



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Tecentriq (atezolizumab)
w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)
Analiza weryfikacyjna

nr OT.4331.17.2022

Data ukończenia: 10.05.2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Roche Polska sp. z o.o. 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 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Roche Polska sp. z o.o

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (MSD Polska Dystrybucja sp. z o.o.)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem MSD Polska Dystrybucja sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) 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: MSD Polska Dystrybucja sp. z o.o.

Wykaz wybranych skrótów

95% CI	przedział ufności dla $\alpha=0,05$
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
ATEZO	atezolizumab
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
COVID-19	choroba koronawirusowa typu 2019 (od ang. coronavirus disease 2019)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
EAN	europejski kod towarowy (ang. european article number)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HRQoL	jakość życia związana ze zdrowiem
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICD-10	międzynarodowa klasyfikacja chorób i stanów zdrowia
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
JGP	jednorodna grupa pacjentów
Komparator	<i>interwencja alternatywna finansowana w tożsamym wskazaniu ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku, opcjonalna wobec interwencji ocenianej</i>
LEK	baza Narodowego Funduszu Zdrowia, w której gromadzone są informacje dotyczące realizacji recept aptecznych u pacjentów produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2021 r. poz. 974, 981)
Lek	<i>substancja lub mieszanina substancji, przedstawiana jako posiadająca właściwości zapobiegania lub leczenia chorób występujących u ludzi lub zwierząt lub podawana w celu postawienia diagnozy lub w celu przywrócenia, poprawienia lub modyfikacji fizjologicznych funkcji organizmu poprzez działanie farmakologiczne, immunologiczne lub metaboliczne</i>
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	iloraz szans (odds ratio)
PESEL	numer identyfikacyjny zgodny z Powszechnym Elektronicznym Systemem Ewidencji Ludności
PKB	produkt krajowy brutto

PO	poziom odpłatności
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RCT	randomizowane badania kliniczne
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
SAEs	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMPT	system monitorowania programów terapeutycznych
SWIAD	baza świadczeń NFZ
Technologia	<p>technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach</p> <p><i>leki, urządzenia, procedury diagnostyczne i terapeutyczne stosowane w określonych wskazaniach, a także organizacyjne systemy wspomagające, w obrębie których wykonywane są świadczenia zdrowotne</i></p> <p>lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji</p> <p><i>środek spożywczy, o którym mowa w art. 24 ust. 2 pkt 1 i 4 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz. U. z 2020 r. poz. 2021) przeznaczony do dietetycznego odżywiania pacjentów pod nadzorem lekarza, którego stosowania nie można uniknąć przez modyfikację normalnej diety lub podawanie innych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego</i></p> <p><i>wyrób medyczny, wyposażenie wyrobu medycznego, wyrób medyczny do diagnostyki in vitro, wyposażenie wyrobu medycznego do diagnostyki in vitro, o których mowa w art. 2 ust. 1 pkt 33, 34, 38 i 39 ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych</i></p>
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
WBC	liczba leukocytów
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej	15
3.3.1. Metodologia badania rzeczywistej praktyki klinicznej	15
3.3.2. Liczebność populacji	15
3.3.3. Stosowane opcje terapeutyczne	23
3.3.4. Refundacja u pacjentów – obciążenie budżetu	24
3.3.5. Opinie ekspertów klinicznych	27
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	28
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	28
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	30
3.5. Refundowane technologie medyczne	31
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	32
4. Ocena analizy klinicznej	33
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	33
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	33
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	35
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	35
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	36
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	39
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	42
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	42

4.2.1.1.	Wyniki porównania pośredniego ATEZO vs PEMBRO	42
4.2.2.	Informacje na podstawie innych źródeł.....	45
4.2.2.1.	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	45
4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	49
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	50
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	50
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	50
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	50
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	50
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	50
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	50
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	51
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	51
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	52
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	52
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	52
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	52
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	53
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	53
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	53
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	53
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	55
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	56
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	57
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	57
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	57
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	58
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	59
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	60
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	62
11.	Kluczowe informacje i wnioski	64
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	67
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	68
14.	Źródła.....	69

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 14.03.2022
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami

PLR.4500.3792.2021.9.PBO
PLR.4500.3793.2021.9.PBO

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Tecentriq (atezolizumab)

Wnioskowana technologia:

- Tecentriq, atezolizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 840 mg, 1, fiol. 14 ml, kod EAN: 07613326025546
- Tecentriq, atezolizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1, fiol. 20 ml, kod EAN: 05902768001167

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

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

- Tecentriq (atezolizumabum), 840 mg, 1, fiol. 14 ml: ██████████ zł
- Tecentriq (atezolizumabum), 1200 mg, 1, fiol. 20 ml: ██████████ zł

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet
- analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny:

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Niemcy

Wnioskodawca:

Roche Polska sp. z o.o.
ul. Domaniewska 39B
02-672 Warszawa
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismami z dnia 14.03.2022 r., znak PLR.4500.3792.2021.9.PBO oraz znak: PLR.4500.3793.2021.9.PBO (data wpływu do AOTMiT 14.03.2022 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Tecentriq, Atezolizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 840 mg, 1, fiol. 14 ml, kod EAN: 07613326025546
- Tecentriq, Atezolizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1, fiol. 20 ml, kod EAN: 05902768001167

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

Analizy załączone do wniosków nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 31.03.2022 r., znak OT.4231.17.2022.MKS.10. W odpowiedzi, pismem z dnia 14.04.2022 r., wnioskodawca przekazał uzupełnienie analiz w formie odpowiedzi na uwagi.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- ██████████ et al., Analiza problemu decyzyjnego. Tecentriq (atezolizumab) w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1, Kraków 2021 r., wersja 1.0
- ██████████ et al., Analiza kliniczna. Tecentriq (atezolizumab) w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1, Kraków 2021 r., wersja 1.0
- ██████████ et al., Analiza ekonomiczna. Tecentriq (atezolizumab) w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1, Kraków 2021 r., wersja 1.0
- ██████████ et al., Analiza wpływu na budżet. Tecentriq (atezolizumab) w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1, Kraków 2021 r., wersja 1.0

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Tecentriq, atezolizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 840 mg, 1, fiol. 14 ml, kod EAN: 07613326025546 Tecentriq, atezolizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1, fiol. 20 ml, kod EAN: 05902768001167
Kod ATC	L01XC32
Substancja czynna	atezolizumab
Wnioskowane wskazanie	Program lekowy „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”.
Dawkowanie	Leczenie produktem leczniczym Tecentriq musi być inicjowane i nadzorowane przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu chorób nowotworowych. <u>Oznaczenie ekspresji PD-L1 u pacjentów z rozsiałym rakiem urotelialnym (UC), potrójnie ujemnym rakiem piersi (TNBC) oraz niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP)</u> <i>Pacjenci leczeni Tecentriq w monoterapii</i> Pacjenci poddani leczeniu pierwszego rzutu UC oraz leczeniu pierwszego rzutu NDRP powinni być kwalifikowani do leczenia na podstawie ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej potwierdzonej zwalidowanym testem. <u>Dawkowanie</u> Zalecana dawka produktu leczniczego Tecentriq wynosi albo 840 mg podawana we wlewie dożylnym co dwa tygodnie, a bo 1200 mg podawana we wlewie dożylnym co trzy tygodnie lub 1680 mg podawana we wlewie dożylnym co cztery tygodnie.
Droga podania	Podanie dożylnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Ekspresja liganda receptora programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-L1) może występować na komórkach guza i (lub) na komórkach układu immunologicznego naciekających guz, przyczyniając się do zahamowania przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej w mikrośrodowisku guza. Wiązanie PD-L1 z receptorami PD-1 i B7.1 znajdującymi się na komórkach T i komórkach prezentujących antygen hamuje cytotoksyczne działanie limfocytów T, proliferację limfocytów T i wytwarzanie cytokin. Atezolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 (IgG1), o zmodyfikowanym regionie Fc, które wiążąc się bezpośrednio z PD-L1 zapewnia podwójną blokadę dla receptorów PD-1 i B7.1 i uwalnia zahamowaną odpowiedź immunologiczną występującą za pośrednictwem PD-L1/PD-1, w tym reaktywację przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej bez wywoływania działań cytotoksycznych zależnych od przeciwciała. Atezolizumab nie wpływa na interakcję PD-L2/PD-1, co pozwala na utrzymywanie się sygnałów hamujących występujących za pośrednictwem PD-L2/PD-1.

Źródło: ChPL Tecentriq

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EMA: 21 września 2017 r. Rejestracja we wskazaniu monoterapia pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym NDRP, z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ na komórkach guza lub $\geq 10\%$ na komórkach immunologicznych naciekających guz oraz których nowotwór nie wykazuje mutacji EGFR i nie jest ALK-dodatnim NDRP EMA: 30 kwietnia 2021 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Rak urotelialny</u></p> <p>Produkt leczniczy Tecentriq w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym rakiem urotelialnym (UC):</p> <ul style="list-style-type: none"> • po wcześniejszej chemioterapii zawierającej związku platyny lub • u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia cisplatyną i u których ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 5\%$ <p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca</u></p> <p>Produkt leczniczy Tecentriq, w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatyną, jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsianym niepłaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP). U pacjentów z NDRP z mutacją EGFR lub z ALK-dodatnim NDRP produkt leczniczy Tecentriq w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatyną jest wskazany dopiero po niepowodzeniu odpowiednich terapii ukierunkowanych molekularnie.</p> <p>Produkt leczniczy Tecentriq w skojarzeniu z nab-paklitakselem i karboplatyną jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsianym niepłaskonabłonkowym NDRP, u których nie występuje mutacja EGFR ani rearanżacja ALK.</p> <p>Produkt leczniczy Tecentriq w monoterapii jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsianym NDRP, z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ na komórkach guza (ang. tumour cells, TC) lub $\geq 10\%$ na komórkach immunologicznych naciekających guz (ang. immune cells, IC) oraz których nowotwór nie wykazuje mutacji EGFR i nie jest ALK-dodatnim NDRP.</p> <p>Produkt leczniczy Tecentriq w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym NDRP po wcześniejszej chemioterapii. Pacjenci z NDRP z mutacją EGFR lub ALK-dodatnim NDRP przed leczeniem produktem Tecentriq powinni otrzymać również terapie ukierunkowane molekularnie.</p> <p><u>Drobnokomórkowy rak płuca</u></p> <p>Produkt leczniczy Tecentriq, w skojarzeniu z karboplatyną 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).</p> <p><u>Potrójnie ujemny rak piersi</u></p> <p>Produkt leczniczy Tecentriq w skojarzeniu z nab-paklitakselem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsianym potrójnie ujemnym rakiem piersi (ang. triple-negative breast cancer, TNBC), z ekspresją PD-L1 na komórkach immunologicznych naciekających guz (IC) $\geq 1\%$, którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii z powodu choroby rozsianej.</p> <p><u>Rak wątrobowokomórkowy</u></p> <p>Produkt leczniczy Tecentriq, w skojarzeniu z bewacyzumabem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub nieresekcyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (ang. hepatocellular carcinoma, HCC), którzy wcześniej nie otrzymywali leczenia systemowego.</p>
Status leku sierocego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania. Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków

Źródło: ChPL Tecentriq

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Tecentriq (atezolizumab) wielokrotnie był przedmiotem oceny Agencji. W tabeli poniżej przedstawiono rekomendacje Agencji dotyczące wskazania: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące atezolizumabu w leczeniu niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca.

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 23/2018 z dnia 19 marca 2018 r. (nr zlecenia w BIP Agencji: 16/2018)</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego: Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiol. 20 ml, kod EAN: 5902768001167, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)”.</p> <p>Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiol. 20 ml, kod EAN: 5902768001167, w ramach istniejącego programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie, pod warunkiem zaproponowania korzystniejszego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) i obniżenia ceny leku. Rada uważa, że zapisy programu lekowego powinny uwzględniać stosowanie atezolizumabu u wybranych pacjentów po progresji, zgodnie z wynikami prac oryginalnych.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Rada uznaje za dobrze udokumentowaną skuteczność atezolizumabu w niedrobnokomórkowym raku płuc. Jednocześnie proponowana cena technologii, mechanizm dzielenia ryzyka i wskaźniki opłacalności kosztowej przemawiają przeciwko jej akceptacji w polskim systemie refundacyjnym. Zasadne jest zatem istotne obniżenie ceny leku oraz wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka istotnie ograniczającego wydatki płatnika publicznego (np. capping).</p> <p>W przypadku podjęcia decyzji refundacyjnej konieczne jest ujednoczenie schematów leczenia poprzez włączenie terapii atezolizumabem do istniejącego ogólnego programu lekowego terapii niedrobnokomórkowego raka płuc.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 22/2018 z dnia 20 marca 2018 r. (nr zlecenia w BIP Agencji: 16/2018)</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiol. 20 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)” pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), celem zapewnienia efektywności kosztowej terapii.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>W ramach analizy klinicznej odnaleziono dwa badania kliniczne porównujące wnioskowaną technologię medyczną z docetakselem.</p> <p>Wyniki wskazują na istotnie statystyczną różnicę na korzyść atezolizumabu w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego. Różnica w medianach czasu przeżycia całkowitego pomiędzy ocenianymi grupami wynosiła 4,2 miesiąca w badaniu OAK i 2,9 miesiąca w badaniu POPLAR.</p> <p>W zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby nie uzyskano różnic znamienych statystycznie.</p> <p>Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że wnioskowana technologia jest droższa i skuteczniejsza, zarówno dla porównania z docetakselem jak i pemetreksedem. Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztu użyteczności dla porównania z docetakselem przewyższa ustalony próg opłacalności (również po uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka). Warto także wskazać, że rozbieżności w zakresie kryteriów zakończenia terapii opisane w analizie klinicznej mają również przełożenie na wyniki analizy ekonomicznej.</p> <p>Zgodnie z analizą wpływu na budżet, objęcie refundacją wnioskowanej technologii wiązać się będzie z dodatkowym obciążeniem budżetu płatnika publicznego. Istotnym ograniczeniem analizy są oszacowania dotyczące liczebności populacji docelowej. Podkreślić należy fakt, iż RSS w obecnym kształcie nie spełnia swojej roli, tj. nie zabezpiecza w odpowiedni sposób budżetu płatnika na refundację wnioskowanej technologii i nie uwzględnia niepewności związanej z liczebnością populacji docelowej. Instrument nie zapewnia też użyteczności kosztowej wnioskowanej technologii.</p> <p>Z uwagi na powyższe, konieczna jest modyfikacja i pogłębienie zaproponowanego mechanizmu np. poprzez wprowadzenie progu, powyżej którego wnioskodawca pokrywałby koszt leczenia pacjentów.</p>

3.1.2. **Wnioskowane warunki objęcia refundacją**

3.1.2.1. **Wnioskowany sposób finansowania**

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Tecentriq (atezolizumabum), 840 mg, 1, fiol. 14 ml: [redacted] zł Tecentriq (atezolizumabum), 1200 mg, 1, fiol. 20 ml: [redacted] zł
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	1183.0, Atezolizumab
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

3.1.2.2. **Wnioskowane wskazanie**

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

Blank header cell	Redacted content
Redacted content	Redacted content
Redacted content	Redacted content

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Kategoria refundacyjna, przynależność do grupy limitowej oraz poziom odpłatności zasadne.

[Redacted content]

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Terminem raka oskrzela i płuca (kod C34 według klasyfikacji ICD-10) określa się raka tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) i mięszu płucnego (pęcherzyków płucnych).

Podział pierwotnych nowotworów płuca ze względu na postacie morfologiczne, cechy biologiczne, przebieg kliniczny i sposoby leczenia dzieli się na:

- niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) – grupa nowotworów płuca rozpoznawana u 85% przypadków:
 - rak płaskonabłonkowy,
 - rak gruczołowy,
 - rak wielkokomórkowy;
- drobnokomórkowego raka płuca (DRP) – nowotwory płuca rozpoznawane w 15% przypadków;
- rzadkie postacie nabłonkowe i nie nabłonkowe nowotwory płuca.

Analizowany problem decyzyjny dotyczy chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) leczonych w pierwszej linii, którzy wcześniej nie byli poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu (mogli być to pacjenci leczeni systemowo lub chirurgicznie na wcześniejszych stadiach rozwoju choroby nowotworowej). Niedrobnokomórkowy rak płuca różni się od innych typów histologicznych tym, że rozwija się wolniej i charakteryzuje się ograniczoną chemiowrażliwością; leczeniem z wyboru są metody miejscowe – chirurgia lub radioterapia.

AWA OT.4351.40.2017

Podczas kwalifikowania do leczenia TKI EGFR, u chorych z rozpoznaniem gruczolaka i nieokreślonego NDRP należy ocenić w dostępnym materiale obecność istotnych klinicznie pierwotnych mutacji genu EGFR (aktywujących i odpowiadających za oporność). Ocenę genu EGFR w zakresie eksonów 18.–21. należy przeprowadzać z wykorzystaniem metody o wysokiej czułości i swoistości (najlepiej za pomocą testu certyfikowanego do diagnostyki klinicznej). Test musi wykrywać mutacje w genie EGFR, które występują z częstością przynajmniej 1% spośród znanych zaburzeń wymienionego genu. W przypadku niepowodzenia leczenia inhibitorami EGFR I lub II generacji wskazane jest ponowne pobranie materiału biologicznego w celu oceny obecności mutacji T790M w genie EGFR (mutacja oporności na inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR). U chorych z rozpoznaniem gruczolaka lub nieokreślonego NDRP bez obecności mutacji aktywujących w genie EGFR należy przeprowadzić ocenę stanu genów ALK i ROS1 w celu wykrycia rearanżacji. Obecność rearanżacji genu ALK można stwierdzić bezpośrednio metodami fluoroscencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH) i sekwencjonowania następnej generacji (NGS) lub pośrednio z wykorzystaniem badania ekspresji błonowego białka fuzyjnego ALK metodą IHC. W ocenie rearanżacji genu ROS1 zalecana jest metoda FISH lub NGS z możliwością wstępnej selekcji za pomocą ekspresji białka fuzyjnego ROS1 metodą IHC. Obecność rearanżacji obu genów lub odpowiednich białek fuzyjnych jest wskazaniem do stosowania TKI ALK lub ROS1. W kwalifikacji chorych na zaawansowanego raka płuca do immunoterapii należy określić ekspresję białka PD-L1, gdyż aktualne wytyczne różnicują sposób postępowania w zależności od stopnia ekspresji. Obecnie uważa się, że niektóre z dostępnych form immunoterapii wykazują wyższą skuteczność w podgrupach chorych z wysoką ekspresją PD-L1, z punktem odcięcia $\geq 50\%$ na komórkach guza.

Krzakowski 2021

Epidemiologia

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. W Polsce stanowi przyczynę 30,0% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 17,1% u kobiet (w 2014 r.). Poniżej w tabelach przedstawiono dane Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) odnoszące się do liczby zachorowań i zgonów na raka płuca w Polsce (sklasyfikowanego do kodu ICD10: C34) w latach 2004-2014.

Standaryzowane współczynniki umieralności z powodu raka płuca w Polsce w 2014 roku wynosiły u mężczyzn 49,8 na 100 000, natomiast u kobiet – 18,0 na 100 000.

AWA OT.4351.40.2017

W 2014 roku odnotowano 196,4 przypadku / 100 000 mieszkańców. W 2019 roku współczynnik chorobowości był najwyższy i wyniósł 204,5 przypadku / 100 000 mieszkańców. Najwięcej pacjentów było diagnozowanych w województwach Mazowieckim, Śląskim oraz Wielkopolskim. Uwzględniając populację województw, w 2020 roku chorobowość wahała się od 138,8 przypadków /100 000 mieszkańców w województwie Opolskim do 260,5 przypadków /100 000 mieszkańców w województwie Pomorskim. Rozpoznanie raka płuc ogółem w 38,25% przypadków dotyczy kobiet. Udział mężczyzn wśród pacjentów z rakiem płuc maleje. Na przestrzeni analizowanego okresu danych odnotowano zmianę z 63% na 57%.

Dane NFZ → 3.3 Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej

Rokowanie

Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów. Ocenia się, że odsetek 5-letnich przeżyć ogółu chorych wynosi ok. 10%. Najważniejszymi czynnikami rokowniczymi są: wyjściowe zaawansowanie nowotworu, a w zaawansowanym stadium – stan sprawności i ubytek masy ciała. Odsetek 5-letnich przeżyć po doszczętnej resekcji mięszu płucnego w stopniach I, II i IIIA wynosi kolejno 60-80%, 40-50% i 15-25%. U chorych w stopniu IIIB odsetek ten wynosi ok. 10%. Wśród chorych z rozsiewem NDRP (stopień IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, a przeżycia ponad 2-letnie należą do rzadkości. Jak wskazują wytyczne praktyki klinicznej NCCN jedynie 18% wszystkich chorych na raka płuc przeżywa 5 lub więcej lat od diagnozy.

AWA OT.4351.40.2017

3.3. Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej

W toku prac analitycznych podjęto działania mające na celu analizę informacji zebranych w bazach danych prowadzących przez płatnika publicznego – Narodowy Fundusz Zdrowia. Główną motywacją do podjęcia tego typu działań była weryfikacja założeń wnioskodawcy. Nie zidentyfikowano również szczegółowych opracowań dotyczących epidemiologii niedrobnokomórkowego raka płuca, określonego jak we wnioskowanym wskazaniu. Brak ogólnodostępnych danych dotyczących wykorzystania zasobów, rozumianych jako technologie alternatywne i inne świadczenia finansowane ze środków publicznych w analizowanym lub szerszym wskazaniu.

3.3.1. Metodologia badania rzeczywistej praktyki klinicznej

Prace prowadzono wieloetapowo, punktem wyjścia była baza SWIAD, w której NFZ gromadzi dane dotyczące zrealizowanych świadczeń, wraz z informacją o rozpoznaniu zgodnym z ICD-10. Zwrócono uwagę, że obecnie możliwość identyfikacji pacjentów w pełni odpowiadających wnioskowanej populacji jest wysoce ograniczona. Przyczyną tego stanu rzeczy jest w głównej mierze brak danych sprawozdawczych dotyczących obecności mutacji u pacjentów. Analiza dokumentów związanych z wytycznymi praktyki klinicznej oraz dostępnych opcji terapeutycznych w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca wykazała, że istnieją charakterystyczne schematy terapeutyczne pozwalające na możliwość identyfikacji pacjentów.

Mając na uwadze powyższe informacje przeprowadzono również dane dla populacji szerszej od wnioskowanej – charakterystyka pacjentów z rakiem płuc w Polsce. Uwzględniona zostanie również charakterystyka udzielonych świadczeń, chemioterapii oraz kwalifikacji do programów lekowych w ujęciu globalnym.

3.3.2. Liczebność populacji

Populacja została określona na podstawie indywidualnych identyfikatorów pacjenta (zanonimizowana wersja numeru PESEL). Z uwagi na zakres gromadzonych danych analizowany zakres danych obejmuje okres między styczniem 2014 r., a czerwcem 2021 r. Dane zostały zaprezentowane jako unikalny identyfikator pacjenta w zadanych kryteriach bazy danych, w związku z czym dane nie podlegają kumulowaniu się.

Określenie liczebności populacji przeprowadzono w kilku podejściach:

- Podejściem najmniej wiarygodnym było przedstawienie liczby wszystkich unikalnych identyfikatorów pacjenta kiedykolwiek rozpoznanego w kodzie C34 niezależnie od zaszeregowania (główne lub współistniejące). Niska wiarygodność takiego podejścia została uzasadniona tym, że w bazach sprawozdawczych NFZ często występują pacjenci zdiagnozowani raz w ciągu całego okresu obserwacji w bazie w danym rozpoznaniu. Zostało to zidentyfikowane przez analityków Agencji w licznych, procedowanych uprzednio sprawach, gdzie podejmowano się przeprowadzenia badania rzeczywistej praktyki klinicznej w warunkach Polski. (w dalszej części w skrócie jako **Metoda I**)

- Podejściem o wyższej wiarygodności identyfikacji pacjentów faktycznie diagnozowanych z rakiem płuc jest przedstawienie liczby pacjentów, w zależności od liczby sprawozdanych świadczeń sfinansowanych przez NFZ – co najmniej trzy, z rozpoznaniem C34 niezależnie od zaszeregowania (główne lub współlistniejące). Podejście to również zwraca wyniki obarczone pewnym ograniczeniem, aczkolwiek zważywszy na odsetek pacjentów diagnozowanych jednorazowo, uznano że cechuje się większą wiarygodnością. (**Metoda II**)
- Trzecim podejściem zaproponowanym do przedmiotowej sprawy jest identyfikacja pacjentów z rozpoznaniem rakiem płuc, leczonych wyselekcjonowanymi opcjami terapeutycznymi. W celu zebrania informacji o takich pacjentach w bazie SWIAD zadano kryteria dla kodów produktów jednostkowych wskazujących na wykorzystanie u pacjenta cisplatyny w skojarzeniu z paklitakselem/ docetakselem/ gemcytabiną/ pemetreksetem, winorelbiny w monoterapii, pembrolizumabu. Selekcja opcji terapeutycznych została przeprowadzona w oparciu o wytyczne kliniczne oraz wskazania rejestracyjne objęte refundacją. Uznano, że podejście trzecie cechuje się najwyższą wiarygodnością oszacowania prawdopodobnej populacji w kontekście niniejszego problemu decyzyjnego. (**Metoda III**)

Tabela 6. Łączna liczba pacjentów z rozpoznaniem C34 wraz z podkodami w podziale na lata i miesiące (Metoda I)

Miesiąc	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021*
styczeń	23 741	24 512	24 359	25 512	26 409	27 304	27 893	24 180
luty	23 287	24 309	25 235	24 824	25 058	25 892	27 284	24 449
marzec	24 177	25 563	25 877	26 851	26 486	26 982	25 255	26 380
kwiecień	23 906	24 720	26 240	25 320	25 966	26 835	22 072	24 596
maj	24 029	24 643	25 276	26 208	25 720	27 134	24 208	25 210
czerwiec	23 514	24 813	26 065	25 998	26 089	26 023	26 207	26 018
lipiec	23 918	24 699	24 680	25 143	25 733	27 021	26 739	-
sierpień	22 487	23 190	24 866	25 132	25 284	25 585	25 178	-
wrzesień	24 619	24 907	26 277	26 082	25 965	27 276	26 728	-
październik	25 317	25 448	26 154	27 156	27 517	28 821	26 218	-
listopad	23 444	24 390	25 653	26 348	26 443	26 943	24 104	-
grudzień	23 866	24 276	24 920	25 070	24 781	26 262	24 246	-
Suma		77 069	77 434	77 687	77 639	78 498	74 497	53 930
dynamika	75 566	+1,99%	+0,47%	+0,33%	-0,06%	+1,11%	-5,10%	-1,82%**
wsp.epi.	196,384	200,506	201,478	202,133	202,126	204,515	194,687	-

* rok 2021 w czasie sporządzania niniejszego dokumentu został sprawozdany do końca czerwca

** dynamika dla roku 2021 została przeprowadzona w oparciu o dane z pierwszego półrocza

dynamika – oznacza odsetek przyrostu rocznego populacji rozpoznawanej w roku X względem roku poprzedniego (X-1)

wsp.epi. – oznacza współczynnik chorobowości na 100 tys. mieszkańców, na podstawie GUS ¹.

Na przestrzeni lat 2014-2021 zidentyfikowano łącznie 306 451 pacjentów z rozpoznaniem zgodnym z ICD-10 wskazującym na raka płuc (kod główny C34 wraz z podkodami). Oszacowanie rozpowszechnienia zostało przeprowadzone w oparciu o dane sprawozdawcze NFZ, liczebność została zaprezentowana w rozbiciu na poszczególne miesiące. Analizując dynamikę przyrostu populacji uwagę zwraca fakt, że największy przyrost został odnotowany dla porównania 2015/2014 r/r, gdzie wykazano niemal 2% przyrost populacji. Następnie obserwowano stopniowy spadek dynamiki przyrostu populacji w latach 2016-2018. W 2019 roku odnotowano drugi pod względem wielkości przyrost populacji na poziomie 1,1%. W roku kolejnym odnotowano, znaczny spadek wielkości populacji rozpoznawanej, prawdopodobnie wynikający z sytuacji epidemicznej związanej z pandemią koronawirusa SARS-CoV-2, trwającej od marca na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. W kwietniu 2020 roku odnotowano najniższą liczbę pacjentów, u których zrealizowano jakiegokolwiek świadczenie związane z rozpoznaniem raka piersi. Analiza pierwszego półrocza 2021 roku wskazuje, że może być to rok podobny pod względem wielkości populacji do roku poprzedniego.

¹ Rocznik Demograficzny 2021, Podstawowe informacje o liczbie i strukturze ludności Polski w 2020 r. oraz dane retrospektywne opracowane na podstawie bilansów ludności.

[/roczn-k-demograficzny-2021](#)

Na podstawie danych o ludności w analizowanych latach oszacowano również współczynnik epidemiologiczny związany z chorobowością – liczba leczonych przypadków na 100 000 mieszkańców. W analizowanym okresie czasu nie obserwowano istotnych zmian w chorobowości z powodu raka płuc. W 2014 roku odnotowano 196,4 przypadku / 100 000 mieszkańców. W 2019 roku współczynnik był najwyższy i wyniósł 204,5 przypadku / 100 000 mieszkańców. W związku ze spadkiem liczebności populacji leczonej w 2020 roku, odnotowano również spadek współczynnika chorobowości. Z uwagi na połowiczne dane z 2021 roku, nie szacowano współczynnika epidemiologicznego chorobowości.

Tabela 7. Łączna liczba pacjentów z rozpoznaniem C34 wraz z podkodami w podziale na lata i miesiące (Metoda II)

Miesiąc	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021*
styczeń	20 989	23 113	23 264	24 407	25 407	26 364	27 001	23 416
luty	21 483	22 897	24 108	23 753	24 170	25 056	26 479	23 716
marzec	22 429	24 077	24 681	25 686	25 539	26 089	24 506	25 519
kwiecień	22 277	23 339	25 018	24 251	25 051	25 969	21 464	23 816
maj	22 483	23 389	24 107	25 166	24 830	26 230	23 516	24 262
czerwiec	22 128	23 495	24 919	24 961	25 164	25 214	25 420	24 033
lipiec	22 507	23 528	23 684	24 232	24 835	26 104	25 987	-
sierpień	21 220	22 131	23 783	24 196	24 371	24 754	24 388	-
wrzesień	23 222	23 766	25 224	25 136	25 070	26 474	25 934	-
październik	23 808	24 307	25 110	26 190	26 540	27 948	25 429	-
listopad	22 149	23 272	24 639	25 377	25 582	26 118	23 440	-
grudzień	22 540	23 165	23 873	24 135	23 959	25 457	23 479	-
Suma	58 336	63 226	65 275	66 507	67 585	68 999	66 049	48 263
dynamika		+8,38%	+3,24%	+1,89%	+1,62%	+2,09%	-4,28%	-4,73%**
wsp.epi.	151,606	164,492	169,841	173,044	175,952	179,766	172,609	-

* rok 2021 w czasie sporządzania niniejszego dokumentu został sprawozdany do końca czerwca

** dynamika dla roku 2021 została przeprowadzona w oparciu o dane z pierwszego półrocza

dynamika – oznacza odsetek przyrostu rocznego populacji rozpoznawanej w roku X względem roku poprzedniego (X-1)

wsp.epi. – oznacza współczynnik chorobowości na 100 tys. mieszkańców, na podstawie GUS²

Na przestrzeni lat 2014-2021 zidentyfikowano łącznie 221 457 pacjentów z rozpoznaniem zgodnym z ICD-10 wskazującym na raka płuc (kod główny C34 wraz z podkodami), u których takie rozpoznanie postawiono co najmniej trzykrotnie. Wykazano, że łącznie 20,08% pacjentów diagnozowanych z C34, zostało sprawozdanych wyłącznie jeden raz z takim rozpoznaniem, kolejne 7,66% sprawozdano dwukrotnie. Rozmiar populacji sprawozdanej wyłącznie raz w ciągu okresu obserwacji nie jest szczególnie wyróżniającym się zjawiskiem na tle innych problemów zdrowotnych. Prawdopodobnie taki stan rzeczy może być związany z niską jakością sprawozdawczości w Polsce.

Analiza danych dla pacjentów diagnozowanych co najmniej trzykrotnie w porównaniu do populacji ogólnej wskazuje na:

- odmienną dynamikę zmian wielkości populacji chorych na raka płuc, stosując zawężenie ze względu na diagnozę uwidoczniło wyraźny trend spadku łącznej liczby pacjentów, porównanie dla lat 2014/2015 wskazało na wzrost populacji zgodnej z kryteriami Metody II o 8,4%, w ciągu kolejnych lat odnotowano zmniejszenie dynamiki przyrostu populacji. W roku 2020 odnotowano zmniejszenie liczby populacji ogólnej o 4,3% w porównaniu do roku poprzedniego, z kolei dla pierwszego półrocza roku 2021 odnotowano jeszcze wyższy spadek populacji w porównaniu do poprzedniego półrocza;
- wzrost współczynnika chorobowości, a następnie powolny jego spadek.

Na podstawie danych o ludności w analizowanych latach oszacowano również współczynnik epidemiologiczny związany z chorobowością – liczba leczonych przypadków na 100 000 mieszkańców. W 2014 roku odnotowano

² Rocznik Demograficzny 2021, Podstawowe informacje o liczbie i strukturze ludności Polski w 2020 r. oraz dane retrospektywne opracowane na podstawie bilansów ludności.

[/roczn k-demograficzny-2021](#)

151,6 przypadku / 100 000 mieszkańców. W 2019 roku współczynnik był najwyższy i wyniósł 179,8 przypadku / 100 000 mieszkańców. W związku ze spadkiem liczebności populacji leczonej w 2020 roku, odnotowano również spadek współczynnika chorobowości. Z uwagi na połowiczne dane z 2021 roku, nie szacowano współczynnika epidemiologicznego chorobowości.

Tabela 8. Łączna liczba pacjentów z rozpoznaniem C34 wraz z podkodami w podziale na lata i miesiące (Metoda III)

Miesiąc	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021*
styczeń	3 829	3 850	4 056	3 872	3 939	3 852	3 806	3 170
luty	3 895	3 874	4 059	3 913	3 733	3 639	3 738	3 286
marzec	4 017	4 046	4 091	4 082	3 973	3 821	3 757	3 459
kwiecień	4 009	4 090	4 316	3 951	3 871	3 768	3 635	3 505
maj	3 943	4 136	4 162	3 972	3 813	3 882	3 550	3 632
czerwiec	3 889	4 206	4 376	4 075	3 778	3 703	3 628	3 767
lipiec	4 089	4 461	4 330	4 098	3 821	3 931	3 732	-
sierpień	3 987	4 219	4 263	4 182	3 890	3 770	3 480	-
wrzesień	4 097	4 375	4 302	4 190	3 782	3 810	3 629	-
październik	4 250	4 319	4 223	4 215	4 000	3 949	3 725	-
listopad	3 995	4 145	4 024	4 115	3 867	3 753	3 395	-
grudzień	4 009	4 128	3 978	3 861	3 683	3 583	3 352	-
Suma	16 808	17 298	17 395	16 641	16 004	15 422	14 347	8 139
dynamika		2,92%	0,56%	-4,33%	-3,83%	-3,64%	-6,97%	-9,38%**
wsp.epi.	43,681	45,003	45,261	43,298	41,665	40,180	37,494	-

* rok 2021 w czasie sporządzania niniejszego dokumentu został sprawozdany do końca czerwca

** dynamika dla roku 2021 została przeprowadzona w oparciu o dane z pierwszego półrocza

dynamika – oznacza odsetek przyrostu rocznego populacji rozpoznawanej w roku X względem roku poprzedniego (X-1)

wsp.epi. – oznacza współczynnik chorobowości na 100 tys. mieszkańców, na podstawie GUS³

Na przestrzeni lat 2014-2021 zidentyfikowano łącznie 89 950 pacjentów z rozpoznaniem zgodnym z ICD-10 wskazującym na raka płuc (kod główny C34 wraz z podkodami), wskazujących na wykorzystanie u pacjenta cisplatyny w skojarzeniu z paklitaksemem/ docetaksemem/ gemcytabiną/ pemetreksetem, winorelbiny w monoterapii, pembrolizumabu.

Analiza danych dla pacjentów diagnozowanych co najmniej trzykrotnie w porównaniu do populacji ogólnej wskazuje na:

- odmienną dynamikę zmian wielkości populacji chorych na raka płuc, stosując zawężenie ze względu na stosowane leczenie uwidoczniło wyraźny trend spadku łącznej liczby pacjentów, porównanie dla lat 2014/2015 wskazało na wzrost populacji zgodnej z kryteriami Metody III o 2,9%, w ciągu kolejnych lat odnotowano zmniejszenie dynamiki przyrostu populacji. Od 2017 roku odnotowano zmniejszenie liczby populacji ogólnej dla pierwszego półrocza roku 2021 odnotowano najwyższy spadek populacji w porównaniu do poprzedniego półrocza.

Na podstawie danych o ludności w analizowanych latach oszacowano również współczynnik epidemiologiczny związany z chorobowością – liczba leczonych przypadków na 100 000 mieszkańców. W 2014 roku odnotowano 43,7 przypadku / 100 000 mieszkańców. W 2016 roku współczynnik był najwyższy i wyniósł 45,3 przypadku / 100 000 mieszkańców. Z uwagi na połowiczne dane z 2021 roku, nie szacowano współczynnika epidemiologicznego chorobowości.

³ Rocznik Demograficzny 2021, Podstawowe informacje o liczbie i strukturze ludności Polski w 2020 r. oraz dane retrospektywne opracowane na podstawie bilansów ludności.

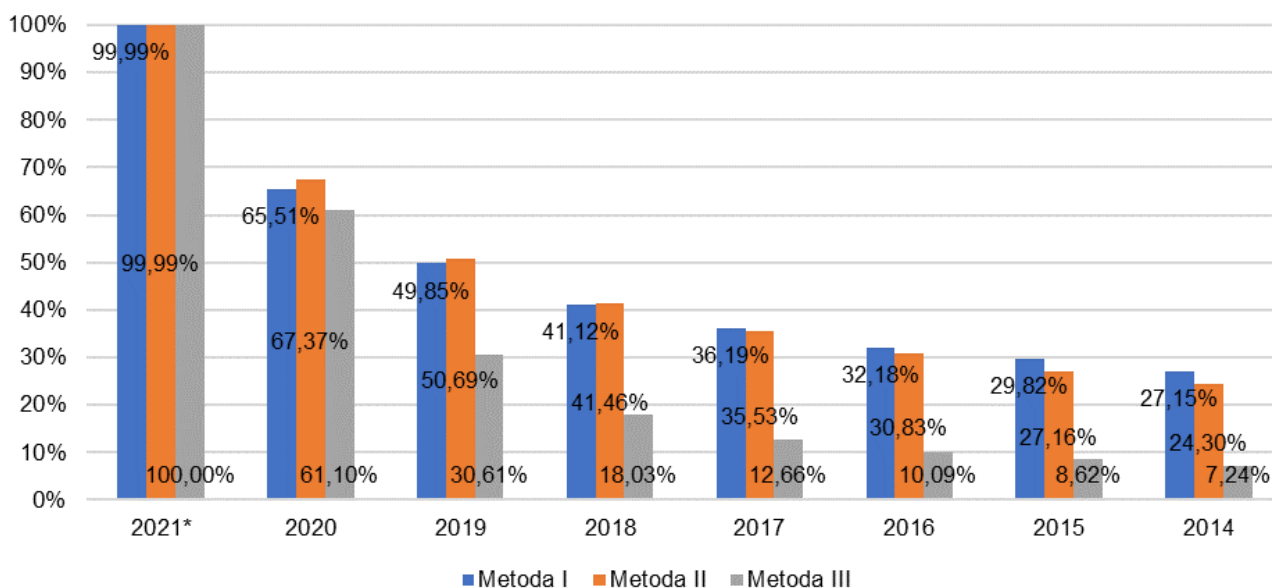
[/roczn k-demograficzny-2021](#)

Tabela 9. Przeżycie pacjentów z rozpoznaniem C34 w zależności od przyjętej metodologii identyfikacji analizowanej populacji, w latach 2014-2021

populacja		2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021*	ogółem
ogółem	Metoda I	75 566	77 069	77 434	77 687	77 639	78 498	74 497	53 930	306 451
	Metoda II	58 336	63 226	65 275	66 507	67 585	68 999	66 049	48 263	221 457
	Metoda III	16 779	17 280	17 381	16 622	15 982	15 405	14 337	8 131	89 813
żywi	Metoda I	20 518	22 985	24 919	28 118	31 928	39 130	48 800	53 924	104 244
	Metoda II	14 178	17 170	20 124	23 627	28 021	34 979	44 497	48 259	66 479
	Metoda III	1 215	1 490	1 753	2 105	2 882	4 716	8 760	8 131	22 262
zmarli	Metoda I	55 048	54 084	52 515	49 569	45 711	39 368	25 697	6	202 207
	Metoda II	44 158	46 056	45 151	42 880	39 564	34 020	21 552	4	154 978
	Metoda III	15 564	15 790	15 628	14 517	13 100	10 689	5 577	0	67 551
odsetek przeżycia	Metoda I	27,15%	29,82%	32,18%	36,19%	41,12%	49,85%	65,51%	99,99%	34,02%
	Metoda II	24,30%	27,16%	30,83%	35,53%	41,46%	50,69%	67,37%	99,99%	30,02%
	Metoda III	7,24%	8,62%	10,09%	12,66%	18,03%	30,61%	61,10%	100,00%	24,79%

* rok 2021 w czasie sporządzania niniejszego dokumentu został sprawozdany do końca czerwca

Analizując populację łączną pacjentów z rakiem płuca, na czas analizy, uwzględniając najdłuższy możliwy okres czasowy, ogółem z 306 tys. pacjentów pozostało przy życiu 34%. Dane przedstawiono na wykresie.



* rok 2021 w czasie sporządzania niniejszego dokumentu został sprawozdany do końca czerwca

Rysunek 1. Przeżywalność pacjentów z rakiem płuca w zależności od przyjętej metodologii identyfikacji analizowanej populacji, na przestrzeni lat 2014-2021

Uwagę zwraca fakt, że całkowity OS po 7-letnim okresie obserwacji wyniósł 27% w populacji określonej zgodnie z przyjętą metodologią jako Metoda I. przeanalizowano również dane dla populacji określonej przez Metodę II oraz Metodę III. Przeżycie całkowite w okresie 7 pełnych lat wyniosło odpowiednio 24,3% oraz 7,2%. Zidentyfikowano, że przebieg prawdopodobieństwa przeżycia dla populacji identyfikowanych Metodą I i Metodą II wykazują dość zbliżony przebieg, jednak prawdopodobieństwo przeżycia populacji określonej zgodnie z definicją Metody III wykazuje znacznie niższe wartości dla wszystkich lat obserwacji starszych niż 2020 rok.

Tabela 10. Dane dotyczące przeżycia pacjentów - OS od pierwszego świadczenia z rozpoznaniem raka płuc do zgonu

metodologia szacowania populacji	liczba pacjentów zmarłych	średni wiek pacjenta	SD wiek	średnia OS [dni]
Metoda I	202 207	66,55	8,64	547,69
Metoda II	154 978	66,50	8,60	551,66
Metoda III	67 551	64,68	7,80	537,19

Niezależnie od zastosowanej metody identyfikacji pacjentów zgon odnotowano mniej więcej po upływie 540 dni (1,5 roku), pomiędzy pierwszym świadczeniem sprawozdanym z rozpoznaniem raka płuc, niezależnie od zaszeregowania a datą zgonu. Wiek pacjentów, u których odnotowano zgon był zbliżony dla każdej z populacji, wynosił około 65 lat (zakres 64,7-66,6), z odchyleniem standardowym między 7,8 a 8,6. Wyznaczone wartości wskazują na podobną charakterystykę pacjentów.

Z uwagi na podejście wnioskodawcy wskazującego jako komparator pembrolizumab, przeprowadzono również analizę dla populacji pacjentów stosujących tą substancję czynną.

Tabela 11. Przeżycie pacjentów z rozpoznaniem C34, korzystających z refundacji pembrolizumabu

populacja	2018	2019	2020	2021*	ogółem
ogółem	227	626	976	1 325	2 201
żywi	73	279	718	1 325	1 587
średni wiek pacjenta	63,49	66,06	67,56	67,97	67,37
SD wiek	7,87	7,64	7,57	7,65	7,68
okres obserwacji [dni]	612,55	481,38	229,01	56,85	192,06
zmarli	154	347	258	0	614
średni wiek pacjenta	65,27	68,43	69,09	-	68,13
SD wiek	9,27	7,57	7,77	-	7,99
średnia OS [dni]	505,17	570,00	440,36	-	524,93
odsetek przeżycia	32,16%	44,57%	73,57%	100,00%	72,10%

* rok 2021 w czasie sporządzania niniejszego dokumentu został sprawozdany do końca czerwca

Na podstawie pełnej bazy danych określono charakterystykę pacjentów, u których zrefundowano co najmniej jedną jednostkę pembrolizumabu. Pembrolizumab dostępny jest w programie lekowym od 2018 roku, pierwsze podanie nastąpiło 15.05.2018 r., dane obejmują okres maksymalny do dnia 30.06.2021 r. Dla tek zdefiniowanego okresu obserwacji obejmującego łącznie 3,13 roku odnotowano średni odsetek przeżycia pacjentów stosujących pembrolizumab na poziomie 72%. Dla pacjentów leczonych w 2018 roku, przeżycie odnotowano u 32% pacjentów, średni OS wyniósł 505 dni i był zbliżony do danych dla przeżycia pacjentów identyfikowanych Metodą III – populacji najbardziej odpowiadającej wnioskowanej. Średni okres obserwacji pacjentów, którzy przeżyli od 2018 roku wyniósł nieco powyżej 612 dni, co oznacza że znaczna część pacjentów nie kontynuuje terapii.

Rozpoznawalność raka płuc została przeprowadzona również w oparciu o szczegółowe podkody zgodnie z klasyfikacją ICD-10. Korzystając z aktualnego, zatwierdzonego wydania, nowotwór złośliwy płuc sklasyfikowany jest w następujący sposób:

C34.0	oskrzele główne	C34.8	zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie oskrzela i płuca
C34.1	płat górny płuca lub oskrzele płatowe górne	C34.9	oskrzele lub płuco, umiejscowienie nieokreślone
C34.2	płat środkowy płuca lub oskrzele płatowe środkowe		
C34.3	płat dolny płuca lub oskrzele płatowe dolne		

Tabela 12. Odsetki rozpoznań głównych w podziale na podkody rozpoznania głównego C34 oraz najczęściej sprawozdawanym kodem związanym z chemioterapią

ICD-10	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021*	Ogółem
C34	29,22%	27,57%	26,79%	25,50%	24,57%	25,74%	30,57%	29,62%	30,25%
C34.0	1,46%	1,47%	1,41%	1,29%	1,36%	1,47%	1,55%	1,73%	1,61%
C34.1	3,91%	4,23%	4,51%	4,69%	4,92%	5,45%	4,72%	4,77%	5,15%
C34.2	0,61%	0,58%	0,65%	0,62%	0,64%	0,69%	0,56%	0,58%	0,68%
C34.3	1,67%	1,88%	2,01%	2,25%	2,30%	2,93%	2,30%	2,21%	2,45%
C34.8	7,33%	8,51%	9,12%	9,95%	10,85%	11,66%	13,34%	15,61%	11,84%
C34.9	9,26%	9,39%	9,69%	10,44%	11,50%	12,40%	13,81%	14,97%	12,59%
Z51.1	38,70%	38,58%	37,76%	36,55%	34,70%	27,79%	22,75%	20,30%	35,43%

* rok 2021 w czasie sporządzania niniejszego dokumentu został sprawozdany do końca czerwca

Zdecydowana większość pacjentów jako rozpoznanie główne ma sprawozdaną diagnozę w kodzie Z51.1 – cykl chemioterapii przeciwnowotworowej. W nawiązaniu do klasyfikacji uwagę zwraca, że najczęściej pacjenci sprawozdawani są w najbardziej ogólnym kodzie C34, na drugim miejscu pod względem częstości jest rozpoznanie niesugerujące umiejscowienia zmiany. Często wskazywane jest również rozpoznanie zmiany przekraczającej granice jednego umiejscowienia w obrębie oskrzela i płuca. Analizując poszczególne rozpoznania uwagę zwraca fakt, że udział kodu ogólnego pozostaje na zbliżonym poziomie na przestrzeni analizowanych lat sprawozdawczych. Wzrost udziału odnotowano dla rozpoznań C34.8 oraz C34.9.

Tabela 13. Struktura demograficzna pacjentów leczonych z powodu C50, na przestrzeni lat 2014-2021

Płeć	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021*	Ogółem
Kobieta	28 104	28 972	29 470	30 426	30 876	32 074	31 001	23 187	117 206
	37,19%	37,59%	38,06%	39,16%	39,77%	40,86%	41,61%	42,99%	38,25%
Mężczyzna	47 460	48 097	47 962	47 260	46 761	46 416	43 481	30 732	189 205
	62,81%	62,41%	61,94%	60,83%	60,23%	59,13%	58,37%	56,98%	61,74%
Nieokreślona	3		2	3	3	8	16	11	46
Suma	75 566	77 069	77 434	77 687	77 639	78 498	74 497	53 930	306 451

* rok 2021 w czasie sporządzania niniejszego dokumentu został sprawozdany do końca czerwca

Rozpoznanie raka płuc ogółem w 38,25% przypadków dotyczy kobiet. Udział mężczyzn wśród pacjentów z rakiem płuc maleje. Na przestrzeni analizowanego okresu danych odnotowano zmianę z 63% na 57%. Uwagę zwraca również fakt, że wzrasta liczba pacjentów z sprawozdanych jako płeć nieokreślona.

Ze względu na fakt, że liczebność pacjentów określana jest na podstawie rozpoznania podczas udzielania świadczeń, możliwe jest również przeprowadzenie analizy liczebności populacji pacjentów w poszczególnych oddziałach wojewódzkich, do których należeli świadczeniodawcy.

Klasyfikacja oddziałów wojewódzkich NFZ jest następująca:

01 DOLNOŚLĄSKIE	09 PODKARPACKIE
02 KUJAWSKO-POMORSKIE	10 PODLASKIE
03 LUBELSKIE	11 POMORSKIE
04 LUBUSKIE	12 ŚLĄSKIE
05 ŁÓDZKIE	13 ŚWIĘTOKRZYSKIE
06 MAŁOPOLSKIE	14 WARMIŃSKO-MAZURSKIE
07 MAZOWIECKIE	15 WIELKOPOLSKIE
08 OPOLSKIE	16 ZACHODNIOPOMORSKIE

Tabela 14. Liczebność pacjentów w podziale na Oddział Wojewódzki NFZ

OW NFZ	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021*	Ogółem
01	6 250	6 316	6 391	6 509	6 655	6 870	6 440	4 485	26 983
02	5 117	5 036	5 150	5 286	5 337	5 470	5 102	3 626	21 225
03	3 412	3 550	3 677	3 749	3 669	3 670	3 616	2 631	14 996
04	2 032	2 053	2 079	2 104	2 194	2 195	2 148	1 509	9 133
05	5 542	5 793	5 922	5 992	5 998	6 157	5 643	4 015	24 652
06	5 899	6 007	6 076	6 329	6 319	6 427	6 103	4 284	24 761
07	12 172	12 607	12 651	12 953	12 974	13 032	12 176	8 730	49 526
08	1 482	1 485	1 563	1 532	1 437	1 463	1 356	901	6 460
09	2 730	2 890	2 968	3 048	3 083	3 064	2 956	2 210	11 871
10	1 780	1 857	1 910	1 901	1 918	1 913	1 784	1 279	7 784
11	6 469	6 276	6 358	6 219	6 026	6 196	6 112	4 482	24 811
12	9 504	9 815	9 867	9 785	9 736	9 894	9 262	6 698	40 274
13	2 696	2 727	2 655	2 639	2 709	2 741	2 526	1 729	11 298
14	3 538	3 503	3 493	3 441	3 543	3 493	3 321	2 335	14 348
15	7 253	7 496	7 821	7 838	7 822	7 823	7 556	5 353	30 482
16	4 973	5 032	4 511	4 427	4 428	4 420	4 158	2 923	19 501
Suma	75 566	77 069	77 434	77 687	77 639	78 498	74 497	53 930	306 451

* rok 2021 w czasie sporządzania niniejszego dokumentu został sprawozdany do końca czerwca

Najwięcej pacjentów było diagnozowanych w województwach Mazowieckim, Śląskim oraz Wielkopolskim. Uwzględniając populację województw, w 2020 roku chorobowość wahała się od 138,8 przypadków /100 000 mieszkańców w województwie Opolskim do 260,5 przypadków /100 000 mieszkańców w województwie Pomorskim. Ograniczeniem wnioskowania epidemiologicznego jest fakt, że sprawozdawczość dotyczy świadczeniodawców a nie pacjentów, którym świadczenia są udzielone. Mimo tego ograniczenia, zidentyfikowano znaczne różnice we współczynnikach chorobowości pacjentów z powodu raka płuc w Polsce.

Tabela 15. Charakterystyka pacjentów nowodiagnozowanych z powodu raka płuc na przestrzeni lat 2014-2021

rok	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021*
liczba pacjentów	75 566	40 575	38 235	36 490	35 043	34 676	30 411	15 455
X	66,86	67,08	67,5	67,91	70,3	70,05	71,69	68,91
SD	10,27	10,82	10,62	10,45	65,99	57,25	78,89	9,73
95% CI	(66,79; 66,93)	(66,97; 67,19)	(67,39; 67,61)	(67,8; 68,02)	(69,61; 70,99)	(69,45; 70,65)	(70,8; 72,58)	(68,76; 69,06)
M	66	67	67	68	68	69	69	69
min	1	0	0	0	2	0	1	0
max	104	106	106	118	110	104	105	104

* rok 2021 w czasie sporządzania niniejszego dokumentu został sprawozdany do końca czerwca

X – średnia; SD – odchylenie standardowe populacji; 95% CI – przedział ufności dla $\alpha=0,05$; M – mediana; min – minimalna wartość dla zadanych kryteriów danych, max – maksymalna wartość dla zadanych kryteriów danych

Przyjmując rok 2014 jako rok bazowy, ponad 75 tys. pacjentów było już zdiagnozowanych, liczba nowodiagnozowanych pacjentów z roku na rok zmniejszała się. W 2015 roku zdiagnozowanych zostało ponad 40 tys. pacjentów, z kolei w roku 2020, odnotowano 30 tys. nowodiagnozowanych pacjentów. Należy jednak mieć na uwadze, że od marca 2020 roku w Polsce obowiązuje stan epidemii spowodowanej koronawirusem typu SARS-CoV-2. Charakterystyka diagnozowanych pacjentów wykazuje stabilność i homogeniczność. Mediana wieku nowodiagnozowanych w każdym z analizowanych lat sprawozdawczych wyniosła około 68 lat, ze średnią wartością wyższą o kilka części dziesiątych. W ostatnim w pełni sprawozdanym roku odnotowano średnią na poziomie $71,69 \pm 78,89$ roku życia (95% CI: 70,8; 72,58). Zakres wiekowy diagnozowanych pacjentów obejmował zarówno niemowlęta jak i osoby powyżej setnego roku życia.

3.3.3. Stosowane opcje terapeutyczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono uzasadnienie dla metodologii określonej jako Metoda III, charakterystyka opcji zarejestrowanych w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuc (NDRP).

Powołując się na dane z Rejestru Produktów Leczniczych:

- paklitaksel w skojarzeniu z cisplatyną jest zarejestrowany i refundowany w leczeniu NDRP u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego dającego szansę na wyleczenie i (lub) do radioterapii; zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m² pc. podawana w ciągu 3 godzin, a następnie podanie cisplatyny w dawce 80 mg/m² pc., z 3-tygodniowymi przerwami między cyklami leczenia.
- Docetaksel jest wskazany w leczeniu NDRP miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanej chemioterapii oraz w skojarzeniu z cisplatyną w leczeniu pacjentów z nieresekcyjnym NDRP miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami u pacjentów, którzy nie otrzymywali uprzednio chemioterapii w tym wskazaniu; u pacjentów z NDRP, którzy dotychczas nie byli poddawani chemioterapii, zalecany schemat dawkowania obejmuje docetaksel w dawce 75 mg/m² pc., a natychmiast po nim cisplatynę w dawce 75 mg/m² pc. przez 30-60 minut. U pacjentów po niepowodzeniu uprzednio stosowanej chemioterapii z zastosowaniem platyny, zalecana dawka docetakselu w monoterapii wynosi 75 mg/m² pc.
- Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną jest wskazana jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z NDRP miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami. U pacjentów w podeszłym wieku lub o stanie sprawności 2., można rozważyć stosowanie gemcytabiny w monoterapii; zalecana dawka gemcytabiny wynosi 1 000 mg/m² pc. podawana w 30-minutowej infuzji dożyłnej. Leczenie należy powtarzać raz na tydzień przez okres 3 tygodni, po czym następuje tygodniowa przerwa w leczeniu. Ten 4-tygodniowy cykl leczenia jest następnie powtarzany. W zależności od stopnia toksyczności występującego u pacjenta, można zmniejszyć dawkę w kolejnym cyklu lub w trakcie cyklu. W terapii skojarzonej dawka gemcytabiny wynosi 1 250 mg/m² pc. podawana w 30-minutowej infuzji dożyłnej w 1. i 8. dniu cyklu leczenia (21-dniowym). W zależności od stopnia toksyczności występującego u pacjenta, można zmniejszyć dawkę w kolejnym cyklu lub w trakcie cyklu. Cisplatynę stosowano w dawkach między 75 do 100 mg/m² pc. raz na 3 tygodnie.
- Pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną wskazany jest, jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z NDRP, w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa; w monoterapii jest wskazany, jako leczenie podtrzymujące u pacjentów z NDRP w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, u których nie nastąpiła progresja choroby bezpośrednio po zakończeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny; Zalecana dawka pemetreksedu to 500 mg/m² pc., podawane we wlewie dożylnym trwającym 10 minut, w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu. Zalecana dawka cisplatyny to 75 mg/m² pc., podawane we wlewie dożylnym trwającym 2 godziny, około 30 minut po zakończeniu wlewu pemetreksedu, w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia. Przed i (lub) po podaniu cisplatyny pacjentom należy zapewnić stosowne leczenie przeciwwymiotne, a także odpowiednią ilość płynów. U pacjentów z NDRP, poddawanych wcześniej chemioterapii zalecana dawka pemetreksedu to 500 mg/m² pc., podawane we wlewie trwającym 10 min., w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia.
- Winorelbina jest wskazana u dorosłych pacjentów w leczeniu: zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca jako monoterapia lub w skojarzeniu z inną chemioterapią; jako leczenie uzupełniające niedrobnokomórkowego raka płuca w skojarzeniu z chemioterapią bazującą na platynie; W monoterapii: zwykle dawka wynosi 25 do 30 mg/m², powtarzana co tydzień. W terapii wielolekowej utrzymuje się zwykle stosowaną dawkę (25 do 30 mg/m²), zaś zmniejsza częstość podawania produktu, np. dzień 1. i 5. co 3 tygodnie lub dzień 1. i 8. co 3 tygodnie, zgodnie ze schematem leczenia.

3.3.4. Refundacja u pacjentów – obciążenie budżetu

Analitycy Agencji zwracają szczególną uwagę dotyczącą wartości sprawozdawanej, ponieważ jest to cena pochodząca z przetargów szpitala, która nie może być wyższa niż cena określona przez obwieszczenie. Nie jest to jednak cena uwzględniająca zawarte RSS. Instrumenty, które są oparte np. o payback nie mają odzwierciedlenia w sprawozdawanej cenie przez NFZ. W związku z powyższym nie należy traktować wartości przetargu jako ceny uwzględniającej RSS.

Tabela 16. Refundacja u pacjentów z rakiem płuc

Rok	Suma refundacji		Programy lekowe ^{PL}		Chemioterapia ^{CTH}		Świadczenia ^{SWD}	
	I.pts.	wartość	I.pts.	wartość	I.pts.	wartość	I.pts.	wartość
2014	75 566	672 728 214,92 zł	1 584	42 894 857,73 zł	19 226	152 955 175,06 zł	61 669	378 742 957,36 zł
2015	77 069	668 173 260,21 zł	1 465	46 005 378,10 zł	19 778	134 824 619,39 zł	62 344	388 568 354,09 zł
2016	77 434	686 492 586,28 zł	1 621	43 546 871,73 zł	20 030	137 184 149,55 zł	63 243	407 414 815,98 zł
2017	77 687	734 042 798,28 zł	1 850	45 300 155,23 zł	19 398	141 021 380,26 zł	64 199	437 720 488,42 zł
2018	77 639	826 120 722,65 zł	1 596	83 411 190,89 zł	18 689	154 980 825,66 zł	65 053	476 189 734,60 zł
2019	78 498	1 035 009 815,13 zł	3 377	236 192 409,37 zł	18 161	145 575 529,19 zł	65 940	536 082 829,80 zł
2020	74 497	1 058 015 123,08 zł	4 166	339 788 576,23 zł	16 784	125 792 704,19 zł	62 364	497 847 680,40 zł
2021*	53 930	553 110 210,42 zł	3 736	213 101 953,92 zł	9 794	54 457 664,24 zł	44 980	239 409 913,35 zł
Suma	306 451	6 233 692 730,97 zł	13 285	1 050 241 393,19 zł	101 345	1 046 792 047,53 zł	241 584	3 361 976 773,99 zł

* rok 2021 w czasie sporządzania niniejszego dokumentu został sprawozdany do końca czerwca

^{PL} – rozumiane jako produkty związane z programami lekowymi: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca funkcjonującego w latach 2014-2020, leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu i nintedanibu funkcjonującego od maja 2015 roku do czerwca 2016 roku, leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca funkcjonującego od 2021 roku

^{CTH} – rozumiane jako produkty związane z chemioterapią, hospitalizacją z zakresem skojarzonym, podaniem substancji czynnych w trybie jednodniowym, w warunkach ambulatoryjnych oraz jako świadczenia chemioterapii niestandardowej

^{SWD} – rozumiane jako produkty związane z tomografią, rezonansem, hospitalizacjami z zakresu chirurgii ogólnej i onkologicznej, fizjoterapią, rehabilitacją, pobytem w hospicjum oraz radioterapią

Szczegółowa analiza danych dla ostatniego w pełni sprawozdanego roku – 2020, wskazuje, że leczenie pacjentów w ramach programów lekowych dotyczących leczenia raka płuc obejmowało 5,59% pacjentów z rakiem płuc ogółem, udział w refundacji stanowił jednak 32,12%. Koszty podania oraz substancji czynnych z katalogu chemioterapii stanowiły 11,89% całkowitej refundacji u pacjentów z rakiem płuc, populacja leczona chemioterapią stanowiła 22,53%. Największe obciążenie dla budżetu stanowiła refundacja z zakresu świadczeń, łącznie u 83,71% pacjentów, z udziałem 47,05% całkowitej refundacji.

Średni roczny całkowity koszt leczenia pacjenta z rakiem płuc na przestrzeni łącznego okresu obserwacji wyniósł **20 341,56 zł**, zawężając oszacowanie dla roku 2020 wyniósł **14 202,12 zł** i był najwyższym średniorocznym kosztem odnotowanym na przestrzeni lat 2014-2020. Tylko dla pierwszej połowy 2021 roku odnotowano średnią na poziomie **10 256,08 zł**. Zawężając analizę na programy lekowe, w 2020 roku średni koszt refundacji substancji czynnych oraz świadczeń związanych z diagnostyką i podawaniem leków u pacjenta wyniósł **81 562,31 zł** z odchyleniem standardowym na poziomie 74230,74. Skonstruowano przedział ufności dla średniej na poziomie 95%, który zawarł się między wartościami 79 308,21 zł, a 83 816,40 zł. Mediana wyniosła 55 176,84 zł, zakres wartości między 108,16 zł a 394 883,53 zł.

Tabela 17. Refundacja u pacjentów z rakiem płuc, zgodnie z definicją Metody III

Rok sprawozdawczy	Liczba pacjentów	Suma refundacji	Średni koszt na pacjenta
2014	16 808	41 333 122,00 zł	2 459,13 zł
2015	17 298	41 161 087,83 zł	2 379,53 zł
2016	17 395	35 290 835,45 zł	2 028,79 zł
2017	16 641	28 691 775,17 zł	1 724,16 zł
2018	16 004	36 761 673,93 zł	2 297,03 zł
2019	15 422	79 981 890,33 zł	5 186,22 zł
2020	14 347	117 908 794,46 zł	8 218,36 zł
2021*	8 139	95 662 623,07 zł	11 753,61 zł
Suma końcowa	89 950	476 791 802,26 zł	5 300,63 zł

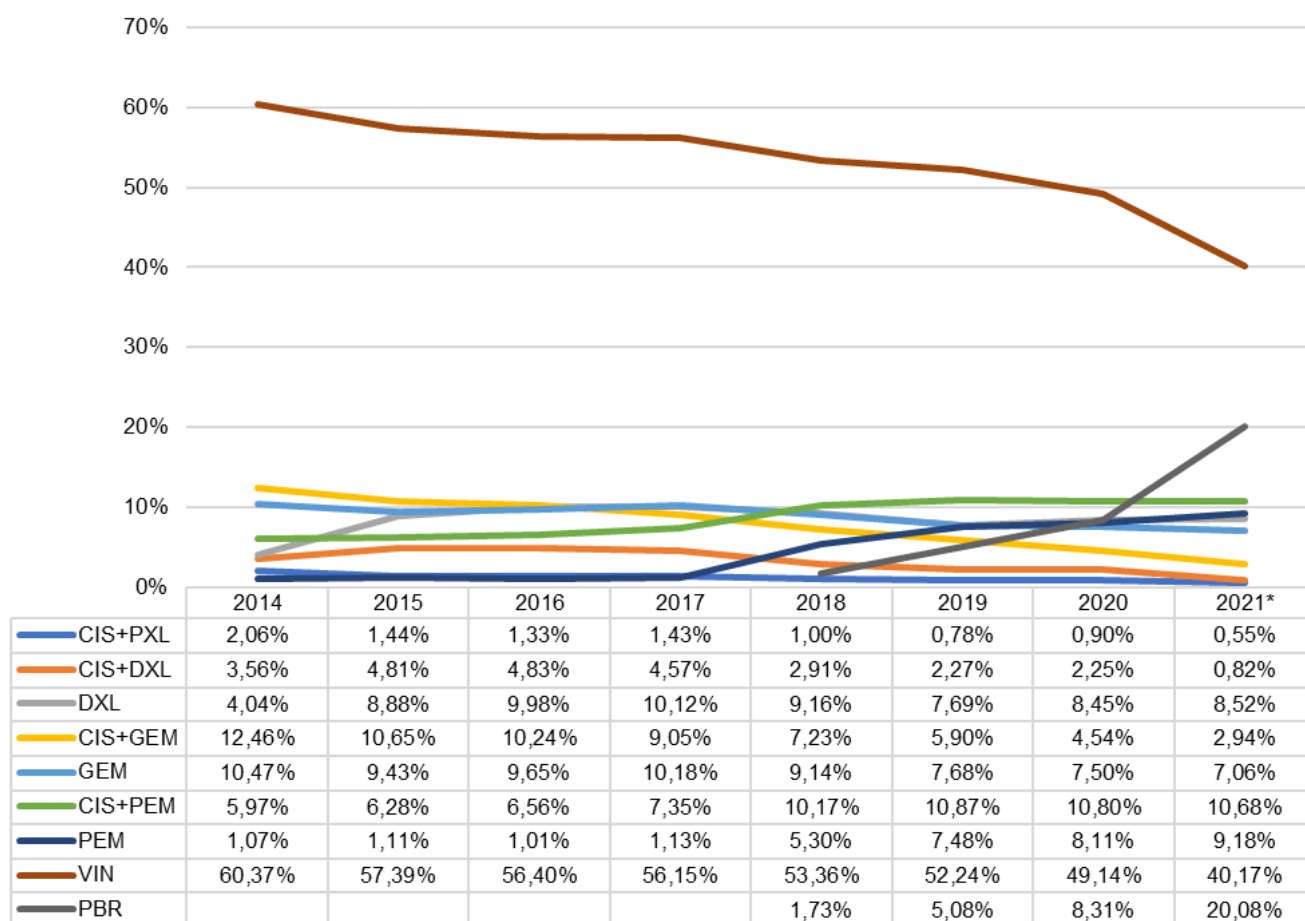
* rok 2021 w czasie sporządzania niniejszego dokumentu został sprawozdany do końca czerwca

Średni roczny całkowity koszt leczenia pacjenta z rakiem płuc, określonego zgodnie z przyjętą definicją Metody III wyniósł **8 218,36 zł** (dla roku 2020). Należy jednak wskazać, że w pierwszym półroczu 2021 roku odnotowano znacznie wyższą wartość średniej, ponadto średnia od 2018 roku zwiększa się niemal dwukrotnie w porównaniu rok do roku przy jednoczesnym zmniejszaniu się liczby pacjentów.

Tabela 18. liczba sprawozdanych jednostek oraz suma refundacji w ramach populacji zdefiniowanej przez Metodę III

Nazwa produktu jednostkowego	I.pts	Suma jednostek	Suma refundacji	śr./pts.
CISPLATINUM	57 917	28392449,8	14 652 135,43 zł	252,99 zł
CISPLATINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	3 525	1205026,068	614 289,95 zł	174,27 zł
DOCETAXELUM	9 623	4056567,973	3 642 123,98 zł	378,48 zł
DOCETAXELUM - INJ. 1 MG	273	91265,895	164 625,55 zł	603,02 zł
DOCETAXELUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	616	217035,834	171 947,69 zł	279,14 zł
GEMCITABINUM	14 322	156120603	8 032 157,27 zł	560,83 zł
GEMCITABINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	660	5139823,62	246 263,87 zł	373,13 zł
PACLITAXELUM	8 210	8417482,95	3 181 190,02 zł	387,48 zł
PACLITAXELUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1 021	784415,3861	268 793,78 zł	263,27 zł
PEMBROLIZUMABUM - INJ. 1 MG	2 201	3686516,809	255 706 628,22 zł	116 177,48 zł
PEMETREKSEDUM	5 728	19313593,31	12 122 170,71 zł	2 116,30 zł
PEMETREKSEDUM - INJ. 1 MG	3 776	11649896,85	65 987 589,42 zł	17 475,53 zł
PEMETREKSEDUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1 273	3300161,442	1 600 779,70 zł	1 257,49 zł
PEMETREKSEDUM - INJ. - 100 MG	123	2510,4357	341 158,44 zł	2 773,65 zł
VINORELBINUM	43 669	18987179,9	105 105 306,46 zł	2 406,86 zł
VINORELBINUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	1 292	688286,2	4 300 368,15 zł	3 328,46 zł
VINORELBINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1 818	312318,316	651 569,48 zł	358,40 zł
Suma końcowa	89 950	-	476 791 802,26 zł	5 300,63 zł

Z uwagi na zmiany słownika świadczeń, dostarczanego wraz z bazą przez Narodowy Fundusz Zdrowia, w tabeli przedstawiono wszystkie produkty jednostkowe. W większości przypadków zmiana słownika nastąpiła w 2021 r., dla pełni informacji przedstawiono wszystkie produkty w oryginalnej pisowni. Największe obciążenie dla budżetu było generowane z tytułu refundacji pembrolizumabu. Leczenie pacjentów z wykorzystaniem innych technologii przeważnie mieściło się w kwocie poniżej tysiąca, za wyjątkiem pemetreksedu oraz winorelbiny.



* rok 2021 w czasie sporządzania niniejszego dokumentu został sprawozdany do końca czerwca

Rysunek 2. Udział chemioterapii wybranych zgodnie z definicją Metody III

Największy udział w populacji pacjentów zidentyfikowanej z wykorzystaniem metody III miała winorelbina, która w pierwszym półroczu 2021 roku wykorzystywana była u ponad 40% pacjentów. Na drugim co do rozpowszechnienia był pembrolizumab, który wykorzystywano w leczeniu 1/5 pacjentów. Udział pozostałych technologii był na niewykazującym szczególnych trendów zmian poziomie. Najmniej pacjentów korzystało z leczenia skojarzonego cisplatyny z paklitakselem.

Zważywszy na fakt, że wniosek dotyczy fiolek atezolizumabu zawierającej 840 mg oraz 1200 mg substancji czynnej, produkt po średniej cenie z pierwszego półroczu 2021 roku mógłby kosztować odpowiednio 6 996,44 zł oraz 9 994,92 zł. Porównując cenę do wnioskowanej

należy wskazać, że jest to do obecnie proponowanego

W związku z trwającym stanem pandemii koronawirusa SARS-CoV-2 przeanalizowano również rozpowszechnienie wykorzystania produktów kontraktowych finansowanych przez NFZ jako świadczenia opieki zdrowotnej związane z zapobieganiem, przeciwdziałaniem i zwalczaniem COVID-19. Z uwagi na fakt, iż produkt ten został wprowadzony do bazy w 2021 roku, analiza odnosi się wyłącznie do jednego półroczu.

Tabela 19. Świadczenia opieki zdrowotnej związane z zapobieganiem, przeciwdziałaniem i zwalczaniem COVID-19 u pacjentów z rakiem płuc

nazwa produktu kontraktowego	I.pts.	liczba jednostek	suma refundacji
dotadowy koszt pobytu pacjenta COVID-19 nie zawarty w kosztach JGP	8	55,00	2 750,00 zł
hospitalizacja pacjenta związana z leczeniem COVID-19 - spo2<95% (SWIAD)	449	3982,00	2 508 660,00 zł
hospitalizacja pacjenta związana z leczeniem COVID-19 - spo2=>95% (SWIAD)	199	1002,00	330 660,00 zł
hospitalizacja związana z leczeniem COVID-19 pacjenta w szpitalu tymczasowym	28	285,00	292 524,00 zł

nazwa produktu kontraktowego	I.pts.	liczba jednostek	suma refundacji
hospitalizacja związana z leczeniem COVID-19 pacjenta wymagającego wentylacji mechanicznej poza OAIIT	21	153,00	176 562,00 zł
hospitalizacja związana z leczeniem COVID-19 pacjenta wymagającego wentylacji mechanicznej w szpitalu tymczasowym	3	36,00	155 561,04 zł
hospitalizacja związana z leczeniem COVID-19 w OAIIT	11	110,00	252 005,13 zł
hospitalizacja związana z leczeniem specjalistycznym pacjenta z potwierdzonym zakażeniem wirusem SARS-COV-2	15	51,00	113 927,07 zł
lekarska wizyta domowa na rzecz pacjenta z dodatnim wynikiem testu diagnostycznego w kierunku SARS-COV-2	2	3,00	300,00 zł
pobyt związany z zapobieganiem i przeciwdziałaniem zakażeniu wirusem SARS-COV-2 w podmiocie wykonującym działalność leczniczą	208	218,00	40 330,00 zł
porada lekarska na rzecz pacjenta z dodatnim wynikiem testu diagnostycznego w kierunku SARS-COV-2	10	10,00	750,00 zł
rehabilitacja stacjonarna świadczeniobiorcy po przebytej chorobie COVID-19 w podmiocie leczniczym będącym zakładem lecznictwa uzdrowiskowego	1	14,00	2 632,00 zł
świadczenia dializoterapii w trakcie hospitalizacji związanej z leczeniem COVID -19	1	2,00	719,28 zł
teleporada lekarska na rzecz pacjenta z dodatnim wyn kiem testu diagnostycznego w kierunku SARS-COV-2	89	111,00	4 440,00 zł
Suma końcowa	798	6032,00	3 881 820,52 zł

Analiza dodatkowa wykazała, że u 798 (1,4%) z 53 930 pacjentów z rakiem płuc doszło do wykonywania świadczeń w trakcie potwierzonego zakażenia wirusem SARS-CoV-2. Największe obciążenie generowały hospitalizacje u pacjentów z saturacją <95%, rozliczono łącznie 3 982 osobodni u 449 pacjentów (630 zł za każdą dobę hospitalizacji). Najbardziej kosztownym produktem była hospitalizacja związana z leczeniem COVID-19 pacjenta wymagającego wentylacji mechanicznej w szpitalu tymczasowym, gdzie każda doba hospitalizacji kosztowała płatnika publicznego 4 321,14 zł. U jednego pacjenta z rakiem płuc sfinansowano dwutygodniowy turnus rehabilitacyjny postCOVID. Udzielono łącznie 111 teleporad u 89 pacjentów z rakiem płuc, którzy mieli pozytywny wynik testu diagnostycznego w kierunku SARS-CoV-2.

3.3.5. Opinie ekspertów klinicznych

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania liczebności populacji według ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję.

Tabela 20. Liczebność populacji według ankietowanego eksperta klinicznego

niedrobnokomórkowy rak płuca w stadium rozsiewu z PD-L1 ≥50%, ujemny EGFR, ALK, ROS1			
Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowaną po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
prof. Maciej Krzakowski			
2000 (liczba jest większa od liczby zachorowań, ponieważ część chorych otrzymujących obecnie immunoterapię pembrolizumabem żyje dłużej niż 12 miesięcy)	1600 (rocznie ustalanych jest około 7800 nowych rozpoznań NDRP w stadium uogólnienia oraz około 2200 chorych w uogólnionym stadium z ekspresją PD-L1 ≥ 50%, od których należy odjąć około 15% chorych z mutacjami aktywującymi lub rearanżacjami genów kwalifikujących do leczenia anty-EGFR i anty-ALK lub anty-ROS1)	50%	Oszacowanie własne

Analitycy Agencji w ramach badania rzeczywistej praktyki klinicznej zweryfikowali podaną przez eksperta informację odnośnie przeżycia pacjentów otrzymujących pembrolizumab. Wykazano, że wśród 2 201 pacjentów, u których rozliczono co najmniej jedną jednostkę pembrolizumabu u 402 pacjentów, stanowiących 18,26%, odnotowano zgon po okresie krótszym niż jeden rok. Szczegółowe dane dotyczące przeżycia pacjentów leczonych pembrolizumabem zamieszczono w **3.3.2 Liczebność populacji**.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła danych w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Guideline Clearinghouse (NGC), (www.guideline.gov);
- Trip (www.tripdatabase.com);
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), (www.ptok.pl);
- European Society for Medical Oncology (ESMO), (www.esmo.org);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), (www.nice.org.uk/guidance);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), (www.sign.ac.uk);
- Belgian Health Care Knowledge Centre (BHCKC), (<https://kce.fgov.be/>);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), (www.nccn.org);
- American Society of Clinical Oncology (ASCO), (www.asco.org);
- Cancer Care Ontario (CCO), (www.cancercare.on.ca);
- Alberta Health Services (AHS), (www.albertahealthservices.ca);
- National Health and Medical Research Council (NHMRC), (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- New Zealand Guidelines Group (NZGG), (www.nzgg.org.nz/search);
- strony polskich towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie.

Ponadto przeszukano stronę Prescrire International (PI) (<http://english.prescrire.org/en>).

Wyszukiwanie przeprowadzono 6 maja 2022 r. Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli.

Tabela 21. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2021 (Polska)	<p>Niedrobnokomórkowy rak płuca — leczenie w stopniu IV</p> <p>Pierwsza linia leczenia systemowego – chemioterapia</p> <p>CHT zawierająca cisplatynę (75–80 mg/m² dożylnie — dzień 1.) w skojarzeniu z jednym spośród następujących:</p> <ul style="list-style-type: none"> • etopozyd (100–120 mg/m² dożylnie — dzień 1., 2. i 3.), • winorelbina (30 mg/m² dożylnie — dzień 1. i 8. lub 30 mg/m² dożylnie — dzień 1. i 60 mg/m² doustnie — dzień 8. lub 60 mg/m² doustnie — dzień 1. i 8.), • gemcytabina (1000 mg/m² — dzień 1. i 8.), • docetaksel (75 mg/m² — dzień 1.), • paklitaksel (200 mg/m² — dzień 1.) • lub pemetreksed (500 mg/m² — dzień 1.), przy czym w skojarzeniu z pemetreksedem zalecana dawka cisplatyny wynosi 75 mg/m² (1. dzień cyklu). <p>Wyniki metaanaliz badań z losowym doбором chorych wykazały, że schematy zawierające cisplatynę w porównaniu z karboplatiną (szczególnie w skojarzeniu z taksoidami i gemcytabiną) pozwalają uzyskać dłuższy czas przeżycia całkowitego. Zastosowanie karboplatyny (AUC 5–6 — dzień 1.) w skojarzeniu z wymienionymi lekami można rozważać jedynie u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania cisplatyny (gemcytabina i pemetreksed są zarejestrowane wyłącznie w skojarzeniu z cisplatyną).</p> <p>Pierwsza linia leczenia systemowego – immunoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pembrolizumab (inhibitor PD-1) stosowany w monoterapii lub łącznie z CHT; • atezolizumab (inhibitor PD-L1) stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z CHT albo z bewacyzumabem i CHT; • niwolumab (inhibitor PD-1) stosowany w skojarzeniu z ipilimumabem [inhibitor CTLA4 (cytotoxic T cell antigen)] i CHT; • cemiplimab (inhibitor PD-1) stosowany w monoterapii.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Rekomendacja:</p> <p>Chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia z obecnością ekspresji PD-L1 w co najmniej 50% komórek i bez obecności mutacji genu EGFR i rearanżacji genów ALK oraz ROS1 w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać pembrolizumab (I, A).</p> <p><i>Siła zaleceń i jakość dowodów</i></p> <p>I Dowody pochodzące z przynajmniej jednego dużego badania randomizowanego z grupą kontrolną, o dobrej jakości metodologicznej lub z metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych, bez występujących niejednorodności.</p> <p>A Mocne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną, silna rekomendacja</p>
NCCN 2022	<p>I linia leczenia chorych z ekspresją PD-L1 \geq 50% i stanem sprawności 0-2, bez mutacji aktywujących, przy braku przeciwwskazań do terapii inhibitorami PD-1/PD-L1 na <u>raka gruczołowego lub raka wielkomórkowego lub NOS</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • atezolizumab w monoterapii [kategoria 1] lub pembrolizumab [kategoria 1] lub pembrolizumab + pemetreksed + (karboplatyna/cisplatyna) [kategoria 1] lub cemiplimab-rwlc [kategoria 1]; • atezolizumab + bewacyzumab + karboplatyna + paklitaksel [kategoria 1] lub atezolizumab + karboplatyna + paklitaksel w kompleksach z albuminą [kategoria 2A] lub niwolumab + ipilimumab + pemetreksed + (karboplatyna/cisplatyna) [kategoria 1]; • w szczególnych sytuacjach klinicznych: niwolumab + ipilimumab [kategoria 1]. <p>I linia leczenia u chorych z ekspresją PD-L1 \geq 50% i stanem sprawności 0-2, bez mutacji aktywujących, przy braku przeciwwskazań do terapii inhibitorami PD-1/PD-L1 na <u>raka płaskonabłonkowego</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • atezolizumab w monoterapii [kategoria 1] lub pembrolizumab [kategoria 1] lub pembrolizumab + karboplatyna + (paklitaksel lub paklitaksel w kompleksach z albuminą) [kategoria 1] lub cemiplimab-rwlc [kategoria 1]; • opcje alternatywne: niwolumab + ipilimumab + paklitaksel + karboplatyna [kategoria 1]; • przydatne w szczególnych sytuacjach klinicznych: niwolumab + ipilimumab [kategoria 1]. <p><i>Siła zaleceń i jakość dowodów</i></p> <p>Kategoria 1 W oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji</p> <p>Kategoria 2A W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji</p>
ASCO 2020	<p>W przypadku pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 (TPS \geq50%) i <u>rakiem niepłaskonabłonkowym (non-SCC)</u>, przy braku przeciwwskazań do terapii punktami kontroli immunologicznej, opcje leczenia obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pembrolizumab (rodzaj: oparty na dowodach; jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia : silne); • skojarzenie pembrolizumab/karboplatyna/pemetreksed (rodzaj: oparty na dowodach naukowych; Jakość dowodów: wysoka; Siła zalecenia: silna) . • skojarzenie atezolizumab/karboplatyna/paklitaksel/bewacyzumab przy braku przeciwwskazań do bewacyzumabu (rodzaj: oparty na dowodach; Jakość dowodów : średni; Siła zalecenia: umiarkowana). • skojarzenie atezolizumab/karboplatyna/nab-paklitaksel (rodzaj: oparty na dowodach naukowych; Jakość dowodów: niska; Siła zalecenia: słaby). • Nie ma wystarczających danych, aby zalecić jakiegokolwiek inne inhibitory punktów kontrolnych, skojarzone inhibitory punktów kontrolnych lub jakąkolwiek inną kombinację immunologicznych inhibitorów punktów kontrolnych z chemioterapią w leczeniu pierwszego rzutu (rodzaj: oparte na dowodach naukowych, korzyści przewyższają szkody; Jakość dowodów: wysoka; Siła zalecenia: mocny) <p>W przypadku pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 (50% \geq50%) i <u>rakiem płaskonabłonkowym (SCC)</u>, przy braku przeciwwskazań do terapii punktami kontroli immunologicznej, opcje leczenia obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pembrolizumab (rodzaj: oparty na dowodach; jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silna). • pembrolizumab/karboplatynę/paklitaksel lub nab-paklitaksel (rodzaj: oparty na dowodach; jakość dowodów: średnia; siła zalecenia: umiarkowany). • Nie ma wystarczających danych, aby zalecić jakiegokolwiek inne inhibitory punktów kontrolnych, skojarzone inhibitory punktów kontrolnych lub jakąkolwiek inną kombinację inhibitorów punktów kontrolnych z chemioterapią w leczeniu pierwszego rzutu (rodzaj: oparty na dowodach; Jakość dowodów: wysoka; Siła zalecenia: silna).
ESMO 2020 (Europa)	<p>Leczenie pierwszego rzutu NSCLC EGFR i ALK-ujemnego, PD-L1 \geq50%:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pembrolizumab jest uważany za standardową opcję pierwszego rzutu u pacjentów z zaawansowanym NSCLC i ekspresją PD-L1 \geq 50%, którzy nie mają przeciwwskazań do zastosowania immunoterapii [I, A; Wynik ESMO-MCBS v1.1: 5]; • atezolizumab stanowi obiecującą opcję leczenia pierwszego rzutu u chorych na NSCLC z wysokim poziomem PD-L1 [I, B; niezatwierdzony przez EMA].

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Leczenie pierwszego rzutu NSCLC bez wywołującego działania czynnika onkogenego, niezależnie od statusu PD-L1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ChT dwuskładnikowa ze związkami platyny – należy rozważyć u wszystkich chorych na NSCLC w IV stopniu zaawansowania bez czynnego czynnika onkogenego, bez poważnych chorób współistniejących i PS 0–2 [I, A]; • schematy na bazie platyny są zalecaną opcją ChT u wszystkich pacjentów z NDRP w IV stopniu zaawansowania bez przeciwwskazań do stosowania związków platyny [I, A]; • obecnie zalecane są cztery cykle schematu opartego o związki na bazie platyny, po których następuje mniej toksyczna monoterapia podtrzymująca [I, A] lub 4 cykle u pacjentów niekwalifikujących się do monoterapii podtrzymującej [I, A], maksymalnie do 6 [IV, B]; • schemat karboplatyna/nab-paklitaksel można uznać za opcję u pacjentów z zaawansowanym NSCLC, szczególnie u pacjentów z większym ryzykiem neurotoksyczności, wcześniejszą nadwrażliwością na paklitaksel lub przeciwwskazaniami do standardowej premedykacji paklitaksem [I, B]; • kombinacje inhibitorów TKI z ChT opartych na platynie i inhibitorów anty-PD-(L1) w sposób powtarzalny wykazały wyższość nad standardowymi ChT opartymi na platynie. W przypadku braku przeciwwskazań i uwarunkowanej rejestracją i dostępnością kombinacji anty-PD-(L)1 z platyną ChT, ta strategia będzie preferowana w porównaniu z platyną ChT u pacjentów z PS 0-1 i PD-L1 < 50%; • niwolumab plus ipilimumab stanowi opcjonalny schemat leczenia chorych na NDRP [I, A; niezatwierdzony przez EMA]. <p><i>Siła zaleceń i jakość dowodów</i></p> <p>I Dowody pochodzące z przynajmniej jednego dużego badania randomizowanego z grupą kontrolną, o dobrej jakości metodologicznej lub z metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych, bez występujących niejednorodności.</p> <p>IV Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</p> <p>A Mocne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną, silna rekomendacja</p> <p>B Mocne lub średnie dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowane</p>

PD-1 – receptor programowanej śmierci - 1; **PD-L1** – ligand dla receptora programowanej śmierci -1; **CHT** – chemioterapia; **EGFR** – receptor nabłonkowego czynnika wzrostu; **ALK** – kinaza chłoniaka anaplastycznego; **ROS1** – protoonkogenna kinaza tyrozynowo-białkowa; **NOS** – niesklasyfikowany; **NSCLC** – niedrobnokomórkowy rak płuca, **TKI** – inhibitory kinaz tyrozynowych

Wytyczne polskie PTOK 2021 wskazują na chemioterapię w pierwszej linii leczenia lub immunoterapię m.in. opartą o atezolizumab. Jednocześnie w populacji chorych będących przedmiotem niniejszego wniosku wskazano pembrolizumab, prawdopodobnie nie uwzględnienie atezolizumabu było związane z trwającym procesem rejestracyjnym w EMA zakończonym pod koniec kwietnia 2021 r. Wytyczne NCCN 2022 oraz ESMO 2020 odnoszą się do stosowania atezolizumabu w monoterapii jako jedna z opcji leczenia pierwszej linii stadium zaawansowanego raka płuc z potwierdzoną ekspresją PD-L1. W wytycznych amerykańskich ASCO 2020 w kontekście atezolizumabu odniesiono się wyłącznie do stosowania skojarzeń z innymi substancjami.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 9 ekspertów klinicznych. Otrzymano 1 odpowiedź, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących:		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie
	aktualnie	w przypadku refundacji			
prof. Maciej Krzakowski					
Chemioterapia 2-lekowa z udziałem pochodnej platyny lub monoterapia (najczęściej – winorelbina)	40%	30%	X	☐	Część chorych z ekspresją PD-L1 ≥ 50% otrzymuje chemioterapię z powodu przeciwwskazań do immunoterapii lub niemożności określenia ekspresji PD-L1

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących:		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie
	aktualnie	w przypadku refundacji			
prof. Maciej Krzakowski					
Leczenie objawowe	30%	30%	X	☐	Część chorych nie kwalifikuje się do jakiegokolwiek leczenia przeciwnowotworowego (np. z powodu złego stanu ogólnego)

Ekspert wskazał, że problemem związanym z immunoterapią pembrolizumabem jest niedostateczna wydolność diagnostyki molekularnej (część chorych nie ma wykonywanych badań stanu genów i PD-L1), natomiast w przypadku chemioterapii problemem jest ograniczona skuteczność i często nasilona toksyczność. Podstawowe znaczenie ma usprawnienie i upowszechnienie diagnostyki genetycznej / molekularnej. W opinii przedstawiono również stanowisko, że mniejsze prawdopodobieństwo uzyskania korzyści w następstwie monoterapii atezolizumabem może być odnotowane przez chorych z wysoką ekspresją PD-L1, dotyczy to osób z większym zaawansowaniem zmian przerzutowych i zajęciem kilku narządów (np. płuca i wątroba lub mózg).

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2022 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2022 poz. 41), we wnioskowanym wskazaniu (ICD-10 C34), określonym jak w definicji Metody III wybranej przez analityków Agencji (**3.3.2 Liczebność populacji**), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są substancje czynne z katalogu chemioterapii oraz pembrolizumab w ramach programu lekowego. Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 23. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Średnia cena za jednostkę substancji czynnej (dane za 2021)
<i>cisplatinum</i>	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	0,5099 zł
<i>paclitaxelum</i>	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	0,3435 zł
<i>docetaxelum</i>	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	0,7922 zł
<i>gemcitabinum</i>	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	0,0479 zł
<i>pemetrexedum</i>	Pemetreksed SUN, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg Pemetreksed SUN, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg Pemetrexed Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml Pemetrexed Fresenius Kabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg Pemetrexed Fresenius Kabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg Pemetrexed Sandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg Pemetrexed Sandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg Pemetrexed Fresenius Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml Pemetrexed Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	0,5557 zł
<i>vinorelbini tartas</i>	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	4,9517 zł

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Średnia cena za jednostkę substancji czynnej (dane za 2021)
	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 20 mg Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 30 mg Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 80 mg	
pembrolizumabum	Keytruda, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	69,3625 zł

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 24. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
pembrolizumab w monoterapii	Aktualne wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że u pacjentów bez stwierdzonych mutacji genów EGFR i ALK/ROS1 zaleca się prowadzenie terapii w oparciu o wyniki oznaczeń immunochemicznych ekspresji PD-L1 (uwzględniając również typ histologiczny nowotworu). Jako standard postępowania u chorych z wysoką ekspresją PD-L1 ($\geq 50\%$ komórek guza) rekomenduje się stosowanie atezolizumabu w monoterapii lub pembrolizumabu w monoterapii, rzadziej pembrolizumabu w skojarzeniach z chemioterapią. Biorąc pod uwagę równorzędna pozycję obu leków w wytycznych oraz finansowanie leczenia I linii NDRP w Polsce należy wskazać, że właściwym komparatorem dla atezolizumabu w monoterapii będzie pembrolizumab w monoterapii	wyбір zasadny

Komparatorem dla ocenianej interwencji zgodnie z założeniem wnioskodawcy jest pembrolizumab w monoterapii finansowany w ramach funkcjonującego na czas sporządzenia niniejszego dokumentu programu lekowego leczenia raka płuc. Wybór pembrolizumabu jest zasadny, proponowany kształt programu lekowego jest jednobrzmiący z kryteriami funkcjonującymi.

Należy zwrócić jednak uwagę, że we wnioskowanym wskazaniu stosowane i finansowane ze środków publicznych są również schematy chemioterapii (zarówno dwulekowe jak i monoterapie). W ramach pisma w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych wezwano wnioskodawcę do przedstawienia porównań z chemioterapią. Wnioskodawca w odpowiedzi przedstawił stanowisko, zgodnie z którym zastosowanie wyłącznie standardowej chemioterapii u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o potwierdzonej wysokiej ekspresji PD-L1 oznacza postępowanie niezgodne z najlepszą praktyką kliniczną i jest wręcz działaniem na szkodę pacjenta. Ponadto zaznaczono, że zastosowanie wnioskowanego atezolizumabu będzie odbywać się wyłącznie u pacjentów, którzy kwalifikują się już obecnie do immunoterapii (pembrolizumab).

W przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej chemioterapia będzie zastępowana zarówno przez atezolizumab jak i wiodący obecnie pembrolizumab, stanowi również aktualną praktykę u większości pacjentów we wnioskowanym wskazaniu. Jednocześnie analitycy podzielają argumentację, że w przypadku potwierdzonej wysokiej ekspresji PD-L1 stosowanie chemioterapii o udowodnionej niższej skuteczności nie byłoby postępowaniem zgodnym z najlepszą wiedzą. Dane NFZ wskazują na szybko rosnący udział pembrolizumabu, jednak pomimo 4 lat refundacji technologia ta nie osiągnęła pełnej penetracji rynku. Może to wskazywać, że nadal są pacjenci, którzy mogą mieć niepotwierdzoną ekspresję PD-L1, a nie są kierowani na badania molekularne. W rezultacie zamiast otrzymywać pembrolizumab poddawani są chemioterapii - karboplatyna lub cisplatyna w skojarzeniu z jednym z leków III generacji, tj. pemetrekselem (u chorych z niepłaskonabłonkowym NDRP), gemcytabiną, winorelbina, docetakselem lub paklitakselem.

W analizie klinicznej przedstawiono porównania atezolizumabu z chemioterapią standardową ze względu na doniesienia wyższej jakości, rozumiane jako bezpośrednie porównanie w badaniu RCT.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena efektywności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Tecentriq, zawierającego atezolizumab, w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), z wysoką ekspresją PD-L1 oraz których nowotwór nie wykazuje mutacji EGFR i nie jest ALK-dodatnim nowotworem.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji badań pierwotnych do analizy klinicznej wnioskodawcy oraz kryteria ich wykluczenia.

Tabela 25. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie niedrobnokomórkowego raka płuca w zaawansowaniu klinicznym w IV stopniu; wiek powyżej 18 r.ż.; 	<ul style="list-style-type: none"> dzieci i młodzież; dopuszczano włączenie badań prowadzonych w szerszej populacji chorych pod względem ekspresji PD-L1, pod warunkiem prezentacji wyników w podgrupie chorych z wysoką ekspresją PD-L1 ($\geq 50\%$ na komórkach nowotworowych) 	Brak uwag
	<ul style="list-style-type: none"> odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ potwierdzony zwalidowanym testem; wykluczenie obecności mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genów ALK i ROS1 w przypadku raka gruczołowego, wie kokomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu; 		

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> atezolizumab (ATEZO) w monoterapii zgodnie z dawkowaniem zalecanym w ChPL Tecentriq 2021 r. 	<ul style="list-style-type: none"> atezolizumab stosowany w dawkowaniu innym niż zalecane atezolizumab w skojarzeniu z chemioterapią, ICIs lub innymi lekami 	Brak uwag
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> pembrolizumab (PEMBRO) w monoterapii zgodnie z dawkowaniem zalecanym w ChPL Keytruda 2021 r. chemioterapia standardowa +/- placebo (CHT) – dodatkowy komparator celem wykonania porównania pośredniego 	<ul style="list-style-type: none"> pembrolizumab w dawkowaniu innym niż zalecane pembrolizumab podawany w skojarzeniu z chemioterapią, ICIs lub innymi lekami 	Brak uwag
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS – overall survival) przeżycie bez progresji (PFS – progression-free survival) obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR – objective response rate) czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR – duration of response) wyniki zorientowane na pacjenta (PROs – patient-reported outcomes): jakość życia, objawy związane z chorobą bezpieczeństwo 	<ul style="list-style-type: none"> ocena farmakokinetyki/farmakodynamiki parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa) 	Brak uwag
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> atezolizumab: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną (obserwacyjne, pragmatyczne, postmarketingowe lub na podstawie rejestrów), w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań pełnotekstowych porównanie pośrednie (PEMBRO vs CHT): badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań pełnotekstowych 	<ul style="list-style-type: none"> badania eksperymentalne wczesnej fazy (I II), badania na zwierzętach, badania in vitro, serie przypadków, analizy ekonomiczne badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych 	Brak uwag
Inne kryteria	włączano publikacje w języku polskim lub angielskim		Brak uwag

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, dokonano przeszukania w bazach:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE (przez Elsevier)
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)

Wnioskodawca korzystał także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych i nawiązał kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu. Przeszukał również abstrakty z doniesień konferencyjnych medycznych towarzystw naukowych. Jako datę wyszukiwania podano 8 listopada 2021 r.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji i populacji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone 6 maja 2022 r. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli żadnych nowych publikacji.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca nie odnalazł badań umożliwiających bezpośrednie porównania atezolizumabu z pembrolizumabem. W AKL przedstawiono porównanie pośrednie przez wspólny komparator – chemioterapię standardową.

Do analizy wnioskodawcy włączono łącznie 3 badania RCT. Jedno badanie porównujące atezolizumab z chemioterapią:

- IMpassion110 (Herbst 2020, Jassem 2021, doniesienie konferencyjne de Marinis 2020, dokument EPAR 2021, baza clinicaltrials.gov)

oraz dwa badania porównujące pembrolizumab z chemioterapią i umożliwiające wykonanie porównania pośredniego z atezolizumabem:

- KEYNOTE-024 (Reck 2016, Reck 2016, Brahmer 2017, Huang 2019 i Reck 2021),
- KEYNOTE-042 (Mok 2019)

W niniejszej AWA zostały przedstawione wyniki porównania pośredniego, przeprowadzone przez wnioskodawcę w zakresie OS, PFS ORR, jakości życia oraz oceny bezpieczeństwa. Obliczenia porównania pośredniego wykonano przy użyciu standardowej metody Buchera.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli zaprezentowano skróconą charakterystykę badań IMpassion110, KEYNOTE-024 oraz KEYNOTE-042.

Tabela 26. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
IMpassion110 <u>Źródło finansowania:</u> Hoffmann-La Roche	<p>Badanie kliniczne z randomizacją, III fazy, w układzie równoległym, wielośrodkowe (144 w 19 krajach, w tym 5 w Polsce);</p> <p><u>zaślepienie:</u> brak</p> <p><u>hipoteza:</u> superiority</p> <p><u>okres obserwacji:</u> mediana najdłuższej obserwacji dla OS: dla populacji mITT 30 (zakres: 0-52) miesięcy, a dla populacji z wysoką ekspresją PD-L1 31,3 (zakres: 0-52) miesięcy</p> <p><u>interwencja:</u> ATEZO: podawany dożylnie w dawce 1200 mg raz na trzy tygodnie CHT oparta na związkach platyny: 4 lub 6 cykli raz na trzy tygodnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z niepłaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (npNDRP): <ul style="list-style-type: none"> ○ cisplatyna podawana dożylnie w dawce 75 mg/m² p.c. lub ○ karboplatyna podawana dożylnie, AUC = 6 + pemetreksed podawany dożylnie w dawce 500 mg/m² p.c. • pacjenci z płaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (pNDRP): <ul style="list-style-type: none"> ○ cisplatyna podawana dożylnie w dawce 75 mg/m² p.c. + gemcytabina podawana dożylnie w dawce 1250 mg/m² p.c. lub ○ karboplatyna podawana dożylnie (AUC = 5) + gemcytabina podawana dożylnie w dawce 1000 mg/m² p.c. <p>Po wystąpieniu progresji choroby kontynuacja stosowania ATEZO dozwolona u pacjentów, u których stwierdzano dalszą korzyść kliniczną. Zmiana interwencji z grupy kontrolnej na ATEZO (crossover) była zabroniona.</p>	<p><u>Kluczowe kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat • ECOG 0-1 • histologicznie lub cytologicznie potwierdzony niepłaskonabłonkowy lub płaskonabłonkowy NDRP w stadium IV • brak wcześniejszego leczenia niepłaskonabłonkowego NDRP lub płaskonabłonkowego NDRP w stadium IV • pacjenci, którzy otrzymywali wcześniej neoadiuwantową lub adiuwantową chemioterapię, radioterapię lub chemioradioterapię z intencją wyleczenia choroby bez przerzutów, musieli mieć co najmniej 6-miesięczny okres wolny od ostatniej chemioterapii, radioterapii czy cyklu chemioradioterapii do randomizacji • pacjenci z leczeniem przerzutów do OUN w wywiadzie byli włączani po spełnieniu pewnych, określonych w badaniu warunków • ekspresja PD-L1 w guzie (TC1/2/3 lub IC1/2/3) odpowiadająca ≥ 1% ekspresji na komórkach guza i ≥ 1% na komórkach immunologicznych naciekających guz), • choroba mierzalna wg RECIST 1.1 • prawidłowa czynność narządów oraz odpowiednie parametry hematologiczne, określona za pomocą badań laboratoryjnych • zgoda na stosowanie podczas trwania badania powszechnie uznanych form antykoncepcji • kobiety powinny kontynuować stosowanie antykoncepcji przez 5 miesięcy po ostatniej dawce ATEZO oraz przez 6 miesięcy po ostatniej dawce cisplatyny; w tym samym okresie kobiety nie mogą oddawać komórek jajowych • mężczyźni leczeni chemioterapią powinni kontynuować stosowanie antykoncepcji przez 6 miesięcy po ostatniej dawce chemioterapii i powstrzymać się od oddawania nasienia przez 6 miesięcy po ostatniej dawce chemioterapii • ujemny wyn k testu ciążowego z surowicy krwi 	<p><u>Główne punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS) – w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1, z wykluczeniem chorych z mutacjami EGFR lub translokacjami ALK <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) - w ocenie badaczy, według kryteriów RECIST 1.1 • odpowiedź na leczenie (ORR) • czas trwania odpowiedzi (DOR) • PFS w ocenie ogólnej oraz w ocenie badaczy, według kryteriów RECIST 1.1, w wyróżnionych podgrupach z uwzgl. ekspresji PD-L1 (zdefi. przez test immunochemiczny SP263) oraz obciążenia guza mutacjami • punkty oceniane przez pacjenta (PROs) – na podstawie kwestionariuszy QLQ-C30 (the EORTC Quality of Life Questionnaire Core 30) i modułu dla raka płuca QLQ-LC13 oraz kwestionariusza SILC (the Symptoms in Lung Cancer) • ocena bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p><u>Kryteria wykluczenia:</u> opisane w AK wnioskodawcy (str. 289)</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> ATEZO, N = 277 CHT, N = 277</p>	
<p>KEYNOTE 024</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Merck</p>	<p>Badanie kliniczne z randomizacją, III fazy, w układzie równoległym, wieloosrodkowe (142 w 16 krajach);</p> <p><u>zaślepienie:</u> brak</p> <p><u>hipoteza:</u> superiority</p> <p><u>okres obserwacji:</u> mediana 59,9 (zakres: 55,1-68,4) miesiąca</p> <p><u>interwencja:</u> PEMBRO: dożylnie w dawce 200 mg co 3 tygodnie w 35 cyklach CHT: podawana w 4-6 cyklach, wybrana przez badacza spośród następujących schematów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • karboplatyna AUC 5 lub 6 z pemetreksedem 500 mg/m² p.c. co 3 tyg.; po 4-6 cyklach leczenia możliwe kontynuowanie terapii w postaci leczenia podtrzymującego pemetreksedem 500 mg/m² co 3 tyg. • cisplatyna 75 mg/m² z pemetreksedem 500 mg/m² p.c. co 3 tygodnie; po 4-6 cyklach leczenia możliwe kontynuowanie terapii w postaci leczenia podtrzymującego pemetreksedem 500 mg/m² p.c. co 3 tygodnie • karboplatyna AUC 5 lub 6 w 1. dniu oraz gemcytabina 1250 mg/m² p.c. w 1. i 8. dniu 3-tygodniowego cyklu • cisplatyna 75 mg/m² w 1. dniu oraz gemcytabina 1250 mg/m² p.c. w 1. i 8. dniu 3-tygodniowego cyklu • karboplatyna AUC 5 lub 6 z paklitakselem 200 mg/m² co 3 tygodnie; po 4-6 cyklach leczenia możliwe kontynuowanie terapii w postaci leczenia podtrzymującego pemetreksedem 500 mg/m² p.c. co 3 tygodnie <p>Schematy leczenia obejmujące stosowanie pemetreksedu oraz terapia podtrzymująca z wykorzystaniem pemetreksedu były dopuszczalne wyłącznie dla pacjentów z podtypem niepłaskonabłonkowym NDRP.</p>	<p><u>Kluczowe kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • rozpoznany (histologicznie lub cytologicznie) NDRP w IV stopniu zaawansowania klinicznego niewykazujący mutacji genu <i>EGFR</i> i translokacji genu <i>ALK</i> • brak wcześniejszej terapii systemowej NDRP w IV stopniu zaawansowania; przebiecie chemioterapii lub radioterapii w ramach leczenia neoadjuwantowego lub adjuwantowego jest dopuszczalne o ile zostało zakończone co najmniej 6 miesięcy przed rozpoznaniem choroby w IV stopniu zaawansowania • obecność co najmniej jednej mierzalnej zmiany zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 • wiek \geq 18 lat • przewidywana długość życia \geq 3 miesięcy • stopień sprawności 0 lub 1 w skali ECOG • prawidłowa czynność narządów wewnętrznych określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi • brak choroby nowotworowej w wywiadzie z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego lub kolczystokomórkowego skóry, powierzchownego raka pęcherza moczowego i raka szyjki macicy <i>in situ</i> lub stanu po przebyciu terapii choroby nowotworowej bez cech nawrotu po 5 latach od rozpoczęcia leczenia • dostępność preparatu histologicznego nowotworu z momentu diagnozy stadium rozsiewu lub po nim z okolicy ciała niepoddanej wcześniej radioterapii • poziom ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych \geq 50% (według testu 22C3) • w przypadku kobiet zdolnych do zajścia w ciążę ujemny wyn k testu ciążyowego (z moczu lub z osocza), gotowość do stosowania dwóch barierowych metod antykoncepcji • w przypadku mężczyzn z partnerkami zdolnymi do zajścia w ciążę gotowość do stosowania dwóch barierowych metod antykoncepcji (ewentualnie abstynencja) • wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu 	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS, overall survival) • odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) zgodnych z kryteriami RECIST 1.1 • bezpieczeństwo <p><u>Eksploracyjne punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) • czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR) • punkty końcowe oceniane przez pacjentów (PROs, patient-reported outcomes) • przeżycie wolne od drugiej progresji choroby (PFS2) • ORR, DOR, wskaźnik kontroli choroby, PFS i OS u pacjentów z grupy kontrolnej po zmianie ramienia badania

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Dopuszczano możliwość zmiany ramienia badania w przypadku pacjentów stosujących CHT (crossover).</p> <p>Leczenie trwało do podania określonej liczby cykli terapii, progresji choroby nowotworowej, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia lub odmowy dalszego udziału w badaniu przez pacjenta.</p>	<p><u>Kryteria wykluczenia:</u> opisane w AK wnioskodawcy (str. 302)</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> PEMBRO, N = 154 CHT, N = 151</p>	
<p>KEYNOTE 042</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Merck</p>	<p>Badanie kliniczne z randomizacją, III fazy, w układzie równoległym, wielośrodkowe (213 w 32 krajach);</p> <p><u>zaślepienie:</u> brak</p> <p><u>hipoteza:</u> superiority</p> <p><u>okres obserwacji:</u> mediana (najdłuższy okres) 46,9 miesiąca (zakres: 35,8; 62,1)</p> <p><u>interwencja:</u> PEMBRO: podawany dożylnie w dawce 200 mg co 3 tygodnie, max. 35 cykli, CHT: max 4-6 cykli, wybrana przez badacza</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia skojarzona: karboplatyna podawana dożylnie, AUC 5-6 mg/ml na minutę + paklitaksel podawany dożylnie w dawce 200 mg/m² p.c. lub + pemetreksed podawany dożylnie w dawce 500 mg/m² p.c., co 3 tygodnie <p>Leczenie kontynuowano do progresji radiologicznej, nietolerowanych efektów toksycznych, badanie zostało przerwane na podstawie decyzji badacza lub pacjent wycofał zgodę na udział w badaniu</p> <p>Opcjonalnie terapia podtrzymująca pemetreksedem w dawce 500 mg/m² p.c. co 3 tygodnie, zalecana u chorych z niepłaskonabłonkowym NDRP z grupy CHT.</p> <p>W badaniu nie dozwolono zmiany interwencji z chemioterapii na pembrolizumab (crossover).</p>	<p><u>Kluczowe kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • choroba mierzalna wg RECIST 1.1 • wiek \geq 18 lat • oczekiwana długość życia \geq 3 miesiące • brak wcześniejszego stosowania ogólnoustrojowej chemioterapii z powodu zaawansowanego lub przerzutowego NDRP • dozwolono leczenie chemioterapią i/lub radioterapią neoadiuwantową/adiuwantową, pod warunkiem jej zakończenia \geq 6 miesięcy przed diagnozą choroby zaawansowanej lub przerzutowej • ECOG 0 - 1 • prawidłowa czynność narządów oceniana na podstawie badań laboratoryjnych • brak nowotworu złośliwego w wywiadzie, z wyjątkiem: raka podstawnomórkowego skóry, powierzchownego raka pęcherza moczowego, raka płaskonabłonkowego skóry, raka szyjki macicy in situ oraz pacjentów leczonych z intencją wyleczenia bez dowodów nawrotu choroby przez 5 lat • histologicznie lub cytologicznie potwierdzona diagnoza zaawansowanego lub przerzutowego NDRP oraz brak mutacji EGFR lub translokacji ALK • ekspresja PD-L1 w guzie (TPS \geq 1%) określona za pomocą IHC w centralnym laboratorium • kobiety: ujemny wyn k testu ciążowego z moczu lub krwi • kobiety w wieku rozrodczym oraz mężczyźni mający partnerkę (partnerki) w wieku rozrodczym: zgoda na stosowanie 2 powszechnie uznanych metod antykoncepcji <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> opisane w AK wnioskodawcy (str. 310)</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> PEMBRO, N = 637 CHT, N = 637</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Główne punkty końcowe:</u> • przeżycie całkowite (OS) w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 TPS \geq 50% wg testu 22C3 • <u>Drugorzędowe punkty końcowe</u> • OS w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 z TPS \geq 1% wg testu 22C3 • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 z TPS \geq 50% wg testu 22C3 • PFS w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 z TPS \geq 1% wg testu 22C3 • ocena bezpieczeństwa

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 14.10 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badań włączonych do przeglądu za pomocą narzędzia oceny ryzyka błędów systematycznych Cochrane Collaboration oraz za pomocą skali Jadad. W skali Jadad badania IMpassion110, KEYNOTE-024 oraz KEYNOTE-042 ze względu na brak zaślepienia uzyskały 3 na 5 możliwych punktów. Wyniki oceny wnioskodawcy przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Ocena jakości badań IMpassion110, KEYNOTE-024 oraz KEYNOTE-042 przeprowadzona przez wnioskodawcę przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration

punkt końcowy	proces randomizacji	odstępstwa od zaplanowanej interwencji	brakujące dane dla punktów końcowych	miar punktowy końcowego	wybor prezentowanych wyników	ogolem
IMpower110 (ATEZO vs CHT)						
OS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
PFS	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie
ORR	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie
jakość życia	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie
bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie
KEYNOTE 024 (PEMBRO vs CHT)						
OS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
PFS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
ORR	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
jakość życia	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie
bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie
KEYNOTE 042 (PEMBRO vs CHT)						
OS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
PFS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
ORR	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie

Ograniczenia badań według wnioskodawcy (rozdział 12 AKL wnioskodawcy):

- W kwalifikacji chorych na zaawansowanego raka płuca do immunoterapii za pomocą inhibitorów punktów kontrolnych należy określić ekspresję białka PD-L1. W ocenie ekspresji PD-L1 wykorzystywane jest kilka testów immunohistochemicznych dostępnych komercyjnie, o nieco różnych właściwościach i wynikających stąd definicjach wysokiej ekspresji PD-L1. Test SP142 (stosowany w badaniach nad atezolizumabem) pozwala na ocenę ekspresji PD-L1 zarówno na komórkach nowotworowych, jak i na komórkach immunologicznych naciekających guz, a testy 22C3 (stosowany w badaniach nad pembrolizumabem) i SP263 (odpowiedni dla durwalumabu) wyłącznie na komórkach nowotworowych. W badaniach KEYNOTE 024 i KEYNOTE 042 ocena ekspresji PD-L1 wykonywana była testem 22C3, natomiast w badaniu IMpower110 jako podstawowym testem SP142. Należy jednak zaznaczyć, że najważniejsze wyniki skuteczności klinicznej (OS, PFS) ocenione były również w populacji chorych z wysoką ekspresją PD-L1 definiowaną testami 22C3 i SP263, co zapewnia zgodność z kryteriami programu lekowego (ekspresja PD-L1 \geq 50% komórek nowotworowych) oraz przeprowadzenie porównania pośredniego z pembrolizumabem;
- Wskazać trzeba, że z wnioskowanego PL wykluczani są pacjenci z mutacją w genie EGFR oraz rearanżacją genów ALK i ROS1 w przypadku raka gruczołowego, wielkokomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS, natomiast w próbie IMpower110 w początkowej wersji protokołu uwzględniano chorych z mutacją w genie EGFR oraz rearanżacją genów ALK, ale zostali oni wykluczeni z analizy skuteczności, niemniej jednak są uwzględnieni w ocenie bezpieczeństwa (18 pacjentów);

- W badaniu IMpower110 duży odsetek chorych z wysoką ekspresją PD-L1 (wg testu SP142) z grupy chemioterapii (34,7%) po zakończeniu leczenia rozpoczynał immunoterapię jako kolejną linię terapii przeciwnowotworowej nieobjętej protokołem badania (NPT) (w grupie ATEZO immunoterapię w kolejnej linii otrzymało tylko 3,7% chorych), co może znacząco zaburzać ocenę OS w dłuższym okresie obserwacji. Autorzy badania wykonali zatem dodatkową analizę eksploracyjną post-hoc przy użyciu metody RPSFT uwzględniającą korektę wpływu kolejnej immunoterapii. Całkowity czas trwania przeżycia, na który składała się suma czasu od randomizacji do rozpoczęcia immunoterapii NPT i skorygowanego czasu przeżycia po rozpoczęciu NPT, analizowano przy użyciu tej samej metody co w pierwotnej analizie OS. Należy jednak zaznaczyć, że taką analizę wykonano dla podgrupy chorych z wysoką ekspresją PD-L1 wg testu SP142, zatem wyniki analizy końcowej OS dla podgrup z wysoką ekspresją PD-L1 określoną testem 22C3 i SP263 są nadal obciążone wysokim odsetkiem chorych w CHT otrzymujących immunoterapię w kolejnej linii leczenia;
- Wyniki jakości życia do badania IMpower110 nie zostały dotychczas opublikowane w publikacji pełnotekstowej, dostępne dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego oraz bazy danych clinicaltrials.gov i dokumentu EPAR 2021;
- W badaniu IMpower110 leczenie atezolizumabem było kontynuowane do czasu utraty korzyści klinicznej w ocenie badacza, co oznacza, że wybrani chorzy mogli kontynuować stosowanie atezolizumabu mimo stwierdzenia progresji radiologicznej. Spośród 277 chorych z grupy ATEZO, 77 (27,8%) kontynuowało stosowanie tego leku po wystąpieniu radiologicznej progresji choroby lub w jej trakcie (mediana czasu trwania leczenia 1,4 miesiąca, zakres: 0-17). Należy jednak zaznaczyć, że również w badaniu KEYNOTE 024 chorzy klinicznie stabilni, u których stwierdzono korzyść kliniczną (w ocenie badacza) z obydwu grup mogli kontynuować przypisane leczenie mimo stwierdzenia progresji choroby. Natomiast w badaniu KEYNOTE 042 klinicznie stabilni chorzy z radiograficzną progresją choroby mogli kontynuować przydzielone leczenie do czasu potwierdzenia progresji choroby w badaniach obrazowych ≥ 4 tygodnie później. Zatem w porównaniu pośrednim obie interwencje (atezolizumab i pembrolizumab) są w podobnym stopniu obciążone tym ograniczeniem;
- W badaniu KEYNOTE 024 u chorych otrzymujących chemioterapię dopuszczano zmianę ramienia badania (cross-over na pembrolizumab) w razie wystąpienia udokumentowanej progresji choroby stwierdzonej zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 i po 30 dniach od ostatniej dawki chemioterapii, autorzy przestawili jednak wyniki skorygowanej o cross-over oceny OS w dłuższym okresie obserwacji, która została uwzględniona w porównaniu pośrednim. Ponadto w analizie bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE 024 wliczano tylko zdarzenia, które wystąpiły do 30 dni po podaniu ostatniej dawki pierwotnie przypisanej interwencji (do 90 dni dla SAEs);
- W badaniu KEYNOTE 042 uwzględniono zarówno chorych z zaawansowanym NDRP, jak i pacjentów z nowotworem miejscowo zaawansowanym, podczas gdy w pozostałych badaniach uwzględniano jedynie chorych z zaawansowaną chorobą – zaznaczyć należy, że odsetek pacjentów z miejscowo zaawansowaną chorobą w tym badaniu był jednak bardzo niski ($< 12\%$), co zmniejsza ryzyko zaburzenia wnioskowania z porównania pośredniego;
- Właściwości farmakokinetyczne atezolizumabu w postaci dożylniej w dawce 840 mg podawanego co 2 tygodnie (q2w), w dawce 1200 mg podawanego co 3 tygodnie (q3w) oraz w dawce 1680 mg podawanego co 4 tygodnie (q4w) są takie same; oczekuje się, że przy tych trzech schematach dawkowania zostaną osiągnięte porównywalne ekspozycje całkowite (ChPL Tecentriq 2021). Wszystkie te trzy schematy dawkowania atezolizumabu w monoterapii są zalecane w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym NDRP, z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$. Natomiast w badaniu IMpower110 atezolizumab podawano dożylnie w dawce 1200 mg raz na 3 tygodnie (q3w), czyli w schemacie zarejestrowanym w momencie konstruowania protokołu badania. W badaniu Morrissey 2019 wykonano ocenę „ekspozycja-odpowiedź” (ER, z ang. exposure–response) – przeprowadzono analizę zależności między ekspozycją na atezolizumab (w zależności od alternatywnych schematów dawkowania) a skutecznością lub bezpieczeństwem u pacjentów z NDRP lub rakiem urotelialnym, w której nie wykazano istotnego związku ER dla skuteczności i bezpieczeństwa. Przewidywana ekspozycja dla dawkowania 840 mg q2w i 1680 mg q4w była porównywalna do dawkowania 1200 mg q3w. Zalecane w ChPL schematy dawkowania atezolizumabu mają porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo, umożliwiając pacjentom ich wymienne stosowanie i oferując pacjentom większą elastyczność.

4.1.3.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Wnioskodawca wskazał na następujące ograniczenia analizy klinicznej:

- Odnaleziono tylko jedno badanie z randomizacją i bez zaślepienia, *IMpower110*, w którym oceniano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo monoterapii atezolizumabem (ATEZO) w odniesieniu do chemioterapii opartej na związkach platyny (CHT) w populacji dorosłych pacjentów z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym niepłaskonabłonkowym lub płaskonabłonkowym NDRP w stadium IV, bez wcześniejszego leczenia ogólnoustrojowego – jest to jednak wiarygodna i odpowiednio liczna próba kliniczna, w której wyróżniono podgrupę z wysoką ekspresją PD-L1 i umożliwiła porównanie pośrednie z pembrolizumabem;
- W ramach prowadzonej analizy nie zidentyfikowano badań, które bezpośrednio porównywałyby atezolizumab oraz pembrolizumab w docelowej populacji chorych, w związku z czym konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator, należy mieć zatem na uwadze ograniczenia metodologiczne takiego podejścia.

Analitycy Agencji nie zidentyfikowali dodatkowych ograniczeń AKL. Kluczowym czynnikiem obniżającym wiarygodność przeprowadzonej analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących oceniane interwencje. Porównanie pośrednie metodą Buchera, z uwagi na charakter samej metody, nie jest równorzędne z porównaniem terapii w ramach badań head-to-head.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki porównania pośredniego ATEZO vs PEMBRO

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących monoterapie ATEZO z PEMBRO w I linii leczenia rozlanego NDRP wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie. Uwzględniono w nim jedno badanie RCT IMpower110 oceniające ATEZO oraz dwa badania RCT oceniające PEMBRO: KEYNOTE 024 oraz KEYNOTE 042. Wszystkie badania oceniały skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo atezolizumabu i pembrolizumabu względem standardowej chemioterapii, co umożliwiło porównanie pośrednie tych leków przez wspólny komparator.

Charakterystyka pacjentów

W badaniach IMpower110 oraz KEYNOTE 024 uwzględniono zbliżoną liczbę pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 – w przypadku oceny według testu 22C3, stosowanego w obu badaniach liczebności te wyniosły 134 oraz 126 (ATEZO vs CHT) w badaniu IMpower110 oraz 154 vs 151 (PEMBRO vs CHT) w badaniu KEYNOTE 024. Również populacje z wysoką ekspresją PD-L1 określoną według innych testów zastosowanych w badaniu IMpower110 były zbliżone: 107 vs 98 w przypadku testu SP142, oraz 150 vs 143 przy wykorzystaniu testu SP263. Natomiast w badaniu KEYNOTE 042 podgrupa chorych z wysoką ekspresją PD-L1, którą w tym badaniu wyznaczono w oparciu o test 22C3, była około dwukrotnie wyższa niż w pozostałych badaniach (299 vs 300, PEMBRO vs CHT).

Mediany wieku ocenianych pacjentów były zbliżone i wyniosły od 63 do około 66 lat. Większość ocenianych populacji stanowili mężczyźni (od 60% do 74%). Badania oceniały zróżnicowane etnicznie populacje – w przypadku próby IMpower110 większość (około 71%-79%) pacjentów pochodziła z Europy, natomiast w badaniu KEYNOTE 042 z Europy pochodziło jedynie około 23% pacjentów, natomiast około 31% pochodziło z Azji. Odsetki pacjentów kwalifikowanych do poszczególnych kategorii ECOG były zbliżone w omawianych badaniach – około 30%-39% kwalifikowano w stopniu 0 ECOG (brak upośledzenia sprawności), natomiast 61%-70% w stopniu 1 (lekko upośledzenie sprawności).

Znaczna większość pacjentów uwzględnionych w analizowanych badaniach charakteryzowała się niepłaskonabłonkową histologią guza – odsetki takich chorych wynosiły od 62% do 82%. Z kolei, odsetki pacjentów z płaskonabłonkową histologią wynosiły od 18% do około 38%, przy czym 18% odnotowano w badaniu KEYNOTE 024, natomiast 38% w badaniu KEYNOTE 042.

Podsumowując charakterystyki pacjentów z uwzględnionych badań pod względem klinicznym i demograficznym charakteryzowały się dużą spójnością.

Metodologia

Badania IMpower110, KEYNOTE 024 oraz KEYNOTE 042 były dużymi, wielośrodkowymi, randomizowanymi badaniami klinicznymi III fazy. W żadnym z badań nie zastosowano zaślepienia. Wspólnym komparatorem we wszystkich uwzględnionych badaniach była chemioterapia. W każdym z odnalezionych badań stosowano kilka różnych schematów, które były wybierane z dostępnych przez lekarza prowadzącego pacjenta – ogółem, wybór chemioterapii zależał od histologii guza, gdyż niektóre schematy były dostępne jedynie dla chorych z rakiem niepłaskonabłonkowym.

W ramach prowadzonego porównania pośredniego ocenie poddano przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), oraz ogólną odpowiedź na leczenie (ORR), jakość życia oraz bezpieczeństwo. Obliczenia porównania pośredniego wykonano przy użyciu standardowej metody Buchera.

W porównaniu pośrednim uwzględniano wyniki z referencyjnych publikacji dla uwzględnionych badań, dla których mediana okresu obserwacji wyniosła: w badaniu IMpower110 15,7 (zakres: 0-35) miesięcy (w podgrupie pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1), w badaniu KEYNOTE 024 11,2 (zakres: 6,3-19,7) miesiąca, w badaniu KEYNOTE 042 12,8 miesiąca (IQR: 6,0; 20,0).

Wyniki porównania pośredniego w zakresie skuteczności

W porównaniu bezpośrednim uwzględniono wyniki dla pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1, wyznaczoną na podstawie wyników testu 22C3. W wariacie podstawowym analizy wnioskodawca wykorzystał dane odnośnie OS ocenianego w momencie oceny PFS, kiedy mediany okresu obserwacji analizowanych badań były zbliżone. W ramach oceny skuteczności klinicznej ATEZO w porównaniu do PEMBRO w populacji chorych z wysoką ekspresją PD-L1 według testu 22C3 odnotowano brak znamienych różnic w przeżyciu całkowitym (OS): HR = 0,90 (95% CI: 0,60; 1,34). Uzyskana mediana OS była zbliżona dla obu leków i wyniosła 20,20 miesięcy dla ATEZO i 20,00 miesięcy dla PEMBRO. Nie odnotowano również znamienych różnic w przeżyciu bez progresji choroby (PFS): HR = 0,90 (95% CI: 0,60; 1,34). Uzyskana mediana PFS wyniosła 7,30 miesięcy dla ATEZO i 7,10 – 10,30 miesięcy (w zależności od publikacji KEYNOTE 042/KEYNOTE 024).

Ocenę jakości życia określono jako czas do pogorszenia objawów choroby (TTD, ang. Time to deterioration), rozumianego jako wystąpienia istotnego klinicznie pogorszenia (zmiana o 10 punktów) w ocenie objawów kaszlu, duszności oraz bólu w klatce piersiowej (którekolwiek nastąpiło wcześniej) w ramach kwestionariusza EORTC QLQ-LC13. Dane te były dostępne w badaniach Impower110 oraz KEYNOTE 024 Na podstawie porównania pośredniego odnotowano podobny wpływ na jakość życia pacjentów, wyrażoną ryzykiem pogorszenia objawów choroby w danym czasie: HR = 1,39 (95% CI: 0,77; 2,53).

Przeprowadzone porównanie pośrednie wskazywało na podobną skuteczność obu analizowanych leków w zakresie wpływu na prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR, ang. objective response rate) u pacjenta: RB = 0,99 (95% CI: 0,64; 1,53).

Wyniki porównania pośredniego dla ATEZO vs PEMBRO przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28. Wyniki porównania pośredniego dla ATEZO vs PEMBRO w zakresie OS, PFS, TTD, ORR, na podstawie badań IMpower110, KEYNOTE 024 oraz KEYNOTE 042

Punkt końcowy	ATEZO vs CHT HR (95% CI)	Porównanie pośrednie ATEZO vs PEMBRO HR (95% CI)
OS	0,60 (0,42; 0,86)	0,90 (0,60; 1,34)
	mediana [mies.]: 20,20 vs 11,00	mediana [mies.]: 20,20 vs 20,00
PFS	0,61 (0,46; 0,82)	0,87 (0,62; 1,21)
	mediana [mies.]: 7,30 vs 5,40	mediana [mies.]: 7,30 vs 7,10 – 10,30*
TTD	0,92 (0,59; 1,44)	1,39 (0,77; 2,53)
ORR	1,34 (0,90; 1,99)	0,99 (0,64; 1,53)

* 7,10 mies. na podst. KEYNOTE 042; 10,30 mies. na podst. KEYNOTE 024

Wykonane przez wnioskodawcę analizy wrażliwości, uwzględniające dane odnośnie przeżycia z dłuższych okresów obserwacji oraz inaczej definiowane podgrupy w wysoką ekspresją PD-L1 w IMpower110 (test SP142 oraz SP263) dały podobne wyniki, i nie zmieniały wnioskowania na temat wzajemnej skuteczności obu ocenianych leków. Wyniki dla analiz wrażliwości przedstawiono w rozdziale 6.4 AKL wnioskodawcy.

Podsumowując, ATEZO i PEMBRO charakteryzują się podobną skutecznością kliniczną w zakresie wpływu na przeżycie całkowite pacjentów, progresję choroby czy uzyskiwanie odpowiedzi na leczenie, przy jednoczesnym braku różnic we wpływie na jakość życia leczonych pacjentów.

Wyniki porównania pośredniego w zakresie bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa w badaniu IMpower110 przeprowadzono w populacji pacjentów zgodnie z otrzymanym leczeniem, odpowiednio 286 i 263 osób w grupie stosującej ATEZO i CHT. Analiza została przeprowadzona w całej populacji pacjentów bez podziału na podgrupy według stopnia ekspresji PD-L1. Dodatkowo w próbie IMpower110 w początkowej wersji protokołu uwzględniano chorych z mutacją w genie EGFR oraz rearanżacją genów ALK, ale zostali oni wykluczeni z analizy skuteczności, niemniej jednak są uwzględnieni w ocenie bezpieczeństwa (18 pacjentów).

Zgodnie z wynikami analizy bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego ATEZO vs PEMBRO ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ogółem (TRAEs) było podobne dla obu leków: RR = 0,96 (95% CI: 0,77; 1,20). Porównanie pośrednie wskazywało na istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem w stopniu nasilenia ≥ 3 po zastosowaniu atezolizumabu, choć

wynik był na granicy istotności statystycznej: RR = 0,64 (95% CI: 0,42; 0,98), a obliczona w porównaniu pośrednim różnica ryzyka nie była istotna statystycznie. W porównaniu ATEZO vs PEMBRO nie stwierdzono, by oba leki różniły się w kontekście ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych: RR = 0,55 (95% CI: 0,29; 1,03).

W porównaniu z PEMBRO, terapia ATEZO wiązała się z istotnie mniejszym ryzykiem przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych: RR = 0,31 (95% CI: 0,18; 0,53). Uzyskany wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 7 (95% CI: 5; 12).

W zakresie zdarzeń niepożądanych określonych jako związane z układem odpornościowym w porównaniu obu leków stwierdzono istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ATEZO: RR = 0,59 (95% CI: 0,39; 0,88), niemniej obliczona w porównaniu pośrednim różnica ryzyka nie była istotna statystycznie. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z układem odpornościowym w 3 lub wyższym stopniu nasilenia było nieistotne statystycznie i wyniosło RR = 0,82 (95% CI: 0,24; 2,82).

Tabela 29. Wyniki porównania pośredniego dla ATEZO vs PEMBRO w zakresie bezpieczeństwa, na podstawie badań IMpower110, KEYNOTE 024 oraz KEYNOTE 042

Punkt końcowy	ATEZO vs CHT RR (95% CI) RD (95% CI)	Porównanie pośrednie ATEZO vs PEMBRO RR (95% CI) RD (95% CI)
TRAEs	0,74 (0,67; 0,82) -0,22 (-0,29; -0,15)	0,96 (0,77; 1,20) 0,02 (-0,17; 0,14); NS
TRAEs w stopniu nasilenia ≥ 3	0,32 (0,23; 0,43) -0,31 (-0,38; -0,24)	0,64 (0,42; 0,98) -0,08 (-0,16; 0,01)
Ciężkie (serious) TRAEs	0,61 (0,38; 0,96) -0,06 (-0,12; -0,01)	0,55 (0,29; 1,03) -0,08 (-0,19; 0,03)
AEs prowadzące do przerwania leczenia	0,43 (0,26; 0,70) -0,10 (-0,15; -0,04)	0,31 (0,18; 0,53) -0,15 (-0,22; -0,09) NNT = 7 (5; 12)
AEs związane z układem odpornościowym ogółem	2,53 (1,90; 3,36) 0,28 (0,20; 0,35)	0,59 (0,39; 0,88) 0,06 (-0,03; 0,14)
AEs związane z układem odpornościowym w stopniu nasilenia ≥ 3	5,75 (2,03; 16,29) 0,07 (0,04; 0,11)	0,82 (0,24; 2,82) -0,01 (-0,05; 0,04)

Dla oceny pojedynczych zdarzeń niepożądanych związanych z układem odpornościowym, w żadnym z wykonanych porównań dla ATEZO vs PEMBRO nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami. Wyniki oceny bezpieczeństwa w ramach porównania pośredniego wskazują, że atezolizumab jest co najmniej równie bezpieczny jak pembrolizumab. Szczegółowe wyniki dla porównania pośredniego dla ATEZO vs PEMBRO w zakresie zdarzeń niepożądanych związanych z układem odpornościowym, na podstawie badań IMpower110, KEYNOTE 024 oraz KEYNOTE 042 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 30. Wyniki porównania pośredniego dla ATEZO vs PEMBRO w zakresie zdarzeń niepożądanych związanych z układem odpornościowym, na podstawie badań IMpower110, KEYNOTE 024 oraz KEYNOTE 042

Punkt końcowy	ATEZO vs CHT RR (95% CI) RD (95% CI)	Porównanie pośrednie ATEZO vs PEMBRO RR (95% CI) RD (95% CI)
AEs związane z układem odpornościowym bez względu na stopień nasilenia		
zapalenie wątroby	1,73 (1,10; 2,73) 0,07 (0,01; 0,12)	0,15 (0,02; 1,20) 0,06 (0,00; 0,11)
niedoczynność wątroby	5,52 (2,17; 14,01) 0,09 (0,05; 0,13)	0,74 (0,24; 2,22) -0,02 (-0,06; 0,03)
nadczynność wątroby	6,44 (1,48; 28,06) 0,04 (0,01; 0,07)	0,80 (0,15; 4,34) -0,01 (-0,05; 0,02)

Punkt końcowy	ATEZO vs CHT RR (95% CI) RD (95% CI)	Porównanie pośrednie ATEZO vs PEMBRO RR (95% CI) RD (95% CI)
AEs związane z układem odpornościowym bez względu na stopień nasilenia		
zapalenie płuc	11,03 (1,44; 84,28) 0,04 (0,01; 0,06)	0,69 (0,07; 6,67) -0,04 (-0,07; -0,01)
reakcje związane z wlewem	8,28 (0,45; 153,03) 0,01 (0,00; 0,03);	7,60 (0,18; 313,07) 0,01 (-0,06; 0,08)
zapalenie jelita grubego	6,44 (0,33; 124,07) 0,01 (0,00; 0,02)	1,23 (0,05; 31,72) 0,00 (-0,02; 0,01)
wysypka/reakcje skórne	2,44 (1,50; 3,96) 0,11 (0,05; 0,16)	0,29 (0,07; 1,18) 0,09 (0,03; 0,14)
AEs związane z układem odpornościowym w stopniu nasilenia \geq 3		
zapalenie wątroby w stopniu nasilenia \geq 3	11,03 (1,44; 84,28) 0,04 (0,01; 0,06)	1,14 (0,06; 20,48) 0,03 (0,00; 0,05)
zapalenie płuc w stopniu nasilenia \geq 3	4,60 (0,22; 95,36) 0,01 (0,00; 0,02)	0,26 (0,01; 8,13) -0,03 (-0,04; -0,01)
zapalenie jelita grubego w stopniu nasilenia \geq 3	4,60 (0,22; 95,36) 0,01 (0,00; 0,02)	0,95 (0,03; 31,41) bd
wysypka/reakcje skórne w stopniu nasilenia \geq 3	1,84 (0,34; 9,96) 0,01 (-0,01; 0,02)	0,16 (0,02; 1,74) -0,01 (-0,03; 0,01)

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Zestawienie wyników badań klinicznych z wynikami rzeczywistej praktyki

Tabela 31. Zestawienie danych o przeżyciu całkowitym pacjentów w badaniach klinicznych w porównaniu z wynikami badania rzeczywistej praktyki klinicznej przeprowadzonego przez analityków Agencji

		CHT	PEMBRO	ATEZO
liczebność populacji	badanie	126	453	134
	NFZ	■	■	-
mediana OS [mies.]	badanie	11,0	20,0	20,2
	NFZ	■	■	-

W przeprowadzonych próbach klinicznych różnica w przeżyciu była niemal dwukrotnie wyższa w populacji pacjentów poddanych immunoterapii w porównaniu do chemioterapii standardowej. ■

Wybrane informacje na podstawie ChPL Tecentriq

Bezpieczeństwo stosowania atezolizumabu w monoterapii określono w oparciu o zbiorcze dane pochodzące od 3 854 pacjentów z licznymi rodzajami guzów. Do najczęstszych działań niepożądanych ($>10\%$) należało uczucie zmęczenia (33,1%), zmniejszony apetyt (23,5%), nudności (21,8%), gorączka (19,7%), wysypka (19,7%), kaszel (19,3%), biegunka (19,3%), duszność (18,7%), bóle mięśniowo-szkieletowe (14,3%), ból pleców (14,0%), osłabienie (13,9%), wymioty (13,6%), świąd (13,5%), bóle stawów (13,1%), zakażenia układu moczowego (12,4%) i ból głowy (10,9%).

Poniżej przedstawiono częste oraz bardzo częste działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania na podstawie ChPL Tecentriq. Przyjęto następujące kategorie częstości: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).

Tabela 32. Działania niepożądane dla atezolizumabu, na podstawie ChPL Tecentriq

Kategorie MedDRA	Atezolizumab w monoterapii	Atezolizumab w leczeniu skojarzonym	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenia układu moczowego	zakażenie płuc	Bardzo często
	-	posocznica	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	-	niedokrwistość, małopłytkowość, neutropenia, leukopenia	Bardzo często
	małopłytkowość	limfopenia	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	reakcja związana z wlewem	reakcja związana z wlewem	Często
Zaburzenia endokrynologiczne	-	niedoczynność tarczycy	Bardzo często
	niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy	nadczynność tarczycy	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszony apetyt	zmniejszony apetyt	Bardzo często
	hipokaliemia, hiponatremia, hiperglikemia	hipokaliemia, hiponatremia, hipomagnezemia	Często
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	neuropatia obwodowa, ból głowy	Bardzo często
	-	omdlenie, zawroty głowy	Często
Zaburzenia naczyniowe	-	nadciśnienie	Bardzo często
	hipotensja	-	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	kaszel, duszność	duszność, kaszel	Bardzo często
	zapalenie płuc, niedotlenienie narządów i tkanek, przekrwienie błony śluzowej nosa, zapalenie nosogardła	dysfonia	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, wymioty, biegunka	nudności, biegunka, zaparcie, wymioty	Bardzo często
	ból brzucha, zapalenie jelita grubego, dysfagia, ból jamy ustnej i gardła	zapalenie jamy ustnej, zaburzenia smaku	Często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	wzrost aktywności AspAT, wzrost aktywności AlAT, zapalenie wątroby	zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka, świąd	wysypka, świąd, łysienie	Bardzo często
	suchość skóry	-	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból stawów, ból pleców, bóle mięśniowo szkieletowe	ból stawów, bóle mięśniowo szkieletowe, ból pleców	Bardzo często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	białkomocz, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka, uczucie zmęczenia, osłabienie	gorączka, uczucie zmęczenia, osłabienie, obrzęki obwodowe	Bardzo często
	choroba grypopodobna, dreszcze	-	Często
Badania diagnostyczne	-	zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi	Często

Opis wybranych działań niepożądanych na podstawie ChPL Tecentriq

Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym

Zapalenie płuc występowało u 2,9% (111/3 854) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Odnotowano jeden przypadek zgonu na 111 pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 4,0 miesiąca (zakres: 3 dni do 29,8 miesiąca). Mediana czasu trwania wyniosła 1,6 miesiąca (zakres: 1 dzień do

21,7+ miesiące; + oznacza wartość odciętą). Zapalenie płuc było przyczyną przerwania leczenia atezolizumabem u 18 (0,5%) pacjentów. Zapalenie płuc wymagające podania kortykosteroidów wystąpiło u 1,7% (64/3 854) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym

Zapalenie wątroby wystąpiło u 1,8% (68/3 854) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. U dwóch z 66 pacjentów wystąpił zgon. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 1,5 miesiąca (zakres: 7 dni do 18,8 miesiąca). Mediana czasu trwania zdarzenia wyniosła 2,1 miesiąca (zakres: 1 dzień do 22,0+ miesiące; + oznacza wartość odciętą). Zapalenie wątroby prowadziło do przerwania leczenia atezolizumabem u 10 (0,3%) pacjentów. Zapalenie wątroby wymagające podania kortykosteroidów wystąpiło u 0,5% (19/3 854) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym

Zapalenie jelita grubego wystąpiło u 1,2% (46/3 854) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 4,8 miesiąca (zakres: 15 dni do 17,2 miesiąca). Mediana czasu trwania zdarzenia wyniosła 1,2 miesiąca (zakres: 4 dni do 35,9+ miesiące; + oznacza wartość odciętą). Zapalenie jelita grubego było przyczyną przerwania leczenia atezolizumabem u 15 (0,4%) pacjentów. Zapalenie jelita grubego wymagające podania kortykosteroidów wystąpiło u 0,5% (21/3 854) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

Choroby endokrynologiczne o podłożu immunologicznym

Niedoczynność tarczycy wystąpiła u 6,3% (244/3 854) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 4,6 miesiąca (zakres 1 dzień do 34,5 miesiąca). Nadczynność tarczycy wystąpiła u 1,6% (61/3 854) pacjentów leczonych atezolizumabem w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 2,4 miesiąca (zakres: 21 dni do 24,3 miesiąca).

Niedoczynność nadnerczy wystąpiła u 0,4% (15/3 854) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 5,9 miesiąca (zakres: 1 dzień do 21,4 miesiąca). Mediana czasu trwania zdarzenia wyniosła 16,8 miesiąca (zakres: 2 dni do 35,4 miesiąca + oznacza wartość odciętą). Niedoczynność nadnerczy była przyczyną zakończenia leczenia atezolizumabem u 2 (<0,1%) pacjentów. Niedoczynność nadnerczy wymagająca zastosowania kortykosteroidów wystąpiła u 0,3% (12/3 854) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

Zapalenie przysadki mózgowej

Zapalenie przysadki mózgowej wystąpiło u <0,1% (3/3 854) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia tego zdarzenia wyniosła 5,3 miesiąca (zakres: 23 dni do 13,7 miesiąca). Dwóch (<0,1%) pacjentów wymagało zastosowania kortykosteroidów, a leczenie atezolizumabem zakończono u 1 (<0,1%) pacjenta. Zapalenie przysadki mózgowej wystąpiło u 0,8 % (3/393) pacjentów otrzymujących atezolizumab z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatiną. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 7,7 miesiąca (zakres: 5,0 do 8,8 miesiąca). Dwóch pacjentów wymagało zastosowania kortykosteroidów. Zapalenie przysadki mózgowej wystąpiło u 0,4% (2/473) pacjentów otrzymujących atezolizumab w skojarzeniu z nab-paklitakselem i karboplatiną. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 5,2 miesiąca (zakres: 5,1 do 5,3 miesiąca). Obaj pacjenci wymagali zastosowania kortykosteroidów.

Cukrzyca

Cukrzyca wystąpiła u 0,4% (16/3 854) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 5,3 miesiąca (zakres: 4 dni do 29,0 miesiąca). Cukrzyca była przyczyną przerwania leczenia atezolizumabem u < 0,1% (3/3 854) pacjentów. Cukrzyca wystąpiła u 2,0% (10/493) pacjentów z HCC otrzymujących atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 4,4 miesiąca (zakres: 1,2 miesiąca do 8,3 miesiąca). W żadnym przypadku cukrzyca nie była przyczyną przerwania leczenia atezolizumabem.

Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu o podłożu immunologicznym

Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu wystąpiło u 0,4% (14/3 854) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 16 dni (zakres: 1 dzień do 12,5 miesiąca). Mediana czasu trwania zdarzenia wyniosła 22 dni (zakres: 6 dni do 14,5+ miesiąca; + oznacza

wartość odcięta). Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu wymagające zastosowania kortykosteroidów wystąpiło u 0,2% (6/3 854) pacjentów otrzymujących atezolizumab i czterej (0,1%) pacjenci zakończyli leczenie atezolizumabem.

Neuropatie o podłożu immunologicznym

Zespół Guillaina-Barrégo i polineuropatia demielinizacyjna wystąpiły u 0,1% (5/3 854) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń wyniosła 7,0 miesiący (zakres: 17 dni do 8,1 miesiąca). Mediana czasu trwania zdarzeń wyniosła 8,0 miesiący (zakres 19 dni do 8,3+ miesiąca; + oznacza wartość odciętą). Zespół Guillaina-Barrégo doprowadził do zakończenia leczenia atezolizumabem u 1 pacjenta (<0,1%). Zespół Guillaina-Barrégo wymagający zastosowania kortykosteroidów wystąpił u <0,1% (2/3 854) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

Zespół miasteniczny

Myasthenia gravis wystąpiła u <0,1% (1/3 854) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Czas do początku zdarzenia wyniósł 1,2 miesiąca.

Zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym

Zapalenie trzustki, w tym wzrost aktywności amylazy i wzrost aktywności lipazy, wystąpiło u 0,8% (30/3 854) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 5,0 miesiąca (zakres: 1 dzień do 24,8 miesiąca). Mediana czasu trwania zdarzenia wyniosła 24 dni (zakres: 3 dni do 22,4+ miesiący; + oznacza wartość odciętą). Zapalenie trzustki było przyczyną zakończenia leczenia atezolizumabem u 3 (<0,1%) pacjentów. Zapalenie trzustki wymagające zastosowania kortykosteroidów wystąpiło u 0,1% (5/3 854) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym

Zapalenie mięśnia sercowego stwierdzono u <0,1% (1/3 854) pacjentów, którzy otrzymywali atezolizumab w monoterapii. Czas do wystąpienia zdarzenia wyniósł 4,9 miesiący. Czas trwania wyniósł 14 dni. Zapalenie mięśnia sercowego było przyczyną zakończenia leczenia atezolizumabem u 1 (<0,1%) pacjenta.

Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym

Zapalenie nerek stwierdzono u 0,2% (9/3 854) pacjentów, którzy otrzymali atezolizumab. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 5,1 miesiąca (zakres: 2 dni do 17,5 miesiąca). Zapalenie nerek było przyczyną zakończenia leczenia atezolizumabem u 4 (0,1%) pacjentów. Trzech (<0,1%) pacjentów wymagało podawania kortykosteroidów.

Zapalenie mięśni o podłożu immunologicznym

Zapalenie mięśni stwierdzono u 0,4% (16/3 854) pacjentów, którzy otrzymywali atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 3,3 miesiąca (zakres: 12 dni do 11,0 miesiący). Mediana czasu trwania zdarzenia wyniosła 4,4 miesiąca (zakres 2 dni do 22,6+ miesiąca; + oznacza wartość odciętą). Zapalenie mięśni było przyczyną zakończenia leczenia atezolizumabem u 1 (<0,1%) pacjenta. Siedmiu (0,2%) pacjentów wymagało podawania kortykosteroidów.

Ciężkie niepożądane reakcje skórne o podłożu immunologicznym

Ciężkie niepożądane reakcje skórne (SCARs) wystąpiły u 0,7% (26/3 854) pacjentów, którzy otrzymywali atezolizumab w monoterapii. Spośród 26 pacjentów, u jednego wystąpiło zdarzenie ze skutkiem śmiertelnym. Mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 5,9 miesiąca (zakres 4 dni do 15,5 miesiąca). Mediana czasu trwania wyniosła 2,3 miesiąca (zakres 1 dzień do 22,1+ miesiący; + oznacza wartość odciętą). SCARs doprowadziły do przerwania stosowania atezolizumabu u 3 (<0,1%) pacjentów. SCARs wymagające użycia systemowych kortykosteroidów wystąpiły u 0,2% (8/3854) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie WHO

Na stronie WHO odnaleziono informacje na temat najczęściej występujących działań niepożądanych podczas terapii atezolizumabem. Dotychczas działania niepożądane zostały zgłoszone u 10 614 pacjentów. Najwięcej pochodziło z Europy (42%). Najwięcej działań zareportowano w roku 2 021 – 2 687. Najwięcej zgłaszano w grupie wiekowej 45 – 64 lat (29%) oraz 65 – 74 lat (27%).

Tabela 33. Zestawienie wybranych działań niepożądanych po zastosowaniu leku Tecentriq wg WHO

Działanie niepożądane leku		Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia ogólne i działania wynikające z drogi podania		3 343
	zgon	694
	zmęczenie	561
	gorączka	546
Zaburzenia układu pokarmowego		1 870
	biegunka	487
	nudności	359
	wymioty	220
Zaburzenia układu oddechowego		1 628
	duszność	396
	zapalenie płuc (pneumonitis)	384
	kaszel	172
Infekcje i zakażenia		1 403
	zapalenie płuc (Pneumonia)	357
	zakażenie układu moczowego	139
	sepsa	136
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		1 188
	wysypka	308
	świąd	297
	łysienie	85
Diagnostyka		1 142
	spadek wagi	123
	zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	122
	spadek płytek krwi	108
Zaburzenia układu nerwowego		1 120
	ból głowy	126
	neuropatia obwodowa	95
	zawroty głowy	84

Źródło: baza VigiAccess (<http://www.vigiaccess.org/>)

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

URPL

Na stronie URPL odnaleziono komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia z dnia 23 marca 2021 roku (będący tłumaczeniem komunikatu EMA dla leku Tecentriq) dotyczący występowania Ciężkich Niepożądanych Reakcji Skórnych (ang. Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCARs). Zgodnie z komunikatem:

- u pacjentów zgłaszano ciężkie niepożądane reakcje skórne, w tym przypadki zespołu Stevensa-Johnsona oraz toksycznej nekrolizy naskórka, pacjentów należy monitorować oraz wykluczyć inne przyczyny. W przypadku podejrzenia SCAR należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq i skierować pacjenta do specjalisty w celu diagnostyki i leczenia; w potwierdzonym przypadku SJS lub TEN oraz jakiegokolwiek wysypki lub SCAR 4. stopnia należy na stałe odstawić leczenie produktem leczniczym Tecentriq, należy zachować ostrożność u pacjentów, u których w przeszłości wystąpiło ciężkie lub zagrażające życiu SCAR po zastosowaniu innych immunostymulujących leków przeciwnowotworowych.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelem wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Zgodnie z deklaracją wnioskodawcy celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania atezolizumabu (produkt leczniczy Tecentriq) w monoterapii w leczeniu rozlanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ na komórkach guza, u chorych nie poddawanych wcześniej leczeniu systemowemu z powodu choroby zaawansowanej. Atezolizumabu porównano z pembrolizumabem w ramach analizy minimalizacji kosztów z perspektywy NFZ (tożsama ze wspólną) w dożywnym (20-letnim) horyzoncie czasowym.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Uwzględniono koszty leków, podania, diagnostyki i monitorowania oraz zdarzeń niepożądanych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 34. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy – perspektywa NFZ

Parametr	Atezolizumab	Pembrolizumab
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie atezolizumabu w miejsce pembrolizumabu jest [redacted]

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy ceny zbytu netto leku Tecentriq, przy których koszt terapii atezolizumabem jest taki sam jak koszt terapii pembrolizumabem wynoszą [redacted]

Wnioskodawca nie przedstawił badań RCT dowodzących wyższości wnioskowanej interwencji nad refundowanym komparatorem, zatem zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ustawy o refundacji. Wnioskodawca wskazuje na badania dowodzące wyższości atezolizumabu nad chemioterapią, którą jednak wykluczył jako potencjalny komparator.

Analitycy Agencji wykorzystali model wnioskodawcy do oszacowania cen wynikających z art. 13 (wariant zakładający 52 tyg. leczenia w obydwu ramionach modelu; pominięto koszty AE). Podobnie jak wnioskodawca założono stały stosunek cen pomiędzy opakowaniem 840 i 1200 mg. Urzędowe ceny zbytu, przy których koszt stosowania atezolizumabu jest nie wyższy niż koszt stosowania pembrolizumabu wynoszą [redacted]

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną analizę wrażliwości (16 scenariuszy). Testowano m.in. zmianę założeń dot. kosztów, czasu leczenia czy schematu podawania porównywanych leków. Analizy wrażliwości prawidłowe.

Wyniki analiz stabilne.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 35. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Wnioskodawca przedstawił analizę minimalizacji kosztów
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Dożywotni (20-letni)
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	-	Nie dotyczy – analiza minimalizacji kosztów
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	-	Nie dotyczy – analiza minimalizacji kosztów
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przedstawił deterministyczną analizę wrażliwości

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Wybór komparatora i założenia modelu prawidłowe. Należy jednak mieć na uwadze, że brak wykazania różnic w porównaniu pośrednim metodą Buchera nie oznacza, że takie różnice nie istnieją w rzeczywistości. Zastosowanie metody Buchera zazwyczaj prowadzi do uzyskania szerokich przedziałów ufności i niemożności odrzucenia hipotez zerowych o braku różnic między porównywanymi interwencjami. Można przyjąć, że różnice między atezolizumabem i pembrolizumabem istnieją, jednak są mniejsze niż możliwe do wykrycia przy użyciu wybranej metody badawczej. Prawidłowość zastosowania analizy minimalizacji kosztów należy rozpatrywać mając na uwadze powyższe ograniczenie. W opinii analityków Agencji przeprowadzenie CMA jest w tym wypadku podejściem akceptowalnym – budowa modelu CUA wiązałaby się ze znacznymi kosztami przy niewielkiej wartości poznawczej.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe prawidłowe. Nie zidentyfikowano ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

Podstawową daną wejściową przedstawionej analizy jest cena pembrolizumabu. Wnioskodawca wykorzystał najlepsze dostępne źródło danych dot. ceny pembrolizumabu dla NFZ. Należy zaznaczyć, że cena sprawozdawana przez NFZ może nie uwzględniać niektórych RSS, [REDACTED]

[REDACTED] Na tej podstawie można uznać, że wnioski z analizy wnioskodawcy są z dużym prawdopodobieństwem wiarygodne. Analitycy Agencji nie mają dostępu do treści zawartych RSS i ostatecznych cen leków.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Wnioskodawca odnalazł cztery analizy użyteczności kosztów porównujące atezolizumab z chemioterapią, niwolumabem, durwalumabem i pembrolizumabem w warunkach chińskich i amerykańskich. Ze względu na odmienną technikę analityczną nie ma możliwości porównania wyników odnalezionych analiz i analizy wnioskodawcy.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem przedłożonej przez wnioskodawcę analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych terapii atezolizumabem w leczeniu pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ na komórkach guza, którzy nie byli poddawani wcześniej leczeniu systemowemu z powodu choroby zaawansowanej, zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego.

Wnioskodawca wykonał analizę z perspektywy płatnika publicznego. Wykazano nieistotny udział kosztów ponoszonych przez świadczeniobiorcę. W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

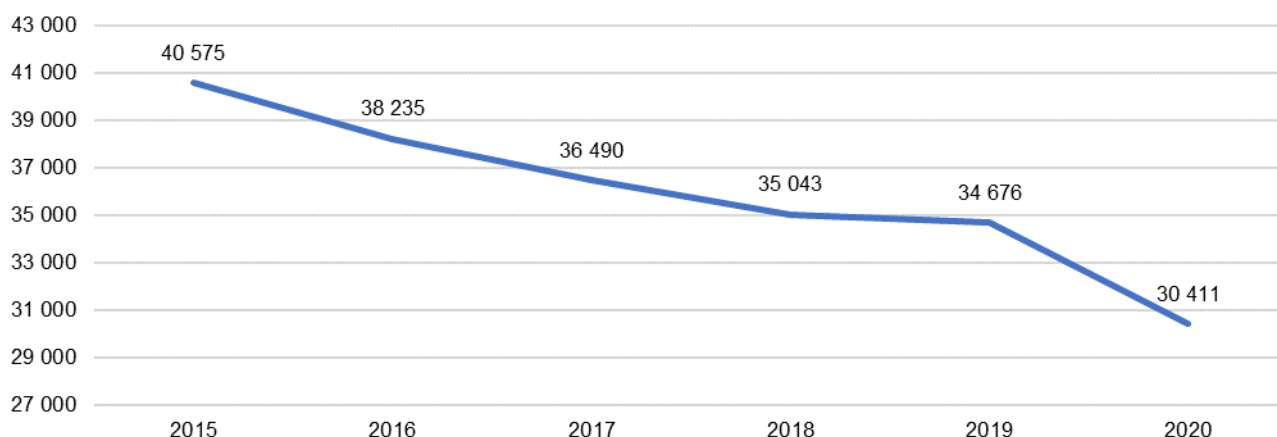
Analiza uwzględnia scenariusz istniejący, w którym leczenie pacjentów z rozsiałym NDRP, z wysoką ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ na komórkach guza oraz u których nowotwór nie wykazuje mutacji EGFR i nie jest ALK-dodatnim odbywa się w ramach monoterapii pembrolizumabem w programie lekowym. Przyjęty przez wnioskodawcę scenariusz nowy dotyczy włączenia do refundacji atezolizumabu w ramach istniejącego programu lekowego.

Warianty analizy opisane jako minimalny i maksymalny skonstruowano w oparciu o prognozy dwóch skrajnych scenariuszy wielkości populacji docelowej oraz udziałów technologii. Wnioskodawca przeprowadził również analizę wrażliwości dla wielkości populacji docelowej oraz parametrów kosztowych.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Liczebność populacji docelowej określono w oparciu o dane epidemiologiczne odpowiednio zawężane i ograniczane odsetkami, w celu jak najbardziej wiarygodnego oszacowania wielkości populacji. Należy jednak wskazać, że oszacowanie dokonane na podstawie szerokiego przeglądu literatury nie stanowiło podstawy do szacunków wpływu na budżet. Szacunki ekstrapolowane z różnych źródeł danych oraz przyjęcie Krajowego Rejestru Nowotworów jako punktu wyjścia wiążą się z krytycznie niską wiarygodnością.



Rysunek 3. Rzeczywista zapadalność na raka płuca według danych NFZ

Należy wskazać, że oszacowania analityków Agencji na podstawie rzeczywistych danych NFZ wskazują na aktualną zapadalność w zakresie 30 tys. nowych przypadków, z tendencją malejącą. Wartość ta jest zupełnie niespójna z oszacowaniami wnioskodawcy, w których wykazano trend wzrostowy.

Oszacowanie liczebności populacji leczonej immunoterapią w programie lekowym zostało przeprowadzone wyłącznie w oparciu o dane NFZ, w związku z czym nie jest jasne dlaczego wnioskodawca wskazał te dane jako tajemnica własnego przedsiębiorstwa, szczególnie mając na uwadze fakt, że dotyczą podmiotu konkurencyjnego. W związku z powyższym, uzupełniając analitycy Agencji na podstawie badania rzeczywistej praktyki klinicznej przeprowadzili weryfikację założeń wnioskodawcy opartych o miesięczną liczbę nowych pacjentów leczonych pembrolizumabem. Przedstawiono liczbę nowych pacjentów włączanych w ciągu kolejnych 6 miesięcy, za wyjątkiem roku 2018, dla którego przedstawiono łączną liczbę od maja do grudnia.

Tabela 36. Tempo włączania nowych pacjentów do leczenia pembrolizumabem w monoterapii

	2018	1-6.2019	7-12.2019	1-6.2020	7-12.2020	1-6.2021
I. nowych pts.	227	129	353	167	510	353

Analiza danych wykazała, że w ciągu pierwszych sześciu miesięcy każdego roku kalendarzowego włączano o ponad połowę mniej pacjentów niż w drugim półroczu. Nie zidentyfikowano żadnych przesłanek, które mogłyby uzasadniać taką krzywą wejścia pacjentów do leczenia w programie lekowym. Mając na uwadze, że dane obejmują zaledwie 6 punktów czasowych oraz wykazaną sezonowość, nie ma możliwości przedstawienia wiarygodnych oszacowań na kolejne 4 okresy, odpowiadające długości 2-letniego horyzontu analizy. Szczególnym miesiącem, który odznacza się na tle pozostałych jest październik. W 2019 roku tylko w październiku włączono 246 pacjentów stanowiących ponad 51% nowowłączonych w ciągu całego roku, w 2020 roku sytuacja była podobna i tylko w październiku włączono 311 (46%) pacjentów.

Mając na uwadze strukturę danych ekstrapolacja służąca prognozowaniu liczebności przyszłej populacji pacjentów na podstawie dopasowania do krzywych liniowej lub logarytmicznej jest nieuzasadniona.

Prognozowana przez wnioskodawcę liczba nowych pacjentów leczonych pembrolizumabem/atezolizumabem w ramach wnioskowanego programu lekowego wyniosła w pierwszym roku refundacji [redacted] chorych oraz [redacted] chorych w drugim roku refundacji. Mając na uwadze przedstawione przez analityków Agencji dane, oszacowanie wnioskodawcy należy uznać jako najprawdopodobniej [redacted].

Udziały

Udziały wnioskowanej technologii określono na podstawie założeń opartych na historycznych danych NFZ dotyczących podziału rynku immunoterapii w leczeniu NDRP po wcześniejszej chemioterapii (2 linia) w ramach programu B.6. Przyjęto przejmowanie udziałów pomiędzy atezolizumabem i pembrolizumabem jak w przypadku sytuacji z lat 2019-2020 dla atezolizumabu i [redacted].

Należy jednak wskazać, że ekstrapolacja udziałów w rynku pomiędzy różnymi wskazaniami i sytuacją refundacyjną nie jest prawidłowym postępowaniem. Analitycy Agencji są zdania, że zasadnym byłoby przeprowadzenie badania wśród polskich specjalistów zajmujących się leczeniem raka płuc w Polsce. Wyniki ankiety mogłyby wskazać prawdopodobny kierunek zmian udziałów. Wobec braku takiego badania należy uznać propozycję zmian udziałów za cechującą się ograniczoną wiarygodnością. Powyższe założenie nie znajduje ponadto uzasadnienia w dowodach naukowych, ponieważ wnioskowana technologia w porównaniu z pembrolizumabem, nie wykazuje istotnej przewagi skuteczności. Przyjęcie proponowanego scenariusza udziałów na podstawie obserwacji innych programów lekowych wydaje się również mało prawdopodobne.

Koszty

W ramach analiz uwzględniono następujące rodzaje bezpośrednich kosztów medycznych: koszty interwencji (ATEZO; PEMBRO), podania leków, diagnostyki i monitorowania leczenia, leczenia zdarzeń niepożądanych. Poziom kosztów przyjęto zgodnie z obliczeniami wykonanymi w ramach analizy ekonomicznej. Założenie odnośnie rozpowszechnienia schematów dawkowania pembrolizumabu jest nieprawidłowe. Wnioskodawca błędnie wskazuje, że dane NFZ dotyczące świadczeń z zakresu programów lekowych nie umożliwiają oszacowania odsetka pacjentów stosujących poszczególne schematy leczenia. Analitycy Agencji wskazują, że pembrolizumab w schemacie 200 mg/3 tyg. przyjmowało łącznie 89,28% pacjentów, schemat 400 mg/6 tyg. stosowało 3,45% pacjentów, z kolei 7,27% pacjentów stosowało obydwa schematy zamiennie nie zachowując reżimu czasowego.

Koszty podania zdefiniowano w analizie w nieprawidłowy sposób. Analiza danych wykazała, że na 17 327 podań pembrolizumabu 1 021 (5,89%) zrealizowano w trybie ambulatoryjnym.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	██████████	██████████
Pacjenci u których będzie stosowany atezolizumab	██████████ ██████████	██████████ ██████████
Pacjenci, u których będzie stosowany pembrolizumab	██████████ ██████████	██████████ ██████████

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy z uwzględnieniem poprawki analityków

wariant	bez RSS		z RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok
scenariusz istniejący				
oszacowanie	██████████	██████████	██████████	██████████
scenariusz nowy				
minimalny	██████████	██████████	██████████	██████████
prawdopodobny	██████████	██████████	██████████	██████████
maksymalny	██████████	██████████	██████████	██████████
koszty atezolizumabu				
minimalny	██████████	██████████	██████████	██████████
prawdopodobny	██████████	██████████	██████████	██████████
maksymalny	██████████	██████████	██████████	██████████
koszty inkrementalne				
minimalny	██████████	██████████	██████████	██████████
prawdopodobny	██████████	██████████	██████████	██████████
maksymalny	██████████	██████████	██████████	██████████

Zgodnie z szacunkiem wnioskodawcy populacja ██████████ pacjentów z NDRP określonym jak we wnioskowanym programie lekowym generuje koszty scenariusza istniejącego w wysokości ██████████. Zgodnie z wynikami badania rzeczywistej praktyki klinicznej średnioroczny koszt leczenia pacjentów z rakiem płuc pembrolizumabem z pełnych sprawozdanych lat 2019-2020 wyniósł 101 016,97 zł, a ekstrapolowany (nierzeczywisty) średnioroczny koszt, w którym uwzględnia się odsetek okresu aktywnej terapii w ciągu roku, wyniósł 302 168,54 zł przez co koszt leczenia zakładanej przez wnioskodawcę wielkości populacji wyniósłby między ██████████ a ██████████. Na tej podstawie uznano oszacowanie wnioskodawcy jako wiarygodne.

Objęcie refundacją produktu Tecentriq w ramach wnioskowanego programu lekowego, spowoduje spadek wydatków w wariantcie uwzględniającym propozycję instrumentu podziału ryzyka o ██████████ odpowiednio w pierwszym i kolejnym roku refundacji. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę technologii, wynosi ██████████.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 39. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	założenia przyjęte przez wnioskodawcę w szacunku epidemiologicznym zostały ocenione jako uprawnione postępowanie, jednak stosowanie tak dużej liczby parametrów ograniczających populację wpływa na obniżenie wiarygodności oszacowań; wnioskodawca skorzystał z danych KRN, wykazując wzrost populacji pacjentów z rakiem płuc, tymczasem z danych NFZ wynika, że rokrocznie odnotowywane jest coraz mniej diagnoz związanych z rakiem płuc; błędnie oceniono prognozowaną populację korzystającą z immunoterapii w niedrobnokomórkowym roku płuc; nie przeprowadzono badania wśród praktyków klinicznych zajmujących się prowadzeniem leczenia raka płuc
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	NIE	błędnie oceniono rozpowszechnienie schematów pembrolizumabu w warunkach Polskiej praktyki klinicznej; koszty podania zdefiniowano w analizie w nieprawidłowy sposób (100% udziału hospitalizacji)
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	wydarza się, że przyjęty odsetek udziałów w ramach analizy podstawowej nie został uzasadniony w sposób prawidłowy; ekstrapolacja ruchów i zmian rynkowych w innych wskazaniach nie jest prawidłowym podejściem; nie przeprowadzono również badania wśród specjalistów prowadzących leczenie pacjentów z rakiem płuc w warunkach polskich
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	NIE	analiza danych udostępnianych w bazie prowadzonej przez NFZ wykazuje, że przyszła sprzedaż produktu Tecentriq prawdopodobnie będzie niższa od oszacowanej
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	NIE	nie przedstawiono w analizie wpływu na budżet formalnego odniesienia do spełnienia kryteriów, o których mowa w ustawie o refundacji, dotyczących włączenia wnioskowanej technologii do wspólnej grupy limitowej – istniejąca dla atezolizumabu
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	przeprowadzono analizę wrażliwości szczegóły przedstawiono w rozdziale 6.3.2 <i>Wyniki analiz wrażliwości</i> przyjęte zakresy zmienności oraz wybór testowanych parametrów były ograniczone

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W ramach walidacji wewnętrznej dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji zweryfikowali, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Sprawdzone również czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie AWB.

Wnioskodawca słusznie wskazuje, że przyjęcie założenia o utrzymaniu się w okresie kilkuletnim stałego (liniowego) trendu wzrostu liczebności populacji chorych otrzymujących immunoterapię wiąże się niepewnością. Wskazano również, że cena jednostkowa substancji czynnej pembrolizumab została oszacowana na podstawie dwóch różnych źródeł danych (analitycy podkreślają, że wartość wykorzystana w analizie podstawowej jest spójna z analizą bazy NFZ). Pewnym ograniczeniem analizy jest oszacowanie tempa penetracji rynkowej przez produkt leczniczy Tecentriq oraz jego udział docelowy, jak również przyjęcie modelowego czasu do zakończenia terapii.

Wnioskodawca nie przeprowadził analizy rynku obrazującej rzeczywisty stan refundacji u pacjentów z NDRP, przez co należy uznać że założenia dotyczące scenariusza istniejącego oraz przyszłych udziałów zostały skonstruowane w sposób nieprawidłowy. Wykorzystane w modelu wnioskodawcy koszty podania pembrolizumabu były różne niż te wynikające z bazy danych sprawozdawczych NFZ – nie uwzględniono możliwości podania w trybie ambulatoryjnym. Błędnie oceniono rozpowszechnienie schematów pembrolizumabu w warunkach Polskiej praktyki klinicznej – przyjęto dane na podstawie badania Rowe 2020, gdzie 63,6% otrzymywało terapię w schemacie 200 mg/3 tyg., a 36,4% w schemacie 400 mg/6 tyg. W warunkach Polskich pembrolizumab w schemacie 200 mg/3 tyg. przyjmowało łącznie 89,28% pacjentów, schemat 400 mg/6 tyg. stosowało 3,45% pacjentów, z kolei 7,27% pacjentów stosowało obydwa schematy zamiennie nie zachowując reżimu czasowego.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono oszacowania uwzględniające alternatywne scenariusze dla:

- ceny atezolizumabu;
- czasu leczenia;
- ceny pembrolizumabu;
- schematów terapeutycznych atezolizumabu i pembrolizumabu;
- kosztów zdarzeń niepożądanych.

W żadnym ze scenariuszy nie doszło do zmiany kierunku wyniku inkrementalnego.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu wykazała ograniczenia, które w sposób istotny dla wnioskowania mogą wpływać na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę



8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Z uwagi na jednobrzmiące zapisy proponowanego programu lekowego do obecnie funkcjonującego w zakresie, do którego odnosi się ocena analitycy Agencji nie zgłaszają uwag. Ankietowany ekspert prof. Maciej Krzakowski również nie zgłosił uwag do programu lekowego.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Tecentriq (atezolizumab) w monoterapii w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których ekspresja PD-L1 występuje na co najmniej 50% komórkach guza lub na co najmniej 10% komórek immunologicznych naciekających guz, nie występuje mutacja EGFR lub ALK, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 28.04.2022 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego atezolizumab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji, w tym 4 pozytywne. Rekomendacja negatywna NCPE 2021 z marca 2021 wynika z zaproponowanej ceny leku, jednak poufne negocjacje, które odbyły się w październiku 2021 r. spowodowały objęcie leku Tecentriq refundacją w Irlandii.

Na stronie kanadyjskiej agencji odnaleziono informację, że aktualnie toczy się proces oceny leku w omawianym wskazaniu, jego zakończenie spodziewane jest w sierpniu 2022 r.

Szczegóły odnalezionych rekomendacji przedstawia tabela poniżej.

Tabela 40. Rekomendacje refundacyjne dla Tecentriq (atezolizumab) we wnioskowanym wskazaniu

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
NICE 2021 (Wielka Brytania)	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa</p> <p>NICE rekomenduje atezolizumab w monoterapii u dorosłych pacjentów z nieleczonym NDRP, pod warunkiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • występowania ekspresji PD-L1 na komórkach guza $\geq 50\%$ lub na komórkach immunologicznych naciekających guz $\geq 10\%$; • braku mutacji EGFR, ALK • zapewnienia przez firmę dostępu do atezolizumabu na warunkach uzgodnionych podczas negocjacji. <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Standardowym leczeniem u pacjentów z NDRP bez mutacji EGFR i ALK, z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 50\%$ jest pembrolizumab w monoterapii, można też zastosować pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią. Wyniki pośredniego porównania wskazują, że atezolizumab jest porównywalnie skuteczny jak pembrolizumab w zakresie opóźnienia progresji choroby i przedłużania życia. Istnieje niepewność związana z brakiem bezpośrednich porównań. Pomimo to, najbardziej prawdopodobne oszacowania efektywności kosztowej wskazują, że zastosowanie atezolizumabu pozwoli w akceptowalny sposób wykorzystać zasoby NHS [płatnika].</p>
SMC 2021 (Szkocja)	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa</p> <p>SMC rekomenduje atezolizumab 840 mg/ 1200 mg, w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji w monoterapii u dorosłych pacjentów z nieleczonym NDRP, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ekspresja PD-L1 występuje na co najmniej 50% komórkach guza lub na co najmniej 10% komórek immunologicznych naciekających guz, • nie występuje mutacja EGFR lub ALK. <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>W badaniu III fazy, terapia atezolizumabem poprawiła przeżycie całkowite w porównaniu do chemioterapii w odpowiedniej podgrupie pacjentów (PD-L1 $\geq 50\%$ na komórkach guza lub $\geq 10\%$ na komórkach immunologicznych naciekających guz).</p> <p>Rekomendacja obowiązuje jedynie w powiązaniu z zaakceptowaną przez NHSScotland umową o dostępie leku dla pacjentów (Patient Access Scheme), umożliwiającą zakup leku po cenie równej lub niższej w umowie, zapewniającej efektywność kosztową leku dla systemu.</p>

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
<p>G-BA 2021 (Niemcy)</p>	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa</p> <p>Ocena dotyczyła dodatkowych korzyści zdrowotnych w porównaniu z odpowiednim komparatorem, w dwóch podgrupach pacjentów.</p> <p>a) dorośli z przerzutowym, dotychczas nieleczonym NDRP, z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 50\%$, bez mutacji EGFR, ALK: właściwy komparator: pembrolizumab w monoterapii ocena G-BA: nie udowodniono dodatkowej korzyści w porównaniu z komparatorem</p> <p>b) dorośli z przerzutowym, dotychczas nieleczonym NDRP, z ekspresją PD-L1 na komórkach immunologicznych naciekających guz $\geq 10\%$, bez mutacji EGFR, ALK właściwy komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cisplatyna w skojarzeniu z lekiem cytostatycznym trzeciej generacji (winorelbina, gemcytabiną, docetakselem, paklitakselem lub pemetrekselem) poza dominującym histologicznym typem płaskonabłonkowym, • karboplatyna w skojarzeniu z lekiem cytostatycznym trzeciej generacji (winorelbina, gemcytabiną, docetakselem, paklitakselem lub pemetrekselem) poza dominującym histologicznym typem płaskonabłonkowym, • karboplatyna w skojarzeniu z nab-paklitakselem • pembrolizumab w skojarzeniu z pemetrekselem i chemioterapią opartą na związkach platyny (tyko dla pacjentów dorosłych z rakiem niepłaskonabłonkowym) • pembrolizumab w skojarzeniu z karboplatyną oraz paklitakselem lub nab-paklitakselem (tylko dla pacjentów dorosłych z rakiem niepłaskonabłonkowym) • monoterapia gemcytabiną lub winorelbina (tyko dla dorosłych w stopniu sprawności ECOG 2 jako alternatywa dla schematów opartych na platynie) <p>ocena G-BA: nie udowodniono dodatkowej korzyści w porównaniu z komparatorem</p>
<p>NCPE 2021 (Irlandia)</p>	<p>Rekomendacja negatywna</p> <p>Ocena dotyczyła wskazania: w monoterapii u dorosłych pacjentów z nieleczonym NDRP, u których ekspresja PD-L1 występuje na co najmniej 50% komórkach guza lub na co najmniej 10% komórek immunologicznych naciekających guz, nie występuje mutacja EGFR lub ALK.</p> <p>NCPE nie zaleca pełnej oceny technologii medycznej. NCPE uważa, że atezolizumab nie powinien być rozważany jako lek refundowany w zaproponowanej cenie, ponieważ nie spełnia kryteriów wyszczególnionych w Health Act 2013 (Pricing and Supply of Medical Goods).</p> <p>Lek uzyskał status refundowanego wskutek poufnych negocjacji, które odbyły się w październiku 2021.</p>
<p>AWMSG 2021 (Walia)</p>	<p>Lek wyłączony z procesu oceny z uwagi na wydaną rekomendację NICE</p>
<p>HAS 2021 (Francja)</p>	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Ocena dotyczyła wskazania: w monoterapii u dorosłych pacjentów z nieleczonym NDRP, u których ekspresja PD-L1 występuje na co najmniej 50% komórkach guza lub na co najmniej 10% komórek immunologicznych naciekających guz, nie występuje mutacja EGFR lub ALK.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Efekt kliniczny porównywalny z chemioterapią</p> <p>Dostarczone dane z porównań pośrednich nie umożliwiają uznania atezolizumabu standardem leczniczym. Nie odnotowano IS różnicy w zakresie przeżycia całkowitego pomiędzy atezolizumabem a innymi terapiami stosowanymi w pierwszej linii (pembrolizumab w monoterapii, pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią, chemioterapia). Należy podkreślić, że brak różnic nie świadczy o równorzędności.</p> <p>Biorąc pod uwagę:</p> <ul style="list-style-type: none"> • istotność stanu klinicznego, jakim jest NDRP, zwłaszcza w stopniu przerzutowym • częściowo niezaspokojoną potrzebę medyczną • częściową odpowiedź atezolizumabu na zidentyfikowaną niezaspokojoną potrzebę zdrowotną • brak udokumentowanego wpływu na jakość życia • brak danych wskazujących na wpływ leku Tecentriq na organizację opieki oraz zdrowie publiczne <p>Komitet zdecydował, że kliniczne korzyści związane z lekiem Tecentriq są kluczowe w ramach ocenianego wskazania i sformułował pozytywną rekomendację dla włączenia leku na listę refundowanych leków do stosowania w szpitalu zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem oraz dawkowaniem.</p>

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 41. Warunki finansowania leku Tecentriq, 840 mg, 1, fioł. 14 ml ze środków publicznych w krajach UE i EFTA i UK

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

Tabela 42. Warunki finansowania leku Tecentriq, 1200 mg, 1, fiolel. 20 ml ze środków publicznych w krajach UE i EFTA i UK

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

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, Tecentriq 840 mg jest finansowany w ■, a Tecentriq 1200 mg jest finansowany w ■ krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). ■. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabelach powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismami z dnia 14.03.2022 r., znak PLR.4500.3792.2021.9.PBO oraz znak: PLR.4500.3793.2021.9.PBO (data wpływu do AOTMiT 14.03.2022 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Tecentriq, Atezolizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 840 mg, 1, fiol. 14 ml, kod EAN: 07613326025546
- Tecentriq, Atezolizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1, fiol. 20 ml, kod EAN: 05902768001167

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

Analizy załączone do wniosków nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 31.03.2022 r., znak OT.4231.17.2022.MKS.10. W odpowiedzi, pismem z dnia 14.04.2022 r., wnioskodawca przekazał uzupełnienie analiz w formie odpowiedzi na uwagi.

Problem zdrowotny

Terminem raka oskrzela i płuca (kod C34 według klasyfikacji ICD-10) określa się raka tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) i mięszu płucnego (pęcherzyków płucnych).

Podział pierwotnych nowotworów płuca ze względu na postacie morfologiczne, cechy biologiczne, przebieg kliniczny i sposoby leczenia dzieli się na: niedrobnokomórkowego raka płuc (NDRP) – grupa nowotworów płuca rozpoznawana u 85% przypadków: rak płaskonabłonkowy, rak gruczołowy, rak wielkokomórkowy; drobnokomórkowego raka płuc (DRP) – nowotwory płuca rozpoznawane w 15% przypadków; rzadkie postacie nabłonkowe i nie nabłonkowe nowotwory płuca.

Analizowany problem decyzyjny dotyczy chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) leczonych w pierwszej linii, którzy wcześniej nie byli poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu (mogli być to pacjenci leczeni systemowo lub chirurgicznie na wcześniejszych stadiach rozwoju choroby nowotworowej). Niedrobnokomórkowy rak płuca różni się od innych typów histologicznych tym, że rozwija się wolniej i charakteryzuje się ograniczoną chemiowrażliwością; leczeniem z wyboru są metody miejscowe – chirurgia lub radioterapia.

W 2014 roku odnotowano 196,4 przypadku / 100 000 mieszkańców. W 2019 roku współczynnik chorobowości był najwyższy i wyniósł 204,5 przypadku / 100 000 mieszkańców. Najwięcej pacjentów było diagnozowanych w województwach Mazowieckim, Śląskim oraz Wielkopolskim. Uwzględniając populację województw, w 2020 roku chorobowość wahała się od 138,8 przypadków /100 000 mieszkańców w województwie Opolskim do 260,5 przypadków /100 000 mieszkańców w województwie Pomorskim. Rozpoznanie raka płuc ogółem w 38,25% przypadków dotyczy kobiet. Udział mężczyzn wśród pacjentów z rakiem płuc maleje. Na przestrzeni analizowanego okresu danych odnotowano zmianę z 63% na 57%.

Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów. Ocenia się, że odsetek 5-letnich przeżyć ogółu chorych wynosi ok. 10%. Najważniejszymi czynnikami rokowniczymi są: wyjściowe zaawansowanie nowotworu, a w zaawansowanym stadium – stan sprawności i ubytek masy ciała. Odsetek 5-letnich przeżyć po doszczętnej resekcji mięszu płucnego w stopniach I, II i IIIA wynosi kolejno 60-80%, 40-50% i 15-25%. U chorych w stopniu IIIB odsetek ten wynosi ok. 10%. Wśród chorych z rozsiewem NDRP (stopień IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, a przeżycia ponad 2-letnie należą do rzadkości. Jak wskazują wytyczne praktyki klinicznej NCCN jedynie 18% wszystkich chorych na raka płuc przeżywa 5 lub więcej lat od diagnozy.

Alternatywne technologie medyczne

Komparatorem dla ocenianej interwencji zgodnie z założeniem wnioskodawcy jest pembrolizumab w monoterapii finansowany w ramach funkcjonującego na czas sporządzenia niniejszego dokumentu programu lekowego leczenia raka płuc. Wybór pembrolizumabu jest zasadny, proponowany kształt programu lekowego jest jednobrzmiący z kryteriami funkcjonującymi.

Wyniki badania rzeczywistej praktyki klinicznej

Określenie liczebności populacji przeprowadzono w kilku podejściach: przedstawienie liczby wszystkich unikalnych identyfikatorów pacjenta kiedykolwiek rozpoznanego w kodzie C34 niezależnie od zaszeregowania (główne lub współistniejące); przedstawienie liczby pacjentów, w zależności od liczby sprawozdanych świadczeń sfinansowanych przez NFZ – co najmniej trzy, z rozpoznaniem C34 niezależnie od zaszeregowania; liczba pacjentów z rozpoznaniem rakiem płuc, leczonych wyselekcjonowanymi opcjami terapeutycznymi. Zidentyfikowano odpowiednio 306 451; 221 457 oraz 89 950 pacjentów.

Analizując populację łączną pacjentów z rakiem płuc, na czas analizy, uwzględniając najdłuższy możliwy okres czasowy, ogółem z 306 tys. pacjentów pozostało przy życiu 34%, całkowity OS po 7-letnim okresie obserwacji wyniósł 27% w populacji określonej zgodnie z przyjętą metodologią jako Metoda I. Przeanalizowano również dane dla populacji określonej przez Metodę II oraz Metodę III. Przeżycie całkowite w okresie 7 pełnych lat wyniosło odpowiednio 24,3% oraz 7,2%. Zidentyfikowano, że przebieg prawdopodobieństwa przeżycia dla populacji zidentyfikowanych Metodą I i Metodą II wykazują dość zbliżony przebieg, jednak prawdopodobieństwo przeżycia populacji określonej zgodnie z definicją Metody III wykazuje znacznie niższe wartości dla wszystkich lat obserwacji starszych niż 2020 rok.

Średni odsetek przeżycia pacjentów stosujących pembrolizumab na poziomie 72%. Dla pacjentów leczonych w 2018 roku, przeżycie odnotowano u 32% pacjentów, średni OS wyniósł 505 dni i był zbliżony do danych dla przeżycia pacjentów zidentyfikowanych Metodą III – populacji najbardziej odpowiadającej wnioskowanej. Średni okres obserwacji pacjentów, którzy przeżyli od 2018 roku wyniósł nieco powyżej 612 dni.

Największy udział w populacji pacjentów zidentyfikowanej z wykorzystaniem metody III miała winorelbina, która w pierwszym półroczu 2021 roku wykorzystywana była u ponad 40% pacjentów. Na drugim co do rozpowszechnienia był pembrolizumab, który wykorzystywano w leczeniu 1/5 pacjentów. Udział pozostałych technologii był na niewykazującym szczególnych trendów zmian poziomie. Najmniej pacjentów korzystało z leczenia skojarzonego cisplatyny z paklitaksemem.

W 2020 roku średni koszt refundacji substancji czynnych oraz świadczeń związanych z diagnostyką i podawaniem leków u pacjenta wyniósł 81 562,31 zł. Średni roczny całkowity koszt leczenia pacjenta z rakiem płuc, określonego zgodnie z przyjętą definicją Metody III wyniósł 8 218,36 zł (dla roku 2020). Należy jednak wskazać, że w pierwszym półroczu 2021 roku odnotowano znacznie wyższą wartość średniej, ponadto wyliczona średnia od 2018 roku zwiększa się niemal dwukrotnie w porównaniu rok do roku przy jednoczesnym zmniejszaniu się liczby pacjentów.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do analizy wnioskodawcy włączono łącznie 3 badania RCT. Jedno badanie porównujące atezolizumab z chemioterapią: IMpassion110 oraz dwa badania porównujące pembrolizumab z chemioterapią i umożliwiające wykonanie porównania pośredniego z atezolizumabem: KEYNOTE-024 oraz KEYNOTE-042. W AWA zostały przedstawione wyniki porównania pośredniego, przeprowadzone przez wnioskodawcę w zakresie OS, PFS, ORR, jakości życia oraz oceny bezpieczeństwa.

W ramach oceny skuteczności klinicznej ATEZO w porównaniu do PEMBRO w populacji chorych z wysoką ekspresją PD-L1 według testu 22C3 odnotowano brak znamienych różnic w przeżyciu całkowitym (OS): HR = 0,90 (95% CI: 0,60; 1,34). Uzyskana mediana OS była zbliżona dla obu leków i wyniosła 20,20 miesięcy dla ATEZO i 20,00 miesięcy dla PEMBRO. Nie odnotowano również znamienych różnic w przeżyciu bez progresji choroby (PFS): HR = 0,90 (95% CI: 0,60; 1,34). Uzyskana mediana PFS wyniosła 7,30 miesięcy dla ATEZO i 7,10 – 10,30 miesięcy (w zależności od publikacji KEYNOTE 042/KEYNOTE 024). Na podstawie porównania pośredniego odnotowano podobny wpływ na jakość życia pacjentów, wyrażoną ryzykiem pogorszenia objawów choroby w danym czasie: HR = 1,39 (95% CI: 0,77; 2,53) oraz na prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) u pacjenta: RB = 0,99 (95% CI: 0,64; 1,53).

Analiza bezpieczeństwa

Zgodnie z wynikami analizy bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego ATEZO vs PEMBRO ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ogółem (TRAEs) było podobne dla obu leków: RR = 0,96 (95% CI: 0,77; 1,20). Porównanie pośrednie wskazywało na istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem w stopniu nasilenia ≥ 3 po zastosowaniu atezolizumabu, choć wynik był na granicy istotności statystycznej: RR = 0,64 (95% CI: 0,42; 0,98), a obliczona w porównaniu pośrednim różnica ryzyka nie była istotna statystycznie. W porównaniu ATEZO vs PEMBRO nie stwierdzono, by oba leki różniły się w kontekście ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych: RR = 0,55 (95% CI: 0,29; 1,03).

W porównaniu z PEMBRO, terapia ATEZO wiązała się z istotnie mniejszym ryzykiem przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych: RR = 0,31 (95% CI: 0,18; 0,53).

Dla oceny pojedynczych zdarzeń niepożądanych związanych z układem odpornościowym, w żadnym z wykonanych porównań dla ATEZO vs PEMBRO nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami. Wyniki oceny bezpieczeństwa w ramach porównania pośredniego wskazują, że atezolizumab jest co najmniej równie bezpieczny jak pembrolizumab.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie atezolizumabu w miejsce pembrolizumabu jest [redacted]. Ceny zbytu netto leku Tecentriq, przy których koszt terapii atezolizumabem jest taki sam jak koszt terapii pembrolizumabem wynoszą [redacted].

Wnioskodawca nie przedstawił badań RCT dowodzących wyższości wnioskowanej interwencji nad refundowanym komparatorem, zatem zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ustawy o refundacji. Wnioskodawca wskazuje na badania dowodzące wyższości atezolizumabu nad chemioterapią, którą jednak wykluczył jako potencjalny komparator. Urzędowe ceny zbytu, przy których koszt stosowania atezolizumabu jest nie wyższy niż koszt stosowania pembrolizumabu, wynoszą [redacted].

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną analizę wrażliwości (16 scenariuszy). Testowano m.in. zmianę założeń dot. kosztów, czasu leczenia czy schematu podawania porównywanych leków. Analizy wrażliwości prawidłowe. [redacted]

Wyniki analiz stabilne.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z szacunkiem wnioskodawcy populacja [redacted] pacjentów z NDRP określonym jak we wnioskowanym programie lekowym generuje koszty scenariusza istniejącego w wysokości [redacted]. Zgodnie z wynikami badania rzeczywistej praktyki klinicznej średnioroczny koszt leczenia pacjentów z rakiem płuc pembrolizumabem z pełnych sprawozdanych lat 2019-2020 wyniósł 101 016,97 zł, a ekstrapolowany (nierzeczywisty) średnioroczny koszt w którym uwzględnia się odsetek okresu aktywnej terapii w ciągu roku, wyniósł 302 168,54 zł przez co koszt leczenia zakładanej przez wnioskodawcę wielkości populacji wyniósłby między [redacted] a [redacted]. Na tej podstawie uznano oszacowanie wnioskodawcy jako wiarygodne.

Objęcie refundacją produktu Tecentriq w ramach wnioskowanego programu lekowego, spowoduje spadek wydatków w wariantcie uwzględniającym propozycję instrumentu podziału ryzyka o [redacted] odpowiednio w pierwszym i kolejnym roku refundacji. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę technologii, wynosi [redacted].

Wnioskodawca nie przeprowadził analizy rynku obrazującej rzeczywisty stan refundacji u pacjentów z NDRP, przez co należy uznać że założenia dotyczące scenariusza istniejącego oraz przyszłych udziałów zostały skonstruowane w sposób nieprawidłowy. Wykorzystane w modelu wnioskodawcy koszty podania pembrolizumabu były różne niż te wynikające z bazy danych sprawozdawczych NFZ – nie uwzględniono możliwości podania w trybie ambulatoryjnym. Błędnie oceniono rozpowszechnienie schematów pembrolizumabu w warunkach Polskiej praktyki klinicznej – przyjęto dane na podstawie badania Rowe 2020, gdzie 63,6% otrzymywało terapię w schemacie 200 mg/3 tyg., a 36,4% w schemacie 400 mg/6 tyg. W warunkach Polskich pembrolizumab w schemacie 200 mg/3 tyg. przyjmowało łącznie 89,28% pacjentów, schemat 400 mg/6 tyg. stosowało 3,45% pacjentów, z kolei 7,27% pacjentów stosowało obydwa schematy zamiennie nie zachowując reżimu czasowego.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji, w tym 1 pozytywna, 3 pozytywne warunkowe, 1 negatywna. W rekomendacjach pozytywnych (NICE 2021, SMC 2021, GBA/IQWiG 2021 oraz HAS 2021) zwraca się głównie uwagę na porównywalną skuteczność do pembrolizumabu i/lub chemioterapii. W rekomendacji negatywnej NICE 2021 nie zaakceptowano propozycji cenowej, w toku negocjacji wyłączonych z informacji publicznej lek został ostatecznie włączony do systemu refundacji.

Na stronie kanadyjskiej agencji odnaleziono informację, że aktualnie toczy się proces oceny leku w omawianym wskazaniu, jego zakończenie spodziewane jest w sierpniu 2022 r.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wymagania minimalne określonych w Rozporządzeniu. Należy jednak zwrócić uwagę, że oszacowania wnioskodawcy wynikające z art. 13 ustawy o refundacji różnią się co do założeń względem oszacowań przedstawionych przez analityków Agencji.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA były zgodne z wytycznymi HTA AOTMiT 2016 r.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- IMpassion110** Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios CH, Morise M, Felip E, Andric Z, Geater S, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *New England Journal of Medicine* 2020; 383(14):1328 - 1339
- Herbst R, Marinis FD, Giaccone G, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios C, et al. O81 Impower110: Interim Overall Survival (OS) Analysis of a Phase III Study of Atezolizumab (ATEZO) Monotherapy vs Platinum-Based Chemotherapy (CHEMO) as First-Line (1L) Treatment in PD-L1–selected NsclC. *J ImmunoTher Cancer* (2020) 8:A1–A. doi: 10.1136/LBA2019.1
- Herbst R, Jassem J, Abogunrin S, James D, McCool R, Belleli R, Giaccone G, De Marinis F. A Network Meta-Analysis of Cancer Immunotherapies Versus Chemotherapy for First-Line Treatment of Patients With Non-Small Cell Lung Cancer and High Programmed Death-Ligand 1 Expression. *Front Oncol* 2021; 11
- Jassem J, de Marinis F, Giaccone G, Vergnenegre A, Barrios CH, Morise M, Felip E, Oprean C, Kim YC, Andric Z, Mocchi S, Enquist I, Komatsubara K, McClelland M, Kuriki H, Villalobos M, Phan S, Spigel DR, Herbst RS. Updated Overall Survival Analysis From IMpower110: Atezolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy in Treatment-Naive Programmed Death-Ligand 1-Selected NSCLC. *J Thorac Oncol* 2021
- KEYNOTE-024** Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csoszi T, Fulop A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 2016; 375(19):1823 - 1833
- Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, et al. Updated Analysis of KEYNOTE 024: pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *Journal of clinical oncology* 2019; 37(7):537 - 546
- Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csoszi T, Fulop A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score \geq 50. *Journal of clinical oncology* 2021:JCO2100174
- Brahmer JR, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csoszi T, Fulop A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, et al. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE 024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet oncology* 2017; (no pagination)
- Brahmer J, Rodriguez-Abreu D, Robinson A, Hui R, Csoszi T, Fulop A, et al. Updated Analysis of Keynote-024: Pembrolizumab vs Platinum-Based Chemotherapy for Advanced NSCLC With PD-L1 TPS \geq 50%. *J Thorac Oncol* (2017) 12(11 Suppl 2):S1793–S94
- Brahmer J, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. KEYNOTE 024 5-Year OS Update: First-Line (1L) Pembrolizumab (Pembro) vs Platinum-Based Chemotherapy (Chemo) in Patients (Pts) With Metastatic NSCLC and PD-L1 Tumour Proportion Score (TPS) \geq 50%. *Ann Oncol* (2020) 31(Suppl 4):S1142–1215
- Huang M, Pietanza MC, Samkari A, Pellissier J, Burke T, Chandwani S, Kong F, Pickard AS. Q-TWiST Analysis to Assess Benefit-Risk of Pembrolizumab in Patients with PD-L1-Positive Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. *Pharmacoeconomics* 2019; 37(1):105-116
- KEYNOTE-042** Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, Castro G Jr, Srimuninnimit V, Laktionov KK, Bondarenko I, Kubota K, Lubiniecki GM, Zhang J, Kush D, Lopes G. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE 042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 393(10183):1819-1830
- Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al. Final analysis of the phase III KEYNOTE 042 study: Pembrolizumab (Pembro) versus platinum-based chemotherapy (Chemo) as first-line therapy for patients (Pts) with PD-L1–positive locally advanced/metastatic NSCLC. *Annals of Oncology* 30 (Supplement 2): ii38–ii68, 2019, abs 1020 DOI:10.1093/annonc/mdz063

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ASCO 2021** Hanna NH, Robinson AG, Temin S, Baker S Jr, Brahmer JR, Ellis PM, Gaspar LE, Haddad RY, Hesketh PJ, Jain D, Jaiyesimi I, Johnson DH, Leigh NB, Moffitt PR, Phillips T, Riely GJ, Rosell R, Schiller JH, Schneider BJ, Singh N, Spigel DR, Tashbar J, Masters G. Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2021 Mar 20;39(9):1040-1091. doi: 10.1200/JCO.20.03570. Epub 2021 Feb 16. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2021 Aug 1;39(22):2520. PMID: 33591844.
- https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.20.03570?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
- AWMSG 2021** <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/atezolizumab-tecentriq6/>, data odczytu: 09.05.2022 r.

ESMO 2020	Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, Mok TS, Reck M, Van Schil PE, Hellmann MD, Peters S. Correction to: "Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up". <i>Ann Oncol</i> . 2019 May;30(5):863-870. doi: 10.1093/annonc/mdy474. Epub 2019 Dec 4. Erratum for: <i>Ann Oncol</i> . 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv192-iv237. PMID: 31987360. https://www.esmo.org/content/download/347819/6934778/1/ESMO-CPG-mNSCLC-15SEPT2020.pdf
G-BA 2021	Resolution of the Federal Joint Committee on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V: Atezolizumab (new therapeutic indication: non-small cell lung cancer, PD-L1 expression \geq 50% on TC or \geq 10% on IC, EGFR/ALK-negative, first-line) of 19 November 2021; https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/694/#english , data odczytu: 09.05.2022 r.
HAS 2021	Transparency Committee Summary: 13 October 2021; atezolizumab (TECENTRIQ 1,200 mg concentrate for solution for infusion, TECENTRIQ 840 mg concentrate for solution for infusion), new indication, https://www.has-sante.fr/upl/2022-03/tecentriq , data odczytu: 09.05.2022 r.
NCCN 2022	National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Small Cell Lung Cancer. Version 3.2022 – March 16, 2022. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
NCPE 2021	Atezolizumab (Tecentriq®) for 1L NSCLC. HTA ID: 21012; https://www.ncpe.ie/drugs/atezolizumab-tecentriq-hta-id-21012/ , data odczytu: 09.05.2022 r.
NICE 2021	Atezolizumab monotherapy for untreated advanced nonsmall-cell lung cancer. Technology appraisal guidance. 2 June 2021; www.nice.org.uk/guidance/ta705 , data odczytu: 09.05.2022 r.
PTOK 2021	Krzakowski M, Jassem J, Antczak A et al. Thoracic neoplasms. <i>Oncol Clin Pract</i> . DOI: 10.5603/OCP.2021.0022 http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_03_Nowotwory_klatki_piersiowej_20210831.pdf
SMC 2021	SMC Advice on new medicines: atezolizumab 840mg and 1,200mg concentrate for solution for infusion (Tecentriq®), SMC2379; https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/-tecentriq-full-smc2379/ , data odczytu: 09.05.2022 r.
Pozostałe publikacje	
ChPL Tecentriq	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tecentriq. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_pl.pdf
Rowe 2020	Rowe M, Eastlake L, Norris T, Farley T, Talbot T. A Multicentre Retrospective Analysis of Toxicity in 6-weekly Versus 3-weekly Pembrolizumab. <i>J Immunother</i> . 2021 May 1;44(4):175-178. doi: 10.1097/CJI.0000000000000361. PMID: 33492031. https://doi.org/10.1097/CJI.0000000000000361
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia. TECENTRIQ® (atezolizumab), Ryzyko Ciężkich Niepożądanych Reakcji Skórnych (ang. Severe Cutaneous Ad-verse Reactions, SCARs). 23 marca 2021. http://urpl.gov.pl/sites/default/files/Komun_kat%20Tecentriq.pdf (dostęp na dzień 11.03.2022)