



Rekomendacja nr 49/2022

z dnia 27 maja 2022 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Tecentriq (atezolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych:

- Tecentriq, atezolizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 840 mg, 1, fiol. 14 ml, GTIN: 07613326025546;
- Tecentriq, atezolizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1, fiol. 20 ml, GTIN: 05902768001167

w programie lekowym „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, pod warunkiem:



Uzasadnienie rekomendacji

Produkt leczniczy Tecentriq (atezolizumab; ATEZO); koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiol. à 20 ml, jest aktualnie finansowany w programie lekowym (PL) B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” w drugiej linii leczenia u chorych po niepowodzeniu chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii w stadium rozsiały, niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) o typie płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym, po wykluczeniu obecności mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK, niezależnie od ekspresji PD-L1 oraz w pierwszej linii leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca (w skojarzeniu z karboplatiną oraz etopozydem w fazie indukcji).



Wnioskowane wskazanie dla ATEZO będzie stanowić kolejną opcję leczenia

W ramach analizy klinicznej nie przedstawiono wyników badań bezpośrednio porównujących ATEZO z pembrolizumabem (PEMBRO). W związku z tym Wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie tych substancji czynnych na podstawie dostępnych badań RCT (IMpower110; KEYNOTE 024; KEYNOTE 042).

Podsumowując, wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ATEZO vs PEMBRO w odniesieniu do badanych punktów końcowych: przeżycie całkowite pacjentów, progresję choroby, uzyskiwanie odpowiedzi na leczenie i jakości życia.

Profil bezpieczeństwa ATEZO i PEMBRO, oceniany na podstawie porównania pośredniego był zbliżony, a różnice nie były istotne statystycznie w zakresie częstości: zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ogółem (TRAEs); ciężkich zdarzeń niepożądanych; zdarzeń niepożądanych związanych z układem odpornościowym w 3 lub wyższym stopniu nasilenia. Ponadto w przypadku oceny pojedynczych zdarzeń niepożądanych związanych z układem odpornościowym, w żadnym z wykonanych porównań nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi lekami. Istotne różnice, wskazujące na zmniejszone ryzyko występowania zdarzeń po stronie ATEZO odnotowano w ocenie AEs prowadzących do przerwania leczenia: RR = 0,31 (95% CI: 0,18; 0,53), NNH = 7 (95% CI: 5; 12).

Wśród głównych ograniczeń analizy klinicznej należy wskazać brak bezpośredniego porównania ATEZO oraz PEMBRO i w związku z tym konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólny komparator, które to wiąże się z ograniczeniami metodologicznymi. Należy zaznaczyć, że porównanie pośrednie metodą Buchera, z uwagi na charakter samej metody, nie jest równorzędne z porównaniem terapii w ramach badań head-to-head. W związku z tym brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy porównywanymi technologiami nie świadczy o ich równorzędności, na co zwróciło także uwagę NICE w rekomendacji refundacyjnej. Ponadto włączone do analizy badania były badaniami bez zaślepienia, co rzutuje na obniżenie ich jakości i niepewność wnioskowania. Dodatkowo na niepewność analizy wpływa fakt, że w ocenie ekspresji PD-L1 w badaniach wykorzystywano kilka testów immunohistochemicznych, o nieco różnych właściwościach i wynikających stąd definicjach wysokiej ekspresji PD-L1 (test SP142, 22C3 oraz SP263), a także, że dla najdłuższych okresów obserwacji nie została przeprowadzona analiza podstawowa, a analiza wrażliwości.

Dodatkowo w IMpower110 warto zwrócić uwagę na niespójność wyników w dłuższym okresie obserwacji w zakresie istotności statystycznej dla przeżycia całkowitego (OS) dla porównania ATEZO vs. CHT, ponieważ dla wysokiej ekspresji PD-L1 wg testu 22C3 różnica między badanymi grupami osiągnęła istotność statystyczną (Mediana OS: ATEZO 20,6 mies. (17,2; 27,1) vs CHT 12,3 mies. (9,1; 16,5)) natomiast dla pozostałych dwóch testów, w tym dla testu podstawowego w tym badaniu, wynik nie był już istotny statystycznie SP142 (Mediana OS - ATEZO 20,2 mies. (17,20; 27,90) i CHT 13 mies. (7,40; 17,00)) i SP263 (Mediana OS: ATEZO 20,20 mies. (17,20; 25,60) vs CHT 14,70 mies. (10,20; 17,60)).

W tym miejscu warto zwrócić uwagę, na wyniki porównania Mediany OS z badań klinicznych z rzeczywistą praktyką kliniczną dla PEMBRO i CHT, ponieważ w rzeczywistej praktyce różnica pomiędzy tymi technologiami była nieznaczna, sięgająca 0,3 mies. (Mediana OS: CHT 7,7 mies. vs PEMBRO 8,0 mies.) natomiast w badaniach klinicznych wyosiła 9 mies. (Mediana OS: CHT 11 mies. vs PEMBRO 20 mies.).

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej wnioskodawcy stosowanie ATEZO w miejsce PEMBRO jest [redacted] Niepewność wnioskowania na podstawie analizy ekonomicznej wynika w szczególności z ograniczeń wskazanych w analizie weryfikacyjnej.

Analiza wpływu na budżet Wnioskodawcy wykazała, że wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Tecentriq, spowoduje [redacted]

[redacted] Niepewność wnioskowania na podstawie tej analizy związana jest w szczególności z określeniem liczebności populacji docelowej. Pewnym ograniczeniem jest także oszacowanie tempa penetracji rynkowej przez produkt leczniczy Tecentriq oraz jego udział docelowy, jak również przyjęcie modelowego czasu do zakończenia terapii.

Ponadto, na niepewność oszacowań wpływa także konserwatywne założenie przyjęte przy oszacowaniu wydatków o zastępowaniu wyłącznie populacji leczonej PEMBRO. Nadal są pacjenci, którzy mogą mieć niepotwierdzoną ekspresję PD-L1, a nie są kierowani na badania molekularne. W rezultacie zamiast otrzymywać PEMBRO poddawani są chemioterapii - karboplatyna lub cisplatyna w skojarzeniu z jednym z leków III generacji, tj. pemetreksedem (u chorych z niepłaskonabłonkowym NDRP), gemcytabiną, winorelbiną, docetakselem lub paklitakselem. Wobec czego wydatki w tej grupie pacjentów będą konsekwentnie rosnąć obciążając budżet płatnika.

[redacted]

Zidentyfikowano 5 rekomendacji: jedną pozytywną (HAS 2021), trzy pozytywne warunkowe (NICE 2021; SMC 2021; G-BA 2021) oraz jedną negatywną (NCPE 202) dotyczących stosowania wnioskowanej technologii. W rekomendacji negatywnej nie zaakceptowano propozycji cenowej, jednak w toku negocjacji wyłączonych z informacji publicznej lek ostatecznie włączono do systemu refundacji. W rekomendacjach warunkowo pozytywnych warunków dotyczył występowania ekspresji PD-L1 na komórkach guza $\geq 50\%$ lub na komórkach immunologicznych naciekających guz $\geq 10\%$, a także braku mutacji EGFR, ALK.

Mając na względzie stanowisko Rady Przejrzystości, wyniki przeprowadzonych analiz, a także rekomendacje refundacyjne oraz potencjalne korzyści dla budżetu płatnika publicznego z wprowadzenia dodatkowej opcji terapeutycznej polegającej na zapewnieniu dostępu do Tecentriq (atezolizumab) [redacted]

[redacted] Prezes Agencji rekomenduje jak we wstępie.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Tecentriq, atezolizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 840 mg, 1, fiol. 14 ml, GTIN: 07613326025546; proponowana cena zbytu netto wynosi: [REDACTED];
- Tecentriq, atezolizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1, fiol. 20 ml, GTIN: 05902768001167; proponowana cena zbytu netto wynosi: [REDACTED]

we wskazaniu: w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: poziom odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie, w programie lekowym (PL), w istniejącej grupie limitowej 1183.0, Atezolizumab.

Problem zdrowotny

Terminem rak płuca (kod C34 według klasyfikacji ICD-10) określa się raka tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) i mięszu płucnego (pęcherzyków płucnych). Do typowych objawów nowotworów klatki piersiowej należy ograniczenie wydolności oddechowej lub duszność, ból w klatce piersiowej, krwioplucie lub częste zapalenia płuc.

Pierwotny rak płuca jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych. Najczęściej rozpoznawane są 4 typy histologiczne:

- rak gruczołowy (45% - wzrost częstości w ostatnim okresie);
- rak płaskonabłonkowy (30%);
- rak drobnokomórkowy (15%);
- rak wielkokomórkowy (10%).

Drobnokomórkowy rak płuca (DRP) różni się od innych typów histologicznych pod względem wielu cech biologicznych oraz klinicznych (wysoki wskaźnik proliferacji, krótki czas podwojenia masy guza, wyjątkowa skłonność do wczesnego tworzenia przerzutów, chemiowrażliwość i względna promieniowrażliwość). Stanowi to uzasadnienie dla stosowanego w praktyce podziału na DRP i niedrobnokomórkowe raki płuca (NDRP). NDRP różni się od innych typów histologicznych tym, że rozwija się wolniej i charakteryzuje się ograniczoną chemiowrażliwością. Mutacje w genie EGFR, rearanżacje genu ALK oraz mutacje w genie ROS1 uznaje się za zmiany molekularne o znaczeniu klinicznym. Warto dodać, że mutacje w genach KRAS i EGFR oraz translokacje genów ALK i ROS1 wykluczają się wzajemnie.

Rak płuca jest w Polsce najczęściej występującym nowotworem złośliwym i pierwszą przyczyną zgonów nowotworowych. Stanowi - odpowiednio u mężczyzn i kobiet - około 20% i 10% wszystkich nowotworów (w ostatnich latach - około 15 000 i 7000 zachorowań rocznie) oraz jest przyczyną około 30% i 17% wszystkich zgonów spowodowanych przez nowotwory (w ostatnich latach - odpowiednio około 16 000 i 7500 zgonów rocznie). Na podstawie rzeczywistych danych NFZ wykazano aktualną zapadalność w zakresie około 30 tys. nowych przypadków, z tendencją malejącą rok do roku. W 2020 roku z 74,5 tys. pacjentów z rakiem płuc odnotowano 26 tys. zgonów, roczny odsetek przeżycia pacjentów wyniósł 66%.

Mutacje w genie EGFR stwierdza się u około 10% chorych na NDRP rasy kaukaskiej i u około 30–40% chorych pochodzących ze wschodniej Azji. Mutacje te występują znacznie częściej u osób niepalących

lub byłych palaczy oraz u chorych na raka gruczołowego. Rearanżacja genu ALK występuje u około 3-5% chorych rasy białej z rozpoznaniem raka gruczołowego (lub nowotworu płuca z przewagą typu gruczołowego), natomiast mutacja genu ROS1 u ok 4% chorych na NDRP.

Ogółem 5 lat przeżywa ~10% chorych, u których rozpoznano niedrobnokomórkowego raka płuca (operowanych i nieoperowanych łącznie). Odsetek 5-letnich przeżyć po doszczętej resekcji raka niedrobnokomórkowego w stopniach I, II i IIIA wynosi odpowiednio 60–80%, 40–50% i 15–25%, a u chorych w stopniu III otrzymujących radio(chemio)terapię ~20%. W stopniu IV mediana czasu przeżycia nie przekracza roku.

Wyniki badania rzeczywistej praktyki przeprowadzonego przez Agencję wskazują, że w populacji łącznej pacjentów z rakiem płuc, uwzględniając najdłuższy możliwy okres czasu obserwacji (7 lat), ogółem z 306 tys. zdiagnozowanych pacjentów pozostało przy życiu 34%, zawężając na pacjentów z NDRP do stosujących chemioterapię 7,2%. Średni odsetek przeżycia pacjentów stosujących pembrolizumab utrzymał się na poziomie 72% z medianą OS na poziomie 8,0 mies.

Alternatywna technologia medyczna

Mając na względzie wytyczne kliniczne, aktualną praktykę oraz technologie obecnie finansowane we wnioskowanym wskazaniu wnioskodawca za komparator uznał: pembrolizumab w monoterapii (PEMBRO). Wybór komparatora uznaje się za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Atezolizumab (ATEZO) 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. ATEZO nie wpływa na interakcję PD-L2/PD-1, co pozwala na utrzymywanie się sygnałów hamujących występujących za pośrednictwem PD-L2/PD-1.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Tecentriq w NDRP w monoterapii jest wskazany w leczeniu:

- 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,
- dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym NDRP po wcześniejszej chemioterapii. Pacjenci z NDRP z mutacją EGFR lub ALK-dodatnim NDRP przed leczeniem produktem Tecentriq powinni otrzymać również terapie ukierunkowane molekularnie.

Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem produkt leczniczy Tecentriq (Atezolizumab; ATEZO) ma być stosowany w

które zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

Treść proponowanego PL dotyczy węższego wskazania niż w ChPL (zawężenie populacji wynika z kryteriów włączenia i wyłączenia z wnioskowanego PL).

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności

zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

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

Z uwagi na fakt, że nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących atezolizumab (ATEZO) z pembrolizumabem (PEMBRO) przeprowadzono porównanie pośrednie (metoda Buchera) przez wspólny komparator – chemioterapię standardową.

W przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy uwzględniono 1 badanie pierwotne spełniające kryteria włączenia do analizy dla ATEZO:

- IMpassion110 (Herbst 2020, Jassem 2021, doniesienie konferencyjne de Marinis 2020, dokument EPAR 2021, baza clinicaltrials.gov) – międzynarodowe, wieloośrodkowe (144 ośrodki) badanie III fazy z randomizacją i bez zaślepienia, porównujące stosowanie ATEZO vs chemioterapia (CHT) w populacji dorosłych pacjentów z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym niepłaskonabłonkowym lub płaskonabłonkowym NDRP w stadium IV. Ekspresję PD-L1 oceniono głównie testem SP142. W badaniu dla przeżycia całkowitego (OS), przeżycia bez progresji choroby (PFS) przedstawiono także wyniki według oceny testami 22C3 oraz SP263. Liczba pacjentów ogółem N=554 (ATEZO n=277; CHT n=277). Głównym punktem końcowym była ocena OS. Wśród drugorzędowych: PFS, obiektywna odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi, ocena jakości życia oraz analiza bezpieczeństwa. Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono bez podziału na podgrupy według stopnia ekspresji PD-L1. Okres obserwacji: mediana najdłuższej obserwacji dla OS dla populacji z wysoką ekspresją PD-L1 31,3 (zakres: 0-52) miesięcy.

oraz 2 badania pierwotne dla PEMBRO:

- KEYNOTE-024 (Reck 2016, Reck 2016, Brahmer 2017, Huang 2019 i Reck 2021) – międzynarodowe, wieloośrodkowe (142 ośrodki) badanie III fazy z randomizacją i bez zaślepienia, porównujące stosowanie PEMBRO vs CHT w populacji dorosłych pacjentów z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym NDRP w stadium IV niewykazującym mutacji genu EGFR i translokacji genu ALK. Ekspresję PD-L1 oceniano testem 22C3. W badaniach wykluczono chorych z mutacjami genu EGFR lub z translokacją w genie ALK. Liczba pacjentów ogółem N=305 (PEMBRO n=154; CHT n=151). Pierwszorzędnym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji choroby. Wśród drugorzędowych: przeżycie całkowite; odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie, bezpieczeństwo. Okres obserwacji: mediana 59,9 (zakres: 55,1-68,4) miesiąca.
- KEYNOTE-042 (Mok 2019) – międzynarodowe, wieloośrodkowe (213 ośrodki) badanie III fazy z randomizacją i bez zaślepienia, porównujące stosowanie PEMBRO vs CHT w populacji dorosłych pacjentów z histologicznie lub cytologicznie potwierdzoną diagnozą zaawansowanego lub przerzutowego NDRP oraz brak mutacji EGFR lub translokacji ALK. Ekspresję PD-L1 oceniano testem 22C3. W badaniach wykluczono chorych z mutacjami genu EGFR lub z translokacją w genie ALK. Liczba pacjentów ogółem N=1 274 (PEMBRO n=637; CHT n=637). Pierwszorzędnym punktem końcowym było przeżycie całkowite w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 TPS \geq 50%. Do drugorzędowych punktów końcowych zaliczono OS w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 z TPS \geq 1%; przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 z TPS \geq 50% i w podgrupie z ekspresją PD-L1 z TPS \geq 1%, bezpieczeństwo. Okres obserwacji: mediana (najdłuższy okres) 46,9 miesiąca (zakres: 35,8; 62,1).

Ryzyko błędu systematycznego oceniono za pomocą narzędzia RoB-2 opracowanego przez Cochrane Collaboration. Zgodnie z podsumowaniem Wnioskodawca określił ryzyko w badaniu:

- IMpower110 – niskie dla punktu końcowego OS i średnie dla PFS, ORR, jakość życia, bezpieczeństwo;
- KEYNOTE 024 – niskie dla OS, PFS, ORR oraz średnie dla jakości życia; bezpieczeństwo;
- KEYNOTE 042 – niskie dla OS, PFS, ORR oraz średnie dla bezpieczeństwa.

W skali Jadad badania IMpower110, KEYNOTE-024 oraz KEYNOTE-042 ze względu na brak zaślepienia uzyskały 3 na 5 możliwych punktów.

Skuteczność

Do oceny ekspresji PD-L1 aktualny PL wskazuje wykorzystanie testów 22C3 lub SP263 w związku z tym w porównaniu pośrednim tam, gdzie było to możliwe (OS; PFS) zestawiano wyniki w podgrupach chorych z wysoką ekspresją PD-L1 ocenianą testem 22C3. W pozostałych przypadkach przedstawiono dane dla podgrupy wysokiej ekspresji PD-L1 określanej testem SP142 - badanie IMpower110 oraz testem 22C3 - badania KEYNOTE. Wnioskodawca w wariancie podstawowym analizy dla porównania pośredniego wykorzystał dane odnośnie do OS ocenianego w momencie oceny PFS, kiedy mediany okresu obserwacji analizowanych badań były zbliżone (IMpower110: mediana 15,7 miesięcy (zakres: 0-35); KEYNOTE 024: mediana 11,2 miesięcy (zakres 6,3-19,7); KEYNOTE 042: mediana 12,8 (IQR: 6,0; 30,0)).

Porównanie pośrednie ATEZO vs PEMBRO (IMpower110, KEYNOTE 024, KEYNOTE 042)

Ocenę skuteczności klinicznej przeprowadzono dla punktów końcowych: przeżycie całkowite (OS), przeżycie bez progresji choroby (PFS), obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) i jakość życia określona jako czas do pogorszenia objawów choroby (TTD). We wszystkich wskazanych wyżej punktach końcowych w populacji chorych z wysoką ekspresją PD-L1 odnotowano brak istotnej statystycznie różnicy między ATEZO vs PEMBRO. W przypadku punktu końcowego:

- OS – HR = 0,90 (95% CI: 0,60; 1,34); Mediana OS: ATEZO 20,20 mies. i PEMBRO 20,00 mies. (KEYNOTE 042). W KEYNOTE 024 mediany OS nie zostały osiągnięte;
- PFS – HR = 0,87 (95% CI: 0,62; 1,21); Mediana PFS: ATEZO 7,30 mies. i PEMBRO 7,10–10,30 mies. (odpowiednio KEYNOTE 042/KEYNOTE 024).

Wykonane przez Wnioskodawcę analizy wrażliwości, uwzględniające dane odnośnie do 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.

Porównanie ATEZO vs CHT (IMpower110)

Wyniki dla okresu obserwacji mediana 31,3 miesięcy (zakres: 0-52) dla punktów końcowych OS i PFS:

- Wysoka ekspresja PD-L1 wg testu SP142.
 - OS - HR = 0,76 (95% CI: 0,54; 1,09); Mediana OS: ATEZO 20,20 mies. (17,20; 27,90) vs CTH 13,00 (7,40; 17,00). Wynik nie istotny statystycznie;
 - PFS – HR = 0,59 (95% CI 0,43; 0,81); Mediana PFS: ATEZO 8,2 mies. vs CTH 5,0 mies. Wynik istotny statystycznie;
- Wysoka ekspresja PD-L1 wg testu SP263.
 - OS – HR = 0,83 (95% CI: 0,62; 1,10); Mediana OS: ATEZO 20,20 mies. (17,20; 25,60) vs CTH 14,70 mies. (10,20; 17,60). Wynik nie istotny statystycznie;
 - PFS - HR = 0,62 (95% CI: 0,48; 0,81); Mediana PFS: ATEZO 7,3 mies. vs CTH 4,9 mies. Wynik istotny statystycznie;

- Wysoka ekspresja PD-L1 wg testu 22C3.
 - OS - HR = 0,73 (95% CI: 0,54; 0,99); Mediana OS: ATEZO 20,6 mies. (17,2; 27,1) vs CTH 12,3 mies. (9,1; 16,5). Wynik istotny statystycznie;
 - PFS - HR 0,57 (95% CI: 0,43; 0,75); Mediana PFS: ATEZO 7.7 mies. vs CTH 5,4 mies. Wynik istotny statystycznie.

Bezpieczeństwo

Porównanie pośrednie ATEZO vs PEMBRO (IMpower110, KEYNOTE 024, KEYNOTE 042)

Porównanie pośrednie wskazuje na istotne statystycznie różnice ATEZO vs PEMBRO w zakresie zmniejszonego ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych (AEs) prowadzących do przerwania leczenia w grupie ATEZO względem PEMBRO (7,3% vs 20%): RR = 0,31 (95% CI: 0,18; 0,53), NNT = 7 (95% CI: 5; 12).

Wskazywało także na istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem w stopniu nasilenia ≥ 3 po zastosowaniu ATEZO vs PEMBRO (14,3% vs 20,4%), choć wynik był na granicy istotności statycznej: RR = 0,64 (95% CI: 0,42; 0,98), a obliczona w porównaniu pośrednim różnica ryzyka nie była już istotna statystycznie, RD = -0,08 (95% CI: -0,16; 0,01). 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 vs PEMBRO (46% vs 29%): RR = 0,59 (95% CI: 0,39; 0,88), niemniej różnica ryzyka nie była istotna statystycznie RD = 0,06 (95% CI: -0,03; 0,14).

W porównaniu pośrednim nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami dla: zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ogółem (TRAEs); ciężkich zdarzeń niepożądanych; zdarzeń niepożądanych związanych z układem odpornościowym w 3 lub wyższym stopniu nasilenia. Ponadto w przypadku oceny pojedynczych zdarzeń niepożądanych związanych z układem odpornościowym, w żadnym z wykonanych porównań nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi lekami.

Porównanie ATEZO vs CHT (IMpower110)

Wśród pacjentów otrzymujących ATEZO odnotowano istotnie mniej zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia nasilenia (33,9%ATEZO vs 53,2%CHT), a także rzadziej przerywali leczenie z powodu AEs (7,3%ATEZO vs 17,1%CHT).

Porównanie częstości zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie leczenia (TEAEs) niezależnie od stopnia ich nasilenia wykazało szereg istotnych statystycznie różnic między grupami. U pacjentów leczonych ATEZO stwierdzono istotnie:

- mniejsze ryzyko wystąpienia: niedokrwistości, nudności, zaparcia, trombocytopenii, neutropenii, zmniejszenia liczby płytek krwi, zmniejszenie liczby neutrofilii we krwi, gorączki neutropenicznej, wymiotów, zwiększenia stężenia kreatyniny we krwi, leukopenii, tęskienia;
- większe ryzyko wystąpienia: zwiększenia aktywności AST we krwi, wysypki, zapalenia jamy nosowej i gardła, bólu stawów, świądu, niedoczynności tarczycy.

Wszystkie różnice stwierdzone między grupami w przypadku TEAEs 3-4 stopnia nasilenia dotyczyły czynności układu krwiotwórczego. W grupie ATEZO vs CHT odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka w przypadku: niedokrwistości, trombocytopenii, neutropenii, zmniejszenia liczby płytek krwi, zmniejszenia liczby neutrofilii we krwi, gorączki neutropenicznej.

Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (imAEs) występowały istotnie częściej u pacjentów stosujących ATEZO niż CHT. ImAEs jakiegokolwiek stopnia nasilenia oraz te 3-4 stopnia występowały znamienne częściej w grupie ATEZO (46,2% ATEZO vs 18,3%CHT). Dla imAEs

jakiegokolwiek stopnia nasilenia istotne statystycznie różnice, wszystkie na niekorzyść ATEZO, raportowano dla: wysypki, zapalenia wątroby, niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy, zapalenia płuc (pneumonitis). W przypadku imAEs 3-4 stopnia jedynie w przypadku zapalenia wątroby stwierdzono różnicę istotną statystycznie na niekorzyść wnioskowanej technologii.

Istotną statystycznie różnicę stwierdzono także w przypadku imAEs wymagających stosowania glikokortykosteroidów (13,3% ATEZO vs 1,5% CHT). Między grupami odnotowano istotne statystycznie różnice na niekorzyść ATEZO w przypadku: zapalenia wątroby, zapalenia płuc (*pneumonitis*), wysypki. W przypadku imAEs 3-4 stopnia nasilenia wymagających stosowania glikokortykosteroidów nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami.

W przypadku zgonów (4,2% ATEZO vs 4,2% CHT) oraz ciężkich AEs (31,8% ATEZO vs 29,3% CHT) nie stwierdzono istotnych różnic między grupami.

Zestawienie wyników w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa - przygotowane przez Agencję

Agencja zestawiła dane o przeżyciu całkowitym pacjentów w badaniach klinicznych z wynikami badania rzeczywistej praktyki klinicznej dla PEMBRO i CHT na podstawie danych NFZ. W przeprowadzonych próbach klinicznych różnica w przeżyciu była niemal dwukrotnie wyższa w populacji pacjentów poddanych immunoterapii w porównaniu do chemioterapii standardowej (Mediana 11 mies. CHT vs 20 mies. PEMBRO). Powyższe nie ma odzwierciedlenia w rzeczywistej praktyce, gdzie różnica w przeżyciu była nieznaczna, sięgająca 0,3 mies. (Mediana 7,7 mies. CHT vs 8,0 mies. PEMBRO).

Informacje na podstawie ChPL

Zgodnie z ChPL do najczęstszych działań niepożądanych (>10%) przy stosowaniu atezolizumabu w monoterapii 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%).

Informacje na podstawie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Tecentriq na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA), World Health Organization (WHO).

Na stronie URPL odnaleziono komunikat 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).

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

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak bezpośredniego porównania ATEZO oraz PEMBRO w docelowej populacji chorych i w związku z tym konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólny komparator, czyli chemioterapię. Porównanie pośrednie wiąże się z ograniczeniami metodologicznymi. Porównanie pośrednie metodą Buchera, z uwagi na charakter samej metody, nie jest równorzędne z porównaniem terapii w badaniu head-to-head. Należy także zauważyć, że włączone do analizy badania były badaniami bez zaślepienia, co wpływa na obniżenie ich jakości i niepewność wnioskowania.

Ponadto jako ograniczenia należy wskazać:

- W ocenie ekspresji PD-L1 wykorzystuje się kilka testów immunohistochemicznych dostępnych komercyjnie. Test SP142 (stosowany w badaniach nad ATEZO) pozwala na ocenę ekspresji PD-L1

zarówno na komórkach nowotworowych, jak na komórkach immunologicznych naciekających guz, a testy 22C3 (stosowany w badaniach nad PEMBRO) 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 podstawowym testem był SP142. Niemniej jednak wyniki skuteczności klinicznej (OS, PFS) ocenione były również w populacji chorych z wysoką ekspresją PD-L1 definiowanej testami 22C3 i SP263;

- W KEYNOTE 024 u chorych otrzymujących CHT dopuszczano zmianę ramienia badania (cross-over na PEMBRO) w razie wystąpienia udokumentowanej progresji choroby stwierdzonej zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 i po 30 dniach od ostatniej dawki CHT, 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). Pomimo braku możliwości cross-over w badaniu IMpower110 oraz KEYNOTE 042, pacjenci mogli otrzymać w kolejnej linii leczenia immunoterapię, co znacząco zaburza ocenę porównawczą OS w dłuższym okresie obserwacji. W badaniu IMpower110 duży odsetek chorych z wysoką ekspresją PD-L1 z grupy CHT (34,7%) rozpoczął immunoterapię jako kolejną linię terapii przeciwnowotworowej nieobjętej protokołem badania (NPT, z ang. non-protocol therapy), w grupie ATEZO immunoterapię w kolejnej linii otrzymało tylko 3,7% chorych. Podobnie, w próbie KEYNOTE 042 immunoterapię w kolejnej linii leczenia otrzymało 20,0% chorych z grupy CHT, w porównaniu do 3,0% w grupie PEMBRO;
- W badaniu IMpower110 w początkowej wersji protokołu uwzględniano chorych z mutacją w genie EGFR oraz rearanżacją genów ALK (populacja szersza niż wnioskowana w PL), zostali oni wykluczeni z analizy skuteczności, niemniej jednak są uwzględnieni w ocenie bezpieczeństwa;
- Wyniki jakości życia w badaniu IMpower110 pochodzą z doniesienia konferencyjnego oraz bazy danych clinicaltrials.gov i dokumentu EPAR 2021 i dotychczas nie zostały ujęte w publikacji pełnotekstowej;
- Warto także zauważyć, że 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.
- Wyniki porównania pośredniego w wariancie podstawowym przeprowadzono dla krótszego okresu obserwacji tzn. wykorzystano dane odnośnie OS ocenianego w momencie oceny PFS, kiedy mediany okresu obserwacji analizowanych badań były zbliżone, natomiast dla danych z dłuższych okresów obserwacji, inaczej definiowanych podgrupy w wysoką ekspresją PD-L1 w IMpower110 (test SP142 oraz SP263) przeprowadzono analizę wrażliwości.

Szczegółowy opis ograniczeń przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 166 758 zł (3 x 55 586 zł)

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

Ocena opłacalności stosowania w Polsce terapii Tecentriq (Atezolizumab; ATEZO) została przeprowadzona z zastosowaniem analizy minimalizacji kosztów (ang. *cost-minimisation analysis*, CMA). W analizie przyjęto:

- komparatory: pembrolizumab (PEMBRO);
- perspektywa: płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). Perspektywę wspólną (NFZ i pacjenta) pominięto, ponieważ jest tożsama z perspektywą płatnika;
- horyzont czasowy: dożywotni (20 letni);
- kategorie kosztowe: koszty leków, podania, diagnostyki i monitorowania oraz zdarzeń niepożądanych.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie ATEZO w miejsce PEMBRO jest [redacted] [redacted] Wg tego oszacowania progowa cena zbytu netto leku Tecentriq, przy których koszt terapii ATEZO jest taki sam jak koszt terapii PEMBRO wynosi [redacted]

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną analizę wrażliwości (16 scenariuszy), która potwierdziła stabilność wyników analizy podstawowej. W wariancie:

- z RSS [redacted]
- bez RSS [redacted]

Ograniczenia

Ograniczenia analizy ekonomicznej wynikają z ograniczeń analizy klinicznej, a w szczególności z porównania pośredniego przeprowadzonego metodą Buchera. Należy 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. Prawdopodobność zastosowania analizy minimalizacji kosztów rozpatrywano mając na uwadze powyższe ograniczenie.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.).

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

Wnioskodawca nie przedstawił badań RCT dowodzących wyższości wnioskowanej interwencji nad refundowanym komparatorem, zatem zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ustawy o refundacji. Z uwagi na fakt, że Wnioskodawca nie przedstawił stosownych wyliczeń w tym zakresie, Agencja przeprowadziła obliczenia własne. Zgodnie z oszacowaniami urzędowe ceny zbytu, przy których koszt stosowania ATEZO jest nie wyższy niż koszt stosowania PEMBRO wynoszą [REDAKOWANE]

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

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

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

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

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

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

Analizę wpływu na budżet (AWB) przeprowadzono w celu oszacowania wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Tecentriq (Atezolizumab; ATEZO) w leczeniu pacjentów z rozsianym NDRP, z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ na komórkach guza, którzy nie byli poddawani wcześniej leczeniu systemowemu z powodu choroby zaawansowanej w ramach programu lekowego B.6.

Założenia analizy:

- perspektywa: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Odstąpiono od przeprowadzenia analizy z perspektywy wspólnej (tj. płatnika publicznego i pacjenta), ponieważ koszty technologii wnioskowanej będą ponoszone z kategorii programu lekowego z bezpłatnym poziomem odpłatności;
- horyzont czasowy: 2-letni;

- uwzględnione kategorie kosztowe i założenia jak w analizie ekonomicznej;
- liczebność populacji w wariancie prawdopodobnym:

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Tecentriq (Atezolizumab; ATEZO), spowoduje w wariancie:

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, w której testowano 18 alternatywnych scenariuszy. Analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wyników podstawowych. Najwyższy wpływ na wyniki odnotowano w przypadku zmiany źródeł informacji dla ceny PEMBRO (scenariusz niezasadny ponieważ

[REDAKTOWANE] Drugim co do wielkości był scenariusz dla alternatywnej wielkości populacji (+18% dla wyniku inkrementalnego). W wariancie:

[REDAKTOWANE] z RSS we wszystkich scenariuszach objęcie refundacją ATEZO [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] bez RSS w [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Ograniczenia

Niepewność wnioskowania na podstawie analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy związana jest w szczególności z określeniem liczebności populacji docelowej. Pewnym ograniczeniem jest także 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 PEMBRO były różne niż te wynikające z bazy danych sprawozdawczych NFZ – nie uwzględniono możliwości podania leku w trybie ambulatoryjnym. Błędnie oceniono rozpowszechnienie schematów PEMBRO 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 PEMBRO 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.

Szczegółowy opis ograniczeń przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

[REDAKTOWANE]

Uwagi do programu lekowego

Brak uwag.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Uwzględniono wytyczne kliniczne następujących towarzystw naukowych:

- Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK; Polska);
- European Society for Medical Oncology (ESMO; Europa);
- American Society of Clinical Oncology (ASCO, USA)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN; USA).

Wytyczne PTOK 2021 wskazują na chemioterapię w pierwszej linii leczenia lub immunoterapię m.in. opartą o atezolizumab (ATEZO). Jednocześnie w populacji chorych będących przedmiotem niniejszego wniosku wskazano pembrolizumab. Jednak w tym przypadku należy mieć na uwadze, że proces rejestracyjny ATEZO w EMA zakończono pod koniec kwietnia 2021 r. Wytyczne NCCN 2022 oraz ESMO 2020 odnoszą się do stosowania ATEZO w monoterapii jako jednej z opcji w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka płuc z potwierdzoną ekspresją PD-L1. W wytycznych ASCO 2020 w kontekście ATEZO odniesiono się wyłącznie do stosowania skojarzeń z innymi substancjami.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono rekomendacje refundacyjne 5 agencji HTA, w tym 1 pozytywna (francuska HAS 2021), 3 pozytywne warunkowe (brytyjska NICE 2021; szkocka SMC 2021; niemiecka G-BA 2021) i 1 negatywna (irlandzka NCPE 2021).

W rekomendacjach pozytywnych i warunkowo pozytywnych zwraca się uwagę na porównywalną skuteczność atezolizumabu do pembrolizumabu w zakresie opóźniania progresji choroby i przedłużania życia. NICE 2021; SMC 2021; G-BA 2021 rekomendowały ATEZO w monoterapii u dorosłych pacjentów z nieleczonym NDRP pod warunkiem występowania ekspresji PD-L1 na komórkach guza $\geq 50\%$ lub na komórkach immunologicznych naciekających guz $\geq 10\%$ a także braku mutacji EGFR, ALK.

W rekomendacji negatywnej NCPE 2021 nie zaakceptowano propozycji cenowej, jednak w toku negocjacji wyłączonych z informacji publicznej ostatecznie lek został włączony do systemu refundacji.

Na stronie kanadyjskiej agencji odnaleziono informację, że aktualnie toczy się proces oceny leku w omawianym wskazaniu, jego zakończenie zaplanowano na sierpień 2022 r.

Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę lek Tecentriq 840 mg jest finansowany w [redacted] a Tecentriq 1200 mg w [redacted] krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 14.03.2022 r.; (znak: PLR.4500.3792.2021.9.PBO PLR.4500.3793.2021.9.PBO) dotyczącego przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku: Tecentriq, atezolizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 840 mg, 1, fiol. 14 ml, GTIN: 07613326025546; Tecentriq, atezolizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1, fiol. 20 ml, GTIN: 05902768001167 w programie lekowym „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 50/2022 z dnia 23 maja 2022 roku w sprawie oceny leku Tecentriq (atezolizumabum) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 50/2022 z dnia 23 maja 2022 roku w sprawie oceny leku Tecentriq (atezolizumabum) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”
2. Analiza weryfikacyjna nr: OT.4331.17.2022 „Tecentriq (atezolizumab) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”. Data ukończenia: 10.05.2022 r