

Rekomendacja nr 33/2020

z dnia 30 czerwca 2020 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny leku Tecentriq (atezolizumab)

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

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” na dotychczas proponowanych warunkach.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii na dotychczas proponowanych warunkach.

W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy przedstawiono jedno badanie RCT o akronimie IMpower133 bezpośrednio oceniające efektywność atezolizumabu (ATEZO) w skojarzeniu z chemioterapią (karboplatyna+etopozyd) w porównaniu do stosowania standardowej chemioterapii w postaci karboplatyna+etopozyd (CHT) w populacji dorosłych pacjentów, chorych na raka drobnokomórkowego płuc w stadium rozległym. Zgodnie z wynikami badania zarówno w populacji ogólnej badania, jak i wśród chorych bez przerzutów do mózgu odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść ocenianej technologii w porównaniu z komparatorem w zakresie przeżycia całkowitego oraz przeżycia bez progresji. Wartość mediany czasu przeżycia całkowitego w grupie pacjentów stosujących atezolizumab była wyższa niż w grupie placebo o ok. 2,2 m-ca. Natomiast wartość mediany przeżycia bez progresji była wyższa o ok. 1 miesiąc w porównaniu do grupy kontrolnej. Natomiast w przypadku punktów końcowych dotyczących odpowiedzi na leczenie w większości nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ATEZO i PLC z wyjątkiem pacjentów, u których odpowiedź na leczenie utrzymywała się w momencie odcięcia danych.

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego ze schematem chemioterapii cisplatyna i etopozyd (CPE) wskazuje na istotne statystycznie różnice na korzyść ATEZO+CHT vs CPE m.in. w punktach końcowych odnoszących się do przeżycia wolnego od progresji.

Wzięto pod uwagę także wyniki oceny profilu bezpieczeństwa, w której wykazano, że oceniana technologia powoduje większe istotne statystycznie ryzyko wystąpienia, m.in. działań niepożądanych ogółem i działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia w porównaniu z komparatorem.

Główne ograniczenia przeprowadzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa ATEZO są związane z faktem, iż odnaleziono tylko jedno badanie bezpośrednio porównujące ocenianą technologię ze standardową chemioterapią oraz z kwestią, że populacja włączona do badania uwzględnionego w analizie jest szersza w porównaniu z populacją wnioskowanego programu lekowego. Przedmiotowe ograniczenie wpływa na niepewność oszacowań dotyczących efektu zdrowotnego zastosowania ocenianej technologii lekowej.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie terapii ATEZO+KPE w miejsce zarówno KPE, jak i CPE wiąże się z uzyskaniem [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]. Ze względu na wątpliwości dotyczące przyjętych do modelu założeń, wyniki oceny opłacalności mogą stanowić wartość zaniżoną.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego z perspektywy NFZ wykazała [REDAKTOWANE].

Odnalezione rekomendacje refundacyjne nie są jednoznaczne co do zasadności finansowania ocenianej technologii.

Wobec wątpliwości względem uzyskiwanego efektu zdrowotnego oraz potencjalnie wysokich kosztów technologii, Prezes Agencji uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”.

Mając jednak na względzie brak finansowania celowanej terapii w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca oraz istotność problemu zdrowotnego, Prezes Agencji uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” pod warunkiem [REDAKTOWANE].

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1, fiol. 20 ml, EAN: 05902768001167 – dla którego proponowana cena zbytu netto wynosiła [REDAKTOWANE].

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w ramach programu lekowego, w ramach [REDAKTOWANE]. Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Drobnokomórkowy rak płuca (DRP) nie posiada odrębnego kodu ICD-10, a pacjenci są kwalifikowani do kodu C34: nowotwory złośliwe oskrzela i płuca. Pojęciem choroby rozległej określano nowotwór, 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. 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. Wskaźnik 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).

Alternatywna technologia medyczna

Większość odnalezionych wytycznych w ramach terapii DRP w stadium rozległym rekomenduje schematy dwulekowe, tj. karboplatyna/cisplatyna + etopozyd. Jedynie wytyczne amerykańskie NCCN 2020 jako preferowane wskazują schematy trójlekowe: karboplatyna + etopozyd + atezolizumab lub karboplatyna/cisplatyna + etopozyd + durwalumab.

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

Wnioskodawca jako komparator dla ocenianej technologii wybrał chemioterapię w schemacie karboplatyna+etopozyd oraz dodatkowo chemioterapię w schemacie cisplatyna+etopozyd, co należy uznać za zasadne.

Opis wnioskowanego świadczenia

Atezolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 (IgG1), o zmodyfikowanym regionie Fc, które wiążąc się bezpośrednio z PD-L1 zapewnia podwójną blokadę dla receptorów PD-1 i B7.1 i uwalnia zahamowaną odpowiedź immunologiczną występującą za pośrednictwem PD-L1/PD-1, w tym reaktywację przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej bez wywoływania działań cytotoksycznych zależnych od przeciwciała. Atezolizumab nie wpływa na interakcję PD-L2/PD-1, co pozwala na utrzymywanie się sygnałów hamujących występujących za pośrednictwem PD-L2/PD-1.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Tecentriq, jest on wskazany do stosowania:

- w skojarzeniu z karboplatyną i etopozydem w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca (DRP);
- w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym rakiem urotelialnym (UC):
 - po wcześniejszej chemioterapii zawierającej związki platyny lub
 - u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia cisplatyną i u których ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 5\%$;
- w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatyną w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsianym 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;

- w monoterapii 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;
- w skojarzeniu z nab-paklitakselem i karboplatiną w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym niepłaskonabłonkowym NDRP, u których nie występuje mutacja EGFR ani rearanżacja ALK.

Oceniane wskazanie, z uwagi na wskazane kryteria kwalifikacji do programu lekowego, jest zawężone względem zarejestrowanego wskazania dla DRP.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

W ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych wnioskodawca uwzględnił badanie RCT:

- IMpower133 (Horn 2018, Califano 2018, Mansfield 2020) – bezpośrednio oceniające efektywność atezolizumabu (ATEZO) w skojarzeniu z chemioterapią (karboplatyna+etopozyd) w porównaniu do stosowania standardowej chemioterapii w postaci karboplatyna+etopozyd (CHT) w populacji dorosłych pacjentów, chorych na raka drobnokomórkowego płuc w stadium rozległym. IMpower 133 to wieloośrodkowe, prospektywne badanie z randomizacją, dwuramienne, w układzie równoległym I i III fazy. Typ hipotezy: superiority. Liczba pacjentów: w grupie ATEZO w skojarzeniu z CHT n = 201, w grupie otrzymującej placebo (PLC) + CHT n = 202. Okres obserwacji: analiza interim: mediana 13,9 miesięcy. Czas trwania leczenia: ATEZO mediana 4,7 m-ce. (zakres: 0-21 miesięcy), PLC: mediana 4,1 m-ca. Czas trwania chemioterapii w grupie ATEZO+CTH: mediana 2,3 m-ca., w grupie PLC+CTH: mediana 2,2 m-ca. Ocena jakości badania: ryzyko błędu systematycznego wg. zaleceń Cochrane oceniono jako niejasne w domenie selektywna prezentacja wyników oraz jako niskie w pozostałych analizowanych domenach.

W celu przeprowadzenia porównania pośredniego atezolizumabu ze schematem chemioterapii cisplatyna+etopozyd (CPE) do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono także dwa badania RCT, które bezpośrednio porównują efektywność kliniczną chemioterapii karboplatyna+etopozyd z cisplatyna+etopozyd w drobnokomórkowym raku płuca w stadium rozległym:

- HECOG (Skarlos 1994, Kosmidis 1994) - prospektywne badanie z randomizacją fazy III, bez zaślepienia, w układzie równoległym, z aktywną kontrolą. Pacjenci w dwóch grupach otrzymywali do 6 cykli trwających po 21-dni. W jednej grupie pacjenci otrzymywali: etopozyd i cisplatinę. Natomiast w drugiej grupie podawano chorem etopozyd i karboplatinę. Liczba pacjentów: 143. Okres obserwacji: śr. 26-cy., mediana 27 m-ce., zakres 3-57 m-cy. Jakość badania: ryzyko błędu systematycznego wg. zaleceń Cochrane oceniono jako niejasne

w domenie procedura randomizacji, wysokie w domenach: utajenie randomizacji, zaślepienie pacjentów i personelu medycznego i zaślepienie oceny wyników oraz jako niskie w pozostałych analizowanych domenach.

- JCOG 9702 (Okamoto 2007) - prospektywne badanie z randomizacją fazy III, bez zaślepienia, w układzie równoległym, z aktywną kontrolą. Pacjenci w dwóch grupach otrzymywali do 4 cykli po 3-4 tygodnie. W jednej grupie podawany był: etopozyd i karboplatyna. W drugiej grupie pacjenci otrzymywali etopozyd i cisplatynę. Liczba pacjentów: 220. Okres obserwacji: sierpień 1998-luty 2004. Jakość badania: ryzyko błędu systematycznego wg. zaleceń Cochrane oceniono jako wysokie w w domenach: utajenie randomizacji, zaślepienie pacjentów i personelu medycznego, zaślepienie oceny wyników i niekompletność wyników oraz jako niskie w pozostałych analizowanych domenach.

Celem przedstawienia skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- HR – ang. *hazard ratio*, hazard względny,
- RR – ang. *risk ratio*, ryzyko względne,
- NNT – ang. *number needed to treat*, liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego pozytywnego punktu końcowego,
- NNH – ang. *ang. number needed to harm*, liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego.

Skuteczność

Porównanie bezpośrednie - atezolizumab + chemioterapia (karboplatyna+etopozyd) vs placebo + chemioterapia (karboplatyna+etopozyd), ATEZO + CTH vs PLC + CTH

Należy zaznaczyć, że wnioskowane wskazanie, z uwagi na kryteria kwalifikacji do programu lekowego, [redacted]. Natomiast warunki włączenia do badania IMpower 133 nie obejmowały takiego zawężenia populacji. Niemniej jednak w badaniu, w przypadku oceny przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji, raportowano wyniki zarówno dla całej populacji ITT (ang. *Intention to treat*) badania, jak i dla subpopulacji spełniającej powyższe kryterium. W związku z powyższym w niniejszej rekomendacji przedstawiono wyniki dla populacji ITT oraz dla chorych bez przerzutów do mózgu.

W ramach porównania odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść ocenianej technologii (ATEZO + CHT) vs komparator (PLC + CHT) w punktach końcowych:

- Przeżycie całkowite (OS) - mediana OS była istotnie statystycznie wyższa w grupie pacjentów stosujących atezolizumab niż w grupie placebo:
 - Chorzy bez przerzutów do mózgu - 12,6 vs 10,4 m-ce, brak danych nt. przedziałów ufności. Prawdopodobieństwo wystąpienia tego punktu końcowego było o 32% większe w grupie ATEZO vs PLC, HR=0,68 (95% CI: 0,52; 0,89),
 - Populacja ITT - 12,3 (95% CI: 10,8; 15,9) vs 10,3 (95% CI: 9,3; 11,3) ms-ce. Prawdopodobieństwo wystąpienia tego punktu końcowego było o 30% większe w grupie ATEZO vs PLC, HR=0,70 (95% CI: 0,54; 0,91).

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%).

- Przeżycie wolne od progresji (PFS) - mediana PFS była istotnie statystycznie wyższa w grupie pacjentów stosujących atezolizumab niż w grupie placebo:

- Chorzy bez przerzutów do mózgu - 5,3 vs 4,3 m-ce, brak danych nt. przedziałów ufności. Prawdopodobieństwo wystąpienia tego punktu końcowego było o 25% większe w grupie ATEZO vs PLC, HR=0,75 (95% CI: 0,60; 0,93),
- Populacja ITT - 5,2 (95% CI: 4,4; 5,6) vs 4,3 (95% CI: 4,2; 4,5) m-ce. Prawdopodobieństwo wystąpienia tego punktu końcowego było o 23% większe w grupie ATEZO vs PLC, HR=0,77 (95% CI: 0,62; 0,96).

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%).

- Odpowiedź na leczenie - Jedynie w przypadku pacjentów, u których utrzymywała się odpowiedź w momencie odcięcia danych odnotowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami - prawdopodobieństwo wystąpienia tego punktu końcowego było 2,76 razy większe w grupie ATEZO vs PLC, RR = 2,76 (95%CI :1,20; 6,38); NNT = 11 (95% CI: 6; 49).

W przypadku pozostałych ocenianych punktów końcowych w zakresie odpowiedzi na leczenie (Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), Odpowiedź całkowita, Odpowiedź częściowa, Choroba stabilna, Progresja choroby, Czas trwania odpowiedzi na leczenie, mediana (zakres) [m-ce.]) zaobserwowane różnice pomiędzy grupą ATEZO vs PLC nie wykazały znamienności statystycznej. Raportowano, że 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.

Porównanie pośrednie – Atezolizumab (ATEZO) z karboplatiną i etopozydem (CTH) vs cisplatyna i etopozyd (CPE).

Porównanie pośrednie zostało przeprowadzone metodą Buchera na podstawie badań IMpower133 (ATEZO+CTH vs PLC+CHT) oraz HECOG i JCOG 9702 (CPE vs CHT). Poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego dla punktów końcowych:

- Przeżycie całkowite - W analizie głównej, wyniki badania IMpower133 wskazywały na istotne zmniejszenie ryzyka zgonu u chorych otrzymujących skojarzenie ATEZO+CHT 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 i wskazywał o 34% wyższe prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego jest w grupie ATEZO+CTH vs CPE, HR = 0,66 (95% CI: 0,47; 0,94).
 - Wynik dla populacji ogólnej był także istotny statystycznie na korzyść ATEZO+CHT w porównaniu z CPE i wskazywał o 32% większe prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w grupie ATEZO+CHT vs CPE, HR = 0,68 (95% CI: 0,48; 0,96).

W analizie wrażliwości nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy skojarzeniem ATEZO+KPE a skojarzeniem CPE.

- Przeżycie wolne od progresji - W analizie głównej wyniki porównania pośredniego wskazywały na istotne statystycznie mniejsze ryzyko progresji choroby lub zgonu w danym czasie u chorych otrzymujących terapię ATEZO+CHT w porównaniu do chorych leczonych skojarzeniem CPE:

- w wariancie dla podgrupy chorych bez przerzutów do OUN odnotowano o 30% wyższe prawdopodobieństwo PFS w grupie AZETO+CHT vs CPE, HR = 0,70 (95% CI: 0,52; 0,95),
- w wariancie uwzględniającym wszystkich chorych z badania IMpower133 stwierdzono o 28% wyższe prawdopodobieństwo PFS w grupie AZETO+CHT vs CPE, HR = 0,72 (95% CI: 0,53; 0,98).

Wyniki analizy wrażliwości potwierdziły wyniki analizy głównej.

Porównanie pośrednie dotyczące obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) nie wykazało istotnych statystycznie różnic pomiędzy ATEZO+CTH i CPE.

Bezpieczeństwo

Porównanie bezpośrednie - atezolizumab + chemioterapia (karboplatyna+etopozyd) vs placebo + chemioterapia (karboplatyna+etopozyd), ATEZO + CTH vs PLC + CTH

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

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. Wyniki nie były istotne statystycznie.

Działania niepożądane ogółem odnotowano u wszystkich pacjentów w grupie interwencji, natomiast w grupie kontrolnej u 96,4% pacjentów, ryzyko wystąpienia ww. punktu końcowego było o 4% wyższe w grupie ATEZO+CTH vs PLC+CTH, RR wyniósł 1,04 (95% CI: 1,01; 1,07), NNH = 28 (16; 124).

Także w przypadku zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (przez dowolny składnik terapii) częstość występowania była istotnie statystycznie wyższa w grupie interwencji niż w grupie placebo 11,1% vs 3,1%, a ryzyko ok. 3,6 razy wyższe w grupie ATEZO+CHT vs PLC+CHT, RR = 3,63 (95% CI: 1,50; 8,76).

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], 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], NNH = 11 [95% CI: 6; 257]).

Ogółem zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem odnotowano u 94,9% pacjentów w grupie ATEZO i 92,3% w grupie PLC. Najczęściej występujące zdarzenia to neutropenia, niedokrwistość i łysienie. 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.

Porównanie pośrednie – Atezolizumab (ATEZO) z karboplatyną i etopozydem (CTH) vs cisplatiną i etopozyd (CPE)

W większości rozpatrywanych przypadków nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia danych zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia 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, stwierdzono ponad dwukrotnie większe ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego w grupie ATEZO+CHT vs CPE, RR = 2,27 (95% CI: 1,36; 3,79), NNH = 3 (95% CI: 2; 3).

W przypadku zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia ≥ 3 , w większości również nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Jedynie ryzyko wystąpienia małopłytkowości w stopniu 3 lub wyższym było istotnie statystycznie ok. 4,5 razy 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).

Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Zgodnie z ChPL Tecentriq 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%). Natomiast 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%).

Na stronach internetowych instytucji monitorujących bezpieczeństwo stosowania produktów leczniczych odnaleziono następujące komunikaty i informacje odnoszące się do atezolizumabu:

- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) - komunikat z 2018 r. dotyczący stosowania produktu Tecentriq, przy czym dotyczył on ograniczenia wskazania w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub rozsianego raka urotelialnego u dorosłych nie kwalifikujących się do chemioterapii zawierającej cisplatynę.
- Europejska Agencja Leków (EMA) - informacja z 2019 roku, dotycząca 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.
- Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) – kilka komunikatów:
 - 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 karboplatyną 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.

Ponadto, zgodnie z danymi WHO przedstawionymi na stronie internetowej VigiAccess najczęściej raportowane działania niepożądane po zastosowaniu produktu leczniczego zawierającego atezolizumab to: zaburzenia ogólne, układu oddechowego i żołądkowo-jelitowe.

Ograniczenia

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- Odnaleziono tylko jedno badanie RCT (IMpower133) oceniające atezolizumab w połączeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii. Nie odnaleziono badań umożliwiających bezpośrednie porównanie z cisplatyną i etopozydem, w związku z powyższym w tym zakresie przeprowadzono porównanie pośrednie, którego wyniki charakteryzują się niższą wiarygodnością niż w przypadku porównania bezpośredniego.
- Badanie IMpower133 dotyczy populacji szerszej niż wnioskowana - do badania włączani byli pacjenci z zaawansowanym drobnokomórkowym rakiem płuca, [REDACTED]

Niemniej jednak w badaniu, w przypadku niektórych punktów końcowych przedstawiono wyniki dla podgrupy pacjentów odpowiadającej populacji wnioskowanego programu lekowego.

- W analizie bezpieczeństwa nie przedstawiono wyników w odniesieniu do poszczególnych podgrup pacjentów.
- Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności praktycznej ocenianej technologii.

Niepewność przedstawionych powyżej wyników związana jest z następującymi kwestiami:

- Niektóre wyniki z badania IMpower133 założone w protokole nie zostały do tej pory opublikowane,

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 147 024 zł (3 x 49 008 zł)

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

W ramach oceny 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 w porównaniu z dwoma schematami chemioterapii, tj. karboplatyna + etopozyd (KPE) oraz cisplatyna + etopozyd (CPE) zastosowano analizę kosztów-użyteczności (ang. *cost utility analysis*, CUA).

Założenia analizy:

- perspektywa płatnika publicznego (NFZ),

- perspektywa poszerzona (NFZ+pacjent) ze względu na nieistotne różnice w kosztach, wyniki analizy w tej perspektywie uznano za praktycznie tożsame z oszacowaniami z perspektywy NFZ (odstąpiono od ich przedstawiania),
- horyzont czasowy dożywności (20 lat),
- uwzględnione koszty: medyczne bezpośrednie, tj. leki, podanie leków, diagnostyka i monitorowanie leczenia, leczenie zdarzeń niepożądanych, profilaktyczne napromienianie mózgu, związane z dalszym leczeniem po progresji (2. linia CTH, radioterapia, monitorowanie) oraz opieka terminalna nad pacjentem,
- nie uwzględniono kosztów ponoszonych przez pacjenta, a także kosztów pośrednich, co jest zgodne z przyjętą w analizie perspektywą płatnika publicznego.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie terapii ATEZO+KPE w miejsce:

KPE - wiąże się z uzyskaniem

. Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. *incremental cost utility ratio*, ICUR) z perspektywy NFZ oszacowano

CPE - wiąże się z uzyskaniem

. Współczynnik ICUR, z perspektywy NFZ oszacowano

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

• Dla porównania ATEZO+KPE vs KPE:

• Dla porównania ATEZO+KPE vs CPE:

Wnioskowana cena zbytu netto za opakowanie leku wynosi

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono analizę probabilistyczną i deterministyczną.

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

Ograniczenia

- Należy zaznaczyć, że w ramach analizy podstawowej wykorzystane dane odnośnie OS nie pochodzą bezpośrednio z badania IMpower133, lecz [REDAKTOWANE]. 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 [REDAKTOWANE], 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.
- W analizie podstawowej w ramieniu chemioterapii (placebo) uwzględniono dane odnośnie przeżycia całkowitego z [REDAKTOWANE], podczas gdy dostępne są dane z badania klinicznego IMpower133. Zdaniem Agencji wykorzystanie danych z [REDAKTOWANE] jest w pełni zasadne dla okresu wykraczającego poza horyzont czasowy głównego badania klinicznego. Dodatkowo na podstawie danych [REDAKTOWANE] szacowane jest przeżycie w ramieniu interwencji (pośrednio, przyjmując niepewne i z dużym prawdopodobieństwem błędne założenie o proporcjonalności hazardu dla OS).

- [REDAKTOWANE]

- [REDAKTOWANE]

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.);

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

Analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości leku wnioskowanego do objęcia refundacją nad refundowanym komparatorem, tym samym w rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

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

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

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

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

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

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

Analizę wpływu na budżet 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 przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Nie przeprowadzono oszacowań z perspektywy wspólnej, gdyż w ocenianym przypadku uznano je za praktycznie tożsame. W analizie przyjęto 4-letni horyzont czasowy. Uwzględniono koszty analogicznie jak w analizie ekonomicznej. Liczebność populacji docelowej oszacowano [redacted] analizy.

Zgodnie z wynikami analizy wpływu na budżet w perspektywie NFZ:

- [redacted]
- [redacted]

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca oszacował warianty minimalny i maksymalny oszacowań.

W wariantcie minimalnym udziały rynkowe w kolejnych latach analizy oparto na danych z [redacted], dotyczących sprzedaży leku Tecentriq w USA.

W wariantcie 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 wariantcie 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 analizy wpływu na budżet 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 wariantcie odnoszącym się do wzrostu ceny wnioskowanego leku - wydatki płatnika wzrosną o ok. 9,5% w każdym roku refundacji.

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych oszacowań mają wpływ następujące aspekty:

- Liczebność populacji docelowej wydaje się oszacowana prawidłowo, jednak brak kodu ICD-10 dla drobnokomórkowego raka płuc uniemożliwia zestawienie oszacowań wnioskodawcy z danymi NFZ. Zgodnie z opinią eksperta klinicznego oszacowana liczebność populacji docelowej wynosi ok. 1 400 pacjentów, co jest wartością [REDACTED].
- Przyjęto konserwatywne założenie, że wnioskowany lek przejmie 100% udziałów w rynku już w pierwszy roku refundacji.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[REDACTED]

Uwagi do programu lekowego

Ekspertki kliniczni nie zgłosili uwag do zapisów proponowanego programu lekowego.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

W ramach analizy racjonalizacyjnej przedstawiono propozycje rozwiązań, które pokrywają wzrost wydatków oszacowany w ramach analizy wpływu na budżet.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych odnoszących się do wnioskowanego wskazania:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2020;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2020;
- Cancer Care Ontario's (CCO) 2018;
- National Health Commission of the People's Republic of China (NHCPRC) 2019;
- Krzakowski 2019;
- Cancer Council Australia (CCA) 2020;
- Health Service Executive (HSE) 2017

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 + etopozyd + durwalumab lub 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.

W przypadku nawrotów choroby po radykalnej radiochemioterapii wytyczne amerykańskie NCCN 2020 preferencyjnie rekomendują topotekan doustnie lub 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. Włączenie 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.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono także 4 rekomendacje refundacyjne odnoszące do finansowania leku dla pacjentów w I linii DRP w stadium rozległym:

- dwie pozytywne (brytyjska NICE 2020, niemiecka Institute for Quality and Efficiency in Health Care, IQWiG 2020) – w uzasadnieniu NICE wskazano rozpatrywane wskazanie stanowi obszar niezaspokojonych potrzeb klinicznych w odniesieniu do nowych opcji terapii i oraz ze względu na bardzo złe rokowanie w tej grupie chorych uznano, że wnioskowana interwencja spełnia kryteria terapii wydłużających życie pacjentów o szczególnie krótkim oczekiwanym przeżyciu (*life-extending treatments for people with a short life expectancy*), co z punktu widzenia NICE uzasadnia jej refundację przy wyższych wartościach ICUR. W uzasadnieniu IQWiG wskazano, że dodatkowa korzyść w odniesieniu do przeżycia całkowitego, która nie jest poparta innymi pozytywnymi efektami dla wyników istotnych dla pacjenta, przeważa nad wadami.
- dwie negatywne (kanadyjska Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health CADTH 2019 i australijska Pharmaceutical Benefits Advisory Committee PBAC 2019) – w uzasadnieniach zwracano uwagę na niepewność wyników dotyczących korzyści ze stosowania leku w odniesieniu do niewielkiej poprawy w zakresie przeżycia całkowitego.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 01.02.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.1653.2019.12.PB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Tecentriq (atezolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 33/2020 z dnia 8 czerwca 2020 roku w sprawie oceny leku Tecentriq (atezolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 33/2020 z dnia 8 czerwca 2020 roku w sprawie oceny leku Tecentriq (atezolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”.
2. Raport nr OT.4331.6.2020. 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. Data ukończenia: 28.05.2020 r.
3. Rekomendacja refundacyjna NICE dla wnioskowanej terapii lekiem Tecentriq <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10400/documents/final-appraisal-determination-document>.