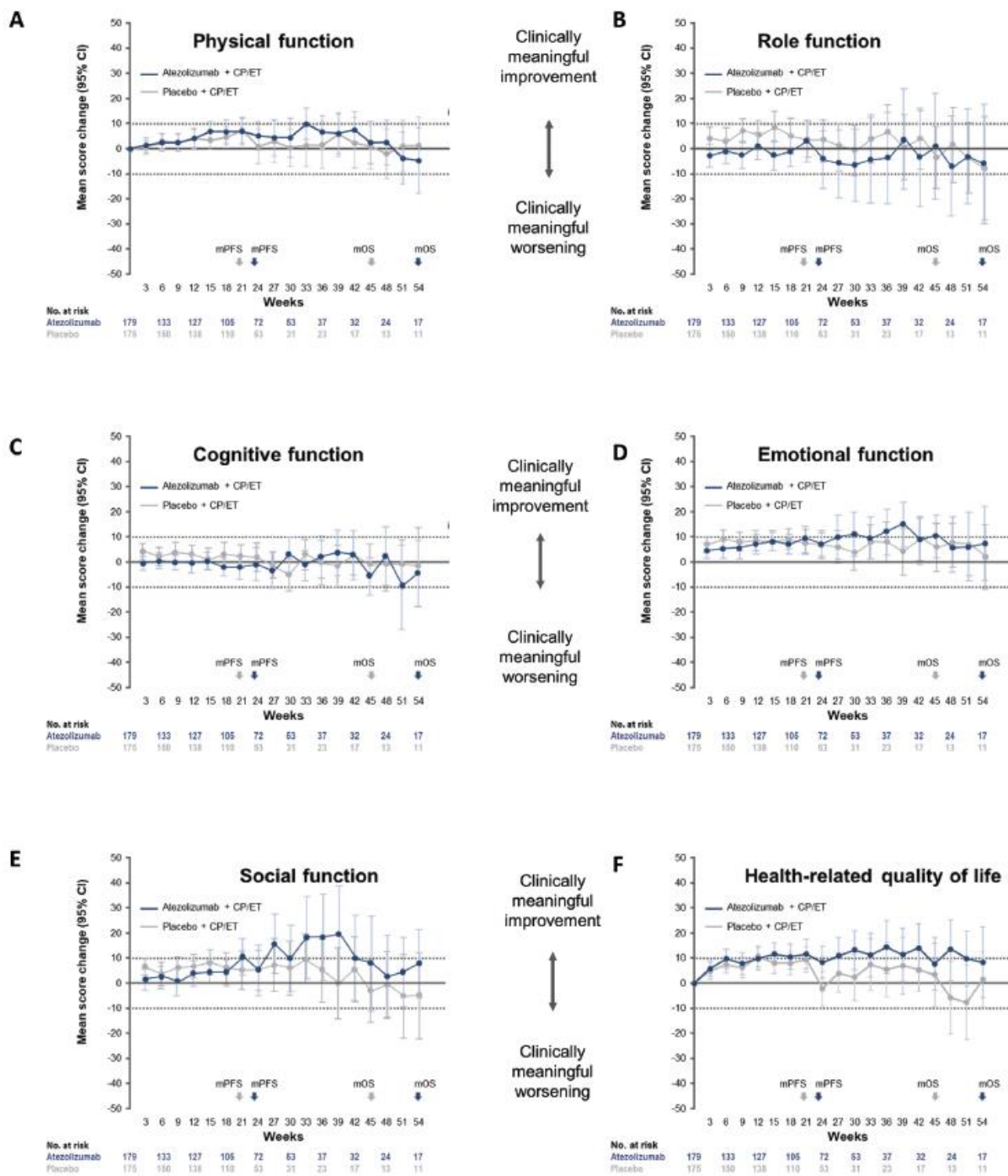
Kategoria	ATEZO+CTH		PLC+CTH		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n, % (95% CI)	N	n, % (95% CI)		
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	201	121, 60,2% (53,1%; 67,0%)	202	130, 64,4% (57,3%; 71,0%)	0,94 (0,80; 1,09) p = 0,3898	-0,04 (-0,14; 0,05) p = 0,3888
Odpowiedź całkowita	201	5, 2,5% (0,8%; 5,7%)	202	2, 1,0% (0,1%; 3,5%)	2,51 (0,49; 12,80) p = 0,2674	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2497
Odpowiedź częściowa	201	116, 57,7% (50,6%; 64,6%)	202	128, 63,4% (56,3%; 70,0%)	0,91 (0,78; 1,07) p = 0,2466	-0,06 (-0,15; 0,04) p = 0,2447
Odpowiedź trwająca w momencie odcięcia danych ^{^#}	121	18, 14,9% (nd.)	130	7, 5,4% (nd.)	2,76 (1,20; 6,38) p = 0,0174	0,09 (0,02; 0,17) NNT = 11 (6; 49) p = 0,0123
Choroba stabilna	201	42, 20,9% (15,5%; 27,2%)	202	43, 21,3% (15,9%; 27,6%)	0,98 (0,67; 1,43) p = 0,9232	0,00 (-0,08; 0,08) p = 0,9232
Progresja choroby	201	22, 10,9% (7,0%; 16,1%)	202	14, 6,9% (3,8%; 11,4%)	1,58 (0,83; 3,00) p = 0,1624	0,04 (-0,02; 0,10) p = 0,1569
Czas trwania odpowiedzi na leczenie, mediana (zakres) [msc.]	4,2 (1,4 [#] – 19,5)		3,9 (2,0 – 16,1 [#])		-	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych; [^]24 kwietnia 2018 roku; [#] liczone w odniesieniu do liczb pacjentów ze stwierdzoną obiektywną odpowiedzią na leczenie; [#] dane dla dolnego zakresu w grupie ATEZO+CTH i dla górnego zakresu w grupie PLC+CTH były cenzorowane.

Ponad połowa pacjentów, którzy brali udział w badaniu (60,2% vs 64,4%) osiągnęła obiektywną odpowiedź na leczenie. U 57,7% w grupie interwencji i 63,4% w grupie placebo odnotowano odpowiedź częściową, a odpowiednio u 2,5% i 1% odpowiedź całkowitą. Wyniki te nie były istotne statystycznie. Jedynie w przypadku pacjentów, u których utrzymywała się odpowiedź w momencie odcięcia danych odnotowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami (RR = 2,76 [1,20; 6,38], p = 0,0174; NNT = 11 (95% CI: 6; 49)).

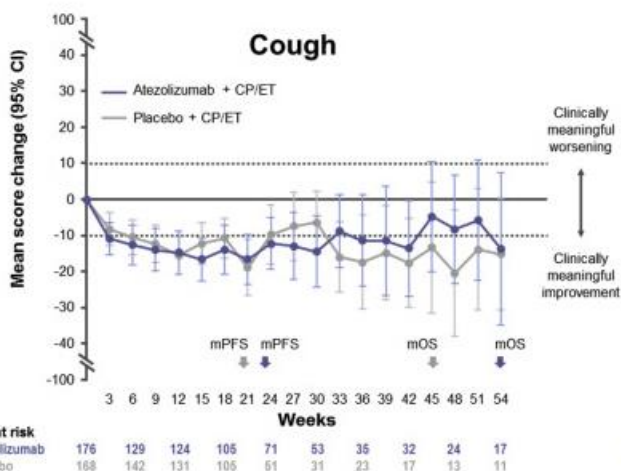
Jakość życia – ocena wyników leczenia z perspektywy pacjenta (PROs)

Poniżej przedstawiono zmiany od wartości początkowych do 54 tygodnia w funkcji i jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL) w odniesieniu do funkcji fizycznych (A), roli (B), poznawczej (C), emocjonalnej (D), socjalnej (E) i HRQoL (F). Możliwe wyniki to od 0 do 100 (maksymalna możliwa zmiana to +100 do -100).

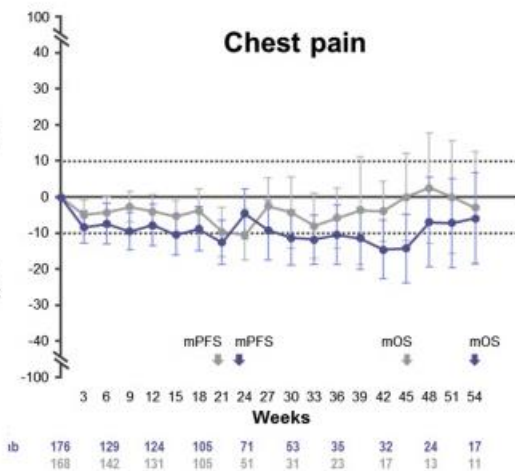


Poniżej przedstawiono zmiany od wartości początkowych w objawach raka płuc (kaszel (A), ból w klatce piersiowej (B), duszność (C), ból ręki/ramiona (D)).

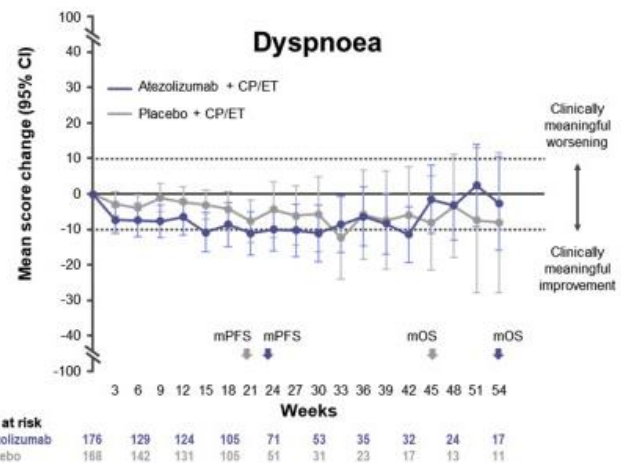
A



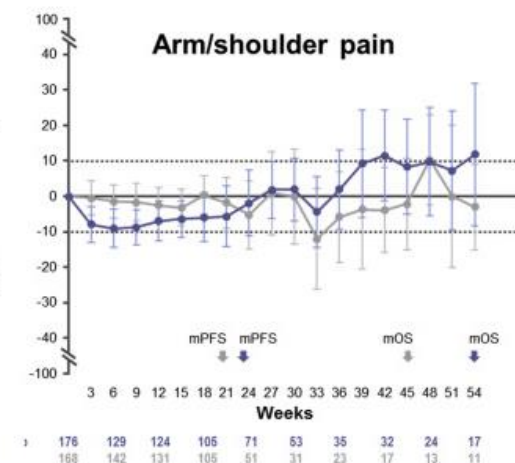
B



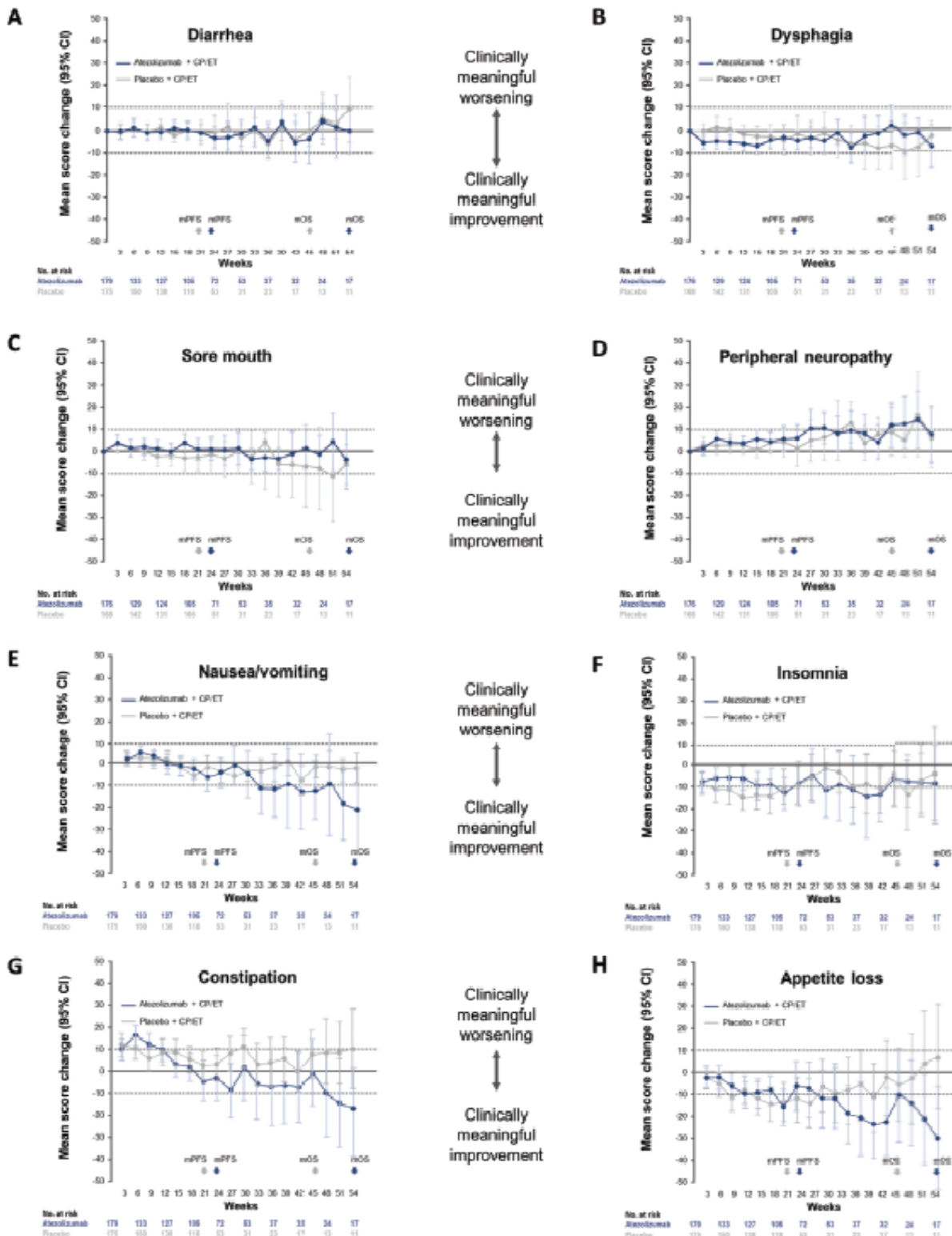
C



D

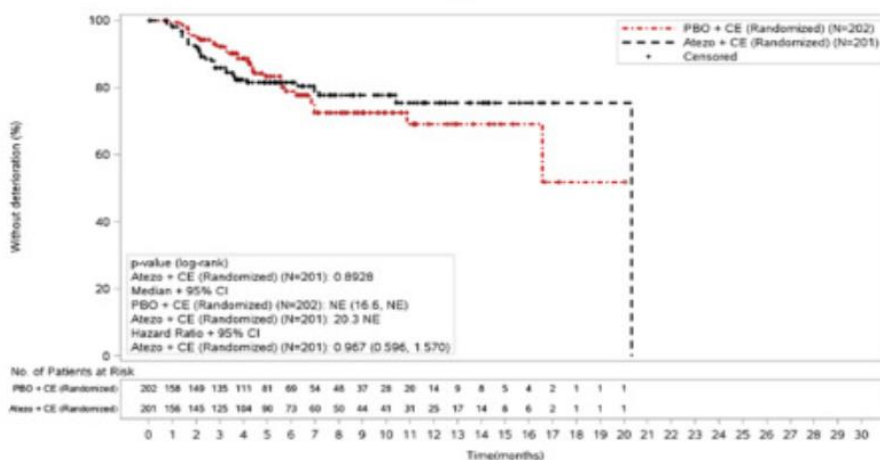


Poniżej przedstawiono zmiany od wartości początkowych do 54 tygodnia w objawach związanych z leczeniem: biegunka (A), dysfagia (B), ból w jamie ustnej (C), neuropatia obwodowa (D), nudności/wymioty (E), bezsenność (F), zaparcia (G), brak apetytu (H), zmęczenie (I), łysienie (J). Możliwe wyniki to od 0 do 100 (maksymalna możliwa zmiana to +100 do -100).

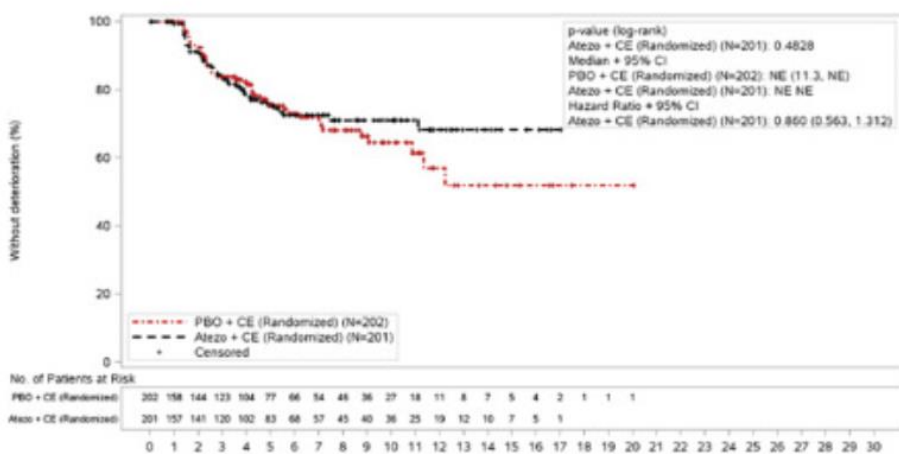


Poniżej przedstawiono czas do pogorszenia objawów raka płuc (kaszel, ból w klatce piersiowej, duszność oraz ból ręki/ramiona).

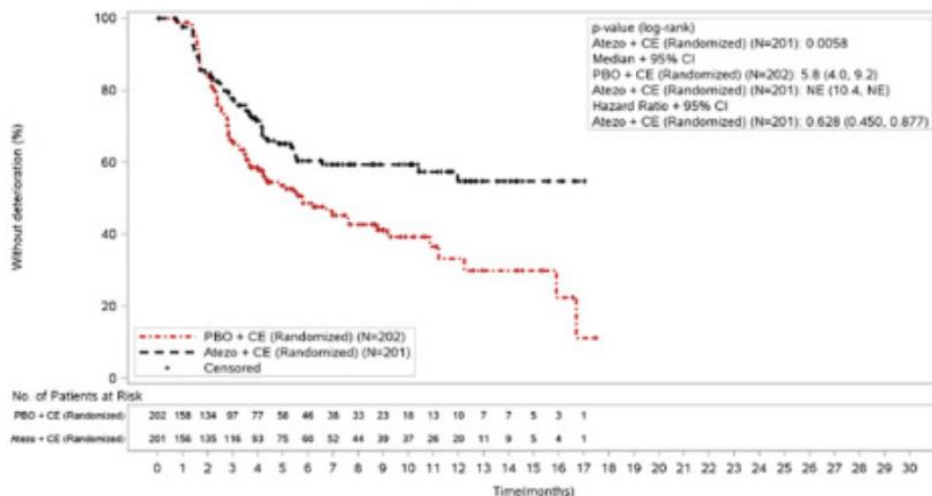
Cough



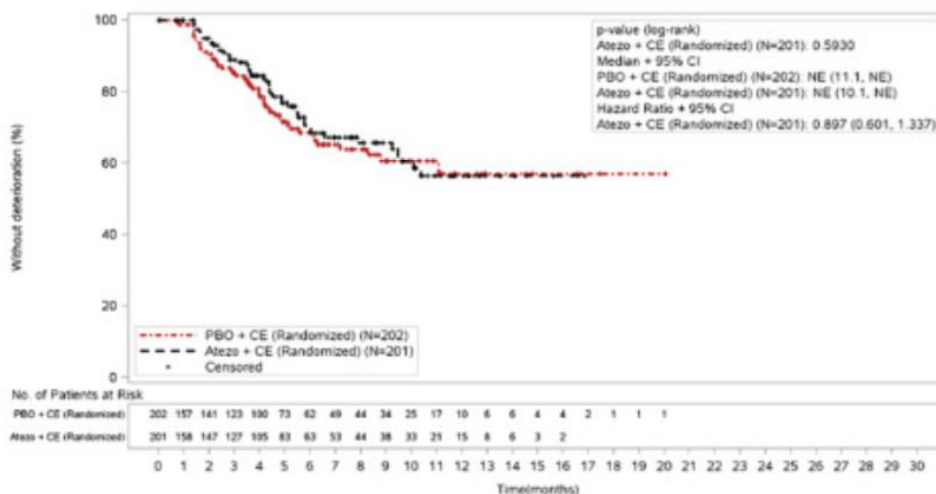
Chest pain



Dyspnea

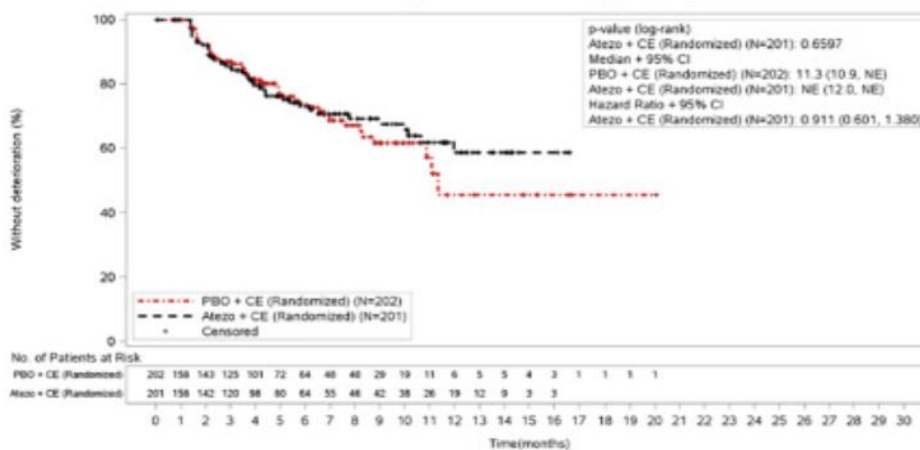


Arm/shoulder pain

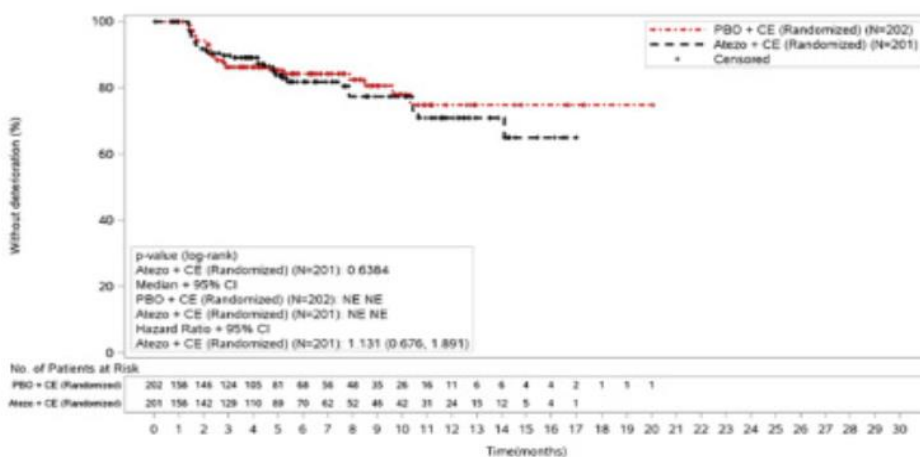


Poniżej przedstawiono czas do pogorszenia objawów związanych z leczeniem (neuropatia obwodowa, ból w jamie ustnej, łysienie, dysfagia).

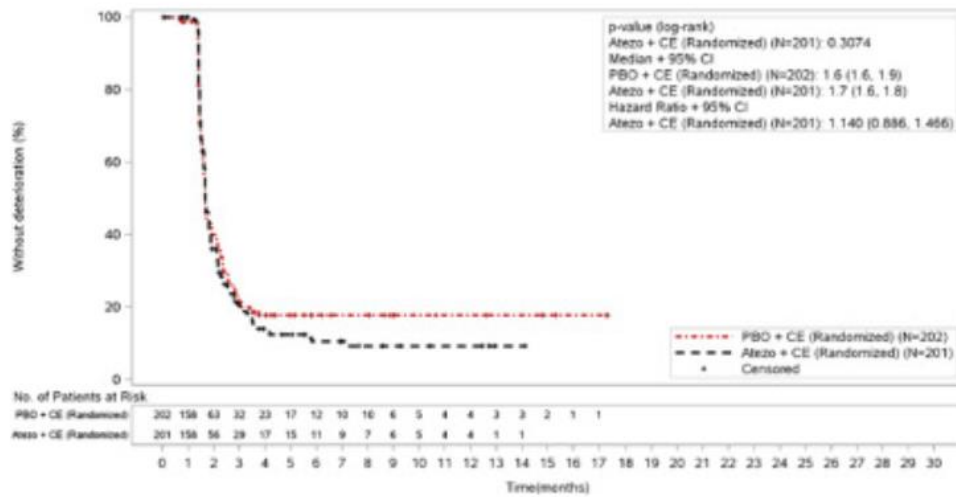
Peripheral neuropathy



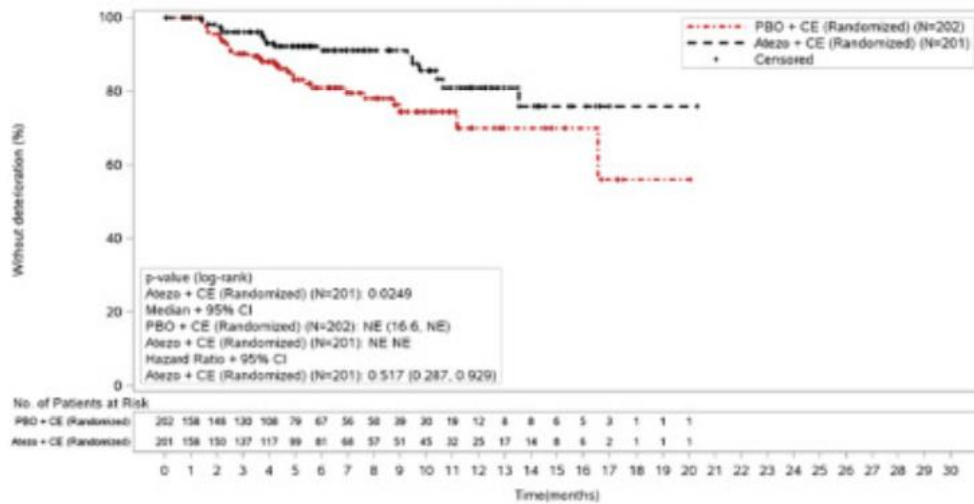
Sore mouth



Alopecia



Dysphagia



4.3.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W analizie bezpieczeństwa wyniki przedstawiono w podziale na zdarzenia ogólnie, zdarzenia w stopniu 1-2, 3-4 i 5 oraz zdarzenia niepożądane ciężkie (serious) dla AEs wszystkich i dla tych związanych z leczeniem. Stopień nasilenia AE został oceniony według NCI CTCAE v4.0 (z ang. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events).

Zdarzenie niepożądane ciężkie (serious) zdefiniowane było jako zdarzenie niepożądane spełniające którekolwiek z kryteriów:

- było zdarzeniem śmiertelnym;
- stanowiło zagrożenie życia pacjenta w ocenie badacza (nie uwzględniało to zdarzeń niepożądanych, które mogłyby prowadzić do zgonu, gdyby wystąpiły w wyższym stopniu nasilenia lub gdyby nie były leczone);
- przedłużyło hospitalizację pacjenta lub spowodowało potrzebę hospitalizacji;
- spowodowało trwałą lub znaczny uszczerbek na zdrowiu chorego;
- było wrodzoną anomalią lub wadą płodu u dziecka matki ekspozowanej na badaną terapię;
- było poważnym zdarzeniem medycznym w ocenie badacza (np. było zagrożeniem dla pacjenta lub mogło wymagać interwencji medycznej lub chirurgicznej, by zapobiec stanom wymienionym powyżej).

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla porównania ATEZO vs PLC na podstawie badania IMpower133 (publikacje Horn 2018 i Mansfield 2020).

Tabela 17. Zgony na podstawie badania IMpower133

Zdarzenie niepożądane	ATEZO+CTH, n/N (%)	PLC+CTH, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zgony związane z leczeniem	3/198 (1,5%)	3/196 (1,5%)	0,99 (0,20; 4,84) p = 0,9900	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9900

* - obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu IMpower133 odnotowano 3 zgony w grupie interwencji z powodu neutropenii, zapalenia płuc i z przyczyny nieokreślonej oraz 3 zgony w grupie kontrolnej z powodu zapalenia płuc, wstrząsu septycznego, niewydolności krążeniowo-oddechowej.

Tabela 18. Zdarzenia niepożądane ogółem na podstawie badania IMpower133

Porównanie	ATEZO+CTH, n/N (%)	PLC+CTH, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Całkowita liczba pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi				
Ogółem	198/198 (100,0%)	189/196 (96,4%)	1,04 (1,01; 1,07) p = 0,0130	0,04 (0,01; 0,06) NNH = 28 (16; 124) p = 0,0112
Stopień ≥3*	137/198 (69,2%)	136/196 (69,4%)	1,00 (0,87; 1,14) p = 0,9664	0,00 (-0,09; 0,09) p = 0,9664
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem[^]				
Ogółem	188/198 (94,9%)	181/196 (92,3%)	1,03 (0,98; 1,08) p = 0,2905	0,03 (-0,02; 0,07) p = 0,2891
Stopień ≥3*	115/198 (58,1%)	113/196 (57,7%)	1,01 (0,85; 1,19) p = 0,9315	0,00 (-0,09; 0,10) p = 0,9315
Ciężkie (serious) zdarzenia niepożądane				
Ogółem	74/198 (37,4%)	68/196 (34,7%)	1,08 (0,83; 1,40) p = 0,5799	0,03 (-0,07; 0,12) p = 0,5794
Związane z leczeniem [^]	45/198 (22,7%)	37/196 (18,9%)	1,20 (0,82; 1,77) p = 0,3479	0,04 (-0,04; 0,12) p = 0,3459

Porównanie	ATEZO+CTH, n/N (%)	PLC+CTH, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia danym lekiem				
Ogółem [^]	22/198 (11,1%)	6/196 (3,1%)	3,63 (1,50; 8,76) p = 0,0041	0,08 (0,03; 0,13) NNH = 13 (8; 33) p = 0,0016
Karboplatyna	5/198 (2,5%)	1/196 (0,5%)	4,95 (0,58; 41,98) p = 0,1426	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,1002
Etopozyd	8/198 (4,0%)	2/196 (1,0%)	3,96 (0,85; 18,41) p = 0,0793	0,03 (0,00; 0,06) p = 0,0548

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^]w odniesieniu do dowolnego składnika terapii.

W grupie interwencji u wszystkich pacjentów odnotowano działania niepożądane ogółem, natomiast w grupie kontrolnej 96,4% pacjentów, odsetki te były istotne statystycznie. RR wyniósł 1,04 (95% CI: 1,01; 1,07), p = 0,0130, a NNH = 28 (16; 124), p = 0,0112. W przypadku zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (przez dowolny składnik terapii) w grupie interwencji częstość była istotnie statystycznie wyższa niż w grupie placebo 11,1% vs 3,1%, RR = 3,63 (95% CI: 1,50; 8,76), p = 0,0041.

Tabela 19. Zdarzenia niepożądane ogółem w zależności od fazy leczenia (Mansfield 2020).

Zdarzenia niepożądane	ATEZO+CTH, n/N (%*)	PBO+CTH, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Faza indukcyjna				
Ogółem	195/198 (98,5%)	185/196 (94,4%)	1,04 (1,00; 1,08) p = 0,0295	0,04 (0,00; 0,08) NNH = 25 (13; 221) p = 0,0275
Stopień ≥3*	128/198 (64,6%)	122/196 (62,2%)	1,04 (0,89; 1,21) p = 0,6208	0,02 (-0,07; 0,12) p = 0,6206
Ciężkie (<i>serious</i>) AEs	57/198 (28,8%)	53/196 (27,0%)	1,06 (0,77; 1,46) p = 0,6992	0,02 (-0,07; 0,11) p = 0,6990
Prowadzące do przerwania leczenia [^]	-	-	-	-
Ogółem	13/198 (6,6%)	3/196 (1,5%)	4,29 (1,24; 14,82) p = 0,0213	0,05 (0,01; 0,09) NNH = 20 (12; 85) p = 0,0105
Atezolizumabu lub placebo	10/198 (5,1%)	2/196 (1,0%)	4,95 (1,10; 22,30) p = 0,0373	0,04 (0,01; 0,07) NNH = 25 (14; 150) p = 0,0187
Karboplatyny lub etopozydu	1/198 (0,5%)	1/196 (0,5%)	0,99 (0,06; 15,71) p = 0,9943	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9943
Faza podtrzymująca				
Ogółem	127/155 (81,9%)	118/163 (72,4%)	1,13 (1,00; 1,28) p = 0,0435	0,10 (0,00; 0,19) NNH = 11 (6; 257) p = 0,0410
Stopień ≥3*	43/155 (27,7%)	37/163 (22,7%)	1,22 (0,84; 1,79) p = 0,3015	0,05 (-0,04; 0,15) p = 0,3003
Ciężkie (<i>serious</i>) AEs	24/155 (15,5%)	19/163 (11,7%)	1,33 (0,76; 2,33) p = 0,3206	0,04 (-0,04; 0,11) p = 0,3191
Prowadzące do przerwania leczenia [^]	-	-	-	-
Ogółem	8/155 (5,2%)	2/163 (1,2%)	4,21 (0,91; 19,50) p = 0,0664	0,04 (0,00; 0,08) p = 0,0464
Atezolizumabu lub placebo	8/155 (5,2%)	2/163 (1,2%)	4,21 (0,91; 19,50) p = 0,0664	0,04 (0,00; 0,08) p = 0,0464

* obliczono na podstawie dostępnych danych; [^] z analizy wykluczono 3 pacjentów z grupy interwencji i 1 z grupy kontrolnej, którzy zostali wycofani z badania z powodu zdarzenia niepożądanego, które wystąpiło po więcej niż 21 dniach od zakończenia fazy indukcyjnej, a którzy nie otrzymali leczenia w fazie podtrzymującej.

Zdarzenia niepożądane ogółem występowały częściej w obu grupach w fazie indukcji niż w fazie podtrzymującej. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych było większe w grupie interwencji niż w grupie placebo - w fazie indukcji o 4% (98,5% vs 94,4%, RR = 1,04 [95% CI: 1,00; 1,08], p = 0,0295, NNH = 25 [95% CI: 13; 221]), a w fazie podtrzymującej o 13% (81,9% vs 72,4%, RR = 1,13 [95% CI: 1,00; 1,28], p = 0,0435, NNH = 11 [95% CI: 6; 257]).

Tabela 20. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Zdarzenie niepożądane	ATEZO+CTH, n*/N (%*)	PLC+CTH, n*/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ogółem	188/198 (94,9%)	181/196 (92,3%)	1,03 (0,98; 1,08) p = 0,2905	0,03 (-0,02; 0,07) p = 0,2891
Neutropenia	72/198 (36,4%)	68/196 (34,7%)	1,05 (0,80; 1,37) p = 0,7292	0,02 (-0,08; 0,11) p = 0,7291
Niedokrwistość	77/198 (38,9%)	65/196 (33,2%)	1,17 (0,90; 1,53) p = 0,2380	0,06 (-0,04; 0,15) p = 0,2357
Łysienie	69/198 (34,8%)	66/196 (33,7%)	1,03 (0,79; 1,36) p = 0,8059	0,01 (-0,08; 0,11) p = 0,8059
Nudności	63/198 (31,8%)	59/196 (30,1%)	1,06 (0,79; 1,42) p = 0,7127	0,02 (-0,07; 0,11) p = 0,7125
Zmęczenie	42/198 (21,2%)	38/196 (19,4%)	1,09 (0,74; 1,62) p = 0,6528	0,02 (-0,06; 0,10) p = 0,6525
Spadek liczby neutrofilów	35/198 (17,7%)	45/196 (23,0%)	0,77 (0,52; 1,14) p = 0,1946	-0,05 (-0,13; 0,03) p = 0,1917
Zmniejszenie apetytu	41/198 (20,7%)	26/196 (13,3%)	1,56 (1,00; 2,45) p = 0,0524	0,07 (0,00; 0,15) p = 0,0480
Małopłytkowość	32/198 (16,2%)	29/196 (14,8%)	1,09 (0,69; 1,73) p = 0,7080	0,01 (-0,06; 0,09) p = 0,7078
Spadek liczby płytek krwi	24/198 (12,1%)	28/196 (14,3%)	0,85 (0,51; 1,41) p = 0,5263	-0,02 (-0,09; 0,05) p = 0,5256
Wymioty	27/198 (13,6%)	22/196 (11,2%)	1,21 (0,72; 2,06) p = 0,4693	0,02 (-0,04; 0,09) p = 0,4677
Zaparcia	20/198 (10,1%)	25/196 (12,8%)	0,79 (0,46; 1,38) p = 0,4090	-0,03 (-0,09; 0,04) p = 0,4074
Leukopenia	25/198 (12,6%)	18/196 (9,2%)	1,37 (0,78; 2,44) p = 0,2760	0,03 (-0,03; 0,10) p = 0,2721
Spadek liczby krwinek białych	16/198 (8,1%)	25/196 (12,8%)	0,63 (0,35; 1,15) p = 0,1331	-0,05 (-0,11; 0,01) p = 0,1280
Biegunka	19/198 (9,6%)	19/196 (9,7%)	0,99 (0,54; 1,81) p = 0,9737	0,00 (-0,06; 0,06) p = 0,9737
Astenia	17/198 (8,6%)	14/196 (7,1%)	1,20 (0,61; 2,37) p = 0,5955	0,01 (-0,04; 0,07) p = 0,5945
Gorączka neutropeniczna	6/198 (3,0%)	12/196 (6,1%)	0,49 (0,19; 1,29) p = 0,1510	-0,03 (-0,07; 0,01) p = 0,1412
Reakcja poinfuzyjna	10/198 (5,1%)	10/196 (5,1%)	0,99 (0,42; 2,33) p = 0,9814	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9814
Hipomagnezemia	7/198 (3,5%)	7/196 (3,6%)	0,99 (0,35; 2,77) p = 0,9846	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9846
Neuropatia obwodowa	6/198 (3,0%)	4/196 (2,0%)	1,48 (0,43; 5,18) p = 0,5352	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,5318

Zdarzenie niepożądane	ATEZO+CTH, n*/N (%*)	PLC+CTH, n*/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Hipokaliemia	2/198 (1,0%)	6/196 (3,1%)	0,33 (0,07; 1,61) p = 0,1712	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,1489
Zapalenie płuc (z ang. pneumonia)	5/198 (2,5%)	3/196 (1,5%)	1,65 (0,40; 6,81) p = 0,4888	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,4832
Zapalenie płuc (z ang. pneumonitis)	3/198 (1,5%)	4/196 (2,0%)	0,74 (0,17; 3,27) p = 0,6940	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,6931
Pancytopenia	2/198 (1,0%)	4/196 (2,0%)	0,49 (0,09; 2,67) p = 0,4136	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4039
Ostre uszkodzenie nerek	4/198 (2,0%)	1/196 (0,5%)	3,96 (0,45; 35,11) p = 0,2165	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,1783
Zakażenie płuc	1/198 (0,5%)	2/196 (1,0%)	0,49 (0,05; 5,41) p = 0,5645	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,5568
Niewydolność krążeniowo-oddechowa	0/198 (0,0%)	1/196 (0,5%)	0,33 (0,01; 8,05) p = 0,4964	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4747
Zgon	1/198 (0,5%)	0/196 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,46) p = 0,5042	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4770
Wstrząs septyczny	0/198 (0,0%)	1/196 (0,5%)	0,33 (0,01; 8,05) p = 0,4964	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4747

* - obliczono na podstawie dostępnych danych.

W większości zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami. Ogółem zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem odnotowano ogółem u 94,9% pacjentów w grupie ATEZO i 92,3% w grupie PLC. Najczęściej występujące zdarzenia to neutropenia (36,4% vs 34,7% RR=1,05 (95% CI 0,80; 1,37), p = 0,7292; RD=0,02 (95% CI -0,08; 0,11), p = 0,7291); niedokrwistość (38,9% vs 33,2% RR=1,17 (95% CI 0,90; 1,53), p = 0,2380, RD=0,06 (-0,04; 0,15), p = 0,2357) i łysienie (34,8% vs 33,7% RR=1,03 (95% CI 0,79; 1,36), p = 0,8059, RD=0,01 (-0,08; 0,11), p = 0,8059). W badaniu odnotowano 1 zgon związany z leczeniem w grupie interwencji, natomiast w grupie kontrolnej takie zdarzenie nie wystąpiło. W żadnym z wymienionych wyżej zdarzeń nie stwierdzono istotności statystycznej pomiędzy grupami.

4.3.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.3.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Wnioskodawca przeprowadził porównanie schematu leczenia zawierającego atezolizumab + chemioterapia oparta na karboplatynie) z chemioterapią opartą na skojarzeniu cisplatyny z etopozydem. Porównanie pośrednie zostało przeprowadzone metodą Buchera na podstawie badań IMpower133 (ATEZO+CTH vs PLC+CTH) oraz HECOG i JCOG 9702 (CPE vs CTH).

Atezolizumab z karboplatyną i etopozydem vs cisplatyna i etopozyd – porównanie pośrednie

CTH = Karboplatyna + Etopozyd

CPE = Cisplatyna + Etopozyd

Tabela 21. Najważniejsze wyniki w badaniach porównujących CPE vs CTH.

Badanie	OS, HR (95% CI)	PFS, HR (95% CI)	ORR, RB (95% CI)
HECOG	1,10 (0,76; 1,61)	0,98 (0,69; 1,39)	0,78 (0,50; 1,21) p = 0,2594
JCOG 9702	0,99 (0,75; 1,30)	1,12 (0,86; 1,47)	1,00 (0,85; 1,18) p = 1,0000
Karam 2015	p = 0,24 (dla median przeżycia oraz prawdopodobieństwa rocznego przeżycia)	-	-

Skuteczność

Tabela 22. Porównanie pośrednie przeżycia całkowitego (OS)

Ocena	Porównanie	HR (95% CI)
Analiza główna, populacja bez przerzutów do OUN		
Badanie IMpower133, podgrupa bez przerzutów do OUN	ATEZO+CTH vs CTH	0,68 (0,52; 0,89)
Metaanaliza badań HECOG i JCOG 9702 (dane z Rossi 2012)	CPE vs CTH	1,03 (0,82; 1,28)
<u>Wynik porównania pośredniego</u>	<u>ATEZO+CTH vs CPE</u>	<u>0,66 (0,47; 0,94)</u>
Analiza główna, populacja ogólna badania		
Badanie IMpower133, populacja ogólna	ATEZO+CTH vs CTH	0,70 (0,54; 0,91)
Metaanaliza badań HECOG i JCOG 9702 (dane z Rossi 2012)	CPE vs CTH	1,03 (0,82; 1,28)
<u>Wynik porównania pośredniego</u>	<u>ATEZO+CTH vs CPE</u>	<u>0,68 (0,48; 0,96)</u>
Analiza wrażliwości, populacja bez przerzutów do OUN		
Badanie IMpower133, podgrupa bez przerzutów do OUN	ATEZO+CTH vs CTH	0,68 (0,52; 0,89)
Badanie JCOG 9702 (dane z Rossi 2012)	CPE vs CTH	0,99 (0,75; 1,30)
<u>Wynik porównania pośredniego</u>	<u>ATEZO+CTH vs CPE</u>	<u>0,69 (0,47; 1,01)</u>
Analiza wrażliwości, populacja ogólna badania		
Badanie IMpower133, populacja ogólna	ATEZO+CTH vs CTH	0,70 (0,54; 0,91)
Badanie JCOG 9702 (dane z Rossi 2012)	CPE vs CTH	0,99 (0,75; 1,30)
<u>Wynik porównania pośredniego</u>	<u>ATEZO+CTH vs CPE</u>	<u>0,71 (0,48; 1,03)</u>

W analizie głównej, wyniki badania IMpower133 wskazywały na istotne zmniejszenie ryzyka zgonu u chorych otrzymujących skojarzenie ATEZO+CTH w porównaniu do samej chemioterapii, zarówno wśród chorych bez przerzutów do OUN, jak również w całej ocenianej populacji badania, podczas gdy wyniki badania JCOG 9702 wskazywały na brak różnic w przeżyciu chorych otrzymujących karboplatynę lub cisplatynę, obie w skojarzeniu z etopozydem. Wynik porównania pośredniego dla populacji bez przerzutów do OUN był istotny statystycznie, HR = 0,66 (95% CI: 0,47; 0,94). Wynik dla populacji ogólnej był także istotny statystycznie HR = 0,68 (95% CI: 0,48; 0,96). W analizie wrażliwości nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy skojarzeniem ATEZO+KPE a skojarzeniem CPE.

Tabela 23. Porównanie pośrednie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)

Ocena	Porównanie	HR (95% CI)
Analiza główna, populacja bez przerzutów do OUN		
Badanie <i>IMpower133</i> , podgrupa bez przerzutów do OUN	ATEZO+CTH vs CTH	0,75 (0,60; 0,93)
Metaanaliza badań <i>HECOG</i> i <i>JCOG 9702</i> (dane z <i>Rossi 2012</i>)	CPE vs CTH	1,07 (0,86; 1,32)
<u>Wynik porównania pośredniego</u>	<u>ATEZO+CTH vs CPE</u>	<u>0,70 (0,52; 0,95)</u>
Analiza główna, populacja ogólna badania		
Badanie <i>IMpower133</i> , populacja ogólna	ATEZO+CTH vs CTH	0,77 (0,62; 0,96)
Metaanaliza badań <i>HECOG</i> i <i>JCOG 9702</i> (dane z <i>Rossi 2012</i>)	CPE vs CTH	1,07 (0,86; 1,32)
<u>Wynik porównania pośredniego</u>	<u>ATEZO+CTH vs CPE</u>	<u>0,72 (0,53; 0,98)</u>
Analiza wrażliwości, populacja bez przerzutów do OUN		
Badanie <i>IMpower133</i> , podgrupa bez przerzutów do OUN	ATEZO+CTH vs CTH	0,75 (0,60; 0,93)
Badanie <i>JCOG 9702</i> (dane z <i>Rossi 2012</i>)	CPE vs CTH	1,12 (0,86; 1,47)
<u>Wynik porównania pośredniego</u>	<u>ATEZO+CTH vs CPE</u>	<u>0,67 (0,47; 0,94)</u>
Analiza wrażliwości, populacja ogólna badania		
Badanie <i>IMpower133</i> , populacja ogólna	ATEZO+CTH vs CTH	0,77 (0,62; 0,96)
Badanie <i>JCOG 9702</i> (dane z <i>Rossi 2012</i>)	CPE vs CTH	1,12 (0,86; 1,47)
<u>Wynik porównania pośredniego</u>	<u>ATEZO+CTH vs CPE</u>	<u>0,69 (0,49; 0,97)</u>

W analizie głównej wyniki porównania pośredniego wskazywały na istotnie mniejsze ryzyko progresji choroby lub zgonu w danym czasie u chorych otrzymujących terapię ATEZO+CTH w porównaniu do chorych leczonych skojarzeniem CPE: HR = 0,70 (95% CI: 0,52; 0,95) w wariancie dla podgrupy chorych bez przerzutów do OUN, oraz HR = 0,72 (95% CI: 0,53; 0,98) w wariancie uwzględniającym wszystkich chorych z badania *IMpower133*. Natomiast wyniki analizy wrażliwości potwierdziły wyniki analizy głównej.

Tabela 24. Porównanie pośrednie obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR)

Ocena	Porównanie	RB (95% CI)	RD (95% CI)
Badanie <i>IMpower133</i>	ATEZO+CTH vs CTH	0,94 (0,80; 1,09)	-0,04 (-0,14; 0,05)
Metaanaliza badań <i>HECOG</i> i <i>JCOG 9702</i>	CPE vs CTH	0,96 (0,83; 1,12)	-0,03 (-0,13; 0,08)
<u>Wynik porównania pośredniego</u>	<u>ATEZO+CTH vs CPE</u>	<u>0,97 (0,78; 1,21)</u>	<u>-0,02 (-0,16; 0,13)</u>

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic w porównaniu ATEZO+CTH vs CPE, a wynik korzyści względnej zbliżał się do jedności: RB = 0,97 (95% CI: 0,78; 1,21).

Bezpieczeństwo

Tabela 25. Porównanie pośrednie zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia

Ocena	Porównanie	RR (95% CI)
Leukopenia		
Badanie <i>IMpower133</i>	ATEZO+CTH vs CTH	1,37 (0,78; 2,44)
Badanie <i>JCOG 9702</i>	CPE vs CTH	0,97 (0,94; 1,01)
<u>Wynik porównania pośredniego</u>	<u>ATEZO+CTH vs CPE</u>	<u>1,41 (0,80; 2,51)</u>
Neutropenia		
Badanie <i>IMpower133</i>	ATEZO+CTH vs CTH	1,05 (0,80; 1,37)
Badanie <i>JCOG 9702</i>	CPE vs CTH	0,99 (0,97; 1,02)
<u>Wynik porównania pośredniego</u>	<u>ATEZO+CTH vs CPE</u>	<u>1,06 (0,81; 1,38)</u>
Niedokrwistość		
Badanie <i>IMpower133</i>	ATEZO+CTH vs CTH	1,17 (0,90; 1,53)
Badanie <i>JCOG 9702</i>	CPE vs CTH	0,92 (0,83; 1,02)
<u>Wynik porównania pośredniego</u>	<u>ATEZO+CTH vs CPE</u>	<u>1,27 (0,96; 1,69)</u>
Małopłytkowość		
Badanie <i>IMpower133</i>	ATEZO+CTH vs CTH	1,09 (0,69; 1,73)
Badanie <i>JCOG 9702</i>	CPE vs CTH	0,48 (0,39; 0,60)
<u>Wynik porównania pośredniego</u>	<u>ATEZO+CTH vs CPE</u>	<u>2,27 (1,36; 3,79)</u> <u>NNH = 3 (2; 3)</u>
Nudności/wymioty		
Badanie <i>IMpower133</i>	ATEZO+CTH vs CTH	1,10 (0,88; 1,38)
Badanie <i>JCOG 9702</i>	CPE vs CTH	1,16 (0,95; 1,40)
<u>Wynik porównania pośredniego</u>	<u>ATEZO+CTH vs CPE</u>	<u>0,95 (0,71; 1,28)</u>
Biegunka		
Badanie <i>IMpower133</i>	ATEZO+CTH vs CTH	0,99 (0,54; 1,81)
Badanie <i>JCOG 9702</i>	CPE vs CTH	0,83 (0,44; 1,55)
<u>Wynik porównania pośredniego</u>	<u>ATEZO+CTH vs CPE</u>	<u>1,20 (0,50; 2,87)</u>
Łysienie		
Badanie <i>IMpower133</i>	ATEZO+CTH vs CTH	1,03 (0,79; 1,36)
Badanie <i>JCOG 9702</i>	CPE vs CTH	0,90 (0,78; 1,04)
<u>Wynik porównania pośredniego</u>	<u>ATEZO+CTH vs CPE</u>	<u>1,15 (0,84; 1,56)</u>

W większości rozpatrywanych przypadków nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia danych zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych skojarzeniem ATEZO+CTH w porównaniu do chorych leczonych schematem CPE. Istotną statystycznie wyższość w grupie ATEZO+CTH odnotowano jedynie w przypadku małopłytkowości, RR = 2,27 (95% CI: 1,36; 3,79), NNH = 3 (95% CI: 2; 3).

Tabela 26. Porównanie pośrednie zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia ≥ 3

Ocena	Porównanie	RR (95% CI)
Leukopenia		
Badanie <i>IMpower133</i>	ATEZO+CTH vs CTH	1,24 (0,50; 3,07)
Badanie <i>JCOG 9702</i>	CPE vs CTH	0,94 (0,73; 1,21)
<u>Wynik porównania pośredniego</u>	<u>ATEZO+CTH vs CPE</u>	<u>1,32 (0,51; 3,38)</u>
Neutropenia		
Badanie <i>IMpower133</i>	ATEZO+CTH vs CTH	0,95 (0,67; 1,35)
Badanie <i>JCOG 9702</i>	CPE vs CTH	0,93 (0,86; 1,01)
<u>Wynik porównania pośredniego</u>	<u>ATEZO+CTH vs CPE</u>	<u>1,02 (0,71; 1,46)</u>
Niedokrwistość		
Badanie <i>IMpower133</i>	ATEZO+CTH vs CTH	1,15 (0,69; 1,92)
Badanie <i>JCOG 9702</i>	CPE vs CTH	0,84 (0,54; 1,30)
<u>Wynik porównania pośredniego</u>	<u>ATEZO+CTH vs CPE</u>	<u>1,38 (0,71; 2,70)</u>
Małopłytkowość		
Badanie <i>IMpower133</i>	ATEZO+CTH vs CTH	1,32 (0,70; 2,50)
Badanie <i>JCOG 9702</i>	CPE vs CTH	0,28 (0,17; 0,44)
<u>Wynik porównania pośredniego</u>	<u>ATEZO+CTH vs CPE</u>	<u>4,78 (2,16; 10,56)</u> <u>NNH = 3 (2; 4)</u>
Nudności/wymioty		
Badanie <i>IMpower133</i>	ATEZO+CTH vs CTH	0,74 (0,17; 3,27)
Badanie <i>JCOG 9702</i>	CPE vs CTH	1,49 (0,25; 8,72)
<u>Wynik porównania pośredniego</u>	<u>ATEZO+CTH vs CPE</u>	<u>0,50 (0,05; 5,03)</u>
Biegunka		
Badanie <i>IMpower133</i>	ATEZO+CTH vs CTH	3,96 (0,45; 35,11)
Badanie <i>JCOG 9702</i>	CPE vs CTH	0,99 (0,06; 15,64)
<u>Wynik porównania pośredniego</u>	<u>ATEZO+CTH vs CPE</u>	<u>4,00 (0,12; 134,72)</u>

W przypadku zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia ≥ 3 , w większości nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Ryzyko wystąpienia małopłytkowości w stopniu 3 lub wyższym było istotnie wyższe u chorych otrzymujących schemat ATEZO+CTH, w porównaniu do chorych leczonych schematem CPE: RR = 4,78 (95% CI: 2,16; 10,56), NNH = 3 (95% CI: 2; 4).

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

Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL):

- Najczęstsze zdarzenia niepożądane wg. ChPL

Występujące bardzo często ($\geq 1/10$): zakażenie układu moczowego, zmniejszony apetyt, kaszel, duszność, nudności, wymioty, biegunka, wysypka, świąd, ból stawów, ból pleców, bóle mięśniowo-szkieletowe, gorączka, uczucie zmęczenia, osłabienie (atezolizumab w monoterapii), zakażenie płuc, niedokrwistość, małopłytkowość, neutropenia, leukopenia, niedoczynność tarczycy, zmniejszony apetyt, neuropatia obwodowa, zawroty głowy, ból

głowy, duszność, kaszel, nudności, wymioty, biegunka, zaparcie, wysypka, świąd, ból stawów, ból pleców, bóle mięśniowo-szkieletowe, gorączka, uczucie zmęczenia, osłabienie (atezolizumab w skojarzeniu).

Występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): małopłytkowość, reakcja związana z wlewem, niedoczynność tarczycy, hipokaliemia, hiponatremia, hiperglikemia, hipotensja, zapalenie płuc, niedotlenienie narządów i tkanek, przekrwienie błony śluzowej nosa, zapalenie nosogardła, ból brzucha, zapalenie jelita grubego, dysfagia, ból jamy ustnej i gardła, wzrost aktywność AspAT, wzrost aktywności ALAT, zapalenie wątroby, choroba grypopodobna, dreszcze (atezolizumab w monoterapii), zmniejszenie liczby limfocytów, hipokaliemia, hiponatremia, hipomagnezemia, omdlenie, dysfonia, zapalenie jamy ustnej, zaburzenia smaku, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności ALAT, białkomocz (atezolizumab w skojarzeniu).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania atezolizumabu w monoterapii określono w oparciu o zbiorcze dane pochodzące od 3178 pacjentów z licznymi rodzajami guzów. Do najczęstszych działań niepożądanych ($> 10\%$) należało uczucie zmęczenia (35,9%), zmniejszony apetyt (25,5%), nudności (23,5%), kaszel (20,8%), duszność (20,5%), gorączka (20,1%), biegunka (19,7%), wysypka (19,5%), ból pleców (15,3%), wymioty (15,0%), osłabienie (14,5%), bóle stawów (13,9%), bóle mięśniowo-szkieletowe (13,0%), świąd (12,6%) i zakażenia układu moczowego (11,6%).

Bezpieczeństwo stosowania atezolizumabu podawanego w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi było oceniane u 2759 pacjentów z wieloma typami guzów. Do najczęstszych działań niepożądanych ($\geq 20\%$) należały: nudności (37,4%), uczucie zmęczenia (36,4%), neutropenia (33,7%), niedokrwistość (33,2%), biegunka (29,5%), wysypka (28,5%), zaparcie (27,0%), neuropatia obwodowa (26,8%), zmniejszony apetyt (24,6%), małopłytkowość (21,2%) oraz kaszel (20,1%).

- Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL

Identyfikowalność

Dla ułatwienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych, w dokumentacji pacjenta należy wyraźnie odnotować nazwę i numer serii produktu leczniczego podanego pacjentowi.

Działania niepożądane o podłożu immunologicznym

Większość działań niepożądanych o podłożu immunologicznym występujących podczas leczenia atezolizumabem przemijało po przerwaniu leczenia atezolizumabem i włączeniu kortykosteroidów oraz (lub) leczenia wspomagającego. Obserwowano działania niepożądane o podłożu immunologicznym dotyczące więcej niż jednego układu narządów wewnętrznych. Działania niepożądane o podłożu immunologicznym związane z atezolizumabem mogą wystąpić po podaniu ostatniej dawki atezolizumabu.

W razie podejrzenia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym należy przeprowadzić gruntowną ocenę, w celu potwierdzenia etiologii zdarzenia lub wykluczenia innych przyczyn. W zależności od nasilenia działania niepożądanego podawanie atezolizumabu należy wstrzymać i rozpocząć podawanie kortykosteroidów. Po uzyskaniu poprawy do stopnia ≤ 1 , należy stopniowo ograniczać podawanie kortykosteroidu w ciągu ≥ 1 miesiąca. Na podstawie ograniczonych danych z badań klinicznych, u pacjentów, u których działań niepożądanych o podłożu immunologicznym nie można było kontrolować za pomocą kortykosteroidów systemowych, można rozważyć podanie innych leków immunosupresyjnych o działaniu systemowym.

Leczenie atezolizumabem musi zostać trwale przerwane w razie nawrotu dowolnego działania niepożądanego o podłożu immunologicznym w stopniu 3 lub dowolnych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym w stopniu 4, z wyjątkiem endokrynopatii kontrolowanych hormonalną terapią zastępczą.

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 równoważnej 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 równoważnej 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 równoważnej 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 równoważnej 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).

Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym

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.

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 równoważną dawką innego steroidu. W przypadku biegunki stopnia 3 lub zapalenia jelita grubego, należy rozpocząć dożylną podawanie kortykosteroidów (1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu lub równoważnej dawki innego steroidu). Po zmniejszeniu nasilenia objawów należy rozpocząć leczenie prednizonem w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważną 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 równoważnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem musi zostać definitywnie zakończone u pacjentów z biegunką lub zapaleniem jelita grubego stopnia 4 (zagrożające życiu; wskazana pilna interwencja).

Choroby endokrynologiczne o podłożu immunologicznym

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.

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.

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.

W przypadku objawowej niewydolności nadnerczy stosowanie atezolizumabu należy wstrzymać i rozpocząć leczenie dożylnymi kortykosteroidami (1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu lub równoważną dawką innego steroidu). Po złagodzeniu objawów należy kontynuować leczenie prednizonem w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważną 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 równoważnej dawki innego steroidu, a stan pacjenta będzie stabilny w wyniku stosowania terapii zastępczej (jeśli będzie konieczna).

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 równoważna 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 równoważną 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 równoważnej 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.

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.

Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu o podłożu immunologicznym

W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano występowanie zapalenia opon mózgowordzeniowych i mózgu. Należy monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych lub zapalenia mózgu.

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 równoważna dawka innego steroidu). Po ustąpieniu lub znacznym zmniejszeniu nasilenia objawów należy zastosować leczenie prednizonem w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważną dawką innego steroidu.

Neuropatie o podłożu immunologicznym

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.

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 równoważnej dawki innego steroidu.

Zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym

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.

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 równoważna dawka innego steroidu). Po uzyskaniu poprawy, należy kontynuować leczenie prednizonem w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważną 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 objawów zapalenia trzustki i zmniejszeniu dawki kortykosteroidów do ≤ 10 mg na dobę prednizonu lub równoważnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem należy definitywnie zakończyć w przypadku wystąpienia zapalenia trzustki stopnia 4 lub nawracającego zapalenia trzustki o dowolnym stopniu nasilenia.

Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym

W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano zapalenie mięśnia sercowego. Należy monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów sugerujących zapalenie mięśnia sercowego.

Leczenie atezolizumabem należy wstrzymać, jeśli wystąpi zapalenie mięśnia sercowego 2. stopnia i należy rozpocząć leczenie kortykosteroidami układowymi w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub równoważnej dawce innego steroidu. Leczenie atezolizumabem można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤ 1 . w ciągu 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤ 10 mg na dobę w przypadku prednizonu lub równoważnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem należy definitywnie zakończyć w razie wystąpienia zapalenia mięśnia sercowego stopnia 3 lub 4.

Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym

W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano zapalenie nerek. Należy monitorować stan pacjentów pod kątem zmian w czynności nerek.

Leczenie atezolizumabem należy wstrzymać, jeśli wystąpi zapalenie nerek 2. stopnia i należy rozpocząć leczenie kortykosteroidami układowymi w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub równoważnej dawce innego steroidu. Leczenie atezolizumabem można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤ 1 . w ciągu 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤ 10 mg na dobę w przypadku prednizonu lub równoważnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem należy definitywnie zakończyć w razie wystąpienia zapalenia nerek stopnia 3 lub 4.

Zapalenie mięśni o podłożu immunologicznym

W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano przypadki zapalenia mięśni, w tym zakończone zgonem. Należy monitorować pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia mięśni.

Leczenie atezolizumabem należy wstrzymać, jeśli wystąpi zapalenie mięśni 2 lub 3 stopnia i należy rozpocząć leczenie kortykosteroidami (w dawce 1-2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub równoważnej dawce innego steroidu). Jeśli nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia ≤ 1 ., należy stopniowo zmniejszyć dawkę kortykosteroidów, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. atezolizumabem można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤ 1 . w ciągu 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤ 10 mg na dobę w przypadku prednizonu podawanego doustnie lub równoważnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem należy definitywnie zakończyć w razie wystąpienia zapalenia mięśni stopnia 4 lub nawracającego zapalenia mięśni stopnia 3, bądź w sytuacji, gdy niemożliwe jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów do dawki odpowiadającej ≤ 10 mg prednizonu na dobę w ciągu 12 tygodni od wystąpienia zdarzenia.

Reakcje związane z wlewem

Podczas podawania atezolizumabu obserwowano reakcje związane z wlewem.

Szybkość wlewu należy zmniejszyć lub leczenie należy przerwać u pacjentów z reakcjami związanymi z wlewem o nasileniu w stopniu 1 lub 2. Należy trwale zakończyć leczenie atezolizumabem u pacjentów, u których wystąpią reakcje związane z wlewem stopnia 3 lub 4. Pacjenci z reakcjami związanymi z wlewem stopnia 1 lub 2 mogą kontynuować otrzymywanie atezolizumabu w warunkach ścisłego monitorowania; można rozważyć premedykację lekami przeciwgorączkowym i lekami przeciwhistaminowymi.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA i FDA

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania awelumabu opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

URPL

Odnaleziono 1 komunikat z 2018 r. dotyczący stosowania produktu Tecentriq, jednak dotyczył on ograniczenia wskazania w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub rozlanego raka urotelialnego u dorosłych nie kwalifikujących się do chemioterapii zawierającej cisplatynę.

EMA

Na stronie EMA odnaleziono informację z 2019 roku, dotyczącą najczęstszych (występujące u więcej niż 1 na 10 osób) zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowaniem leku Tecentriq w monoterapii. Zdarzenia te obejmowały: zmęczenie, zmniejszenie apetytu, nudności (mdłości), wymioty, kaszel, trudności w oddychaniu, biegunkę, wysypkę, gorączkę, ból stawów i pleców, osłabienie, świąd i zakażenie dróg moczowych. Natomiast najczęstsze zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem leku Tecentriq w połączeniu z lekami przeciwnowotworowymi: paklitakselem, karboplatyną i bewacyzumabem (które mogą dotyczyć więcej niż 2 na 10 osób) to neuropatia obwodowa, nudności, niedokrwistość, neutropenia, wysypka, zmęczenie, zaparcia, zmniejszenie apetytu, biegunka, małopłytkowość i bóle stawów.

FDA

Na stronie FDA odnaleziono następujące komunikaty z 2019 r.:

- Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane związane z zastosowaniem leku Tecentriq w monoterapii (występującymi u $\geq 20\%$ chorych) to: zmęczenie, nudności, zaparcia, kaszel, duszność oraz zmniejszenie apetytu. Najczęstsze zdarzenia niepożądane (występujące u $\geq 20\%$ leczonych) podczas zastosowania atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatiną to: zmęczenie/astenia, łysienie, nudności, zmniejszenie apetytu, ból stawów, nadciśnienie oraz neuropatia obwodowa. Z kolei podczas zastosowania leku Tecentriq w skojarzeniu z nab-paklitakselem najczęściej (u $\geq 20\%$ pacjentów) występowało łysienie, neuropatia obwodowa, zmęczenie, nudności, biegunka, niedokrwistość, zaparcia, kaszel, ból głowy, neutropenia, wymioty oraz zmniejszenie apetytu.
- Stosowanie wnioskowanej interwencji może powodować zapalenie płuc o podłożu immunologicznym lub śródmiąższową chorobę płuc wymagającą zastosowania kortykosteroidów, w tym wystąpienie przypadków śmiertelnych. Należy monitorować pacjentów pod kątem wystąpienia oznak i objawów zapalenia płuc, a chorych z jego podejrzeniem ocenić za pomocą badań radiograficznych.
- Podawanie leku Tecentriq może powodować nieprawidłowości w testach wątroby i zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako wymagające stosowania kortykosteroidów. Zgłaszano przypadki śmiertelne. Należy monitorować pacjentów pod kątem oznak i objawów zapalenia wątroby, podczas i po odstawieniu leku Tecentriq, w tym monitorować parametry chemii klinicznej.
- Tecentriq może powodować zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym lub biegunkę, zdefiniowane jako wymagające użycia kortykosteroidów. Pacjentów należy monitorować pod kątem oznak i objawów biegunki lub zapalenia jelita grubego.
- Podawanie leku Tecentriq może powodować endokrynopatie o podłożu immunologicznym, w tym zaburzenia tarczycy, niewydolność nadnerczy i cukrzycę typu 1, w tym cukrzycową kwasicę ketonową i niedoczynność przysadki. Tecentriq może również powodować ciężkie (*severe*) i śmiertelne działania niepożądane związane z układem odpornościowym. Te reakcje immunogenne mogą obejmować dowolny układ narządów. Podczas, gdy reakcje związane z układem immunologicznym zwykle manifestują się podczas leczenia produktem Tecentriq, reakcje niepożądane związane z układem immunologicznym mogą również manifestować się po odstawieniu produktu Tecentriq.
- Tecentriq może powodować ciężkie zakażenia, w tym przypadki śmiertelne. Należy monitorować pacjentów pod kątem oznak i objawów zakażenia, a w przypadku infekcji stopnia 3 lub wyższego należy wstrzymać podawanie leku i wznowić je, gdy stan pacjenta będzie klinicznie stabilny. Tecentriq może powodować ciężkie lub zagrażające życiu reakcje związane z infuzją, dlatego należy monitorować objawy przedmiotowe i podmiotowe reakcji związanych z infuzją.
- Z uwagi na mechanizm działania produktu leczniczego Tecentriq może powodować uszkodzenie płodu po jego podaniu kobiecie w ciąży. Brak jest dostępnych danych dotyczących stosowania tego produktu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały, że hamowanie szlaku PD-L1/PD-1 może prowadzić do zwiększonego ryzyka odrzucenia przez układ odpornościowy rozwijającego się płodu, co skutkuje jego śmiercią. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać próby ciążowe, a kobietom w wieku rozrodczym udzielić informacji o konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji podczas leczenia lekiem Tecentriq i przez co najmniej 5 miesięcy po ostatniej jego dawce.

Działania niepożądane na podstawie danych WHO

Przeszukano stronę internetową VigiAccess i odszukano listę działań niepożądanych wraz z liczbą ich występowania po zastosowaniu produktu leczniczego zawierającego atezolizumab. Najczęściej występowały zaburzenia ogólne, układu oddechowego i żołądkowo-jelitowe.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Działania niepożądane na podstawie danych WHO

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	1586
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	864
Zaburzenia żołądka i jelit	790

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	687
Badanie	507
Zaburzenia układu nerwowego	496
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	481
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	443
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	434
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	375
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	373
Zaburzenia serca	268
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	253
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	239
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	237
Zaburzenia endokrynologiczne	220
Zaburzenia naczyniowe	207
Zaburzenia psychiczne	136
Zaburzenia układu immunologicznego	88
Zaburzenia oka	86
Zaburzenia ucha i błędnaka	25
Procedury chirurgiczne i medyczne	16
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	15
Problemy społeczne	11
Problemy z produktem	6
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	3

Źródło: <http://www.vigiaccess.org/> [data dostępu 03.03.2020 r.]

4.4. Komentarz Agencji

Populacja wnioskowana to dorośli pacjenci z rozpoznaniem histologicznym lub cytologicznym drobnokomórkowego raka płuca:

Atezolizumab + chemioterapia (karboplatyna+etopozyd) VS **Placebo + chemioterapia** (karboplatyna+etopozyd) – badanie IMpower133 (badanie randomizowane)

Wyniki analizy klinicznej pochodzą z 1 badania RCT – IMpower133 (publikacje: Horn 2018, Califano 2018, Mansfield 2020). IMpower133 to wieloośrodkowe prospektywne badanie z randomizacją, dwuramienne, w układzie równoległym, I i III fazy. Badanie miało na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa atezolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią (karboplatyna+etopozyd) z chemioterapią standardową (karboplatyna+etopozyd). W badaniu w ramach analizy skuteczności uwzględniono wszystkich zrandomizowanych pacjentów (zgodnie z zaplanowanym leczeniem) – populacja ITT. Natomiast w analizie bezpieczeństwa oceniano wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku.

Skuteczność

W analizie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), przeżycie całkowite (OS), częstość uzyskiwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), półroczne oraz roczne przeżycie wolne od progresji choroby, roczne oraz dwuletnie przeżycie całkowite i czas do pogorszenia objawowego (TTD).

Przeżycie całkowite (OS)

Mediana czasu przeżycia w grupie pacjentów stosujących atezolizumab była wyższa niż w grupie placebo, zarówno w grupie chorych bez przerzutów do mózgu 12,6 vs 10,4 msc., jak i w populacji ITT 12,3 (95% CI: 10,8; 15,9) vs 10,3 (95% CI: 9,3; 11,3) msc. W grupie pacjentów bez przerzutów mózgu HR wyniósł 0,68 (95% CI: 0,52; 0,89), a w ITT 0,70 (95% CI: 0,54; 0,91); $p=0,007$. Wyniki były istotne statystycznie.

Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie pacjentów stosujących atezolizumab była dłuższa niż w grupie placebo, zarówno w grupie chorych bez przerzutów do mózgu 5,3 vs 4,3 msc., jak i w populacji ITT 5,2 (95% CI: 4,4; 5,6) vs 4,3 (95% CI: 4,2; 4,5) msc. W grupie pacjentów bez przerzutów mózgu HR wyniósł 0,75 (95% CI: 0,60; 0,93), a w ITT 0,77 (95% CI: 0,62; 0,96); $p=0,02$. Wyniki były istotne statystycznie.

Odpowiedź na leczenie

Ponad połowa pacjentów, którzy brali udział w badaniu (60,2% vs 64,4%) osiągnęła obiektywną odpowiedź na leczenie. U 57,7% w grupie interwencji i 63,4% w grupie placebo odnotowano odpowiedź częściową, a odpowiednio u 2,5% i 1% odpowiedź całkowitą. Wyniki te nie były istotne statystycznie. Jedynie w przypadku pacjentów, u których utrzymywała się odpowiedź w momencie odcięcia danych odnotowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami (RR = 2,76 [1,20; 6,38], $p = 0,0174$; NNT = 11 (95% CI: 6; 49)).

Bezpieczeństwo

W analizie bezpieczeństwa wyniki przedstawiono w podziale na zdarzenia ogólnie, zdarzenia w stopniu 1-2, 3-4 i 5 oraz zdarzenia niepożądane ciężkie (serious) dla AEs wszystkich i dla tych związanych z leczeniem.

Zgony

W badaniu IMpower133 odnotowano 3 zgony w grupie interwencji z powodu neutropenii, zapalenia płuc i z przyczyny nieokreślonej oraz 3 zgony w grupie kontrolnej z powodu zapalenia płuc, wstrząsu septycznego, niewydolności krążeniowo-oddechowej.

Działania niepożądane

W grupie interwencji u wszystkich pacjentów odnotowano działania niepożądane ogółem, natomiast w grupie

kontrolnej 96,4% pacjentów, odsetki te były istotne statystycznie. RR wyniósł 1,04 (95% CI: 1,01; 1,07), $p = 0,0130$, a NNH = 28 (16; 124), $p = 0,0112$. W przypadku zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (przez dowolny składnik terapii) w grupie interwencji częstość była istotnie statystycznie wyższa niż w grupie placebo 11,1% vs 3,1%, RR = 3,63 (95% CI: 1,50; 8,76), $p = 0,0041$. Zdarzenia niepożądane ogółem występowały częściej w obu grupach w fazie indukcji niż w fazie podtrzymującej. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych było większe w grupie interwencji niż w grupie placebo - w fazie indukcji o 4% (98,5% vs 94,4%, RR = 1,04 [95% CI: 1,00; 1,08], $p = 0,0295$, NNH = 25 [95% CI: 13; 221]), a w fazie podtrzymującej o 13% (81,9% vs 72,4%, RR = 1,13 [95% CI: 1,00; 1,28], $p = 0,0435$, NNH = 11 [95% CI: 6; 257]).

Atezolizumab z karboplatiną i etopozydem vs cisplatyna i etopozyd – porównanie pośrednie

W ramach porównania pośredniego do analizy włączono także 2 badania RCT – HECOG (Skarlos 1994, Kosmidis 1994) i JCOG 9702 (Okamoto 2007), które bezpośrednio porównują efektywność kliniczną chemioterapii karboplatyna+etopozyd z cisplatyna+etopozyd w drobnokomórkowym raku płuca w stadium rozległym.

Skuteczność

W analizie głównej, wyniki badania IMpower133 wskazywały na istotne zmniejszenie ryzyka zgonu u chorych otrzymujących skojarzenie ATEZO+CTH w porównaniu do samej chemioterapii, zarówno wśród chorych bez przerzutów do OUN, jak również w całej ocenianej populacji badania, podczas gdy wyniki badania JCOG 9702 wskazywały na brak różnic w przeżyciu chorych otrzymujących karboplatinę lub cisplatynę, obie w skojarzeniu z etopozydem. Wynik porównania pośredniego dla populacji bez przerzutów do OUN był istotny statystycznie, HR = 0,66 (95% CI: 0,47; 0,94). Wynik dla populacji ogólnej był także istotny statystycznie HR = 0,68 (95% CI: 0,48; 0,96). W analizie wrażliwości nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy skojarzeniem ATEZO+KPE a skojarzeniem CPE.

W analizie głównej wyniki porównania pośredniego wskazywały na istotnie mniejsze ryzyko progresji choroby lub zgonu w danym czasie u chorych otrzymujących terapię ATEZO+CTH w porównaniu do chorych leczonych skojarzeniem CPE: HR = 0,70 (95% CI: 0,52; 0,95) w wariancie dla podgrupy chorych bez przerzutów do OUN, oraz HR = 0,72 (95% CI: 0,53; 0,98) w wariancie uwzględniającym wszystkich chorych z badania IMpower133. Natomiast wyniki analizy wrażliwości potwierdziły wyniki analizy głównej.

Bezpieczeństwo

W większości rozpatrywanych przypadków nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia danych zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych skojarzeniem ATEZO+CTH w porównaniu do chorych leczonych schematem CPE. Istotną statystycznie wyższość w grupie ATEZO+CTH odnotowano jedynie w przypadku małopłytkowości, RR = 2,27 (95% CI: 1,36; 3,79), NNH = 3 (95% CI: 2; 3).

Główne ograniczenia AKL to m.in.: odnalezienie tylko jednego badania z randomizacją (IMpower133) oceniającego atezolizumab w połączeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii. Natomiast nie odnaleziono badań umożliwiających bezpośrednie porównanie z cisplatyną i etopozydem. Dodatkowo do badania włączani byli pacjenci z zaawansowanym drobnokomórkowym rakiem płuca

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

Celem analizy ekonomicznej była ocena efektywności kosztów stosowania produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem (schemat ATEZO+KPE) w leczeniu chorych na drobnokomórkowego raka płuca (DRP) w stadium rozległym, którzy nie byli dotychczas poddawani leczeniu systemowemu z powodu choroby rozległej.

Populacja

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z rozpoznaniem DRP w stadium rozległym choroby, którzy nie byli dotychczas poddawani leczeniu systemowemu z powodu choroby rozległej – zgodnie z zapisami ocenianego Programu Lekowego.

Interwencja

Atezolizumabu w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem (ATEZO+KPE).

Schemat leczenia obejmuje 2 okresy:

- Faza indukcji – pacjenci są poddawani czterem 21-dniowym cyklom leczenia, w czasie których podaje się atezolizumab, karboplatinę i etopozyd. Dnia pierwszego każdego cyklu pacjenci otrzymują we wlewie dożylnym 1200 mg atezolizumabu. Karboplatinę podaje się w postaci dożylnej do osiągnięcia 5 mg/ml/min wartości pola pod krzywą stężenia od czasu (AUC, ang. *area under the concentration-time curve*), w czasie 30-60 minut, w dniu 1. Etopozyd jest podawany przez pierwsze 3 dni każdego cyklu w dawce 100 mg/m² w ciągu 60 minut, również we wlewie dożylnym
- faza podtrzymania – pacjenci otrzymują wyłącznie atezolizumab w dawce 1200 mg w 21-dniowych cyklach. Zgodnie z zapisami Programu Lekowego stosowanie atezolizumabu prowadzone jest do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia istotnych działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuowanie leczenia oraz działań niepożądanych opisanych w ChPL Tecentriq wymagających trwałego zakończenia leczenia. Możliwe jest czasowe przerwanie leczenia – zgodnie z zapisami ChPL Tecentriq. Szczegółowe kryteria wyłączenia znajdują się w zapisach Programu Lekowego.

Komparator

Ocenianą interwencję porównano z 2 schematami chemioterapii:

- Karboplatyna + etopozyd (KPE); schemat dawkowania – karboplatyna (AUC 5, dzień 1) + etopozyd (100 mg/m² dni 1, 2, 3), co 3 tygodnie (cykl 21-dniowy), przez 4 cykle;
- Cisplatyna + etopozyd (CPE); schemat dawkowania – cisplatyna (80 mg/m², dzień 1) + etopozyd (100 mg/m² dni 1, 2, 3), co 3 tygodnie (cykl 21-dniowy), przez 4 cykle.

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności (CUA)

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

W związku z zanieczywanymi kosztami po stronie świadczeniobiorców odstąpiono od przedstawienia wyników z perspektywy poszerzonej (NFZ+pacjent), wyniki z tej perspektywy można uznać za praktycznie tożsame z wynikami z perspektywy płatnika publicznego.

Horyzont czasowy

Dożywotni (20 lat).

Dyskontowanie

Roczne stopy dyskontowe przyjęto na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Koszty

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych: koszty leków, koszty podania leków, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty profilaktycznego napromieniania mózgu (PCI), koszty związane z dalszym leczeniem po progresji (2. linia CTH, radioterapia, monitorowanie), koszty opieki terminalnej nad pacjentem.

Nie uwzględniono przy tym kosztów ponoszonych przez pacjenta, a także kosztów pośrednich, co jest zgodne z przyjętą w analizie perspektywą płatnika publicznego.

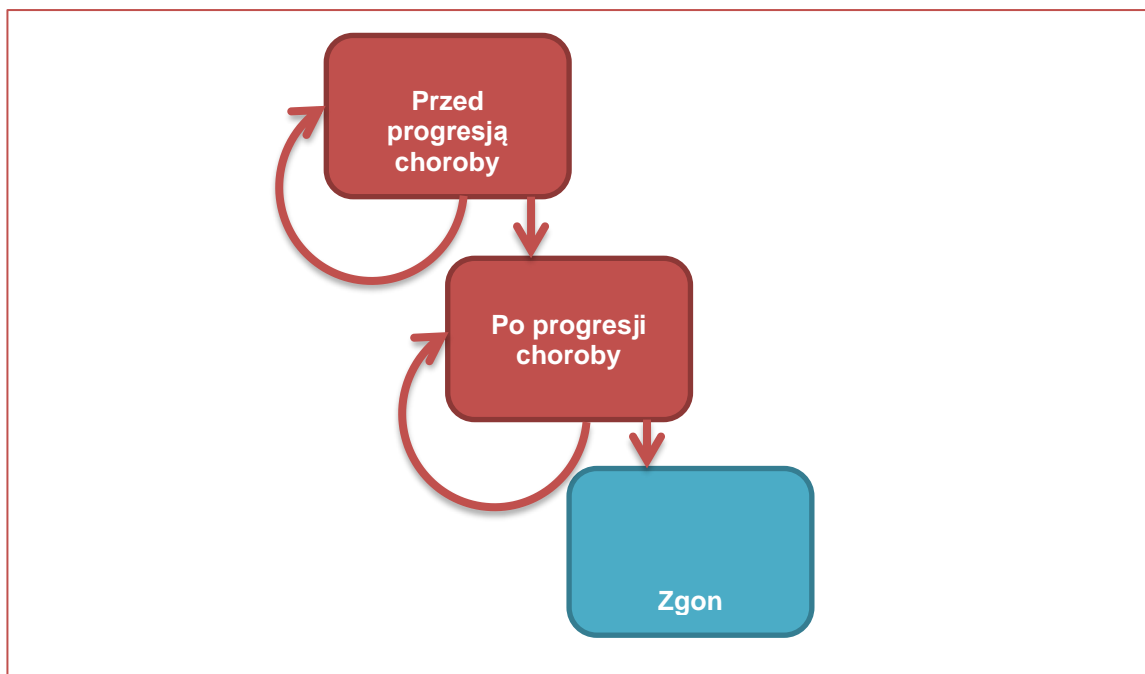
Model

Model farmakoeconomiczny został skonstruowany w środowisku *Microsoft Office Excel* z wykorzystaniem języka programowania *Visual Basic for Application (VBA)*.

Wykorzystano model o strukturze przeżycia podzielonego (ang. *partitioned survival model*) posiada trzy główne stany zdrowia, w których mogą znajdować się pacjenci:

- Stan wolny od progresji choroby (PFS; choroba stabilna),
- Stan po progresji choroby (PPS),
- Zgon pacjenta.

Strukturę modelu przedstawiono na poniższym rysunku.



Rysunek 1. Schemat modelu wnioskodawcy.

Proporcję kohorty pacjentów przebywającą w danym stanie modelu w kolejnych cyklach wyznaczono przy pomocy krzywych przeżycia:

- Odsetek pacjentów w stanie przed progresją wyznaczono jako wartość krzywej czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) w danym cyklu modelu,
- Odsetek pacjentów w stanie po progresji wyznaczano jako różnicę pomiędzy wartościami krzywych czasu przeżycia całkowitego (OS) i wartością krzywej PFS w danym cyklu modelu,
- Odsetek pacjentów znajdujących się w stanie „Zgon” wyznaczono jako dopełnienie krzywej czasu przeżycia całkowitego (1-OS) w danym cyklu modelu.
- W celu wyznaczenia odsetka pacjentów pozostających na leczeniu wykorzystano krzywą czasu trwania leczenia (TTOT) estymowaną metodą Kaplana-Meiera w badaniu *IMpower133* i ekstrapolowaną metodą dopasowania krzywej parametrycznej na horyzont modelu.

Modelowanie kosztów i efektów przeprowadzono w cyklach o długości 7 dni . Biorąc pod uwagę tempo progresji choroby, przyjęty cykl obliczeniowy można uznać za wystarczający do uchwycenia zmian w kosztach i wynikach zdrowotnych między porównywanymi strategiami leczenia. Tygodniowy cykl pozwala także na precyzyjne modelowanie kosztów ocenianych interwencji (stosowanych w cyklu 21-dniowym).

W modelu zastosowano standardową korektę połowy cyklu uwzględniającą fakt, że koszty oraz efekty zdrowotne są powiązane ze zdarzeniami, które mogą wystąpić w dowolnym momencie, niekoniecznie na początku cyklu. Wyjątkiem są koszty porównywanych terapii, które naliczono na początku każdego cyklu modelu.

Analiza wrażliwości

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili zarówno probabilistyczną jak i deterministyczną analizę wrażliwości. Testowane parametry wraz z ich wartościami oraz wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w rozdziale 6.3.2. „Wyniki analizy wrażliwości”.

Ograniczenia analizy

Zgodnie z AE wnioskodawcy:

„W ramach modelowania wymagane było uwzględnienie wielu parametrów wpływających na wyniki zdrowotne oraz koszty, które to parametry pochodziły z różnych źródeł lub cechowały się niepewnością estymacji. Poniżej przedstawiono ograniczenia analizy odnoszące się do przeprowadzonego modelowania:

- Prognozowanie przeżycia całkowitego (OS)

W rejestracyjnym badaniu III fazy *IMpower133* wykazano, że stosowanie atezolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią

- Porównanie z cisplatyną i etopozydem (CPE)

Ze względu na brak badań head-to-head porównujących atezolizumab z chemioterapią opartą na cisplatynie, w modelu przyjęto kilka upraszczających założeń związanych z zużyciem zasobów w ramieniu CPE. Założono w szczególności, że liczba cykli leczenia cisplatyną oraz struktura dalszego leczenia po progresji będzie taka sama jak dla karboplatyny w badaniu *IMpower133*. Przyjęto również, że koszty leczenia zdarzeń niepożądanych będą takie same dla obu schematów chemioterapii (KPE i CPE), co jest założeniem upraszczającym ze względu na odmienny profil bezpieczeństwa obu pochodnych platyny (Rossi 2012). Ze względu na niewielki wpływ kosztów CTH oraz AEs na koszty inkrementalne w modelu, poczynione założenia nie powinny mieć jednak istotnego wpływu na wyniki i wnioski z analizy.

- Koszty leczenia oraz opieki medycznej po zakończeniu leczenia porównywanymi interwencjami

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

- ✓ 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 chemioterapią opieka nad pacjentem jest zindywidualizowana i zależy od stanu pacjenta, przy czym nie zawsze możliwe jest wdrożenie leczenia aktywnego (Krzakowski 2019). 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 jednak, że zmiana wymienionych powyżej kategorii kosztów nie wpłynęła w sposób kluczowy na wyniki i wnioski płynące z analizy podstawowej”.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

W poniższych tabelach przedstawiono wartości kluczowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

Tabela 28. Zestawienie kluczowych założeń i danych wejściowych modelu farmakoekonomicznego

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Parametry ogólne		
Perspektywa analizy	Perspektywa płatnika publicznego	Wytyczne AOTMiT
Horyzont czasowy	Dożywotni (20 lat)	Założenie własne
Długość cyklu modelu	7 dni	Założenie własne
Roczna stopa dyskonta dla kosztów	5,0%	Wytyczne AOTMiT
Roczna stopa dyskonta dla efektów	3,5%	Wytyczne AOTMiT
Charakterystyka wyjściowa populacji docelowej		
Średni wiek		Populacja badania IMpower133 (podgrupa pacjentów z polskich ośrodków)
Odsetek mężczyzn		Populacja badania IMpower133 (podgrupa pacjentów z polskich ośrodków)
Średnia masa ciała		Populacja badania IMpower133 (podgrupa pacjentów z polskich ośrodków)
Średni wzrost		Populacja badania IMpower133 (podgrupa pacjentów z polskich ośrodków)
Średnia powierzchnia ciała (BSA)		Obliczone własne, przy zastosowaniu wzoru Dubois
Klirens kreatyniny	1 mg/dl	Założenie własne (do kalkulacji dawki karboplatyny)
Parametry dotyczące efektywności klinicznej		
Krzywa OS dla chemioterapii (KPE i CPE)		
Hazard względny zgonu dla porównania ATEZO+KPE względem chemioterapii (KPE i CPE)	0,68	Badanie IMpower133 ()

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Krzywa TTOT dla atezolizumabu	Estymator Kaplana-Meiera + ekstrapolacja modelem uogólnionym gamma, na podstawie danych z badania IMpower133	Założenie własne, na podstawie badania IMpower133
Krzywa TTOT dla chemioterapii (KPE i CPE)	Estymator Kaplana-Meiera z badania IMpower133	Na podstawie indywidualnych danych pacjentów z badania IMpower133. Czas leczenia cisplatiną założono jak dla karboplatyny
Krzywa PFS dla atezolizumabu	Estymator Kaplana-Meiera + ekstrapolacja krzywą log- logistyczną, na podstawie danych z badania IMpower133	Założenie własne, na podstawie badania IMpower133
Krzywa PFS dla chemioterapii (KPE)	Estymator Kaplana-Meiera + ekstrapolacja krzywą log- logistyczną, na podstawie danych z badania IMpower133	Modelowanie przeżycia na podstawie indywidualnych danych pacjentów z badania IMpower133
Hazard względny progresji lub zgonu dla porównania ATEZO+KPE względem chemioterapii (CPE)	0,70	Porównanie pośrednie (AKL Tecentriq)
Użyteczności stanów zdrowia		
Użyteczność w stanie „Przed progresją choroby”		Badanie IMpower133 (Dla CPE – założono jak dla KPE)
Użyteczność w stanie „Po progresji choroby”		Badanie IMpower133
Mnożniki użyteczności bazowych ze względem na wiek pacjentów w kohorcie		Na podst. Golicki 2017
Parametry kosztowe		
Koszt atezolizumabu*		Dane wnioskodawcy
Koszt karboplatyny	118,48 PLN / cykl 21-d (max.4 cykle)	Dawkowanie: zgodnie z IMpower133 i Krzakowski 2019. Cena jednostkowa: DGL 29/08/2019
Koszt cisplatiny	77,28 PLN / cykl 21-d (max.4 cykle)	Dawkowanie: zgodnie z IMpower133 i Krzakowski 2019. Cena jednostkowa: DGL 29/08/2019
Koszt etopozydu	88,34 PLN / cykl 21-d (max.4 cykle)	Dawkowanie: zgodnie z IMpower133 i Krzakowski 2019. Cena jednostkowa: DGL 29/08/2019
Koszty podania leków w programie lekowym (ATEZO+KPE)	486,72 PLN za każdy dzień podania leków	zał. 1k do NFZ 100/2019
Koszty podania chemioterapii (KPE, CPE)	389,92 PLN za każdy dzień podania leków	zał. 1e do NFZ 81/2019
Roczny ryczałt diagnostyczny w programie lekowym	3 927,00 PLN / rok	Przyjęto na poziomie ryczałtu w programie B.6 (zał. 2. Do DGL 100/2019)
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40 PLN / miesiąc	zał. 1j do NFZ 97/2019
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (ATEZO+KPE)	55,09 PLN / tydzień leczenia	Obliczenia własne

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (KPE, CPE)	54,22 PLN / tydzień leczenia	Obliczenia własne
Odsetek pacjentów poddawanych profilaktycznemu napromienianiu mózgu (PCI)	10,9%	Badanie IMpower133
Koszt profilaktycznego napromieniania mózgu (PCI)	10 387,12 PLN	Na podstawie Dylewska 2016
Koszt dalszego leczenia po progresji (ATEZO+KPE)	7 930,47 PLN	Obliczenia własne
Koszt dalszego leczenia po progresji (KPE, CPE)	7 813,79 PLN	Obliczenia własne
Koszt opieki końca życia	6 551,72 PLN	Tecentriq AE NDRP 2017, Opdivo AE 2015, zaktualizowane o wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych

* - Wnioskodawca zaproponował mechanizm RSS polegający na tym, że

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

W poniższej tabeli przedstawiono wartości współczynnika ICUR uzyskane przez autorów AE wnioskodawcy.

Tabela 29. Wyniki analizy podstawowej

Strategia leczenia	Wyniki łączne		Wyniki inkrementalne (ATEZO+KPE vs. CTH)		ICUR [PLN/QALY]
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY	
ATEZO+KPE vs KPE					
ATEZO+KPE	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
KPE	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ATEZO+KPE vs CPE					
ATEZO+KPE	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
CPE	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

* - wyniki z RSS / bez RSS

Stosowanie terapii ATEZO+KPE w miejsce KPE wiąże się z uzyskaniem [redacted]

[redacted]. Współczynnik ICUR, z perspektywy NFZ oszacowano na [redacted] z RSS i [redacted] bez RSS.

Stosowanie terapii ATEZO+KPE w miejsce CPE wiąże się z uzyskaniem [redacted]

[redacted]. Współczynnik ICUR, z perspektywy NFZ oszacowano na [redacted] z RSS i [redacted] bez RSS.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ w analizie klinicznej przedstawiono randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości leku wnioskowanego do objęcia refundacją nad refundowanym komparatorem.

Aktualna wysokość progu opłacalności wynosi 147 024 PLN.

Oszacowana, uwzględniająca założenia analizy podstawowej wnioskodawcy, cena progowa zbytu netto za opakowanie wnioskowanego leku wynosi:

- Dla porównania ATEZO+KPE vs KPE: [redacted]

- Dla porównania ATEZO+KPE vs CPE: [redacted]

Wnioskowana cena zbytu netto za opakowanie leku wynosi [redacted]

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wykorzystane w celu przeprowadzenia probabilistycznej analizy wrażliwości rozkłady, wraz z ich parametrami, przedstawiono szczegółowo w AE wnioskodawcy (rozdz. 6.3 „Probabilistyczna analiza wrażliwości”).

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla obu porównań (ATEZO+KPE vs KPE oraz ATEZO+KPE vs CPE), są praktycznie tożsame. Prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności wnioskowanej technologii względem KPE wynosi



Rysunek 3. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości

Deterministyczna analiza wrażliwości

W poniższej tabeli przedstawiono parametry testowane w ramach jedno- i dwukierunkowej analizy wrażliwości.

Tabela 30. Parametry uwzględnione w jedno- i dwukierunkowej analizie wrażliwości.

Lp.	Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Źródło oszacowania zmienności
1	Stopa dyskontowania (koszt i wyniki)	5% (koszty) 3,5% (wyniki)	0% (koszty i wyniki)	5% (koszty) 5% (wyniki)	Wytyczne AOTMiT
2	Użyteczność w stanie przed progresją	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Granice 95% CI dla oszacowania podstawowego
3	Użyteczność w stanie po progresji	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Granice 95% CI dla oszacowania podstawowego

Lp.	Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Źródło oszacowania zmienności
4	Hazard względny zgonu dla porównania ATEZO+KPE vs CTH	0,68	0,66	0,70	Wariant min.: HR dla porównania ATEZO+KPE vs CPE z porównania pośredniego w populacji bez OUN. Wariant max.: HR dla porównania ATEZO+KPE vs KPE z populacji ITT w badaniu IMpower133 (Horn 2018)
5	Powierzchnia ciała				Granice 95% CI dla oszacowania podstawowego (kohorta polska badania IMpower133)
6	Koszty związane z podaniem leków	486,72 PLN / dzień (program lekowy) 389,92 PLN / dzień (CTH)	243,36 PLN / dzień (program lekowy) 194,96 PLN / dzień (CTH)	730,08 PLN / dzień (program lekowy) 584,88 PLN / dzień (CTH)	Założenie własne (±50% oszacowania podstawowego)
7	Koszty rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie	3 927,00 PLN	1 963,50 PLN	5 890,50 PLN	
8	Koszty okresowej oceny skuteczności CTH / miesiąc	270,40 PLN	135,20 PLN	405,60 PLN	
9	Koszty dalszego leczenia po progresji	ATEZO+KPE: 7 930,47 PLN; CTH: 7 813,79 PLN	ATEZO+KPE: 3 965,24 PLN; CTH: 3 906,89 PLN	ATEZO+KPE: 11 895,71 PLN; CTH: 11 720,68 PLN	
10	Koszty opieki terminalnej	3 275,86 PLN	6 551,72 PLN	9 827,59 PLN	

Dodatkowo przeprowadzono scenariuszową analizę wrażliwości, której założenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Warianty scenariuszowej analizy wrażliwości.

Lp.	Scenariusz	Założenia w wariancie podstawowym	Założenia w analizie wrażliwości	Źródło oszacowania zmienności
S.1	Horyzont czasowy analizy – min.	20	10	Założenie własne
S.2	Horyzont czasowy analizy – max.	20	30	Założenie własne
S.3	Brak korekty użyteczności ze względu na wiek	Z uwzględnieniem korekty (mnożniki użyteczności wyznaczone na podst. Golicki 2017)		Założenie własne
S.4	Zestaw użyteczności z przeglądu systematycznego (Labbé 2017)	Zestaw użyteczności na podst. badania IMpower133	PFS: 0,72 Progresja: 0,52	Na podstawie Labbé 2017
S.5	Użyteczności z badania IMpower133, z rozróżnieniem według czasu do zgonu	Założenie stałych użyteczności dla stanów zdrowotnych		Na podstawie alternatywnego modelu użyteczności z badania IMpower133
S.6	Krzywa OS dla CTH: model log-normalny		model log-normalny	Alternatywne krzywe przeżycia
S.7				
S.8	Krzywe PFS: estymator KM + model uogólniony gamma	Estymator KM + model log-logistyczny	estymator KM + model uogólniony gamma	Alternatywne krzywe przeżycia
S.9	Krzywe PFS: estymator KM + model Weibulla	Estymator KM + model log-logistyczny	estymator KM + model Weibulla	Alternatywne krzywe przeżycia
S.10	Krzywe czasu leczenia (TTOT): estymator KM + model Weibulla	Estymator KM + model uogólniony gamma	estymator KM + model Weibulla	Alternatywne krzywe przeżycia

Lp.	Scenariusz	Założenia w wariancie podstawowym	Założenia w analizie wrażliwości	Źródło oszacowania zmienności
S.11	Krzywe czasu leczenia (TTOT): estymator KM + model wykładniczy	Estymator KM + model uogólniony gamma	estymator KM + model wykładniczy	Alternatywne krzywe przeżycia
S.12	Pominięcie radioterapii w koszcie dalszego leczenia po progresji	Naliczanie kosztów RT u pacjentów, którzy nie otrzymali aktywnego leczenia systemowego	Koszty dalszego leczenia po progresji (bez RT): ATEZO+KPE: 2 194,30 PLN; CTH: 2 465,97 PLN	Założenie własne (w badaniu IMpower133 nie stosowano rutynowo RT po progresji)
S.13	Charakterystyka pacjentów z populacji ITT badania IMpower133	Charakterystyka pacjentów z polskiej kohorty badania IMpower133		Badanie IMpower133
S.14	Podanie atezolizumabu (bez CTH) w warunkach ambulatoryjnych	Podanie atezolizumabu w warunkach hospitalizacji jednodniowej	Koszt podania ATEZO: 108,16 PLN	Założenie własne

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości znajdują się w AE wnioskodawcy.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 32. 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?	TAK	

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Zgodnie z ChPL Tecentriq atezolizumab w leczeniu I rzutu choroby rozległej DRP ma być stosowany w skojarzeniu z karboplatyną i etopozydem.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Wnioskowaną interwencję porównano z chemioterapią karboplatyna+etopozyd oraz cisplatiną+etopozyd.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	W związku z pomijalnymi kosztami świadczeniobiorców wyniki przedstawiono jedynie z perspektywy NFZ.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Należy mieć na uwadze, że w ramach analizy podstawowej dane odnośnie OS nie pochodzą bezpośrednio z badania IMpower133, lecz [redacted]. W modelowaniu uwzględniono oszacowany w badaniu współczynnik HR dla OS z badania IMpower133
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W analizie uwzględniono dożywotni horyzont czasowy (20 lat), w ramach analizy wrażliwości testowano również 10- i 30-letni horyzont czasowy.
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 uwzględniono 5% stopę dyskonta dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Autorzy AE wnioskodawcy wykonali zarówno probabilistyczną jak i deterministyczną, jednokierunkową analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Nie zidentyfikowano błędów w strukturze ani formułach w dostarczonym modelu farmakoekonomicznym, zatem pod tym kątem model można uznać za poprawny.

W ramach analizy podstawowej dane odnośnie OS nie pochodzą bezpośrednio z badania IMpower133, lecz [redacted]. W modelowaniu uwzględniono oszacowany w badaniu współczynnik HR dla OS z badania IMpower133. Należy zauważyć, że co najmniej w początkowym okresie założenie proporcjonalności hazardów nie jest spełnione, co znacznie ogranicza wiarygodność wnioskowania opartego na tym założeniu. Współczynnik ten uwzględniony jest przy szacowaniu odsetków przeżycia w poszczególnych ramionach modelu na podstawie [redacted], zatem ma kluczowy wpływ na wyniki przedstawionej analizy. Brak jest danych z długiego okresu obserwacji (median okresu obserwacji badania IMpower133 wynosi 13,9 miesiąca), które mogłyby zwiększyć wiarygodność wyników uzyskanych przy uwzględnieniu założenia o proporcjonalnym hazardzie.

W analizie podstawowej w ramieniu chemioterapii (placebo) uwzględniono dane odnośnie przeżycia całkowitego z [redacted], podczas gdy dostępne są dane z badania klinicznego IMpower133. Zdaniem Agencji wykorzystanie danych z [redacted] jest w pełni zasadne dla okresu wykraczającego poza horyzont czasowy głównego badania klinicznego. Dodatkowo na podstawie danych [redacted]

szacowane jest przeżycie w ramieniu interwencji (pośrednio, przyjmując niepewne i z dużym prawdopodobieństwem błędne założenie o proporcjonalności hazardu dla OS – patrz wyżej).

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych. Dane kosztowe można uznać za poprawne, aktualne i zgodne z wnioskiem refundacyjnym i stanem faktycznym.

W ramach analizy podstawowej dane odnośnie OS nie pochodzą bezpośrednio z badania *IMpower133*, lecz

w analizie podstawowej wykorzystano zestaw użyteczności zdrowia z danych niepublikowanych i niedostępnych Agencji, zatem niemożliwa jest ich weryfikacja. Autorzy analiz zaznaczają, że dane pochodzą z badania *IMpower133*, z kwestionariusza EQ-5D-5L, podczas gdy danych tych nie przedstawiono w ramach analizy klinicznej, również w odnalezionych publikacjach dotyczących badania *IMpower133* mowa jest jedynie o kwestionariuszach EORTC QLQ-C30 oraz EORTC QLQ-LC13. Należy jednak dodać, że w protokole badania zwrócono uwagę na wykorzystanie kwestionariusza EQ-5D. Wnioskodawca na etapie uzupełnienia wymagań minimalnych przedstawił stosowane wyjaśnienia w powyższej kwestii.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach ani strukturze modelu.

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną. Zakres przeprowadzonej walidacji wnioskodawcy można uznać za wystarczający.

Wyznaczone w badaniu *IMpower133* mediany czasu przeżycia całkowitego (OS) oraz odsetki przeżyć 6, 12 i 18 miesięcznych (max. horyzont obserwacji w badaniu *IMpower133* wynosił 21 mies.) zestawiono z wartościami obliczonymi w modelu ekonomicznym na podstawie przeprowadzonej ekstrapolacji krzywych.

Tabela 33. Porównanie wyników modelu z wynikami badania *IMpower133*.

Punkt końcowy	ATEZO+KPE		KPE	
	Badanie <i>IMpower133</i>	Model ekonomiczny	Badanie <i>IMpower133</i>	Model ekonomiczny
Mediana OS	■	■	■	■
6-mies. OS [%]	■	■	■	■
12-mies. OS [%]	■	■	■	■
18-mies. OS [%]	■	■	■	■

Uzyskane w modelu ekonomicznym projekcje przeżycia 5-letniego dla standardowej chemioterapii (3%) nie odbiegają od wartości podawanych w rejestrach (3-5%).

W ramach przeglądu systematycznego publikowanych badań ekonomicznych odnaleziono dwie analizy użyteczności kosztów, gdzie ocenianą interwencją stanowiło zastosowanie atezolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w pierwszej linii leczenia DRP w chorobie rozległej w Stanach Zjednoczonych (Zhou 2019) i w Chinach (Li 2019). Populacja, interwencja i komparatory w badaniach były zgodne z przyjętymi w niniejszej analizie. W obu publikowanych analizach wykorzystano model Markowa, skuteczność kliniczną modelowano w oparciu o badanie IMpower133, a użyteczności stanów zdrowia zaczerpnięto z publikowanej literatury. W analizie Zhou 2019 zastosowano uproszczone podejście do modelowania przeżycia, zakładając stałe w czasie prawdopodobieństwa progresji i zgonu wyznaczone w oparciu o mediany PFS i OS w badaniu IMpower133. W abstrakcie Li 2019 nie przedstawiono natomiast szczegółów dotyczących modelowania przeżycia (poza informacją, że dane o skuteczności klinicznej pochodziły z badania IMpower133). Pomimo spójności wykorzystanych źródeł danych dotyczących skuteczności, inkrementalne wyniki zdrowotne strategii ATEZO+KPE różniły się znacząco między badaniami (0,10 QALY w Zhou 2019 i 1,15 QALY w Li 2019). Ze względu na niedostateczny opis metodyki, wyjaśnienie przyczyn różnic w inkrementalnych efektach między badaniami nie jest możliwe. Wydaje się jednak, że uproszczone podejście do modelowania w Zhou 2019 najprawdopodobniej prowadziło do zaniżenia efektu atezolizumabu, gdyż przebieg krzywych OS i PFS w badaniu IMpower133 wskazuje na niezasadność założenia wykładniczych funkcji przeżycia, a skonstruowanie krzywych parametrycznych w oparciu o wyłącznie jeden punkt czasowy (medianę) wiąże się ze znaczącą utratą informacji, zwłaszcza w odniesieniu do długookresowych projekcji przeżycia. Wątpliwości budzi też wykorzystanie w Zhou 2019 użyteczności dla populacji NDRP, niezgodnej z populacją docelową analizy. Z drugiej strony, całkowite wyniki zdrowotne oraz efekt inkrementalny ATEZO raportowane w Li 2019 wydają się znacznie przeszacowane biorąc pod uwagę oczekiwaną długość życia pacjentów z DRP.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Analicyści Agencji nie stwierdzili potrzeby wykonywania obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej była ocena efektywności kosztów stosowania produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem (schemat ATEZO+KPE) w leczeniu chorych na drobnokomórkowego raka płuca (DRP) w stadium rozległym, którzy nie byli dotychczas poddawani leczeniu systemowemu z powodu choroby rozległej. Ocenianą interwencją porównano z 2 schematami chemioterapii: karboplatyna + etopozyd (KPE) oraz cisplatiną + etopozyd (CPE).

Jako technikę analityczną wykorzystano analizę kosztów-użyteczności (CUA), analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), w dożywotnym horyzoncie czasowym (20 lat). Roczne stopy dyskontowe przyjęto na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych: koszty leków, koszty podania leków, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty profilaktycznego napromieniania mózgu, koszty związane z dalszym leczeniem po progresji, koszty opieki terminalnej nad pacjentem. Należy mieć na uwadze, że w ramach analizy podstawowej dane odnośnie OS nie pochodzą bezpośrednio z badania IMpower133, lecz [redacted]. W modelowaniu uwzględniono oszacowany w badaniu współczynnik HR dla OS z badania IMpower133

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili zarówno probabilistyczną jak i deterministyczną analizę wrażliwości.

Wyniki:

Stosowanie terapii ATEZO+KPE w miejsce KPE wiąże się z uzyskaniem [redacted]
[redacted]. Współczynnik ICUR, z perspektywy NFZ oszacowano na [redacted] z RSS
i [redacted] bez RSS.

Stosowanie terapii ATEZO+KPE w miejsce CPE wiąże się z uzyskaniem [redacted]
[redacted]. Współczynnik ICUR, z perspektywy NFZ oszacowano na [redacted] z RSS
i [redacted] bez RSS.

W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ w analizie klinicznej przedstawiono randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości leku wnioskowanego do objęcia refundacją nad refundowanym komparatorem.

Aktualna wysokość progu opłacalności wynosi 147 024 PLN.

Oszacowana, uwzględniająca założenia analizy podstawowej wnioskodawcy, cena progowa zbytu netto za opakowanie wnioskowanego leku wynosi:

- Dla porównania ATEZO+KPE vs KPE: [redacted]
- Dla porównania ATEZO+KPE vs CPE: [redacted]

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 niniejszej analizy jest prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab), stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią, w I linii leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym.”

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Wnioskodawca nie uwzględnił perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów, należy się jednak spodziewać zbliżonych wyników z obu powyższych perspektyw.

Horyzont czasowy

W analizie uwzględniono 4-letni horyzont czasowy.

Kluczowe założenia

W analizie rozważono dwa scenariusze:

scenariusz istniejący – zakłada brak refundacji leku Tecentriq we wnioskowanym wskazaniu i przedłużenie obowiązującej praktyki klinicznej na lata horyzontu czasowego analizy.

scenariusz nowy – zakłada sytuację, w której lek Tecentriq we wnioskowanym wskazaniu otrzymuje pozytywną decyzję refundacyjną.

Populacja docelowa

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci leczeni w pierwszej linii rozległej postaci drobnokomórkowego raka płuca. W celu dostosowania liczebności populacji docelowej do kryteriów kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego Wnioskodawca w swoich oszacowania uwzględnił następujące etapy, parametry i źródła danych:

1. Chorobowość roczna: rak płuca C34 (na podstawie MPZ 2015);
2. Liczba pacjentów leczonych lub nieleczonych przychodzących na kontrolę do lekarza (QuintilesIMS 2017);

[Redacted content]

Uwaga AOTMiT

W kryteriach oszacowania liczebności populacji docelowej dla atezolizumabu w czwartym etapie oszacowania Wnioskodawca

Agencja odnotowała, że w piątym etapie szacowania populacji docelowej

Udziały

Przyjęto konserwatywne założenie, że po objęciu refundacją atezolizumab przejmie 100% udziałów w rynku już w pierwszym roku horyzontu czasowego analizy.

Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych: koszty porównywanych interwencji (ATEZO+KPE, KPE, CPE), koszty podania leków, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty profilaktycznego napromieniania mózgu (PCI), koszty związane z dalszym leczeniem po progresji (2. linia CTH, radioterapia, monitorowanie), koszt opieki terminalnej nad pacjentem. Wnioskodawca, zgodnie z przyjętą perspektywą, nie uwzględnił kosztów ponoszonych przez pacjenta, a także kosztów pośrednich.

W analizie kosztów uwzględniono obliczenia i założenia analizy ekonomicznej. Uzyskane w AE koszty w przeliczeniu na kolejne miesiące terapii mnożono przez liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie w danych miesiącach oraz pacjentów kontynuujących leczenie, którzy rozpoczęli terapię wcześniej.

Wnioskodawca zaproponował mechanizm RSS polegający na tym, że

W analizie uwzględniono finansowanie leku

6.1.3. Dane wejściowe do modelu

Wartości wybranych parametrów wykorzystanych w analizie BIA wnioskodawcy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 34. Wykaz kluczowych parametrów wykorzystanych w analizie BIA wnioskodawcy.

Parametr	Wartość	
Cena zbytu netto		
Urzędowa cena zbytu		
Cena hurtowa		
Grupa limitowa		
Podstawa limitu		
PDD	57,14 mg = (1 200 mg/21 dni)	
Liczba PDD w opakowaniu	21	
Cena hurtowa / PDD		
Wysokość limitu finansowania		
Poziom odpłatności	Bezpłatny	
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta)	0,00 zł	
Kwota refundacji płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne		
Koszt dziennej terapii		
Roczna liczebność populacji docelowej (2019 rok)		
Roczna liczebność populacji docelowej (2020 rok)		
Roczna liczebność populacji docelowej (2021 rok)		
Roczna liczebność populacji docelowej (2022 rok)		
Roczna liczebność populacji docelowej (2023 rok)		
Roczna liczebność populacji docelowej (2024 rok)		
Roczny przyrost liczebności (MPH 2015)		
Udziały schematów leczenia w kolejnych latach rozważanego horyzontu czasowego; scenariusz istniejący	Cisplatyna + etopozyd	
	Karboplatyna + etopozyd	
	Atezolizumab	0,0%
Przyjęte udziały rynkowe leku Tecentriq w kolejnych latach rozważanego horyzontu czasowego; scenariusz nowy	100%	
Koszty jednostkowe leków oraz świadczeń wykorzystane w oszacowaniu kosztów całkowitych terapii	Zgodnie z AE Tecentriq 2019	
Data rozpoczęcia refundacji leku: Tecentriq w leczeniu DRP	01.01.2021	
Długość horyzontu czasowego	4 lata (01.2021-12.2024)	
Długość cyklu modelu	1 miesiąc	

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok	III rok	IV rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku (liczba pacjentów rozpoczynających terapię w danym roku)				
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana*	0	0	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym				

*Lek Tecentriq 1200 mg jest obecnie (począwszy od stycznia 2019) refundowany w ramach programu lekowego „B.6 Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”. Zgodnie z najnowszymi dostępnymi na dzień przeprowadzenia analizy danymi za pierwsze półrocze 2019 roku w ramach programu lekowego B.6 leczeniem z wykorzystaniem atezolizumabu objętych zostało 316 pacjentów (UR 22/2019/III).

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki BIA wnioskodawcy z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS / bez RSS)			
	I rok	II rok	III rok	IV rok
Scenariusz istniejący				
Carb + Etop				
Cispl + Etop				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Atezo + Carb + Etop				
Tecentriq				
Koszty sumaryczne				
Wynik inkrementalny				
Koszty sumaryczne				

* - wyniki z RSS / bez RSS

W perspektywie NFZ, w wariantcie z RSS, refundacja wnioskowanej technologii przyczyni się do

6.4. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 37. 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	
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
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?	TAK	Przyjęte założenia mają charakter konserwatywny
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	Wnioskowana technologia obecnie nie jest refundowana. Drobnokomórkowy rak płuca nie ma odrębnego kodu ICD. Wnioskodawca w swoich oszacowaniach nie wykorzystuje danych sprzedażowych.
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	Produkt leczniczy Bavencio będzie dostępny w ramach programu lekowego, czyli bezpłatnie dla pacjenta.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	-

6.4.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet wnioskodawcy,
- sprawdzenie czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
- weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy

W tym zakresie nie zidentyfikowano żadnych nieprawidłowości.

Liczebność populacji docelowej wydaje się oszacowana prawidłowo, jednak brak kodu ICD dla drobnokomórkowego raka płuc uniemożliwia zestawienie oszacowań wnioskodawcy z danymi NFZ. Ankietowany przez AOTMiT ekspert, KW dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż, oszacował liczebność populacji docelowej na ok. 1400 pacjentów, co jest wartością [redacted].

Wnioskodawca przyjął konserwatywne założenie, że wnioskowany lek przejmie 100% udziałów w rynku już w pierwszy roku refundacji.

6.4.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca oszacował warianty minimalny i maksymalny analizy BIA.

W wariantcie **minimalnym** udziały rynkowe w kolejnych latach analizy wnioskodawca oparł na danych dotyczącej sprzedaży leku Tecentriq w USA z bazy Flatiron Health.

W wariantcie **maksymalnym** oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono na podstawie zapadalności raportowanej przez KRN.

W poniższej tabeli przedstawiono liczebność populacji docelowej w wariantcie minimalnym i maksymalnym analizy.

Tabela 38. Liczebność populacji docelowej – warianty skrajne (wartości zaokrąglone)

Populacja	Wariant minimalny				Wariant maksymalny			
	I rok	II rok	III rok	IV rok	I rok	II rok	III rok	IV rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku (liczba pacjentów rozpoczynających terapię w danym roku)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości, w tym warianty skrajne analizy.

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet – warianty skrajne (koszty inkrementalne) [PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS / bez RSS)			
	I rok	II rok	III rok	IV rok
Scenariusz minimalny (wielkość populacji docelowej)				
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz maksymalny (wielkość populacji docelowej)				
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

* - wyniki z RSS / bez RSS

Koszty inkrementalne oszacowane w ramach scenariusza minimalnego stanowią ok 48%, 70%, 90%, 98%, a w wariancie maksymalnym ok 201%, 183%, 181%, 179%, kosztów oszacowanych w ramach analizy podstawowej odpowiednio w I, II, III i IV roku refundacji.

Dodatkowo wnioskodawca testował wpływ na wyniki BIA następujących założeń:

- zmiana ceny leku Tecentriq (+/-10%): ,
- 90% udziału Tecentriq w rynku,
- alternatywny sposób ekstrapolacji krzywej czasu trwania leczenia (I) - Estymator K-M + Weibull,
- alternatywny sposób ekstrapolacji krzywej czasu trwania leczenia (II) - Estymator K-M + Wykładniczy,

Największy wzrost wydatków płatnika odnotowano w wariancie odnoszącym się do wzrostu ceny wnioskowanego leku. W takim scenariuszu wydatki płatnika wzrosną o ok 9,5% w każdym roku refundacji.

6.4.3. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji nie stwierdzili potrzeby wykonywania obliczeń własnych.

6.5. Komentarz Agencji

Celem analizy było oszacowanie wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Tecentriq, stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią, w I linii leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym (program lekowy „Leczenie drobnokomórkowego raka płuc (ICD-10 C 34)”).

Analizę przeprowadzono w 4-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Wnioskodawca nie uwzględnił perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów, należy się jednak spodziewać analogicznych wyników z obu powyższych perspektyw.

W analizie rozważono dwa scenariusze:

scenariusz istniejący – zakłada brak refundacji leku Tecentriq we wnioskowanym wskazaniu i przedłużenie obowiązującej praktyki klinicznej na lata horyzontu czasowego analizy. Przyjęto, że obecna praktyka kliniczna to dwa schematy leczenia: etopozyd w skojarzeniu z cisplatiną (81,4% udziałów) oraz karboplatiną (18,6% udziałów).

scenariusz nowy – zakłada sytuację, w której lek Tecentriq we wnioskowanym wskazaniu otrzymuje pozytywną decyzję refundacyjną (w wariancie podstawowym i maksymalnym uwzględniono 100% udział w rynku leku Tecentriq w każdym roku refundacji)

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci leczeni w pierwszej linii rozległej postaci drobnokomórkowego raka płuca. W celu dostosowania liczebności populacji docelowej do kryteriów kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego uwzględniono następujące etapy oszacowania: chorobowość roczna: rak płuca, liczba pacjentów leczonych lub nieleczonych przychodzących na kontrolę do lekarza, [REDACTED]

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych: koszty porównywanych interwencji (ATEZO+KPE, KPE, CPE), koszty podania leków, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty profilaktycznego napromieniania mózgu (PCI), koszty związane z dalszym leczeniem po progresji (2. linia CTH, radioterapia, monitorowanie), koszt opieki terminalnej nad pacjentem. Wnioskodawca, zgodnie z przyjętą perspektywą, nie uwzględnił kosztów ponoszonych przez pacjenta, a także kosztów pośrednich.

W analizie kosztów uwzględniono obliczenia i założenia analizy ekonomicznej. Uzyskane w AE koszty w przeliczeniu na kolejne miesiące terapii mnożono przez liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie w danych miesiącach oraz pacjentów kontynuujących leczenie, którzy rozpoczęli terapię wcześniej.

Wnioskodawca zaproponował mechanizm RSS polegający na tym, że [REDACTED]

Wyniki:

W perspektywie NFZ, w wariancie z RSS, refundacja wnioskowanej technologii przyczyni się do

Wnioskodawca oszacował warianty minimalny i maksymalny analizy BIA. W wariancie minimalnym udziały rynkowe w kolejnych latach analizy wnioskodawca oparł na danych dotyczącej sprzedaży leku Tecentriq w USA z bazy Flatiron Health. W wariancie maksymalnym oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono na podstawie zapadalności raportowanej przez KRN. Koszty inkrementalne oszacowane w ramach scenariusza minimalnego stanowią ok 48%, 70%, 90%, 98%, a w wariancie maksymalnym ok 201%, 183%, 181%, 179%, kosztów oszacowanych w ramach analizy podstawowej odpowiednio w I, II, III i IV roku refundacji.

Dodatkowo wnioskodawca testował wpływ na wyniki BIA następujących założeń: zmiana ceny leku Tecentriq (+/-10%), 90% udziału Tecentriq w rynku, alternatywny sposób ekstrapolacji krzywej czasu trwania leczenia (I) - Estymator K-M + Weibull, alternatywny sposób ekstrapolacji krzywej czasu trwania leczenia (II) - Estymator K-M + Wykładniczy. Największy wzrost wydatków płatnika odnotowano w wariancie odnoszącym się do wzrostu ceny wnioskowanego leku. W takim scenariuszu wydatki płatnika wzrosną o ok 9,5% w każdym roku refundacji.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Propozycje wnioskodawcy pokrywają wzrost wydatków oszacowany w ramach analizy wpływu na budżet.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Do dnia publikacji AWA otrzymano 1 opinię Dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej, ekspert nie miał zastrzeżeń do zaproponowanego programu lekowego.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Tecentriq w drobnokomórkowym raku płuca w stadium rozległym 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/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 25.05.2020 r. przy zastosowaniu słów kluczowych „Tecentriq”, „atezolizumab”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje, z których 1 była pozytywna (IQWIG 2020) i dwie negatywne (CADTH 2019 i PBAC 2019). Wszystkie rekomendacje odnosiły się do pacjentów w I linii DRP w stadium rozległym. Dodatkowo NICE oraz NCPE są w trakcie przygotowywania rekomendacji.

Tabela 40. Rekomendacje refundacyjne dla leku Tecentriq

Organizacja (kraj), rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
IQWIG 2020	I linia DRP w stadium rozległym w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem	<u>Pozytywna</u> Dodatkowa korzyść w odniesieniu do przeżycia całkowitego, która nie jest poparta innymi pozytywnymi efektami dla wyników istotnych dla pacjenta, przeważa nad wadami. Istnieje niewielka dodatkowa korzyść w porównaniu z karboplatiną w połączeniu z etopozydem.
CADTH 2019 (Kanada)	I linia DRP w stadium rozległym w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem	<u>Negatywna</u> pERC zwróciło uwagę na dużą potrzebę kliniczną efektywnego leczenia w tym obszarze. Przedstawione dowody wykazały niewielką poprawę przeżycia całkowitego po zastosowaniu atezolizumabu. pERC jest niepewne czy atezolizumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie i z etopozydem jest terapią, która adekwatnie pokrywa potrzebę terapeutyczną w tej populacji.
PBAC 2019 (Australia)	I linia DRP w stadium rozległym	<u>Negatywna</u> PBAC zwróciło uwagę na dużą potrzebę kliniczną efektywnego leczenia w tym obszarze. Przedstawione dowody wykazały niewielką poprawę przeżycia całkowitego po zastosowaniu atezolizumabu, PBAC uznało tę zmianę za istotną klinicznie, ale wielkość i trwałość tej korzyści jest niepewna, a wpływ na jakość życia pacjentów niejasny.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 41. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	RSS
Austria			
Belgia			
Bułgaria			
Chorwacja			
Cypr			
Czechy			
Dania			
Estonia			
Finlandia			
Francja			
Grecja			
Hiszpania			
Holandia			
Irlandia			
Islandia			
Liechtenstein			
Litwa			
Luksemburg			
Łotwa			
Malta			
Niemcy			
Norwegia			
Portugalia			
Rumunia			
Słowacja			
Słowenia			
Szwajcaria			
Szwecja			
Węgry			
Wielka Brytania			
Włochy			

W powyższej tabeli **pogrubioną czcionką** zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 01.02.2020 r., znak PLR.4600.1653.2019.12.PB 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 2020 r., poz. 357) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1, fiol. 20 ml, EAN: 05902768001167

w ramach programu lekowego „Leczenie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”.

Analizy załączone do wniosków nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 21.02.2020 r., znak OT.4331.6.2020.PW_PK.9. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 28.02.2020 r. Po uwzględnieniu przedstawionych uzupełnień wszystkie analizy spełniały wymagania minimalne.

Problem zdrowotny

Oceniany problem zdrowotny dotyczy pacjenta z drobnokomórkowym rakiem płuca (DRP) w stadium rozległym. DRP nie posiada odrębnego kodu ICD-10, a pacjenci są kwalifikowani do kodu C34: nowotwory złośliwe oskrzela i płuca. Pojęciem choroby rozległej określane są nowotwory, który przekraczał jedną połowę klatki piersiowej. Drobnokomórkowy rak płuca różni się od innych typów histologicznych pod względem wielu cech biologicznych oraz klinicznych – charakteryzuje się m.in. wysokim wskaźnikiem proliferacji, krótkim czasem podwojenia masy guza, wysoką skłonnością do wczesnego tworzenia przerzutów, chemiowrażliwością i względną promieniowrażliwością

Rak płuca jest w Polsce najczęściej występującym nowotworem złośliwym i pierwszą przyczyną zgonów nowotworowych]. Stanowi — odpowiednio u mężczyzn i kobiet — około 20% i 10% wszystkich nowotworów (w ostatnich latach — około 15 000 i 7000 zachorowań rocznie) oraz jest przyczyną około 30% i 17% wszystkich zgonów spowodowanych przez nowotwory (w ostatnich latach — odpowiednio około 16 000 i 7500 zgonów rocznie). Zgodnie z najnowszymi danymi, w 2016 r. odnotowano 22 196 nowych zachorowań na raka płuca oraz 22 338 zgonów z powodu tego rozpoznania. Rak drobnokomórkowy jako typ histologiczny rozpoznawany jest w 15% przypadków. Częstość DRP w stopniu I i IV według klasyfikacji TNM wynosi w chwili rozpoznania nowotworu 65%.

Zachorowalność i umieralność na raka płuca zmniejszają się w ostatnich latach u mężczyzn i jednocześnie zwiększają się u kobiet. Około 13,5% chorych na raka płuca w Polsce przeżywa 5 lat od rozpoznania. Ogólnie rokowanie w DRP jest gorsze niż w NDRP (Krzakowski 2019).

Rekomendacje kliniczne

W ramach terapii DRP w stadium rozległym odnalezione wytyczne zgodnie rekomendują schematy dwulekowe, tj. karboplatyna/cisplatyna + etopozyd, przy czym tylko wytyczne amerykańskie NCCN 2020 jako preferowane wskazują schematy trójlekowe: karboplatyna + etopozyd + **atezolizumab** lub karboplatyna/cisplatyna + etopozyd + durwalumab. Z wyjątkiem wytycznych NCCN 2020 i Krzakowski 2019 żaden z odnalezionych dokumentów nie odnosi się do **atezolizumabu**. Wynika to prawdopodobnie z faktu, że wnioskowany lek został zarejestrowany w leczeniu DRP dopiero w połowie 2019 roku. Polskie wytyczne Krzakowski 2019 wskazują, że u większości chorych na drobnokomórkowego raka płuca w stopniach I–III należy stosować jednoczesną radiochemioterapię lub — w przypadku przeciwwskazań do jednoczesnej radiochemioterapii — kolejno chemioterapię i radioterapię — jako rekomendowany schemat chemioterapii wskazano cisplatinę + etopozyd.

Alternatywne technologie medyczne

Chemioterapia w schemacie karboplatyna+etopozyd oraz dodatkowo, cisplatiną+etopozyd. Wybór komparatorów uznano za zasadny.

Skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa

Skuteczność

Przeżycie całkowite (OS)

Mediana czasu przeżycia w grupie pacjentów stosujących atezolizumab była wyższa niż w grupie placebo, zarówno w grupie chorych bez przerzutów do mózgu 12,6 vs 10,4 msc., jak i w populacji ITT 12,3 (95% CI: 10,8; 15,9) vs 10,3 (95% CI: 9,3; 11,3) msc. W grupie pacjentów bez przerzutów mózgu HR wyniósł 0,68 (95% CI: 0,52; 0,89), a w ITT 0,70 (95% CI: 0,54; 0,91); $p=0,007$. Wyniki były istotne statystycznie.

Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie pacjentów stosujących atezolizumab była dłuższa niż w grupie placebo, zarówno w grupie chorych bez przerzutów do mózgu 5,3 vs 4,3 msc., jak i w populacji ITT 5,2 (95% CI: 4,4; 5,6) vs 4,3 (95% CI: 4,2; 4,5) msc. W grupie pacjentów bez przerzutów mózgu HR wyniósł 0,75 (95% CI: 0,60; 0,93), a w ITT 0,77 (95% CI: 0,62; 0,96); $p=0,02$. Wyniki były istotne statystycznie.

Odpowiedź na leczenie

Ponad połowa pacjentów, którzy brali udział w badaniu (60,2% vs 64,4%) osiągnęła obiektywną odpowiedź na leczenie. U 57,7% w grupie interwencji i 63,4% w grupie placebo odnotowano odpowiedź częściową, a odpowiednio u 2,5% i 1% odpowiedź całkowitą. Wyniki te nie były istotne statystycznie. Jedynie w przypadku pacjentów, u których utrzymywała się odpowiedź w momencie odcięcia danych odnotowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami (RR = 2,76 [1,20; 6,38], $p = 0,0174$; NNT = 11 (95% CI: 6; 49)).

Bezpieczeństwo

Zgony

W badaniu IMpower133 odnotowano 3 zgony w grupie interwencji z powodu neutropenii, zapalenia płuc i z przyczyny nieokreślonej oraz 3 zgony w grupie kontrolnej z powodu zapalenia płuc, wstrząsu septycznego, niewydolności krążeniowo-oddechowej.

Działania niepożądane

W grupie interwencji u wszystkich pacjentów odnotowano działania niepożądane ogółem, natomiast w grupie kontrolnej 96,4% pacjentów, odsetki te były istotne statystycznie. RR wyniósł 1,04 (95% CI: 1,01; 1,07), $p = 0,0130$, a NNH = 28 (16; 124), $p = 0,0112$. W przypadku zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (przez dowolny składnik terapii) w grupie interwencji częstość była istotnie statystycznie wyższa niż w grupie placebo 11,1% vs 3,1%, RR = 3,63 (95% CI: 1,50; 8,76), $p = 0,0041$. Zdarzenia niepożądane ogółem występowały częściej w obu grupach w fazie indukcji niż w fazie podtrzymującej. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych było większe w grupie interwencji niż w grupie placebo - w fazie indukcji o 4% (98,5% vs 94,4%, RR = 1,04 [95% CI: 1,00; 1,08], $p = 0,0295$, NNH = 25 [95% CI: 13; 221]), a w fazie podtrzymującej o 13% (81,9% vs 72,4%, RR = 1,13 [95% CI: 1,00; 1,28], $p = 0,0435$, NNH = 11 [95% CI: 6; 257]).

Atezolizumab z karboplatiną i etopozydem vs cisplatyna i etopozyd – porównanie pośrednie

W ramach porównania pośredniego do analizy włączono także 2 badania RCT – HECOG (Skarlos 1994, Kosmidis 1994) i JCOG 9702 (Okamoto 2007), które bezpośrednio porównują efektywność kliniczną chemioterapii karboplatyna+etopozyd z cisplatyna+etopozyd w drobnokomórkowym raku płuca w stadium rozległym.

Skuteczność

W analizie głównej, wyniki badania IMpower133 wskazywały na istotne zmniejszenie ryzyka zgonu u chorych otrzymujących skojarzenie ATEZO+CTH w porównaniu do samej chemioterapii, zarówno wśród chorych bez przerzutów do OUN, jak również w całej ocenianej populacji badania, podczas gdy wyniki badania JCOG 9702 wskazywały na brak różnic w przeżyciu chorych otrzymujących karboplatinę lub cisplatynę, obie w skojarzeniu z etopozydem. Wynik porównania pośredniego dla populacji bez przerzutów do OUN był istotny statystycznie, HR = 0,66 (95% CI: 0,47; 0,94). Wynik dla populacji ogólnej był także istotny statystycznie HR = 0,68 (95% CI: 0,48; 0,96). W analizie wrażliwości nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy skojarzeniem ATEZO+KPE a skojarzeniem CPE.

W analizie głównej wyniki porównania pośredniego wskazywały na istotnie mniejsze ryzyko progresji choroby lub zgonu w danym czasie u chorych otrzymujących terapię ATEZO+CTH w porównaniu do chorych leczonych skojarzeniem CPE: HR = 0,70 (95% CI: 0,52; 0,95) w wariancie dla podgrupy chorych bez przerzutów do OUN,

oraz HR = 0,72 (95% CI: 0,53; 0,98) w wariancie uwzględniającym wszystkich chorych z badania IMpower133. Natomiast wyniki analizy wrażliwości potwierdziły wyniki analizy głównej.

Bezpieczeństwo

W większości rozpatrywanych przypadków nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia danych zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych skojarzeniem ATEZO+CTH w porównaniu do chorych leczonych schematem CPE. Istotną statystycznie wyższość w grupie ATEZO+CTH odnotowano jedynie w przypadku małopłytkowości, RR = 2,27 (95% CI: 1,36; 3,79), NNH = 3 (95% CI: 2; 3).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych oraz wyniki analizy progowej

Stosowanie terapii ATEZO+KPE w miejsce KPE wiąże się z uzyskaniem [redacted]. Współczynnik ICUR, z perspektywy NFZ oszacowano na [redacted] z RSS i [redacted] bez RSS.

Stosowanie terapii ATEZO+KPE w miejsce CPE wiąże się z uzyskaniem [redacted]. Współczynnik ICUR, z perspektywy NFZ oszacowano na [redacted] z RSS i [redacted] bez RSS.

W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ w analizie klinicznej przedstawiono randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości leku wnioskowanego do objęcia refundacją nad refundowanym komparatorem.

Aktualna wysokość progu opłacalności wynosi 147 024 PLN.

Oszacowana, uwzględniająca założenia analizy podstawowej wnioskodawcy, cena progowa zbytu netto za opakowanie wnioskowanego leku wynosi:

- Dla porównania ATEZO+KPE vs KPE: [redacted]
- Dla porównania ATEZO+KPE vs CPE: [redacted]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W perspektywie NFZ, w wariancie z RSS, refundacja wnioskowanej technologii przyczyni się do [redacted].

Wnioskodawca oszacował warianty minimalny i maksymalny analizy BIA. W wariancie minimalnym udziały rynkowe w kolejnych latach analizy wnioskodawca oparł na danych dotyczącej sprzedaży leku Tecentriq w USA z bazy Flatiron Health. W wariancie maksymalnym oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono na podstawie zapadalności raportowanej przez KRN. Koszty inkrementalne oszacowane w ramach scenariusza minimalnego stanowią ok 48%, 70%, 90%, 98%, a w wariancie maksymalnym ok 201%, 183%, 181%, 179%, kosztów oszacowanych w ramach analizy podstawowej odpowiednio w I, II, III i IV roku refundacji.

Dodatkowo wnioskodawca testował wpływ na wyniki BIA następujących założeń: zmiana ceny leku Tecentriq (+/-10%), 90% udziału Tecentriq w rynku, alternatywny sposób ekstrapolacji krzywej czasu trwania leczenia (I) - Estymator K-M + Weibull, alternatywny sposób ekstrapolacji krzywej czasu trwania leczenia (II) - Estymator K-M + Wykładniczy. Największy wzrost wydatków płatnika odnotowano w wariancie odnoszącym się do wzrostu ceny wnioskowanego leku. W takim scenariuszu wydatki płatnika wzrosną o ok 9,5% w każdym roku refundacji.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje, z których 1 była pozytywna (IQWiG 2020) i dwie negatywne (CADTH 2019 i PBAC 2019). Wszystkie rekomendacje odnosiły się do pacjentów w I linii DRP w stadium rozległym. Dodatkowo NICE oraz NCPE są w trakcie przygotowywania rekomendacji.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Ekspertki kliniczni oraz Agencja nie zgłaszają uwag do zapisów ocenianego Programu Lekowego.

Uwagi dodatkowe

Bez uwag.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 42. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Analiza podstawowa zawiera wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz ka kulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5. ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia):	-	-
- wnioskodawca nie przedstawił uzasadnienia przyjęcia założenia o proporcjonalności hazardów (nie przeprowadzono analizy wykresów log-skumulowanego hazardu) w przypadku przeżycia całkowitego (OS). Przyjęcie takiego założenia budzi wątpliwości Agencji, szczególnie w obliczu faktu, że krzywe K-M dla interwencji badanej i komparatora przecinają się. W przypadku PFS zwrócono uwagę, że przeprowadzona analiza wykresów log-skumulowanego hazardu wskazuje na niespełnienie założenia proporcjonalnego hazardu dla PFS.	TAK	Przedstawiono odpowiednie wyjaśnienie. Co najmniej w początkowym okresie założenie proporcjonalności hazardów nie jest spełnione, co znacznie ogranicza wiarygodność wnioskowania opartego na tym założeniu. Współczynnik ten uwzględniony jest przy szacowaniu odsetków przeżycia w poszczególnych ramionach modelu na podstawie RWD, zatem ma kluczowy wpływ na wyniki przedstawionej analizy. Brak jest danych z długiego okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji badania IMpower133 wynosi 13,9 miesiąca), które mogłyby zwiększyć wiarygodność wyników uzyskanych przy uwzględnieniu założenia o proporcjonalnym hazardzie. Należy jednak dodać, że podejście autorów analizy jest w pełni poprawne i akceptowalne, jednak obarczone niepewnością związaną z kluczowym parametrem modelu.
- w analizie podstawowej w ramieniu chemioterapii (placebo) uwzględniono dane odnośnie przeżycia całkowitego z rejestru Flatiron Health, podczas gdy dostępne są dane z badania klinicznego IMpower133. Zdaniem Agencji wykorzystanie danych z rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD, Real World Data) jest w pełni zasadne dla okresu wykraczającego poza horyzont czasowy głównego badania klinicznego. Dodatkowo na podstawie danych RWD szacowane jest przeżycie w ramieniu interwencji (pośrednio, przyjmując niepewne i z dużym prawdopodobieństwem błędne założenie o proporcjonalności hazardu dla OS – patrz wyżej).	TAK	
- w analizie podstawowej wykorzystano zestaw użyteczności zdrowia z danych niepublikowanych i niedostępnych Agencji, zatem niemożliwa jest ich weryfikacja. Autorzy analiz zaznaczają, że dane pochodzą z badania IMpower133, z kwestionariusza EQ-5D-5L, podczas gdy danych tych nie przedstawiono w ramach analizy klinicznej, również w odnalezionych publikacjach dotyczących badania IMpower133 mowa jest jedynie o kwestionariuszach EORTC QLQ-C30 oraz EORTC QLQ-LC13. Należy jednak dodać, że w protokole badania zwrócono uwagę na wykorzystanie kwestionariusza EQ-5D. Wątpliwości budzi przyjęcie wyższej użyteczności w stanie PFS w ramieniu interwencji, podczas gdy analiza bezpieczeństwa sugeruje wyższe odsetki zdarzeń niepożądanych w tym ramieniu (m. in. zdarzenia niepożądane ogółem – różnica istotna statystycznie, ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – brak IS różnic).	TAK	Przedstawiono odpowiednie wyjaśnienie.
BIA nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań populacji docelowej (§ 6. ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia). Liczebność populacji docelowej szacowano w oparciu o wartości parametrów z niepublikowanych wyników badania QuintilesIMS 2017, których wnioskodawca nie dostarczył wraz z analizami HTA. W związku z powyższym niemożliwa jest weryfikacja przyjętych założeń.	TAK	Przedstawiono odpowiednie dane.
BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit b Rozporządzenia). W kryteriach oszacowania liczebności populacji docelowej dla atezolizumabu w czwartym etapie oszacowania uwzględniono stopień zaawansowania DRP IIIB lub IV. Kryteria wnioskowanego programu lekowego obejmują stadium choroby rozległej wg klasyfikacji VALG lub nawrót po radykalnej radiochemioterapii po co najmniej 6 miesiącach od ostatniego dnia leczenia. W pierwszym przypadku,	TAK	Przedstawiono odpowiednie wyjaśnienie.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
stadium rozległe jest kwalifikowane jako stopień IV wg klasyfikacji TNM (Krzakowski 2019). Wnioskodawca nie uzasadnił natomiast dlaczego w przypadku kryterium nawrotu po radykalnej chemioterapii pacjenci są kwalifikowani wyłącznie do stadium IIIB, a nie np. IIIA. Nie można zatem wykluczyć, że do wnioskowanego programu lekowego będą kwalifikowani pacjenci w stadium niższym niż IIIB, co nie zostało uwzględnione w BIA. Ponadto w piątym etapie szacowania populacji docelowej nie uwzględniono pacjentów otrzymujących radioterapię w I linii leczenia.		

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

- Nie przedstawiono kryteriów wyboru, zalet i wad oraz kryteriów doboru danych i metod analizowania w przypadku wszystkich źródeł danych;

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Horn 2018	Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, Huemer F, Loson-czy G, Johnson ML, Nishio M, Reck M, Mok T, Lam S, Shames DS, Liu J, Ding B, Lopez-Chavez A, Kabbinavar F, Lin W, Sandler A, Liu SV. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. <i>N Engl J Med</i> 2018; 379(23):2220-2229
Rossi 2012	Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, Rudd RM, Okamoto H, Skarlos DV, Früh M, Qian W, Tamura T, Samantas E, Shibata T, Perrone F, Gallo C, Gridelli C, Martelli O, Lee SM. Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data. <i>J Clin Oncol</i> . 2012;30(14):1692-8.
Califano 2018	Califano R, Kaźarnowicz A, Karaseva N, Sánchez A, Liu SV, Horn L, Quach C, Yu W, Kabbinavar F, Lam S, Mansfield A. IMpower133: Patient-reported outcomes (PROs) in a ph1/3 study of first-line (1L) atezolizumab (atezo) + carboplatin + etoposide (CP/ET) in extensive-stage SCLC (ES-SCLC) (490). <i>Annals of Oncology</i> , Volume 29, Issue suppl_10, December 2018, mdy486, https://doi.org/10.1093/annonc/mdy486
Mansfield 2020	Mansfield A., Kaźarnowicz A., Karaseva N., Sanchez A., De Boer R., Andric Z., Reck M., Safety and patient-reported outcomes of atezolizumab, carboplatin, and etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer (IMpower133): a randomized phase I/III trial, <i>Annals of Oncology</i> , Volume 31, Issue 2, 310 - 317
IMpower133 protocol	A Phase I/III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Carboplatin Plus Etoposide With or Without Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) in Patients With Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer. NCT number: NCT02763579. Protocol Amendment Version 7 : 06 March 2019. SAP Amendment Version 3: 14 May 2018. Dostępny online pod adresem: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02763579 , Study Documents (Full-Text): https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/79/NCT02763579/Prot_SAP_000.pdf
Skarlos 1994	Skarlos DV, Samantas E, Kosmidis P, Fountzilas G, Angelidou M, Palamidis P, Mylonakis N, Provata A, Papadakis E, Klouvas G, et al. Randomized comparison of etoposide-cisplatin vs. etoposide-carboplatin and irradiation in small-cell lung cancer. A Hellenic Co-operative Oncology Group study. <i>Ann Oncol</i> 1994; 5(7):601-607
Kosmidis 1994	Kosmidis PA, Samantas E, Fountzilas G, Pavlidis N, Apostolopoulou F, Skarlos D. Cisplatin/etoposide versus carboplatin/etoposide chemotherapy and irradiation in small cell lung cancer: a randomized phase III study. <i>Hellenic Cooperative Oncology Group for Lung Cancer Trials. Semin Oncol</i> 1994; 21(3 Suppl 6):23-30
Okamoto 2007	Okamoto H, Watanabe K, Kunikane H, Yokoyama A, Kudoh S, Asakawa T, Shibata T, Kunitoh H, Tamura T, Saijo N. Randomised phase III trial of carboplatin plus etoposide vs split doses of cisplatin plus etoposide in elderly or poor-risk patients with extensive disease small-cell lung cancer: JCOG 9702. <i>Br J Cancer</i> 2007; 97(2):162-169
Karam 2015	Karam I, Jiang SY, Khaira M, Lee CW, Schellenberg D. Outcomes of small cell lung cancer patients treated with cisplatin-etoposide versus carboplatin-etoposide. <i>Am J Clin Oncol</i> 2015; 38(1):51-54
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
CADTH 2019	https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10156AtezolizumabSCLC_FnRec_ProceduralReview_approvedbyChair_Post_30Jan2020_final.pdf
IQWiG 2019	https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arszneimittelbewertung/2019/a19-86-atezolizumab-kleinzelliges-lungenkarzinom-nutzenbewertung-gemaess-35a-sgb-v.12637.html
PBAC 2019	http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2019-07/first-time-decisions-not-to-recommend-07-2019.pdf
Pozostałe publikacje	
Dylewska 2016	Dylewska M, Mikułowicz M, Nowak S, Falkiewicz B, Gryglewicz J, Zawadzki R. Rak płuca w Polsce – perspektywa społeczna i medyczna '2016. Warszawa, listopad 2016. https://www.pexps.pl/files/upload/files/Rak-pluca-w-Polsce.pdf
EMA 2019	European Medicines Agency. What are the risks associated with Tecentriq?. Dostęp on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecentriq
FDA 2019	FDA. Tecentriq. Highlights of prescribing information. Revised: 3/2019. Dostęp on-line pod adresem: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761034s018lbl.pdf
FDA 2019a	FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard. Dostęp on-line pod adresem: https://fis.fda.gov/sense/app/d10be6bb-494e-4cd2-82e4-0135608ddc13/sheet/59a37af8-d2bb-4dee-90bf-6620b1d5542f/state/analysis
FDA 2019b	Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS): January-March 2019. Data aktualizacji danych: 24.07.2019. Dostęp on-line pod adresem: https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event-reporting-system-3
Golicki 2017	Golicki D, Niewada M. EQ-5D-5L Polish population norms. <i>Arch Med Sci</i> . 2017 Feb 1;13(1):191-200.

KRN 2016	Wojciechowska U, Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. Dostęp online http://onkologia.org.pl/raporty/
KRN 2019	Wojciechowska U, Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. Dostępne on-line pod adresem: http://onkologia.org.pl/raporty/
Krzakowski 2019	Krzakowski M, Jassem J, Antczak A, Chorostowska-Wynimko J, Dziadziuszko R, Głogowski M, Grodzki T, Kowalski D, Olszewski W, Orłowski T, Rzyman W. Cancer of the lung, pleura and mediastinum. <i>Oncol Clin Pract</i> 2019; 15. DOI: 10.5603/OCP.2018.0056
Labbé 2017	Labbé C, Leung Y, Silva Lemes JG, Stewart E, Brown C, Cosio AP, Doherty M, O'Kane GM, Patel D, Cheng N, Liang M, Gill G, Rett A, Naik H, Eng L, Mittmann N, Leighl NB, Bradbury PA, Shepherd FA, Xu W, Liu G, Howell D. Real-World EQ5D Health Utility Scores for Patients With Metastatic Lung Cancer by Molecular Alteration and Response to Therapy. <i>Clin Lung Cancer</i> 2017; 18(4):388-395.e4
Li 2019	Li L, Wang H, Li W, Ciu J. Cost-effectiveness analysis of atezolizumab plus chemotherapy in the first-line treatment of extensive small cell lung cancer in China. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 37, no. 15_suppl. Published online May 26, 2019. 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.e20083
MPZ 2015	Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski na rok 2015. Dostęp online: http://mpz.mz.gov.pl/mapy-onkologiczne/
QuintilesIMS 2017	QuintilesIMS. Badanie oceniające epidemiologię i aktualną praktykę kliniczną w polskiej populacji chorych na raka płuca. Warszawa, 2017. [Materiały niepublikowane, udostępnione przez Zleceniodawcę analizy].
Sher 2008	Sher T, Dy GK, Adjei AA. Small cell lung cancer. <i>Mayo Clin Proc.</i> 2008;83(3):355-67.
UR 22/2019/III	Uchwała Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 września 2019 r. w sprawie przyjęcie okresowego sprawozdania z działalności Funduszu za II kwartał 2019 r.
URPL 2018	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Tecentriq (atezolizumab): Ograniczenie wskazania w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub rozlanego raka urotelialnego u dorosłych nie kwalifikujących się do chemioterapii zawierającej cisplatynę. Warszawa, 09.07.2018. Dostęp on-line pod adresem: http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Tecentriq_DHCP_0028.2018.pdf
Zhou 2019	Zhou K, Zhou J, Huang J, Zhang N, Bai L, Yang Y, Li Q. Cost-effectiveness analysis of atezolizumab plus chemotherapy in the first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer. <i>Lung Cancer</i> 2019; 130:1-4.

15. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego: "Tecentriq (atezolizumab) w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym", [redacted], Kraków, 2019 r.;
- Załącznik 2. Analiza kliniczna: "Tecentriq (atezolizumab) w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym", [redacted], Kraków, 2019 r.;
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna: "Tecentriq (atezolizumab) w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym", [redacted], Kraków, 2019 r.;
- Załącznik 4. Analiza wpływu na budżet: "Tecentriq (atezolizumab) w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym", [redacted], Kraków, 2019 r.;
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna: "Tecentriq (atezolizumab) w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym", [redacted], Kraków, 2019 r.;

Uzupełnienia w ramach wymagań minimalnych:

- Załącznik 6. Odpowiedź na pismo OT.4331.6.2020.PW_PK.9 w sprawie uwag do analiz załączonych do wniosku o objęcie refundacją;
- Załącznik 7. Analiza kliniczna: „Aktualizacja analizy o publikację Mansfield 2020”, Tecentriq (atezolizumab) w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym, [redacted], Kraków 2020 r.;
- Załącznik 8. Analiza ekonomiczna: „Aktualizacja wyników o próg opłacalności”, Tecentriq (atezolizumab) w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym, [redacted], Kraków 2020 r.;

Tabela 43. Wykaz leków refundowanych we wskazaniach zawierających się we wnioskowanym

NAZWA POSTAĆ I DAWKA LEKU	ZAWARTOŚĆ OPAK.	KOD EAN	UCZJZ	CHB	WLF	DOPLATA PAC.	PO
Program lekowy: pembrolizumab							
Keytruda, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 4 ml	05901549325126	16094,79	16899,53	16899,53	0,00	bezpłatny
Keytruda, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.	05901549325003	8047,39	8449,76	8449,76	0,00	bezpłatny
Chemioterapia: cisplatyna							
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990958535	72,36	75,98	75,98	0,00	bezpłatny
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	05909990958481	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	05909990958504	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	05909990838745	6,26	6,57	6,57	0,00	bezpłatny
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990894772	62,64	65,77	65,77	0,00	bezpłatny

Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990838769	31,32	32,89	32,89	0,00	bezpłatny
Chemioterapia: cyklofosfamid							
Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.po 75 ml	05909990241019	54,96	57,71	57,71	0,00	bezpłatny
Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	05909990240913	14,58	15,31	11,54	0,00	bezpłatny
Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blisť. po 10 szt.)	05909990240814	72,52	76,15	76,15	0,00	bezpłatny
Chemioterapia: docetaksel							
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 16 ml	05909990850280	432,00	453,60	453,60	0,00	bezpłatny
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990777006	54,00	56,70	56,70	0,00	bezpłatny
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	05909990777020	216,00	226,80	226,80	0,00	bezpłatny
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990994557	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	05909990994564	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	05909990994601	259,20	272,16	272,16	0,00	bezpłatny
Chemioterapia: doksorubicyna							
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990429011	8,64	9,07	9,07	0,00	bezpłatny
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	05909990614837	82,08	86,18	86,18	0,00	bezpłatny
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	05909990614844	164,16	172,37	172,37	0,00	bezpłatny
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	05909990429028	41,04	43,09	43,09	0,00	bezpłatny
Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990471027	36,72	38,56	38,56	0,00	bezpłatny
Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990471010	10,93	11,48	11,48	0,00	bezpłatny
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990851393	30,24	31,75	31,75	0,00	bezpłatny
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991030599	15,66	16,44	16,44	0,00	bezpłatny
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990851409	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	05909990851386	6,70	7,04	7,04	0,00	bezpłatny

Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991141882	61,56	64,64	64,64	0,00	bezpłatny
Chemioterapia: epirubicyna							
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	05909991104313	27,00	28,35	28,35	0,00	bezpłatny
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	05909991104337	270,00	283,50	283,50	0,00	bezpłatny
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	05909991104344	540,00	567,00	567,00	0,00	bezpłatny
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	05909991104320	135,00	141,75	141,75	0,00	bezpłatny
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990796403	328,32	344,74	344,74	0,00	bezpłatny
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990796397	82,08	86,18	86,18	0,00	bezpłatny
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	05909990796373	16,42	17,24	17,24	0,00	bezpłatny
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990796380	32,83	34,47	34,47	0,00	bezpłatny
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991029869	164,16	172,37	172,37	0,00	bezpłatny
Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990752515	128,50	134,93	134,93	0,00	bezpłatny
Chemioterapia: etopozyd							
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990776115	20,52	21,55	21,55	0,00	bezpłatny
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	05909990776214	41,04	43,09	43,09	0,00	bezpłatny
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.po 20 ml	05909990776313	82,08	86,18	86,18	0,00	bezpłatny
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml	05909990776016	12,31	12,93	12,93	0,00	bezpłatny
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991233297	30,13	31,64	31,64	0,00	bezpłatny
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 12,5 ml	05909991198138	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	05909991233303	60,37	63,39	63,39	0,00	bezpłatny
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991198121	11,88	12,47	12,47	0,00	bezpłatny
Chemioterapia: gemcytabina							
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania	1 fiol.po 10 ml	05909990976089	81,00	85,05	85,05	0,00	bezpłatny

roztworu do infuzji, 100 mg/ml							
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990976096	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	05909990976072	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	05909990976102	162,00	170,10	170,10	0,00	bezpłatny
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 25 ml	05909990871032	102,60	107,73	107,73	0,00	bezpłatny
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990870998	27,00	28,35	28,35	0,00	bezpłatny
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg	1 fiol.po 50 ml	05909990871049	205,20	215,46	215,46	0,00	bezpłatny
Chemioterapia: ifosfamid							
Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	05909990241118	120,42	126,44	126,44	0,00	bezpłatny
Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	05909990241217	217,62	228,50	228,50	0,00	bezpłatny
Chemioterapia: irinotekan							
Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05055565731338	54,00	56,70	56,70	0,00	bezpłatny
Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990796946	138,24	145,15	145,15	0,00	bezpłatny
Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990726943	20,43	21,45	21,45	0,00	bezpłatny
Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990796953	216,00	226,80	226,80	0,00	bezpłatny
Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990726950	44,82	47,06	47,06	0,00	bezpłatny
Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05055565731338	54,00	56,70	56,70	0,00	bezpłatny
Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990796946	138,24	145,15	145,15	0,00	bezpłatny
Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990726943	20,43	21,45	21,45	0,00	bezpłatny
Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990796953	216,00	226,80	226,80	0,00	bezpłatny
Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990726950	44,82	47,06	47,06	0,00	bezpłatny

Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05055565731338	54,00	56,70	56,70	0,00	bezpłatny
Chemioterapia: karboplatyna							
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	05909990816194	260,28	273,29	273,29	0,00	bezpłatny
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990816163	39,96	41,96	41,96	0,00	bezpłatny
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990816170	102,06	107,16	107,16	0,00	bezpłatny
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990816156	18,25	19,16	19,16	0,00	bezpłatny
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990816187	173,88	182,57	182,57	0,00	bezpłatny
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909990450015	24,62	25,85	25,85	0,00	bezpłatny
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990450022	45,90	48,20	48,20	0,00	bezpłatny
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	05909990450039	139,32	146,29	146,29	0,00	bezpłatny
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990662753	186,84	196,18	196,18	0,00	bezpłatny
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	05909990776733	36,72	38,56	38,56	0,00	bezpłatny
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	05909990776740	104,76	110,00	110,00	0,00	bezpłatny
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990776726	12,74	13,38	13,38	0,00	bezpłatny
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990851058	131,76	138,35	138,35	0,00	bezpłatny
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990477425	41,90	44,00	44,00	0,00	bezpłatny
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	05909990477432	102,28	107,39	107,39	0,00	bezpłatny
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990477418	24,84	26,08	26,08	0,00	bezpłatny
Chemioterapia: lanreotyd							
Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 120 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	05909991094614	4447,02	4669,37	4669,37	0,00	bezpłatny
Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 60 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym	05909991094416	2676,67	2810,50	2810,50	0,00	bezpłatny

	systemem zabezpieczającym + igła						
Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 90 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	05909991094515	3557,83	3735,72	3735,72	0,00	bezpłatny
Chemioterapia: metotreksat							
Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg	50 szt.	05909990453924	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	05909990333936	378,00	396,90	396,90	0,00	bezpłatny
Chemioterapia: mitomycyna							
Mitomycin Accord, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji lub do pęcherza moczowego, 10 mg	1 fiol.	05909991273996	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.	05909991274016	73,44	77,11	77,11	0,00	bezpłatny
Mitomycin C Kyowa, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol.po 20 mg	05909990098217	106,92	112,27	77,11	0,00	bezpłatny
Chemioterapia: oktretotyd							
Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 100 µg/ml	5 amp.po 1 ml	05909990042913	43,20	45,36	45,36	0,00	bezpłatny
Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 50 µg/ml	5 amp.po 1 ml	05909990042715	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	05909990459711	2160,00	2268,00	2268,00	0,00	bezpłatny
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	05909990459612	2678,40	2812,32	2812,32	0,00	bezpłatny
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	05909990459513	4017,60	4218,48	4218,48	0,00	bezpłatny
Chemioterapia: paklitaksel							
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990874446	259,20	272,16	272,16	0,00	bezpłatny
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,7 ml	05909990874361	51,30	53,87	53,87	0,00	bezpłatny
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990874385	72,90	76,55	76,55	0,00	bezpłatny
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990874347	26,46	27,78	27,78	0,00	bezpłatny

Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990874408	145,80	153,09	153,09	0,00	bezpłatny
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 16,7 ml	05909990018390	108,00	113,40	113,40	0,00	bezpłatny
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.po 25 ml	05909990018406	145,80	153,09	153,09	0,00	bezpłatny
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990018383	32,40	34,02	34,02	0,00	bezpłatny
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.po 50 ml	05909990018420	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	05909990840274	48,60	51,03	51,03	0,00	bezpłatny
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	05909990840267	14,58	15,31	15,31	0,00	bezpłatny
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990840281	145,80	153,09	153,09	0,00	bezpłatny
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909991037093	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	05909991037086	72,90	76,55	76,55	0,00	bezpłatny
Chemioterapia: pemetreksed							
Pemetreksed Adamed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 10 ml	05909991253806	280,80	294,84	294,84	0,00	bezpłatny
Pemetreksed Adamed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 50 ml	05909991253820	2808,00	2948,40	2948,40	0,00	bezpłatny
Pemetreksed Adamed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 25 ml	05909991253813	1404,00	1474,20	1474,20	0,00	bezpłatny
Pemetrexed Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	05055565724613	302,40	317,52	294,84	0,00	bezpłatny
Pemetrexed Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.	05055565724736	2376,00	2494,80	2494,80	0,00	bezpłatny
Pemetrexed Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.	05055565724620	1512,00	1587,60	1474,20	0,00	bezpłatny
Pemetrexed Alvogen, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 10 ml	05909991258573	556,20	584,01	294,84	0,00	bezpłatny
Pemetrexed Alvogen, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 25 ml	05909991258597	2781,00	2920,05	1474,20	0,00	bezpłatny

Pemetrexed Fresenius Kabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	05909991289393	378,00	396,90	294,84	0,00	bezpłatny
Pemetrexed Fresenius Kabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.	05909991289409	1944,00	2041,20	1474,20	0,00	bezpłatny
Pemetrexed Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. proszku	05902020241522	432,00	453,60	294,84	0,00	bezpłatny
Pemetrexed Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. proszku	05902020241539	2160,00	2268,00	1474,20	0,00	bezpłatny
Pemetrexed Sandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 10 ml	05907626706079	280,80	294,84	294,84	0,00	bezpłatny
Pemetrexed Sandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 100 ml	05907626706093	2808,00	2948,40	2948,40	0,00	bezpłatny
Pemetrexed Sandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	05907626706086	1890,00	1984,50	1474,20	0,00	bezpłatny
Pemetrexed Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 10 ml	05909991270407	324,00	340,20	294,84	0,00	bezpłatny
Pemetrexed Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 25 ml	05909991270414	1620,00	1701,00	1474,20	0,00	bezpłatny
Chemioterapia: topotekan							
Hycamtin, kaps. twarde, 0,25 mg	10 kaps.	05909990643134	386,10	405,41	405,41	0,00	bezpłatny
Hycamtin, kaps. twarde, 1 mg	10 kaps.	05909990643141	1458,00	1530,90	1530,90	0,00	bezpłatny
Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990924660	70,20	73,71	73,71	0,00	bezpłatny
Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990924677	140,40	147,42	147,42	0,00	bezpłatny
Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	05909990924684	280,80	294,84	294,84	0,00	bezpłatny
Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	05909990984756	70,20	73,71	73,71	0,00	bezpłatny
Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	05909990984770	280,80	294,84	294,84	0,00	bezpłatny
Chemioterapia: winkrystyna							
Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990669493	24,84	26,08	26,08	0,00	bezpłatny
Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990669523	124,20	130,41	130,41	0,00	bezpłatny
Chemioterapia: winorelbina							

Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	05909990173617	529,20	555,66	226,80	0,00	bezpłatny
Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	05909990173624	2646,00	2778,30	1134,00	0,00	bezpłatny
Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	05909990945016	174,59	183,32	183,32	0,00	bezpłatny
Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	05909990945115	261,88	274,97	274,97	0,00	bezpłatny
Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	05909990573325	540,00	567,00	226,80	0,00	bezpłatny
Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	05909990573349	1285,20	1349,46	1134,00	0,00	bezpłatny
Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	05909990668045	32,40	34,02	22,68	0,00	bezpłatny
Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	05909990668052	162,00	170,10	113,40	0,00	bezpłatny
Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 1 ml	05909991314439	21,60	22,68	22,68	0,00	bezpłatny
Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909991314446	108,00	113,40	113,40	0,00	bezpłatny