



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### 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)”

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie 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), w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.*

*Rada Przejrzystości zgłasza następujące uwagi do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka:*



*Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.*

#### **Uzasadnienie**

##### Problem decyzyjny

*Oceniany problem zdrowotny dotyczy pacjenta z drobnokomórkowym rakiem płuca (DRP) w stadium rozległym (kod C34 - nowotwory złośliwe oskrzela i płuca, w ramach ICD-10). 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.*

*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). Rak drobnokomórkowy, jako typ histologiczny, rozpoznawany jest w 15% przypadków. Częstość DRP w stopniu IV, według klasyfikacji TNM, wynosi 65%, w chwili rozpoznania nowotworu. Rokowanie w DRP jest gorsze niż w NDRP.

Problem decyzyjny dotyczy wprowadzenia refundacji atezolizumabu (Tecentriq), stosowanego w pierwszym rzucie leczenia rozległego DRP, w ramach programu lekowego. Produkt leczniczy Tecentriq, w skojarzeniu z karboplatyną i etopozydem, jest wskazany w pierwszym rzucie leczenia u dorosłych pacjentów z DRP. W fazie indukcji, zalecana dawka produktu Tecentriq wynosi 1200 mg, we wlewie dożylnym, po której podawana jest karboplatyna, a następnie, w pierwszym dniu - etopozyd we wlewie dożylnym. 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, w której co trzy tygodnie podawany jest Tecentriq we wlewie dożylnym, w dawce 1200 mg. Leczenie podtrzymujące jest przerwane z powodu

#### Dowody naukowe

Wyniki analizy klinicznej pochodzą z jednego badania – IMpower133, wieloośrodkowego prospektywnego badania z randomizacją, dwuramiennego, prowadzonego 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  $\geq 1$  dawkę leku.

#### Skuteczność kliniczna

##### *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 vs 10,3 msc. W grupie pacjentów bez przerzutów do mózgu, HR wyniósł 0,68, a w ITT 0,70;  $p=0,007$ .

##### *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

vs 4,3 msc. W grupie pacjentów bez przerzutów do mózgu HR wyniósł 0,75, a w ITT 0,77;  $p=0,02$ .

### 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 i 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 istotnie statystycznie. 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%,  $RR = 3,63$ ,  $p = 0,0041$ . 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%, a w fazie podtrzymującej o 13%.

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

W ramach porównania pośredniego, do analizy włączono także 2 badania RCT – HECOG i JCOG 9702, w których bezpośrednio porównano efektywność kliniczną chemioterapii karboplatyna+etopozyd z cisplatyna+etopozyd w DRP 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, 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 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, zaś  $HR = 0,72$  (95% CI: 0,53; 0,98) w wariancie uwzględniającym wszystkich chorych z badania IMpower133.

### 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 klasycznym schematem CPE. Jedynie małopłytkowość występowała istotnie statystycznie częściej w grupie ATEZO+CTH.

Po podaniu atezolizumabu najczęściej opisywano: zaburzenia ogólne, układu oddechowego i żołądkowo-jelitowe. Stosowanie wnioskowanej interwencji może powodować zapalenie płuc o podłożu immunologicznym lub śródmiąższową chorobę płuc. Podawanie leku Tecentriq może powodować nieprawidłowości w testach wątroby i zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym. Tecentriq może powodować zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym lub biegunkę. Pacjentów należy monitorować pod kątem ryzyka wystąpienia tych poważnych zaburzeń.

Do najczęstszych objawów 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%).

W przeglądzie rekomendacji towarzystw naukowych dla terapii pacjentów z DRP w stadium rozległym, aktualne wytyczne amerykańskie NCCN 2020 i polskie (Krzakowski 2019) wskazują, jako preferowane, schematy trójlekowe: karboplatyna + etopozyd + atezolizumab lub karboplatyna/cisplatyna + etopozyd + durwalumab. Pozostałe wytyczne nie odnoszą się do atezolizumabu, zgodnie rekomendując schematy dwulekowe, tj. karboplatyna/cisplatyna + etopozyd. Wynika to prawdopodobnie z faktu, że wnioskowany lek został zarejestrowany w leczeniu DRP dopiero w połowie 2019 roku.

### Problem ekonomiczny

Stosowanie terapii ATEZO+KPE w miejsce KPE wiąże się z uzyskaniem

Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), z perspektywy NFZ oszacowano na [redacted] z RSS i [redacted] bez RSS.

Stosowanie terapii ATEZO+KPE, w miejsce CPE, również wiąże się z uzyskaniem

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

Aktualna wysokość progu opłacalności wynosi 147 024 PLN.

W perspektywie NFZ, w wariantach z RSS, refundacja wnioskowanej technologii przyczyni się do [REDAKTOWANE]

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne, z których 1 była pozytywna (IQWIG 2020) i dwie negatywne (CADTH 2019 i PBAC 2019). Wszystkie rekomendacje odnoszą się do pacjentów w I linii DRP w stadium rozległym. Dodatkowo, uzyskano informacje, że NICE oraz NCPE są w trakcie przygotowywania rekomendacji. Wnioskowana terapia jest [REDAKTOWANE].

### Główne argumenty decyzji

Wyniki analizy klinicznej wskazują na istotnie statystyczną różnicę na korzyść zastosowania w terapii skojarzonej atezolizumabu w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji u pacjentów z rozległą postacią DRP. Korzyści kliniczne przeważają nad ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Wyniki analizy ekonomicznej wskazują jednak, że oszacowany inkrementalny współczynnik użyteczności kosztowej (ICUR) ocenianej terapii, w porównaniu ze standardową terapią, [REDAKTOWANE].

[REDAKTOWANE]. Podkreślić należy fakt, iż RSS w obecnym kształcie nie spełnia swojej roli, tj. nie zabezpiecza w odpowiedni sposób budżetu płatnika na refundację wnioskowanej technologii i nie zapewnia też [REDAKTOWANE]. Z uwagi na powyższe, konieczna jest modyfikacja i pogłębienie zaproponowanego mechanizmu dzielenia ryzyka.

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej 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)”. Data ukończenia: 28.05.2020 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawiciela pacjentów przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm. ) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

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