



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Tecentriq (atezolizumab)

we wskazaniu:

drobnokomórkowy rak płuca
– choroba rozległa (ICD10: C34)

**Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych w ramach
ratunkowego dostępu do technologii lekowych**

Nr: OT.422.20.2020

Data ukończenia: 18.03.2020

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** 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. 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 2019, poz.1429) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010).

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 skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATEZO	atezolizumab
AWA	Analiza Weryfikacyjna Agencji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CTH	Chemioterapia
CZN	cena zbytu netto
DGL	Departament Gospodarki Lekowej
DRP	Drobnokomórkowy rak płuca
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
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
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
ORR	obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. Objective Response Rate);
PICOS	populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka (ang. population, intervention, comparison, outcome, study design)
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PR	odpowiedź częściowa (ang. partial response)
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
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, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
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 skrótów	3
1. Podsumowanie	5
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Problem zdrowotny.....	8
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	10
2.3. Oceniana technologia.....	10
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	11
3.1. Przegląd Agencji	11
3.1.1. Opis metodyki przeglądu.....	11
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	11
3.2.3 Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	12
3.2.3.1 Wyniki analizy skuteczności	13
3.2.3.2 Wyniki analizy bezpieczeństwa	17
3.3.3 Dodatkowe informacje	20
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	26
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....	27
6. Konkurencyjność cenowa	33
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	34
8. Piśmiennictwo	36
9. Załączniki.....	38
9.1. Strategie wyszukiwania publikacji	38

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) we wskazaniu: drobnokomórkowy rak płuca – choroba rozległa (ICD10: C34) – leczenie w skojarzeniu z karboplatyną i etopozydem, w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych (RDTL).

Dodatkowo w zleceniu MZ zawarto informację, iż pacjent jest w IV stadium zaawansowania (zmiany przerzutowe w kościach).

Aktualnie w Agencji atezolizumab oceniany jest w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi atezolizumabem (ICD-10 C50)” oraz w analogicznym do ocenianego wskazaniu – w ramach programu lekowego „Leczenie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”.

Należy zwrócić uwagę, że oceniany wniosek dotyczy leczenia I linii, zatem u pacjenta nie zostały wykorzystane wszystkie refundowane technologie medyczne, co stoi w sprzeczności z zapisami ustawy o świadczeniach: art. 47d ust. 1: „W przypadku uzasadnionej i wynikającej ze wskazań aktualnej wiedzy medycznej potrzeby zastosowania u świadczeniobiorcy leku, który nie jest finansowany ze środków publicznych w danym wskazaniu, jeżeli jest to niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia świadczeniobiorcy we wskazaniu występującym u jednostkowych pacjentów, **a zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych**, minister właściwy do spraw zdrowia może wydać, w drodze decyzji administracyjnej, zgodę na pokrycie kosztów tego leku w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej”.

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 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.

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego: „Drobnokomórkowy rak płuca w stadium uogólnienia jest bardzo poważną chorobą, która bez zastosowania leczenia kończy się śmiercią w ciągu kilku miesięcy, powodując w trakcie znaczne obniżenie jakości życia zwłaszcza z powodu niewydolności oddechowej i dysfunkcji ważnych narządów objętych przerzutami (...)”.

Efektywność kliniczna i praktyczna

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]).

Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt leczniczy Tecentriq, w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca (DRP) w chorobie rozległej (ang. extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC).

Wnioskowane wskazanie to drobnokomórkowy rak płuca – choroba rozległa (ICD10: C34) – leczenie w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem, w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych (RDTL). Dodatkowo w zleceniu MZ zawarto informację, iż pacjent jest w IV stadium zaawansowania (zmiany przerzutowe w kościach). Ze względu na brak informacji o wcześniejszym leczeniu, przyjęto, że pacjent do tej pory nie był leczony w związku z DRP. Można zatem uznać, że oceniane wskazanie jest tożsame wskazaniu zarejestrowanemu.

Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) Agencji uznał, że korzyści płynące ze stosowania preparatu Tecentriq przewyższają ryzyko, i zalecił jego dopuszczenie do stosowania w UE. CHMP uznał, że Tecentriq może poprawić przeżycie u pacjentów z rakiem płuc. Skutki uboczne stosowania leku Tecentriq w monoterapii są mniej kłopotliwe niż standardowe zabiegi chemioterapii. Gdy Tecentriq jest stosowany w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi, działania niepożądane są poważniejsze, ale uważa się je za możliwe do opanowania.

W związku z powyższym, relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji jako pozytywna, można zatem założyć, że pozytywna ocena dotyczy również wskazania ocenianego w niniejszym raporcie.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych – zgodnie z zapisami ustawy o świadczeniach.

Na podstawie analizy wytycznych klinicznych oraz opinii ekspertów klinicznych można stwierdzić, że brak jest obecnie, poza finansowanymi ze środków publicznych, alternatywnych opcji leczenia.

Należy zwrócić uwagę, że oceniany wniosek dotyczy leczenia I linii, zatem u pacjenta nie zostały wykorzystane wszystkie refundowane technologie medyczne, co stoi w sprzeczności z zapisami ustawy o świadczeniach: art. 47d ust. 1: „W przypadku uzasadnionej i wynikającej ze wskazań aktualnej wiedzy medycznej potrzeby zastosowania u świadczeniobiorcy leku, który nie jest finansowany ze środków publicznych w danym wskazaniu, jeżeli jest to niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia świadczeniobiorcy we wskazaniu występującym u jednostkowych pacjentów, **a zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych**, minister właściwy do spraw zdrowia może wydać, w drodze decyzji administracyjnej, zgodę na pokrycie kosztów tego leku w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej”.

Konkurencyjność cenowa

Koszty 3 miesięcy terapii lekiem Tecentriq dla jednego pacjenta to około [REDAKTOWANE], a koszt rocznej terapii to około [REDAKTOWANE], uwzględniając cenę ze zlecenia MZ. Powyższe koszty uwzględniają jedynie koszty leku Tecentriq, bez uwzględniania stosowanej w skojarzeniu z nim chemioterapii (karboplatyna z etopozydem).

Wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Przy założeniu liczebności populacji docelowej wynoszącej 420 osób (uogólniona postać DRP z przerzutami do kości) oraz danych kosztowych zgodnych ze zleceniem (3 miesiące terapii), wydatki płatnika publicznego mogą wynosić około [REDAKTOWANE] brutto, roczne koszty mogą osiągnąć poziom około [REDAKTOWANE] brutto. Uwzględniając wszystkich pacjentów z uogólnioną postacią DRP, u których można stosować terapię skojarzoną chemioterapią z immunoterapią (1 400 pacjentów rocznie) koszt 3 miesięcy terapii może wynieść ok. [REDAKTOWANE], natomiast roczne koszty mogą osiągnąć ok. [REDAKTOWANE]. Powyższe koszty uwzględniają jedynie koszty leku Tecentriq, bez uwzględniania stosowanej w skojarzeniu z nim chemioterapii (karboplatyna z etopozydem).

Uwagi dodatkowe

Należy zwrócić uwagę, że oceniany **wniosek dotyczy leczenia I linii**, zatem u pacjenta nie zostały wykorzystane wszystkie refundowane technologie medyczne, co stoi w sprzeczności z zapisami ustawy o świadczeniach: art. 47d ust. 1: „W przypadku uzasadnionej i wynikającej ze wskazań aktualnej wiedzy medycznej potrzeby zastosowania u świadczeniobiorcy leku, który nie jest finansowany ze środków publicznych w danym wskazaniu, jeżeli jest to niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia świadczeniobiorcy we wskazaniu występującym u jednostkowych pacjentów, **a zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych**, minister właściwy do spraw zdrowia może wydać, w drodze decyzji administracyjnej, zgodę na pokrycie kosztów tego leku w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej”.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 24 lutego 2020 r., znak: PLD.4530.389.2020.1.SG (data wpływu do AOTMiT 24.02.2020 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), zbadanie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- **Tecentriq (atezolizumab)**, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka a 1200 mg

we wskazaniu: drobnokomórkowy rak płuca – choroba rozległa (ICD10: C34) – leczenie w skojarzeniu z karboplatyną i etopozydem

Dodatkowe informacje: IV stopień zaawansowania (zmiany przerzutowe w kościach).

Produkt leczniczy Tecentriq był dwukrotnie oceniony w Agencji – w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)” oraz we wskazaniu: mięsak pęcherzykowy tkanek miękkich, progresja choroby (ICD-10 C49.2) – w ramach RDTL.

Aktualnie w Agencji atezolizumab oceniany jest w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi atezolizumabem (ICD-10 C50)” oraz w analogicznym do ocenianego wskazaniu – w ramach programu lekowego „Leczenie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”.

Należy zwrócić uwagę, że oceniany wniosek dotyczy leczenia I linii, zatem u pacjenta nie zostały wykorzystane wszystkie refundowane technologie medyczne, co stoi w sprzeczności z zapisami ustawy o świadczeniach: art. 47d ust. 1: „W przypadku uzasadnionej i wynikającej ze wskazań aktualnej wiedzy medycznej potrzeby zastosowania u świadczeniobiorcy leku, który nie jest finansowany ze środków publicznych w danym wskazaniu, jeżeli jest to niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia świadczeniobiorcy we wskazaniu występującym u jednostkowych pacjentów, **a zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych**, minister właściwy do spraw zdrowia może wydać, w drodze decyzji administracyjnej, zgodę na pokrycie kosztów tego leku w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej”.

2.1. 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 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

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 (Tabela 11; KRN 2019). 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

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek

W poniższej tabeli przedstawiono informacje z opinii ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję. Przedstawione w niniejszym opracowaniu opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Wystąpiono z prośbą o opinię do 3 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem otrzymano jedną opinię – [REDACTED]

Tabela 1. Skutki następstw ocenianej choroby lub stanu zdrowia według eksperta klinicznego.

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowotnego	[REDACTED]
Przedwczesny zgon	X
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	X
Niezdolność do pracy	X
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	X
Obniżenie jakości życia	X
Uzasadnienie opinii	Drobnokomórkowy rak płuca w stadium uogólnienia jest bardzo poważną chorobą, która bez zastosowania leczenia kończy się śmiercią w ciągu kilku miesięcy, powodując w trakcie znaczne obniżenie jakości życia zwłaszcza z powodu niewydolności oddechowej i dysfunkcji ważnych narządów objętych przerzutami. Chemioterapia, a zwłaszcza skojarzenie chemioterapii i immunoterapii atezolizumabem znacząco przedłuża czas życia i poprawia jego jakość wydłużając czas do wystąpienia niezdolności do samodzielnej egzystencji i wystąpienia przewlekłego cierpienia.

2.3. Oceniana technologia

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Tecentriq]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg/20 ml, kod EAN: 05902768001167
Wnioskowane wskazanie	Drobnokomórkowy rak płuca – choroba rozległa (ICD-10 C34) – leczenie w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem.
Wskazania zarejestrowane	<ul style="list-style-type: none"> Rak urotelialny (...); Niedrobnokomórkowy rak płuca (...); 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) w chorobie rozległej (ang. extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC)
Wnioskowane dawkowanie	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.
Droga podania	Dożylna
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące (5 podań leku, co 21 dni) // przewlekłe

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących leczenia DRP w stadium rozległym w skojarzeniu z karboplatyną i etopozydem wykonano przeszukanie w następujących bazach informacji medycznej: PubMed, Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 02.03.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 3. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	Dorośli chorzy w stadium rozległym DRP	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	Atezolizumab w skojarzeniu z karboplatyną i etopozydem	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	dowolny	niezgodny z tym wskazanym w kryteriach włączenia
Punkty końcowe (O)	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa	Oceniające parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne
Rodzaj badania (S)	<ul style="list-style-type: none"> przeglądy systematyczne; badania RCT z grupą kontrolną, badania nie-RCT, doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe/uaktualnione wyniki badań opublikowanych. 	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia
Inne	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w pełnym tekście, publikacje w języku angielskim lub polskim 	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w postaci abstraktu, publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

Selekcję badań wykonywało 2 analityków pracujących niezależnie. W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu (100% zgodności).

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do przeglądu włączono 1 badanie RCT – **IMpower133** (Horn 2018, Califano 2018, Mansfield 2020). IMpower 133 to wieloośrodkowe, prospektywne badanie z randomizacją, dwuramienne, w układzie równoległym, I i III fazy. Badanie oceniało efektywność atezolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią (karboplatyna+etopozyd) w porównaniu do stosowania standardowej chemioterapii w postaci karboplatyna+etopozyd.

Tabela 4. Skrócowa charakterystyka badania włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
IMpower133 Źródło finansowania: F. Hoffmann-La Roche/Genentech	Wieloośrodkowe, prospektywne, z randomizacją, dwuramienne, w układzie równoległym, I i III fazy Liczba ośrodków: 106 ośrodków (21 krajów) Liczba ramion: 2; Randomizacja: tak; Zaślepienie: tak (podwójne); Typ hipotezy: superiority; Interwencje:	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> dorośli chorzy na raka drobnokomórkowego płuc w stadium rozległym (potwierzonego 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 	Pierwszorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite (OS); Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) Drugorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> Częstość uzyskiwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (OR); Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR);

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<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+KPE czas trwania chemioterapii:</i> mediana 2,3 msc., grupa kontrolna: mediana 2,2 msc..</p>	<ul style="list-style-type: none"> 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 wcześniejsze leczenie agonistami CD137, lekami blokującymi immunologiczne punkty kontrolne, przeciwciałami anti-PD-1 lub anti-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>	<ul style="list-style-type: none"> 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.

3.2.3 Wyniki badań włączonych do przeglądu

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). 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).

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.

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.

Ograniczenia analizy:

- 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 cisplatiną i etopozydem.
- Uwzględnione badanie dotyczy populacji szerszej niż wnioskowana - do badania włączani byli pacjenci z zaawansowanym drobnokomórkowym rakiem płuca, występowanie przerzutów do kości nie było konieczne, a pacjenci z przerzutami do kości stanowili ok. 20% włączonych do badania pacjentów. W badaniu nie wyszczególniono wyników dla pacjentów z przerzutami do kości;
- 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.

3.2.3.1 Wyniki analizy skuteczności

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 wybrane wyniki dotyczące efektywności klinicznej ocenianej technologii.

ATEZO + CTH vs PLC + CTH

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

Przeżycie całkowite (OS)**Tabela 5. 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[^]

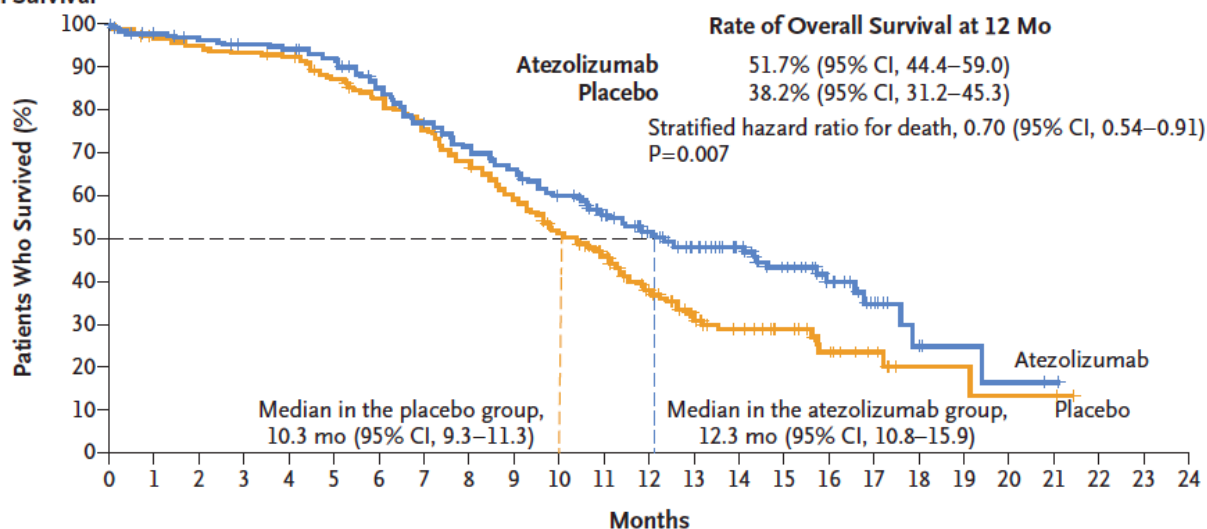
[^] w abstrakcie konferencyjnym *Mansfield 2019* podano wartość $p = 0,0069$.

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 6. 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 7. 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 $p = 0,017$.

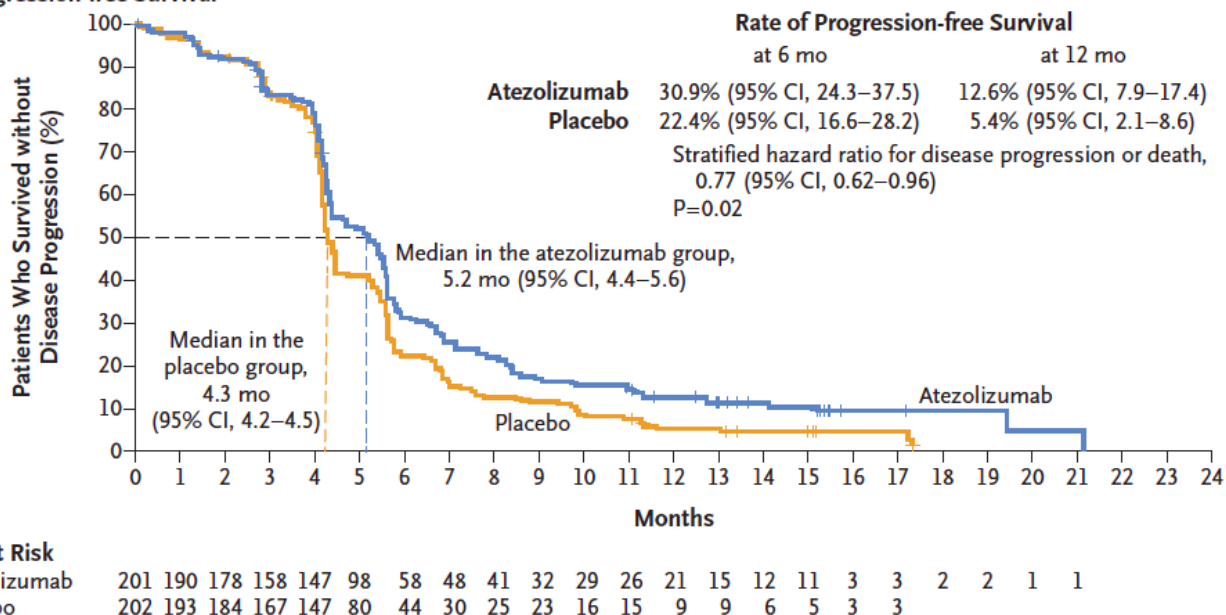
Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie pacjentów stosujących atezolizumab była dłuższa niż w grupie placebo, zarówno w grupie chorych bez przerzutów do mózgu 5,3 vs 4,3 msc., jak i w populacji ITT i 5,2 (95% CI: 4,4; 5,6) vs 4,3 (95% CI: 4,2; 4,5) msc. W grupie pacjentów bez przerzutów 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 8. 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 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS (Horn 2018)

Odpowiedź na leczenie

Tabela 9. 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)

W badaniu IMpower133 ocenie poddano wyniki zorientowane na pacjenta, tj. czas do pogorszenia objawowego (TTD), zmianę od wartości wyjściowej w zakresie jakości życia związanej ze zdrowiem, objawów związanych z rakiem płuca, funkcjonowania fizycznego i stanu zdrowia ocenianych w formularzach EORTC QLQ-C30 oraz EORTC QLQ-LC13. Dane dotyczące wyników dotyczących punktów końcowych zgłaszanych przez pacjenta przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Punkty końcowe raportowane przez pacjenta; ATEZO+KPE vs PBO+KPE; badanie IMpower133 (Califano 2018)

Punkt końcowy	ATEZO+KPE		PBO+KPE		HR (95% CI)
	N	zmiana punktowa od wartości wyjściowej	N	zmiana punktowa od wartości wyjściowej	
Zmiana ⁵ od wartości wyjściowej po 12 tygodniach (objawy związane z rakiem płuca)					
Ból kończyny górnej lub ramienia	124 [^]	-7,0	131 [^]	-2,5	-
Ból w klatce piersiowej	124 [^]	-7,8	131 [^]	-4,1	-
Kaszel	124 [^]	-14,8	131 [^]	-15,5	-
Duszność	124 [^]	-6,5	131 [^]	-2,3	-
Czas do pogorszenia objawowego (TTD, z ang. <i>time to deterioration</i>)					
Duszność	-\$	-	-\$	-	HR = 0,75 (0,55; 1,02)

⁵ - wartość ujemna oznacza poprawę w zakresie danego objawu; [^] - populacja wszystkich pacjentów poddanych randomizacji z dostępnym wyjściowym wynikiem oceny i co najmniej jednym wynikiem po ocenie wyjściowej; ⁵ - oceniane u wszystkich pacjentów poddanych randomizacji z dostępnym wyjściowym wynikiem oceny.

Zmiany wyników w zakresie objawów związanych z rakiem płuca były liczbowo większe w przypadku stosowania atezolizumabu z karboplatiną i etopozydem w porównaniu do karboplatyny i etopozydu z placebo (przy wynikach zbliżonych w odniesieniu do kaszlu). Autorzy podają, że czas do pogorszenia objawowego w odniesieniu do duszności wskazywał na wyższość ATEZO+KPE w porównaniu do PBO+KPE, jednak wynik ten nie był istotny statystycznie (HR = 0,75 [95% CI: 0,55; 1,02]).

Autorzy badania wskazali, że więcej pacjentów z grupy ATEZO+KPE niż z grupy PBO+KPE raportowało zmniejszenie objawów związanych z rakiem płuca po 12 tygodniach terapii. Odnotowano również, że poprawa funkcjonowania fizycznego od stanu wyjściowego u pacjentów w grupie ATEZO+KPE utrzymywała się do 51 tygodnia terapii, a klinicznie istotna poprawa jakości życia związanej ze zdrowiem utrzymywała się przez większość wizyt kontrolnych do 54 tygodnia. Zmiany w objawach związanych z leczeniem (biegunka, nudności/wymioty) były zbliżone w obu grupach.

3.2.3.2 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 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 trwały 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).

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 11. 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 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 12. 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 $\geq 3^*$	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 $\geq 3^*$	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
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.

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 13. 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 indukcji				
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 $\geq 3^*$	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 (serious) 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

Zdarzenia niepożądane	ATEZO+CTH, n/N (%)*	PBO+CTH, n/N (%)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
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 $\geq 3^*$	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 indukcji, a którzy nie otrzymali leczenia w fazie podtrzymującej.

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.

Tabela 14. 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

Zdarzenie niepożądane	ATEZO+CTH, n*/N (%*)	PLC+CTH, n*/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
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
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.

3.3.3 Dodatkowe informacje

Skuteczność praktyczna według ekspertów klinicznych

Wystąpiono z prośbą o opinię do 3 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem otrzymano jedną opinię –

Opinia [redacted]: „Oceniana technologia medyczna jest najskuteczniejsza wśród wszystkich innych dostępnych terapii u chorych na uogólnioną postać DRP. W przypadku zastosowania

skojarzonej chemioterapii z atezolizumabem w porównaniu do samej chemioterapii ryzyko zgonu obniża się o 30% (HR=0.70), a mediana przeżycia całkowitego wydłuża się z 10,3 do 12,3 miesięcy. O jeden miesiąc wydłuża się także mediana czasu wolnego od progresji (5,2 vs. 4,3 miesiąca), ale odsetek odpowiedzi na leczenie jest podobny w obu grupach (60,2 vs 64,4%)”.

Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL):

- Najczęstsze zdarzenia niepożądane wg. ChPL

Występujące bardzo często (≥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 (≥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 aktywności 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 (≥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 działania 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 równoważna dawka 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.

Informacje ze stron URPL, EMA i FDA

URPL

Odnaleziono 1 komunikat z 2018 r. dotyczący stosowania produktu Tecentriq, jednak dotyczył on ograniczenia wskazania w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub rozsiaśanego 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.

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt leczniczy Tecentriq, w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem jest zarejestrowany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca (DRP) w chorobie rozległej (ang. extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC).

Wnioskowane wskazanie to drobnokomórkowy rak płuca – choroba rozległa (ICD10: C34) – leczenie w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem, w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych (RDTL). Dodatkowo w zleceniu MZ zawarto informację, iż pacjent jest w IV stadium zaawansowania (zmiany przerzutowe w kościach). Ze względu na brak informacji o wcześniejszym leczeniu, przyjęto, że pacjent do tej pory nie był leczony w związku z DRP. Można zatem uznać, że oceniane wskazanie jest tożsame wskazaniu zarejestrowanemu.

Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) Agencji uznał, że korzyści płynące ze stosowania preparatu Tecentriq przewyższają ryzyko, i zalecił jego dopuszczenie do stosowania w UE. CHMP uznał, że Tecentriq może poprawić przeżycie u pacjentów z rakiem płuc. Skutki uboczne stosowania leku Tecentriq w monoterapii są mniej kłopotliwe niż standardowe zabiegi chemioterapii. Gdy Tecentriq jest stosowany w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi, działania niepożądane są poważniejsze, ale uważa się je za możliwe do opanowania.

W związku z powyższym, relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji jako pozytywna, można zatem założyć, że pozytywna ocena dotyczy również wskazania ocenianego w niniejszym raporcie.

Wystąpiono z prośbą o opinię do 3 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem otrzymano jedną opinię – [REDACTED]

Opinia [REDACTED] odnośnie relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania ocenianej technologii: „Oceniana technologii istotnie wydłuża przeżycie całkowite w porównaniu do aktualnych metod leczenia. Nie zanotowano istotnego wzrostu odsetka poważnych działań niepożądanych w przypadku stosowania ocenianej technologii w porównaniu do samej chemioterapii. Jakiegokolwiek działania niepożądane wystąpiły u 94,9 i 92,3%, poważne działania niepożądane u 56,6 i 56,1%, a zgon w trakcie leczenia wystąpił w obu grupach z częstością 1,5%. Poprawa jakości życia chorych nastąpiła w obu grupach, jednak nieznacznie większą korzyść w tym zakresie odnieśli chorzy leczeni terapią skojarzoną z udziałem chemioterapii i atezolizumabu”.

Należy wziąć pod uwagę, że badanie włączone do raportu nie odnosi się konkretnie do populacji zgodnej ze zleceniem MZ, lecz do populacji szerszej nie populacji oceniana (drobnokomórkowy rak płuca z przerzutami do kości). Do badania włączani byli pacjenci z zaawansowanym drobnokomórkowym rakiem płuca, występowanie przerzutów do kości nie było konieczne, a pacjenci z przerzutami do kości stanowili ok. 20% włączonych do badania pacjentów.

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

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 dopiero 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 odnaleziono 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. 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 15. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym.

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
NCCN 2020 USA	<p><u>STADIUM ROZLEGŁE DRP (stadium IV)</u></p> <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

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<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 kostnego upośledzenia strukturalnego należy rozważyć stabilizację ortopedyczną i paliatywną radioterapię wiązka zewnętrzną. ○ kompresja rdzenia kręgowego: radioterapia w miejsca objawowe przed chemioterapią systemową, chyba że niezbędna jest natychmiastowa chemioterapia systemowa <ul style="list-style-type: none"> • 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. Cisplatyna + etopozyd + durwalumab, a następnie terapia podtrzymująca durwalumabem <p><u>Inne rekomendowane schematy:</u> karboplatyna lub cisplatyna + etopozyd</p> <p><u>Przydatne w pewnych okolicznościach:</u> karboplatyna lub cisplatyna + 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 cisplatyną z etopozydem. Przeciwwskazania do leczenia inhibitorami PD-1/PD-L1 mogą obejmować aktywną lub wcześniej udokumentowaną chorobę autoimmunologiczną i lub jednoczesne 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>Preferowane schematy kolejnej systemowej terapii:</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, winorelbina, 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. 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>Druuga 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>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<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> <p>Niniejsze rekomendacje nie odnoszą się do wnioskowanego leku.</p>
CCA 2020 Australia	<p><u>Stadium rozległe DRP (stadium IV)</u></p> <p>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).</p> <p>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).</p> <p>Przydatność kombinacji trzylekowych nie przyniosła żadnych dodatkowych korzyści w oparciu o badania fazy II (poziom dowodów: II)</p> <p>W żadnym badaniu bezpośrednio nie porównano czterech z sześcioma cyklami terapii w pierwszej linii leczenia.</p> <p>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)</p> <p>Wniosek ten oparty jest na badaniach fazy II i randomizowanych badaniach fazy III.</p> <p>Schemat platyny i etopozydu jest zalecany jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z rozległym stadium drobnokomórkowego raka płuca. Irynotekan-platyna może być alternatywą u wybranych pacjentów (stopień rekomendacji: B).</p> <p>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.</p> <p>Niniejsze rekomendacje nie odnoszą się do wnioskowanego leku.</p> <p>Stopień rekomendacji i poziom dowodów według CCA: https://w.ki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Lung_cancer/Guideline_development_process</p>
NHCCPRC 2019 Chiny	<p><u>Stadium rozległe DRP</u></p> <p>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>
Krzakowski 2019*	<p><u>Drobnokomórkowy rak płuca — leczenie pierwotne</u></p> <p>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 —</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>wówczas cisplatynę można zastąpić karboplatiną (w dawce obliczonej według wzoru Calverta dla AUC 6). Mniej skutecznym i obecnie rzadko stosowanym schematem jest skojarzenie cyklofosfamid, doksorubicyny i winkrystyny lub etopozyd (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.</p> <p>W badaniu III fazy IMpower133 porównano chemioterapię pierwszej linii 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> <p><u>Drobnokomórkowy rak płuca — leczenie chorych z nawrotem</u></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 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 stosować schemat chemioterapii złożony z cisplatyny i etopozydu (I, A). • Chirurgiczne leczenie chorych na drobnokomórkowego raka płuca można rozważać 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 elektryczne 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 stosować chemioterapię, a w przypadku uzyskania odpowiedzi rozważyć elektryczne 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).
CCODSG 2018 KANADA	<p><u>Rekomendacje dla pacjentów w stadium rozległym DRP (stadium IV)</u></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>Chemioterapia</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>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	Niniejsze rekomendacje nie odnoszą się do wnioskowanego leku.
HSE 2017 Irlandia	<p><u>Leczenie DRP</u></p> <p>Rekomenduje się zastosowanie schematów opartych na pochodnych platyny (cisplatynie lub karboplatynie) + 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 doбором 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

Zgodnie z opinią eksperta ankietowanego przez Agencję, [REDAKTOWANE], obecnie stosowane są następujące technologie medyczne we wnioskowanym wskazaniu:

„U chorych na uogólnioną postać DRP w dobrym stanie sprawności stosuje się w Polsce powszechnie chemioterapię z udziałem związków platyny i etopozydu. W 1. linii leczenia nie może być mowy o wyczerpaniu wszystkich możliwych do zastosowania dostępnych technologii medycznych. Ewidentnie w tym punkcie występuje błąd. Uważam jednak za niewłaściwe wycofanie wniosku o RDTL. W ocenianym przypadku zastosowanie samej chemioterapii zamiast terapii skojarzonej uniemożliwi chorym dostęp do immunoterapii w dalszych etapach leczenia. Leczenie za pomocą karboplatyny, etopozydu i atezolizumabu jest zarejestrowane tylko w 1. linii leczenia. Jeżeli w 1. linii leczenia chorzy otrzymają tylko chemioterapię, to w 2. linii leczenia będą mogli otrzymać także jedynie chemioterapię (bez immunoterapii). Tym samym zostaną pozbawieni dostępu do nowoczesnej metody leczenia, co może skutkować znacznym skróceniem czasu życia i pogorszeniem jego jakości (wcześniej nastąpi progresja choroby, wcześniej dojdzie do upośledzenia samodzielnej egzystencji itp.)”.

Istnienie alternatywnych technologii możliwych do zastosowania w danym wskazaniu

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych – zgodnie z zapisami ustawy o świadczeniach.

Na podstawie analizy wytycznych klinicznych oraz opinii ekspertów klinicznych można stwierdzić, że brak jest obecnie, poza finansowanymi ze środków publicznych, alternatywnych opcji leczenia.

Produkt leczniczy IMFINZI (durwalumab) w monoterapii jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) u pacjentów dorosłych, u których stwierdza się ekspresję PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek guza oraz u których nie nastąpiła progresja choroby po chemioradioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny. Zatem durwalumab nie jest zarejestrowany do stosowania w drobnokomórkowym raku płuca.

Topotekan stosowany w monoterapii jest wskazany do leczenia:

- pacjentek z rakiem jajnika z przerzutami, u których chemioterapia pierwszego lub kolejnego rzutu okazała się nieskuteczna.
- pacjentów z nawrotowym rakiem drobnokomórkowym płuca, u których ponowne leczenie z użyciem chemioterapii pierwszego rzutu uznano za nieodpowiednie.

Zatem topotekan zarejestrowany jest w kolejnych liniach leczenia, nie w I linii.

Należy zwrócić uwagę, że oceniany wniosek dotyczy leczenia I linii, zatem u pacjenta nie zostały wykorzystane wszystkie refundowane technologie medyczne, co stoi w sprzeczności z zapisami ustawy o świadczeniach: art. 47d ust. 1: „W przypadku uzasadnionej i wynikającej ze wskazań aktualnej wiedzy medycznej potrzeby zastosowania u świadczeniobiorcy leku, który nie jest finansowany ze środków publicznych w danym wskazaniu,

jeżeli jest to niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia świadczeniobiorcy we wskazaniu występującym u jednostkowych pacjentów, **a zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych**, minister właściwy do spraw zdrowia może wydać, w drodze decyzji administracyjnej, zgodę na pokrycie kosztów tego leku w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej”.

6. Konkurencyjność cenowa

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych – zgodnie z zapisami ustawy o świadczeniach.

Na podstawie analizy wytycznych klinicznych oraz opinii ekspertów klinicznych można stwierdzić, że brak jest obecnie, poza finansowanymi ze środków publicznych, alternatywnych opcji leczenia.

Aktualny stan finansowania produktu Tecentriq

Zgodnie z załącznikiem do **Obwieszczenia Ministra Zdrowia** z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. produkt leczniczy Tecentriq, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg/20 ml, kod EAN: 05902768001167 jest aktualnie refundowany w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, cena hurtowa brutto wynosi 21 749,98 (19 179,88 netto) PLN za opakowanie.

W załączniku do zlecenia MZ podano, że koszt jednej fiolki netto wynosi ████████ PLN, a koszt netto wnioskowanej terapii to ████████ PLN (5 opakowań leku).

Zgodnie z ChPL Tecentriq dawkowanie wynosi:

„W fazie indukcji zalecana dawka produktu Tecentriq wynosi 1200mg 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 1200mg”.

Poniżej zamieszczono dane o kosztach wnioskowanej technologii (zgodnie z art. 47 e ust. 1 pkt 12 ustawy o świadczeniach), tj. wartość wnioskowanej terapii albo cykli leczenia, wskazane we wniosku świadczeniodawcy. Należy dodać, że **poniższe koszty uwzględniają jedynie koszty leku Tecentriq, bez uwzględniania stosowanej w skojarzeniu z nim chemioterapii** (karboplatyna z etopozydem).

Tabela 16. Planowany okres i koszt terapii

Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	Koszt netto wnioskowanej terapii (ze zlecenie MZ)	Koszt netto wnioskowanej terapii (Obwieszczenie MZ)
3 miesiące (5 opakowań a 1 200 mg)	██████████ – cena hurtowa brutto)	95 899,40 PLN (108 749,0 PLN – cena hurtowa brutto)
1 rok terapii (18 opakowań a 1 200 mg)	██████████ – cena hurtowa brutto)	345 237,84 PLN (391 499,64 PLN – cena hurtowa brutto)

Koszty 3 miesięcy terapii lekiem Tecentriq dla jednego pacjenta to około ██████████, a koszt rocznej terapii to około ██████████, uwzględniając cenę ze zlecenia MZ.

7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych – zgodnie z zapisami ustawy o świadczeniach.

Na podstawie analizy wytycznych klinicznych oraz opinii ekspertów klinicznych można stwierdzić, że brak jest obecnie, poza finansowanymi ze środków publicznych, alternatywnych opcji leczenia.

Wielkość populacji docelowej określono na podstawie opinii eksperta klinicznego. Według opinii

populacja docelowa, zgodna ze zleceniem MZ, może liczyć **420 pacjentów rocznie** (uogólniona postać DRP z przerzutami do kości, dobry ogólny stan zdrowia, brak niekontrolowanych przerzutów do OUN, brak chorób współistniejących uniemożliwiających stosowanie terapii skojarzonej z udziałem chemioterapii i immunoterapii).

Opinia [REDAKTOWANE]: „Drobnokomórkowy rak płuca występuje u około 15-20% chorych na raka płuca. W 2013 roku według Krajowego Rejestru Nowotworów zarejestrowano w Polsce 21 556 chorych na raka płuca. Według bardzo szacunkowych danych rocznie na DRP choruje w Polsce 3 500 chorych, wśród nich u około 80% występuje uogólniona postać DRP (około 2 800 chorych). Z tej liczby należy odliczyć około 50% chorych w złym stanie sprawności, z niekontrolowanymi przerzutami do OUN oraz z poważnymi chorobami współistniejącymi, które wykluczają stosowanie terapii skojarzonej z udziałem chemioterapii i immunoterapii. **Liczba chorych na DRP, którzy mogliby być leczeni chemioterapią i atezolizumabem w 1. linii wynosi w Polsce około 1400. Przerzuty do kości występują u około 35% chorych na DRP (dane greckie). W związku z tym chorych na DRP z przerzutami do kości, którzy mogliby być leczeni wspomnianą terapią jest około 420.**”

Oszacowania dokonano z perspektywy płatnika publicznego, uwzględniono koszty leku oszacowane w rozdziale 6. „Konkurencyjność cenowa”, na podstawie zlecenia MZ. Wyniki stanowią iloczyn oszacowanego kosztu terapii oraz wielkości populacji. Należy dodać, że **poniższe koszty uwzględniają jedynie koszty leku Tecentriq, bez uwzględniania stosowanej w skojarzeniu z nim chemioterapii** (karboplatyna z etopozydem).

Przy założeniu liczebności populacji docelowej wynoszącej 420 osób (uogólniona postać DRP z przerzutami do kości) oraz danych kosztowych zgodnych ze zleceniem (3 miesiące terapii), wydatki płatnika publicznego mogą wynosić około [REDAKTOWANE] brutto, roczne koszty mogą osiągnąć poziom około [REDAKTOWANE] brutto. Uwzględniając wszystkich pacjentów z uogólnioną postacią DRP, u których można stosować terapię skojarzoną chemioterapią z immunoterapią (1 400 pacjentów rocznie) koszt 3 miesięcy terapii może wynieść ok. [REDAKTOWANE], natomiast roczne koszty mogą osiągnąć ok. [REDAKTOWANE]. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Wpływ na wydatki NFZ

Parametr	Wartość	Źródło
Liczba pacjentów z <u>uogólnioną postacią DRP z przerzutami do kości</u> , którzy mogliby stosować wnioskowaną technologię	420	Opinie ekspertów
Liczba pacjentów z <u>uogólnioną postacią DRP</u> , którzy mogliby stosować wnioskowaną technologię	1 400	Opinie ekspertów
Koszt terapii jednego pacjenta		
Koszt brutto wnioskowanej terapii 1 pacjenta 3 miesiące - 5 opakowań a 1 200 mg	[REDAKTOWANE]	Zgodnie ze zleceniem
Koszt brutto wnioskowanej terapii 1 pacjenta 1 rok - 18 opakowań a 1 200 mg	[REDAKTOWANE]	Zgodnie ze zleceniem
Koszt terapii populacji wnioskowanej		
Wydatki brutto NFZ – 3 miesiące terapii 420 pacjentów	[REDAKTOWANE]	Obliczenia własne
Wydatki brutto NFZ – 3 miesiące terapii 1 400 pacjentów	[REDAKTOWANE]	Obliczenia własne

Parametr	Wartość	Źródło
Wydatki brutto NFZ – 1 rok terapii 420 pacjentów	██████████	Obliczenia własne
Wydatki brutto NFZ – 1 rok terapii 1 400 pacjentów	██████████	Obliczenia własne

8. Piśmiennictwo

ACCP 2013	Jett, James R., et al. "Treatment of small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines." <i>Chest</i> 143.5 (2013): e400S-e419S. https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0012369213603025?via%3Dihub
ASCO 2015	Rudin, Charles M., et al. "Treatment of small-cell lung cancer: American Society of Clinical Oncology endorsement of the American College of Chest Physicians guideline." <i>Journal of Clinical Oncology</i> 33.34 (2015): 4106-4111. https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2015.63.7918
Califano 2018	Califano R, Kazarnowicz A, Karaseva N, Sánchez A, Liu SV, Horn L, Quach C, Yu W, Kabbinar 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
CCA 2020	Sun, A., et al. "Guideline for the initial management of small cell lung cancer (Limited and Extensive Stage) and the role of thoracic radiotherapy and first-line chemotherapy." <i>Clinical Oncology</i> 30.10 (2018): 658-666.
CCO 2020	Wytyczne Cancer Council Australia, What is the optimal chemotherapy regimen and duration of therapy in extensive stage small cell lung cancer in the first-line setting?, 2020 https://wki.cancer.org.au/australia/Clinical_question:What_is_the_optimal_chemotherapy_regimen_and_duration_of_therapy_in_extensive_stage_small_cell_lung_cancer_in_the_first_line_setting%3F
ChPL Tecentriq	Charakterystyka produktu leczniczego Tecentriq opublikowana w dniu 5 września 2019 r., https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1220.htm
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
ESMO 2013	Früh, M., et al. "Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." <i>Annals of oncology</i> 24.suppl_6 (2013): vi99-vi105. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753419315480?via%3Dihub
FDA 2019	FDA. Tecentriq. Highlighths of prescr bing 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
Horn 2018	Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, Huemer F, Losonczy G, Johnson ML, Nishio M, Reck M, Mok T, Lam S, Shames DS, Liu J, Ding B, Lopez-Chavez A, Kabbinar 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
HSE 2017	Department of Health. Diagnosis, staging and treatment of patients with lung cancer. National Clinical Guideline No. 16. November 2017. https://www.hse.ie/eng/services/list/5/cancer/profinfo/guidelines/lung-cancer/nccp-lung-guideline-full.pdf
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
Krzakowski 2007	Krzakowski M, Orłowski T, Roszkowski K, Reinfuss M, Olszewski W, Ramlau R, Kowalski D, Konopa K, Jassem J, Jankowska R, Kozielski J, Wojtukiewicz M, Dros k K, Koralewski P. Small-cell lung cancer. Diagnostic and therapeutic recommendations of Polish Lung Cancer Group. <i>Onkologia w Praktyce Klinicznej</i> 2007; 3(1): 1–7.
Krzakowski 2007	Krzakowski M, Orłowski T, Roszkowski K, Reinfuss M, Olszewski W, Ramlau R, Kowalski D, Konopa K, Jassem J, Jankowska R, Kozielski J, Wojtukiewicz M, Dros k K, Koralewski P. Small-cell lung cancer. Diagnostic and therapeutic recommendations of Polish Lung Cancer Group. <i>Onkologia w Praktyce Klinicznej</i> 2007; 3(1): 1–7.
Krzakowski 2019	Kunikane H, Yokota I, Katakami N, Takeda K, Takayama K, Sawa T, Saito H, Harada M, Yokota S, Ando K, Saito Y, Ohashi Y, Eguchi K. Prospective analysis of the association between skeletal-related events and quality of life in patients with advanced lung cancer (CSP-HOR13). <i>Oncol Lett.</i> 2019;17(1):1320-1326.
Krzakowski 2019	Kunikane H, Yokota I, Katakami N, Takeda K, Takayama K, Sawa T, Saito H, Harada M, Yokota S, Ando K, Saito Y, Ohashi Y, Eguchi K. Prospective analysis of the association between skeletal-related events and quality of life in patients with advanced lung cancer (CSP-HOR13). <i>Oncol Lett.</i> 2019;17(1):1320-1326.

Krzakowski 2019	Krzakowski M, Jassem J, Antczak A, Chorostowska-Wynimko J, Dziadziuszko R, Glogowski 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/OCPr.2018.0056
LCA 2016	LCA Lung Cancer Clinical Guidelines December 2013 (updated March 2016) http://www.londoncanceralliance.nhs.uk/media/126517/lca-revised-lung-cancer-clinical-guidelines-december-2013-updated-march-2016-.pdf
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
NCCN 2020	Wytyczne National Comprehensive Cancer Network, Small Cell Lung Cancer, Version 3.2020 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sclc_blocks.pdf
NHCPRC 2019	Chinese guidelines for diagnosis and treatment of primary lung cancer 2018 (English version) https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6433582/
NICE 2020	Wytyczne National Institute for Health and Care Excellence, Lung cancer: diagnosis and management, 2020 https://www.nice.org.uk/guidance/ng122
Sher 2008	Sher T, Dy GK, Adjei AA. Small cell lung cancer. <i>Mayo Clin Proc.</i> 2008;83(3):355-67.
Sher 2008	Sher T, Dy GK, Adjei AA. Small cell lung cancer. <i>Mayo Clin Proc.</i> 2008;83(3):355-67.
SIGN 2014	Wytyczne Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Sign 137: Management of lung cancer. A national clinical guideline, 2014 https://www.sign.ac.uk/sign-137-management-of-lung-cancer
URPL 2018	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Tecentriq (atezolizumab): Ograniczenie wskazania w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub rozsiażanego 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

9. Załączniki

9.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 02.03.2020)

Nr	Kwerendy
#1	atezolizumab[all]
#2	Small Cell Lung Cancer[all]
#3	SCLC[all]
#4	#2 OR #3
#5	#1 AND #4
#6	cisplatin[all]
#7	carboplatin[all]
#8	platinum[all]
#9	etoposide[all]
#10	#6 AND #7 AND #9
#11	(#8 AND #9)
#12	#10 OR #11
#13	#4 AND #12
#14	#5 OR #13

Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 02.03.2020)

Nr	Kwerendy
#1	('atezolizumab'/exp OR atezolizumab) AND [embase]/lim
#2	'small cell lung cancer'/exp AND [embase]/lim
#3	sclc AND [embase]/lim
#4	#2 OR #3
#5	#1 AND #4
#6	cisplatin AND [embase]/lim
#7	carboplatin AND [embase]/lim
#8	platinum AND [embase]/lim
#9	etoposide AND [embase]/lim
#10	#6 AND #7 AND #9
#11	#8 AND #9
#12	#10 OR #11
#13	#4 AND #12
#14	#5 OR #13

Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 02.03.2020)

Nr	Kwerendy
#1	atezolizumab
#2	[mh "Small Cell Lung Carcinoma"]
#3	SCLC
#4	#2 OR #3
#5	#1 AND #4
#6	cisplatin
#7	carboplatin

Nr	Kwerendy
#8	platinum
#9	etoposide
#10	#6 AND #7 AND #9
#11	#8 AND #9
#12	#10 OR #11
#13	#4 AND #12
#14	#5 OR #13