

Analiza Problemu Decyzyjnego

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Roche Polska Sp. z o.o.

[Redacted]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 1 marca 2023 r.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Spis treści

Wykaz skrótów.....	4
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	5
1.1 Wytyczne kliniczne	6
1.1.1.1 Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej.....	6
1.1.1.2 National Comprehensive Cancer Network.....	8
1.1.1.3 National Cancer Institute	11
1.1.1.4 European Society of Medical Oncology	11
1.1.1.5 American Society of Clinical Oncology, Ontario Health—Cancer Care Ontario	12
1.1.1.6 National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	13
1.1.1.7 Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.	13
1.1.1.8 <i>Auvergne Rhône-Alpes (AURA)</i> opublikowane przez francuskie towarzystwo <i>l'Association de Recherche d'Information Scientifique et Thérapeutique en Oncologie Thoracique</i> <i>(ARISTOT)</i> 14	
1.1.1.9 Spanish Society of Medical Oncology	14
1.1.1.10 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych	15
2 Rekomendacje agencji HTA	22
2.1 Rekomendacje AOTMiT	22
2.2 Rekomendacje zagraniczne	22
3 Załączniki	27
3.1 Klasyfikacja siły zaleceń w odnalezionych wytycznych klinicznych	27
3.2 Oceny AOTMiT dla leku Tecentriq® w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca	30
Spis Tabel	34
Spis Wykresów	35
Piśmiennictwo	36

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Wykaz skrótów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AURA	<i>Auvergne Rhône-Alpes</i>
ARISTOT	<i>l'Association de Recherche d'Information Scientifique et Thérapeutique en Oncologie Thoracique</i>
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
AWA	Analiza weryfikacyjna
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CCO	<i>Cancer Care Ontario</i>
DGHO	<i>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.</i>
EUnetHTA	<i>European Network for Health Technology Assessment</i>
ESMO	<i>European Society of Medical Oncology</i>
G-BA	<i>Gemeinsamer Bundesausschus</i>
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
IQWiG	<i>Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTOK	<i>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej</i>
SEOM	<i>Spanish Society of Medical Oncology</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SMR	<i>Service Médical Rendu</i>

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

**ANALIZA
PROBLEMU
DECYZYJNEGO**

AE

1.1 Wytyczne kliniczne

W poniższym rozdziale zaprezentowano wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia chorych na wczesnego NDRP, ze szczególnym uwzględnieniem terapii stosowanych w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym). W celu odnalezienia najbardziej aktualnych zaleceń uwzględniono dokumenty opublikowane w ciągu ostatnich lat tj. począwszy od roku 2018 r.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono wytyczne opublikowane przez następujące towarzystwa/organizacje:

- wytyczne krajowe:
 - *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej* (PTOK) – 2022;
- wytyczne zagraniczne:
 - *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) – 2023;
 - *National Cancer Institute* (NCI) – 2023;
 - *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) – 2022;
 - *European Society of Medical Oncology* (ESMO) – 2017, 2020 (*eUpdate*), 2021 (*eUpdate*);
 - *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), *Ontario Health—Cancer Care Ontario* (CCO) – 2022;
 - *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) – 2022;
 - *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.* (DGHO) – 2022;
 - *Auvergne Rhône-Alpes* (AURA) opublikowane przez francuskie towarzystwo *l'Association de Recherche d'Information Scientifique et Thérapeutique en Oncologie Thoracique* (ARISTOT) – 2022;
 - *Spanish Society of Medical Oncology* (SEOM) – 2018.

W nawiasach kwadratowych podano siłę rekomendacji/stożek zaleceń. Klasyfikacje dowodów naukowych stosowane w poszczególnych dokumentach opisano w załączniku w rozdziale 3.1

Data ostatniego wyszukiwania: 28.02.2023 r.

1.1.1.1 Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

W opublikowanych w 2022 r. wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej wskazano, że u chorych na NDRP w stopniach I i II oraz u wybranych chorych w stopniu IIIA (bez cechy N2) leczeniem

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

z wyboru jest doszczętna resekcja mięszu płucnego [I, A]. W przypadku cechy N1 przed zakwalifikowaniem do resekcji konieczne jest wykluczenie cechy N2 za pomocą EBUS/EUS lub mediastinoskopii. U chorych w stopniu IIIA z obecnością cechy N2 wyniki pierwotnego leczenia chirurgicznego są złe — resekcję mięszu płucnego można rozważać jedynie u wybranych chorych pod warunkiem zastosowania wstępnej chemioterapii (CHT) i uzyskania całkowitej odpowiedzi w obrębie węzłów chłonnych, potwierdzonej w badaniu PET-TK i mediastinoskopii. Jeżeli wykonanie resekcji nie jest możliwe z powodu istotnych przeciwwskazań medycznych lub niewyrażenia zgody przez chorego, należy rozważyć zastosowanie radykalnej RT lub RCHT z użyciem nowoczesnych technik planowania na podstawie PET-TK (modulacja intensywności dawki, uwzględnienie ruchomości oddechowej, napromienianie na podstawie bieżącego obrazowania) w dawce 60–66 Gy (dawki frakcyjne 2,0 Gy) [II, A]. Leczenie to można zastosować u chorych w dobrym stanie sprawności i bez istotnego ograniczenia wydolności oddechowo-kръżeniowej. U chorych z guzem obwodowym o niewielkich wymiarach (T1 lub T2) i bez przerzutów w węzłach chłonnych wykrytych w badaniach obrazowych (PET-TK), którzy nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego z powodu ograniczonej wydolności układu oddechowego i/lub sercowo-naczyniowego, postępowaniem z wyboru jest stereotaktyczna RT, która pozwala uzyskać odsetek wyleczeń miejscowych zbliżony do wyników leczenia chirurgicznego [II, A]. Rola stereotaktycznej RT w guzach zlokalizowanych przywnękowo jest nadal przedmiotem badań. W przypadku chorych w stopniach I–IIIA, którzy nie kwalifikują się do resekcji oraz radioterapii stereotaktycznej, należy stosować radykalną radioterapię lub radiochemioterapię [II, A]. Metody ablacyjne (np. termoablacja lub krioablacja) u chorych z ograniczeniem wydolności oddechowo-kръżeniowej mogą być rozważane jedynie po wykluczeniu możliwości zastosowania leczenia chirurgicznego oraz radioterapii (*Krzakowski 2022*).

Pooperacyjna radioterapia uzupełniająca u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z cechą pN0, pN1 lub pN2 nie jest uzasadniona [I, A] z wyjątkiem chorych po niedoszczętniej resekcji [III, B]. Radioterapię pooperacyjną należy rozpocząć w ciągu 6 tygodni od operacji; można ją rozpocząć równocześnie z chemioterapią [III, B] (*Krzakowski 2022*).

Chemioterapia pooperacyjna u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca jest zalecana w stopniach zaawansowania pII i pIII [I, A]. Pooperacyjna CHT powinna obejmować 3–4 cykle schematu złożonego z cisplatyny w dawce 80–100 mg/m² w dniu 1. w skojarzeniu z winorelbiną w dawce 25–30 mg/m² w dniach 1. i 8. (częstotliwość co 3 tygodnie). Pooperacyjną CHT można stosować jedynie u chorych w bardzo dobrym lub dobrym stanie sprawności, którzy osiągnęli pełną rekonwalescencję po

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

operacji oraz nie mają istotnych chorób współistniejących i przeciwwskazań klinicznych (Krzakowski 2022).

W zaleceniach przytoczono również wyniki badania III fazy *ADAURA*, w którym porównano wartość pooperacyjnego leczenia ozymertynibem vs placebo u chorych na NDRP w stopniach IB–IIIA z mutacją aktywującą w genie *EGFR* (delecja w eksonie 19. lub substytucja w eksonie 21.), którzy przebyli resekcję mięszu płucnego (dopuszczalne było stosowanie CHT, którą otrzymało 60% chorych), z zaznaczeniem, że w przypadku pozytywnej decyzji rejestracyjnej¹ wyniki badania *ADAURA* będą uzasadnieniem dla wykonywania badań stanu genu *EGFR* u chorych poddawanych resekcji mięszu płucnego (Krzakowski 2022).

1.1.1.2 National Comprehensive Cancer Network

Zgodnie z opublikowanymi w marcu 2022 r. wytycznymi *National Comprehensive Cancer Network* leczenie adjuwantowe niedrobnokomórkowego raka płuca po przeprowadzonej resekcji należy prowadzić zależnie od stadium zaawansowania:

- w stadium IA (T1abc, N0):
 - u pacjentów z negatywnym marginesem chirurgicznym (R0) – rekomendowana jest obserwacja [2A];
 - u pacjentów z pozytywnym marginesem chirurgicznym (R1, R2) – rekomendowana re-resekcja (preferowana) lub radioterapia [2B];
- w stadium IB (T2a, N0):
 - u pacjentów z negatywnym marginesem chirurgicznym (R0) – rekomendowana obserwacja lub chemioterapia (dla grupy wysokiego ryzyka np. w przypadku guzów słabozróznicowanych, guzów > 4cm, zajęcia naczyń, zajęcia opłucnej trzewnej, po przeprowadzonej resekcji klinowej, u pacjentów z nieznanym stanem węzłów chłonnych [Nx]) [2A], a następnie ozymertynib (u pacjentów z mutacją genu *EGFR* – delecją w eksonie 19 lub substytucją L858R) [2A];

¹ w chwili obecnej produkt leczniczy Tagrisso jest już zarejestrowany w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w stadium zaawansowania IB–IIIA z potwierdzoną mutacją delecji w eksonie 19 lub substytucji w eksonie 21 (L858R) w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (*EGFR*) (*ChPL Tagrisso 2022*).

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

- u pacjentów z pozytywnym marginesem chirurgicznym (R1, R2) – rekomendowana re-resekcja (preferowana) ± chemioterapia lub radioterapia [2A];
- w stadium IIA (T2b, N0):
 - u pacjentów z negatywnym marginesem chirurgicznym (R0) – rekomendowana obserwacja lub chemioterapia (dla grupy wysokiego ryzyka), a następnie **atezolizumab** lub pembrolizumab lub ozymertynib (u pacjentów z mutacją genu *EGFR* – delecją w eksonie 19 lub w eksonie 21 *L858R*) [2A];
 - u pacjentów z pozytywnym marginesem chirurgicznym (R1, R2) – rekomendowana re-resekcja (preferowana) ± chemioterapia lub radioterapia ± chemioterapia [2A];
- w stadium IIB (T1abc-T2a, N1)/ stadium IIB (T3, N0; T2b, N1):
 - u pacjentów z negatywnym marginesem chirurgicznym (R0) – rekomendowana chemioterapia [1], a następnie **atezolizumab** [2A] lub pembrolizumab [2A] lub ozymertynib (pacjenci z mutacją genu *EGFR* – delecja w eksonie 19 lub w eksonie 21 *L858R*) [2A];
 - u pacjentów z pozytywnym marginesem chirurgicznym (R1) – rekomendowana re-resekcja + chemioterapia lub radiochemioterapia (sekwencyjna lub równoległa) [2A];
 - u pacjentów z pozytywnym marginesem chirurgicznym (R2) – rekomendowana re-resekcja + chemioterapia lub równoległa radiochemioterapia [2A];
- w stadium IIIA (T1-2, N2; T3, N1)/ stadium IIIB (T3, N2):
 - u pacjentów z negatywnym marginesem chirurgicznym (R0) – rekomendowana chemioterapia [1], a następnie **atezolizumab** [2A] lub pembrolizumab [2A] lub ozymertynib (pacjenci z mutacją genu *EGFR* – delecja w eksonie 19 lub w eksonie 21 *L858R*) [2A] lub sekwencyjna chemioterapia i radioterapia do rozważenia [2A];
 - u pacjentów z pozytywnym marginesem chirurgicznym (R1) – rekomendowana radiochemioterapia (sekwencyjna lub równoległa) [2A];
 - u pacjentów z pozytywnym marginesem chirurgicznym (R2) – rekomendowana równoległa radiochemioterapia [2A] (*NCCN 2.2023*).

W wytycznych wskazano populacje, w których wskazane powyżej terapie systemowe są zarejestrowane i ich zalecane dawkowanie:

- atezolizumab w dawce 840 mg co 2 tygodnie, 1200 mg co 3 tygodnie lub 1680 mg co 4 tygodnie do roku wskazany w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po całkowitej

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

resekcji w stadiach zaawansowania IIB-III A, stadium IIIB (T3, T2) lub wysokiego ryzyka IIA z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, bez mutacji genu *EGFR* (delecji eksonu 19 lub w eksonie 21 *L858R*) lub rearanżacji genu *ALK*, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię adjuwantową i nie mają przeciwwskazań do immunoterapii;

- pembrolizumab w dawce 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni wskazany w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po całkowitej resekcji w stadiach zaawansowania IB-III A stadium IIIB (T3, T2) lub wysokiego ryzyka IIA, bez mutacji genu *EGFR* (delecji eksonu 19 lub w eksonie 21 *L858R*) lub rearanżacji genu *ALK*, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię adjuwantową i nie mają przeciwwskazań do immunoterapii;
- ozymertynib w dawce 80 mg dziennie w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadiach IB-III A lub IIIB (T3, T2) po całkowitej resekcji z mutacją genu *EGFR* (delecja eksonu 19 lub w eksonie 21 *L858R*), którzy otrzymali wcześniej leczenie adjuwantowe lub którzy nie kwalifikują się do chemioterapii opartej na związkach platyny (*NCCN 2.2023*).

W tabeli poniżej wskazano rekomendowane schematy do stosowania w ramach leczenia adjuwantowego.

Tabela 1. Schematy CHT rekomendowane w ramach leczenia adjuwantowego (*NCCN 2.2023*).

Schematy*:	
preferowane	<ul style="list-style-type: none"> • rak niepłaskonabłonkowy: <ul style="list-style-type: none"> ○ cisplatyna 75 mg/m² dzień 1.; pemetreksed 500 mg/m² dzień 1., co 21 dni, 4 cykle [2A]; • rak płaskonabłonkowy: <ul style="list-style-type: none"> ○ cisplatyna 75 mg/m² dzień 1.; gemcytabina 1250 mg/m² dni 1. i 8., co 21 dni, 4 cykle [2A]; ○ cisplatyna 75 mg/m² dzień 1.; docetaksel 75 mg/m² dzień 1., co 21 dni, 4 cykle [2A];
inne zalecane	<ul style="list-style-type: none"> • cisplatyna 50 mg/m² dni 1. i 8.; winorelbina 25 mg/m² 1., 8., 15. i 22, co 21 dni, 4 cykle [2A]; • cisplatyna 100 mg/m² dzień 1.; winorelbina 30 mg/m² 1., 8., 15. i 22, co 28 dni, 4 cykle [2A]; • cisplatyna 75–80 mg/m² dzień 1.; winorelbina 25–30 mg/m² dni 1. i 8., co 21 dni, 4 cykle [2A]; • cisplatyna 100 mg/m² dzień 1.; etopozyd 100 mg/m² dni 1–3, co 28 dni, 4 cykle [2A];
użyteczne w specjalnych okolicznościach	<ul style="list-style-type: none"> • schematy CHT dla pacjentów z chorobami współistniejącymi lub z przeciwwskazaniami do zastosowania cisplatyny : <ul style="list-style-type: none"> ○ karboplatyna AUC 6 dzień 1; paklitaksel 200 mg/m² dzień 1, co 21 dni, 4 cykle [2A]; ○ karboplatyna AUC 5 dzień 1; gemcytabina 1000 mg/m² dni 1. i 8., co 21 dni, 4 cykle [2A]; ○ karboplatyna AUC 5 dzień 1; pemetreksed 500 mg/m² dzień 1 w przypadku raka niepłaskonabłonkowego, co 21 dni, 4 cykle [2A].

* wszystkie z wymienionych schematów można stosować z jednoczesną chemioterapią/radioterapią sekwencyjną.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

1.1.1.3 National Cancer Institute

W opublikowanych w 2023 r. zaleceniach *National Cancer Institute* zaznaczono, że zastosowanie adjuwantowej chemioterapii u chorych z nowotworem w stadium IA i IB po całkowitej resekcji guza nie jest rekomendowane [1iiA] (*NCI 2023*).

Wyniki badań klinicznych wskazują, że chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium IIA i IIB odnoszą korzyści z adjuwantowej chemioterapii skojarzonej z udziałem cisplatyny w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego – na tej podstawie postępowanie to może być rekomendowane dla chorych w stadium II po całkowitej resekcji [1A] (*NCI 2023*).

W wytycznych opracowanych przez NCI podkreślono, że chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium IB-IIIa z mutacją w genie *EGFR* i po całkowitej resekcji guza poddani leczeniu adjuwantowemu za pomocą ozymertynibu odnoszą korzyści kliniczne w postaci istotnego wydłużenia czasu przeżycia wolnego od choroby [B1] (*NCI 2023*).

Zaleca się zastosowanie adjuwantowej immunoterapii atezolizumabem u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadiach II do IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ [B1] (*NCI 2023*).

1.1.1.4 European Society of Medical Oncology

Zgodnie z opublikowanymi w 2017 r. wytycznymi *European Society of Medical Oncology* preferowaną opcją leczenia u wszystkich pacjentów z nowotworem w stadium I oraz II jest zabieg chirurgiczny [III, A] (*ESMO 2017*). Aktualizacja wytycznych z 2021 r. wskazuje, że chemioterapię adjuwantową należy zastosować u chorych po resekcji, w stadium zaawansowania określonym zgodnie z klasyfikacją TNM wersja 8 jako IIB oraz III [I, A]. Postępowanie to można rozważyć również u pacjentów z cechą T2bN0, w stadium IIA przy wielkości guza pierwotnego >4 cm [II, B]. Decyzja o leczeniu powinna zostać podjęta przez zespół wielodyscyplinarny, po uwzględnieniu chorób współistniejących, czasu jaki upłynął od operacji oraz stanu pooperacyjnego [V, A]. W ramach chemioterapii adjuwantowej rekomendowane jest stosowanie cisplatyny w skojarzeniu z drugim lekiem [I, A]. W badaniach oceniano cisplatynę w skumulowanej dawce do 300 mg/m^2 , podawaną w 3-4 cyklach. Gdy podawanie cisplatyny nie jest możliwe, karboplatyna jest akceptowaną alternatywą [IV, B]. Chociaż najczęściej ocenianym w badaniach schematem jest cisplatyna + winorelbina, inne połączenia, takie jak cisplatyna + gemcytabina lub docetaksel lub pemetreksed (tylko w przypadku gruczolakoraka) mogą być również wybierane [II, B]. Schemat karboplatyna + paklitaksel jest potencjalną opcją CHT dla T2bN0, stopień IIA

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

przy wielkości guza pierwotnego >4 cm [IV, B] (*ESMO 2021*).

Ozymertynib jest wskazany w leczeniu adjuwantowym u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-IIIa z mutacją genu EGFR (delecja w eksonie 19 lub substytucja L858R) po całkowitej resekcji guza [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: A] (*ESMO 2020, ESMO 2021*).

W wytycznych przytoczono wyniki badania *IMpower-010*, w którym oceniano leczenie adjuwantowe atezolizumabem, wskazując na znamienne wydłużenie czasu przeżycia bez progresji choroby vs BSC u chorych w stadiach II-IIIa bez względu na ekspresję PD-L1 ($p = 0,0205$) oraz u pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ ($p = 0,0039$). Jednocześnie zaznaczono, że w chwili tworzenia wytycznych lek ten nie jest zarejestrowany do stosowania na terenie Unii Europejskiej przez EMA, więc nie stanowi przedmiotu formalnych wytycznych (*ESMO 2021*). Należy jednak mieć na uwadze, że najnowsza ocena ESMO *Magnitude of Clinical Benefit Scale* dla atezolizumabu w leczeniu adjuwantowym NDRP to A (*ESMO 2022*), co jest najwyższą oceną dla nowych terapii oraz terapii adjuwantowych (*ESMO 2022a*).

1.1.1.5 American Society of Clinical Oncology, Ontario Health—Cancer Care Ontario

Zgodnie z częściowo zaktualizowanymi w 2022 r. wytycznymi *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), *Ontario Health—Cancer Care Ontario* (CCO) opublikowanymi pierwotnie w 2017 r. chorym na NDRP w stadium IB ($3 < T \leq 4$ cm, NOM^20) i z mutacjami genu *EGFR* (delecja eksonu 19 lub *L858R*) zaleca się adjuwantowy ozymertynib [typ rekomendacji: oparta na dowodach naukowych; jakość dowodów: wysoka, siła rekomendacji: silna]. W tej grupie pacjentów nie zaleca się rutynowej chemioterapii opartej na cisplatynie i (lub) **atezolizumabu**. Zaleca się pooperacyjną ocenę multimodalności, w tym konsultację z lekarzem onkologiem, w celu oceny korzyści i ryzyka leczenia uzupełniającego u każdego pacjenta [typ rekomendacji: oparta na dowodach naukowych oraz konsensusie ekspertów – korzyści przewyższają ryzyko zwłaszcza z wśród pacjentów z dużymi guzami; jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: umiarkowana] (*ASCO-CCO 2022*).

U wszystkich pacjentów w stadium zaawansowania IIA, IIB i IIIA zalecana jest chemioterapia adjuwantowa oparta na cisplatynie. Adjuwantowy ozymertynib jest zalecany po chemioterapii u chorych na NDRP z mutacjami genu *EGFR*, niezależnie od statusu PD-L1. Adjuwantowy **atezolizumab** jest zalecany u wszystkich pacjentów z PD-L1 $\geq 1\%$ po chemioterapii opartej na cisplatynie, z wyjątkiem pacjentów

² w wytycznych posługiwano się klasyfikacją NDRP TNM w wersji 7.

z mutacjami genu *EGFR* [typ rekomendacji: oparta na dowodach naukowych oraz konsensusie ekspertów; jakość dowodów: wysoka, siła rekomendacji: silna] (ASCO-CCO 2022).

1.1.1.6 National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Zgodnie ze zaktualizowanymi w 2022 r. wytycznymi *National Institute for Health and Care Excellence* chemioterapię pooperacyjną należy zaproponować pacjentom w dobrym stanie sprawności (0-1) w stadium T1a–4, N1–2, M0. Może być ona również rozważona u pacjentów w dobrym stanie sprawności (0-1) w stadium T2b–4, N0, M0 o średnicy guza >4 cm. Rekomenduje się zastosowanie schematów chemioterapii adjuwantowej opartych na cisplatynie (NICE 2022a).

1.1.1.7 Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.

W zaleceniach *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.* z 2022 r. wskazano, że chemioterapia adjuwantowa spowodowała istotny wzrost 5-letnich przeżyć u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po resekcji R0, w stadium zaawansowania II-III i może być rozważana również w stadium IB z dodatkowymi czynnikami ryzyka. Korzyści z chemioterapii adjuwantowej nie ograniczają się do określonych grup wiekowych. Nie ma jednak wystarczających danych dotyczących pacjentów w wieku >75 lat (DGHO 2022).

Chemioterapia adjuwantowa powinna rozpocząć się 4-8 tygodni po operacji. Korzyści kliniczne zostały udowodnione tylko w przypadkach, gdy chemioterapia zostanie rozpoczęta w ciągu 60 dni od operacji. Chemioterapia adjuwantowa powinna składać się z kombinacji zawierającej cisplatynę, gdyż wartość schematów opartych o karboplatynę nie została prospektywnie udowodniona. Chemioterapię opartą o cisplatynę zaleca się dla chorych w stadiach IIA-III A. Większość danych jest dostępnych dla skojarzenia cisplatyny i winorelbiny podawanego w 4 cyklach leczenia. W zależności od choroby współistniejącej, działań niepożądanych i statusu rejestracyjnego można wybrać inne kombinacje zawierające cisplatynę, np. z docetaksemem, etopozydem, gemcytabiną lub pemetreksedem (DGHO 2022).

Zastosowanie skojarzenia chemioterapii z inhibitorem angiogenezy nie prowadziło do wydłużenia czasu przeżycia ani zwiększenia współczynnika przeżycia (DGHO 2022).

Zaleca się zastosowanie ozymertynibu w leczeniu adjuwantowym pacjentów w stadiach IB-III A z mutacjami genu *EGFR* (delecją w eksonie 19, *L858R*) (DGHO 2022).

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Dane dotyczące wartości inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych w uzupełniającej terapii systemowej są dostępne wyłącznie dla atezolizumabu ocenianego w badaniu *IMpower-010*, w którym wykazano poprawę przeżycia wolnego od choroby. Rekomenduje się zastosowanie atezolizumabu u pacjentów w stadium IIA-IIIa po resekcji całkowitej R0 i chemioterapii z wysokim ryzykiem nawrotu, z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ i brakiem mutacji genu *EGFR* / rearanżacji genu *ALK* (*DGHO 2022*).

1.1.1.8 *Auvergne Rhône-Alpes (AURA) opublikowane przez francuskie towarzystwo l'Association de Recherche d'Information Scientifique et Thérapeutique en Oncologie Thoracique (ARISTOT)*

W wytycznych *Auvergne Rhône-Alpes* opublikowanych przez francuskie towarzystwo *l'Association de Recherche d'Information Scientifique et Thérapeutique en Oncologie Thoracique (ARISTOT)* w 2022 roku dotyczących leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca chemioterapię uzupełniającą zaleca się u wszystkich chorych w stadium II i III. Zaleca się schemat: cisplatyna + winorelbina lub opcjonalnie cisplatyna + pemetreksed u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP. W przypadku pacjentów z przeciwwskazaniami do leczenia cisplatyną można zastosować karboplatynę + paklitaksel (*AURA 2022*).

W przypadku chorych w stadiach IB, II i IIIa (określonych zgodnie z TNM v.7), z mutacją genu *EGFR L858R* lub delecją eksonu 19, w stanie sprawności PS 0-1, po całkowitej resekcji i chemioterapii zaleca się ozymertynibu (*AURA 2022*).

1.1.1.9 *Spanish Society of Medical Oncology*

Według wytycznych *Spanish Society of Medical Oncology* na 2018 r. korzyść z leczenia adjuwantowego w zakresie przeżycia całkowitego (OS) jest ograniczona do chemioterapii opartej na cisplatynie u chorych po całkowitej resekcji w stopniu zaawansowania II-III. Z tego względu pozostają standardem leczenia w leczeniu adjuwantowym u chorych na NDRP w II stadium zaawansowania po całkowitej resekcji pozostają 4 cykle chemioterapii opartej na cisplatynie [I, A]. Z kolei chorzy na NDRP w stadium I (wg wersji 7 TNM) nie odnoszą korzyści z leczenia uzupełniającego, z wyjątkiem pacjentów z guzami >4 cm [I, C]. U pacjentów w podeszłym wieku w dobrym stanie należy rozważyć chemioterapię adjuwantowaną opartą na platynie (*SEOM 2018*).

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

1.1.1.10 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych

W wyniku wyszukiwania odnaleziono zalecenia/rekomendacje ośmiu organizacji. Należy jednak mieć na uwadze na ograniczoną możliwość bezpośredniego porównania zaleceń w odniesieniu do stopni zaawansowania nowotworu wynikające z zastosowania w odnalezionych dokumentów różnych wersji klasyfikacji TNM – wersji 7 (*AURA 2022, ASCO/CCO 2021, SEOM 2018*) lub 8 (*DGHO 2022, ESMO 2020, ESMO 2021, Krzakowski 2022, NCCN 2.2023, NCI 2023, NICE 2022a*). W wytycznych ASCO/CCO zaznaczono, że wybór tej wersji klasyfikacji TNM został podyktowany jej stosowaniem w badaniach oceniających terapie będące przedmiotem wytycznych.

Większość odnalezionych dokumentów została opracowana przed datami rejestracji atezolizumabu do stosowania w ramach leczenia adjuwantowego chorych na NDRP, tj. odpowiednio przed 15 października 2021 r. na terenie USA oraz przed 7 czerwca 2022 r. na terenie UE. Z uwagi na powyższe, wyłącznie najnowsze dokumenty wskazują na zasadność leczenia atezolizumabem w ramach postępowania adjuwantowego. Są to:

- wytyczne amerykańskiego NCCN – jest on w nich wymieniany jako opcja terapeutyczna dla chorych w stadium IIA (T2b, N0), w stadium IIB (T1abc-T2a, N1)/ stadium IIB (T3, N0; T2b, N1) z negatywnym marginesem chirurgicznym (R0) oraz w stadium IIIA (T1-2, N2; T3, N1)/ stadium IIIB (T3, N2) u pacjentów z negatywnym marginesem chirurgicznym (R0) [zgodnie z warunkami rejestracyjnymi na terenie USA w populacji z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$] (*NCCN 2.2023*);
- wytyczne amerykańsko-kanadyjskie ASCO/CCO – jest on w nich rekomendowany jako opcja leczenia chorych w stadium IIA, IIB i IIIA, z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ po chemioterapii opartej na cisplatynie, z wyłączeniem pacjentów z mutacjami genu *EGFR* (*ASCO-CCO 2022*);
- wytyczne amerykańskie NCI – jest w nich rekomendowany dla chorych w stadiach II do IIIA z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (*NCI 2023*);
- wytyczne niemieckie DGHO – jest on w nich zalecany u pacjentów w stadium IIA-IIIa po resekcji całkowitej R0 i chemioterapii z wysokim ryzykiem nawrotu, z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ i brakiem mutacji genu *EGFR* / rearanzacji genu *ALK* (*DGHO 2022*).

W pozostałych odnalezionych dokumentach wskazuje się na możliwość zastosowania, spośród systemowych terapii adjuwantowych, leczenia ozymertynibem. Terapia ta jest dedykowana pacjentom w stadiach zaawansowania IB (T2a, N0), IIA (T2b, N0), IIB (T1abc-T2a, N1)/ stadium IIB (T3, N0; T2b, N1) i IIIA (T1-2, N2; T3, N1)/ stadium IIIB (T3, N2) z negatywnym marginesem chirurgicznym (*NCCN 2.2023*)

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

lub w stadiach IB-IIIa (*ESMO 2020, ESMO 2021, NCI 2023, DGHO 2022, AURA 2022*) lub IIA-IIIa (*ASCO-CCO 2022*), jeśli stwierdza się mutację genu *EGFR* – delecję w eksonie 19 lub substytucję *L858R* (*NCCN 2.2023, DGHO 2022, AURA 2022*) a pacjenci są w stanie sprawności PS 0-1 (*AURA 2022*).

We wszystkich dokumentach wskazano na możliwość zastosowania w chemioterapii adjuwantowej, przy czym wytyczne jednoznacznie oceniają, że najlepiej poznane i przebadane są schematy oparte na pochodnych platyny, a zwłaszcza schemat cisplatyna + winorelbina. Polskie wytyczne wskazują, że leczenie to jest dedykowane pacjentom w stopniach zaawansowania pII i pIII, ale jedynie u chorych w bardzo dobrym lub dobrym stanie sprawności, którzy osiągnęli pełną rekonwalescencję po operacji oraz nie mają istotnych chorób współistniejących i przeciwwskazań klinicznych. Zaleca się 3-4 cykle tego schematu (*Krzakowski 2022*). Również niemieccy, francuscy i hiszpańscy eksperci zalecają chemioterapię adjuwantową po resekcji R0 w stopniach II-III (*DGHO 2022, AURA 2022, SEOM 2018*) i w stadium IB z dodatkowymi czynnikami ryzyka (*DGHO 2022*). Z kolei eksperci ESMO zalecają by kwalifikować do niej głównie pacjentów w stopniach IIB oraz III (*ESMO 2021*), można ją rozważyć także u pacjentów z cechą T2bN0, w stadium IIA przy wielkości guza pierwotnego >4 cm (*ESMO 2021, NICE 2022a*). Według wytycznych ASCO-CCO chemioterapia adjuwantowa jest opcją terapeutyczną dla pacjentów w stadium zaawansowania IIA, IIB i IIIa (*ASCO-CCO 2022*). Wytyczne NCCN wskazują, że chemioterapia adjuwantowa może być stosowana już u pacjentów w stopniu IB (*NCCN 2.2023*).

Terapie rekomendowane w leczeniu adjuwantowym chorych na NDRP podsumowano w tabeli poniżej.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Tabela 2. Terapie rekomendowane w leczeniu adjuwantowym chorych na NDRP.

Kraj/region	Towarzystwo, rok	Stosowana klasyfikacja TNM	Rekomendowane terapie
wytyczne krajowe, Polska	Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, 2022 (Krzakowski 2022)	TNM v.8	<p><u>Radioterapia pooperacyjna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> nie jest uzasadniona u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z cechą pN0, pN1 lub pN2 [I, A] z wyjątkiem chorych po niedoszczętej resekcji [III, B]; <p><u>Chemioterapia pooperacyjna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> jest zalecana w stopniach zaawansowania pII i pIII [I, A]. Powinna obejmować 3–4 cykle schematu złożonego z cisplatyny w dawce 80–100 mg/m² w dniu 1. w skojarzeniu z winorelbiną w dawce 25–30 mg/m² w dniach 1. i 8. (częstotliwość co 3 tygodnie). Można ją stosować jedynie u chorych w bardzo dobrym lub dobrym stanie sprawności, którzy osiągnęli pełną rekonwalescencję po operacji oraz nie mają istotnych chorób współistniejących i przeciwwskazań klinicznych;
wytyczne krajowe, USA	National Comprehensive Cancer Network, 2023 (NCCN 2.2023)	TNM v.8	<p><u>Obserwacja zalecana:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> w stadium IA (T1abc, N0), u pacjentów z negatywnym marginesem chirurgicznym (R0) [2A]; w stadium IB (T2a, N0), u pacjentów z negatywnym marginesem chirurgicznym (R0) [2A]; w stadium IIA (T2b, N0), u pacjentów z negatywnym marginesem chirurgicznym (R0) [2A]; <p><u>Re-resekcja zalecana:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> w stadium IA (T1abc, N0), u pacjentów z pozytywnym marginesem chirurgicznym (R1, R2) [preferowana]; w stadium IB (T2a, N0), u pacjentów z pozytywnym marginesem chirurgicznym (R1, R2) [preferowana] ± chemioterapia lub radioterapia [2A]; w stadium IIA (T2b, N0), u pacjentów z pozytywnym marginesem chirurgicznym (R1, R2) [preferowana] ± chemioterapia lub radioterapia [2A]; w stadium IIB (T1abc-T2a, N1)/ stadium IIB (T3, N0; T2b, N1), u pacjentów z pozytywnym marginesem chirurgicznym (R1, R2) + chemioterapia lub radiochemioterapia (sekwencyjna lub równoległa) [2A]; <p><u>Radioterapia zalecana:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> w stadium IA (T1abc, N0), u pacjentów z pozytywnym marginesem chirurgicznym (R1, R2) [2B]; w stadium IIIA (T1-2, N2; T3, N1)/ stadium IIIB (T3, N2), u pacjentów z negatywnym marginesem chirurgicznym (R0)- do rozważenia [2A]; w stadium IIIA (T1-2, N2; T3, N1)/ stadium IIIB (T3, N2), u pacjentów z pozytywnym marginesem chirurgicznym (R1) [2A]; w stadium IIIA (T1-2, N2; T3, N1)/ stadium IIIB (T3, N2), u pacjentów z pozytywnym marginesem chirurgicznym (R2) [2A]; <p><u>Chemioterapia zalecana:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> w stadium IB (T2a, N0), u pacjentów z negatywnym marginesem chirurgicznym (R0), z grupy wysokiego ryzyka¹ [2A]; w stadium IIA (T2b, N0), u pacjentów z negatywnym marginesem chirurgicznym (R0), z grupy wysokiego ryzyka¹ [2B];

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Kraj/region	Towarzystwo, rok	Stosowana klasyfikacja TNM	Rekomendowane terapie
			<ul style="list-style-type: none"> w stadium IIB (T1abc-T2a, N1)/ stadium IIB (T3, N0; T2b, N1), u pacjentów z negatywnym marginesem chirurgicznym (R0) [1]; w stadium IIIA (T1-2, N2; T3, N1)/ stadium IIIB (T3, N2), u pacjentów z negatywnym marginesem chirurgicznym (R0) [1]; w stadium IIIA (T1-2, N2; T3, N1)/ stadium IIIB (T3, N2), u pacjentów z negatywnym marginesem chirurgicznym (R0) – sekwencyjna chemioterapia- do rozważenia [2A]; w stadium IIIA (T1-2, N2; T3, N1)/ stadium IIIB (T3, N2), u pacjentów z pozytywnym marginesem chirurgicznym (R1) – sekwencyjna lub równoległa chemioterapia [2A]; w stadium IIIA (T1-2, N2; T3, N1)/ stadium IIIB (T3, N2), u pacjentów z pozytywnym marginesem chirurgicznym (R2) – równoległa chemioterapia [2A]; <p><u>Terapie systemowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> atezolizumab – zalecany u pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, bez mutacji genu <i>EGFR</i> (delecji eksonu 19 lub w eksonie 21 <i>L858R</i>) lub rearanżacji genu <i>ALK</i>: <ul style="list-style-type: none"> w stadium IIA (T2b, N0), u pacjentów z negatywnym marginesem chirurgicznym (R0) [2A]; w stadium IIB (T1abc-T2a, N1)/ stadium IIB (T3, N0; T2b, N1), u pacjentów z negatywnym marginesem chirurgicznym (R0) [2A]; w stadium IIIA (T1-2, N2; T3, N1)/ stadium IIIB (T3, N2), u pacjentów z negatywnym marginesem chirurgicznym (R0) [2A]; pembrolizumab – zalecany u pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, bez mutacji genu <i>EGFR</i> (delecji eksonu 19 lub w eksonie 21 <i>L858R</i>) lub rearanżacji genu <i>ALK</i>: <ul style="list-style-type: none"> w stadium IIA (T2b, N0), u pacjentów z negatywnym marginesem chirurgicznym (R0) [2A]; w stadium IIB (T1abc-T2a, N1)/ stadium IIB (T3, N0; T2b, N1), u pacjentów z negatywnym marginesem chirurgicznym (R0) [2A]; w stadium IIIA (T1-2, N2; T3, N1)/ stadium IIIB (T3, N2), u pacjentów z negatywnym marginesem chirurgicznym (R0) [2A]; ozymertynib – zalecany u pacjentów z mutacją genu <i>EGFR</i> (delecją w eksonie 19 w eksonie 21 <i>L858R</i>): <ul style="list-style-type: none"> w stadium IB (T2a, N0), u pacjentów z negatywnym marginesem chirurgicznym (R0) [2A]; w stadium IIA (T2b, N0), u pacjentów z negatywnym marginesem chirurgicznym (R0) [2A]; w stadium IIB (T1abc-T2a, N1)/ stadium IIB (T3, N0; T2b, N1), u pacjentów z negatywnym marginesem chirurgicznym (R0) [2A]; w stadium IIIA (T1-2, N2; T3, N1)/ stadium IIIB (T3, N2), u pacjentów z negatywnym marginesem chirurgicznym (R0) [1];
wytyczne krajowe, USA	National Cancer Institute	TNM v.8	<p><u>Chemioterapia adjuwantowa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> niezalecana u chorych z nowotworem w stadium IA i IB po całkowitej resekcji guza [1iiA];

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Kraj/region	Towarzystwo, rok	Stosowana klasyfikacja TNM	Rekomendowane terapie
	2023 (NCI 2023)		<ul style="list-style-type: none"> zalecana u pacjentów w stadium IIA i IIB po całkowitej resekcji [1A]; <p><u>Terapie systemowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> atezolizumab – zalecany u chorych w stadiach II do IIIA z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ [B1]; ozymertynib – zalecany u pacjentów w stadium IB-IIIa z mutacją w genie <i>EGFR</i> i po całkowitej resekcji [1iDii];
wytyczne krajowe, USA/Kanada	American Society of Clinical Oncology, Ontario Health— Cancer Care Ontario 2022 (ASCO-CCO 2022)	TNM v.7	<p><u>Chemioterapia adjuwantowa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> niezalecana u pacjentów w stadium IB (3<T\leq4 cm, N0M0) [typ rekomendacji: oparta na dowodach naukowych oraz konsensusie ekspertów – korzyści przewyższają ryzyko zwłaszcza z wśród pacjentów z dużymi guzami; jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: umiarkowana]; zalecana u wszystkich pacjentów w stadium zaawansowania IIA, IIB i IIIA [typ rekomendacji: oparta na dowodach naukowych oraz konsensusie ekspertów; jakość dowodów: wysoka, siła rekomendacji: silna]; <p><u>Terapie systemowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> atezolizumab: <ul style="list-style-type: none"> niezalecany u pacjentów w stadium IB (3<T\leq4 cm, N0M0) [typ rekomendacji: oparta na dowodach naukowych oraz konsensusie ekspertów – korzyści przewyższają ryzyko zwłaszcza z wśród pacjentów z dużymi guzami; jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: umiarkowana]; zalecany u wszystkich pacjentów w stadium zaawansowania IIA, IIB i IIIA z PD-L1 $\geq 1\%$ po chemioterapii opartej na cisplatinie, z wyjątkiem pacjentów z mutacjami genu <i>EGFR</i> [typ rekomendacji: oparta na dowodach naukowych oraz konsensusie ekspertów; jakość dowodów: wysoka, siła rekomendacji: silna]; ozymertynib: <ul style="list-style-type: none"> zalecany u pacjentów w stadium IB (3<T\leq4 cm, N0M0) i z mutacjami genu <i>EGFR</i> (delecja eksonu 19 lub L858R) [typ rekomendacji: oparta na dowodach naukowych; jakość dowodów: wysoka, siła rekomendacji: silna]; zalecany u pacjentów w stadium zaawansowania IIA, IIB i IIIA z mutacjami genu <i>EGFR</i>, niezależnie od statusu PD-L1 [typ rekomendacji: oparta na dowodach naukowych oraz konsensusie ekspertów; jakość dowodów: wysoka, siła rekomendacji: silna];
wytyczne międzynarodowe, Europa	European Society of Medical Oncology, 2017/2020/2021 (ESMO 2017, ESMO 2020, ESMO 2021)	TNM v.8	<p><u>Chemioterapia adjuwantowa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zalecana u chorych po resekcji, w stadium IIB oraz III [I, A]; można rozważyć u pacjentów z cechą T2bN0, w stadium IIA przy wielkości guza pierwotnego >4 cm [II, B]; <p><u>Terapie systemowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> atezolizumab: <ul style="list-style-type: none"> w chwili tworzenia wytycznych lek ten nie był zarejestrowany do stosowania na terenie Unii Europejskiej przez EMA, więc nie stanowi przedmiotu formalnych wytycznych; najnowsza ocena ESMO <i>Magnitude of Clinical Benefit Scale</i>

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Kraj/region	Towarzystwo, rok	Stosowana klasyfikacja TNM	Rekomendowane terapie
			dla atezolizumabu w leczeniu adjuwantowym NDRP to A (<i>ESMO 2022</i>), co jest najwyższą oceną dla nowych terapii oraz terapii adjuwantowych; <ul style="list-style-type: none"> ozymertynib: <ul style="list-style-type: none"> zalecany u pacjentów w stadium IB-IIIa z mutacją genu <i>EGFR</i> (delecja w eksonie 19 lub substytucja L858R) po całkowitej resekcji guza [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: A];
wytyczne krajowe, Wielka Brytania	National Institute for Health and Care Excellence, 2022 (<i>NICE 2022a</i>)	TNM v.8	<u>Chemioterapia adjuwantowa:</u> <ul style="list-style-type: none"> zalecana u pacjentów w dobrym stanie sprawności (0-1) w stadium T1a–4, N1–2, M0 oraz może być rozważona u pacjentów w dobrym stanie sprawności (0-1) w stadium T2b–4, N0, M0 o średnicy guza >4 cm; zaleca się zastosowanie schematów chemioterapii adjuwantowej opartych na cisplatynie;
wytyczne krajowe, Niemcy	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., 2022 (<i>DGHO 2022</i>)	TNM v.8	<u>Chemioterapia adjuwantowa:</u> <ul style="list-style-type: none"> zalecana po resekcji R0, w stadium zaawansowania II-III; może być rozważona w stadium IB z dodatkowymi czynnikami ryzyka; zaleca się chemioterapię opartą o cisplatynę; <u>Terapie systemowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> atezolizumab: <ul style="list-style-type: none"> zalecany u pacjentów w stadium IIA-IIIa po resekcji całkowitej R0 i chemioterapii z wysokim ryzykiem nawrotu, z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ i brakiem mutacji genu <i>EGFR</i> / reanżacji genu <i>ALK</i>; ozymertynib: <ul style="list-style-type: none"> zalecany u pacjentów w stadiach IB-IIIa z mutacjami genu <i>EGFR</i> (delecją w eksonie 19, <i>L858R</i>);
wytyczne krajowe, Francja	Auvergne Rhône-Alpes (AURA) opublikowane przez francuskie towarzystwo <i>l'Association de Recherche d'Information Scientifique et Thérapeutique en Oncologie Thoracique</i>	TNM v.7	<u>Chemioterapia adjuwantowa:</u> <ul style="list-style-type: none"> zalecana po resekcji R0, w stadium zaawansowania II-III; zaleca się schemat: cisplatyna + winorelbina lub opcjonalnie cisplatyna + pemetreksed u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP; w przypadku pacjentów z przeciwwskazaniami do leczenia cisplatyną można zastosować karboplatynę + paklitaksel; <u>Terapie systemowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> ozymertynib: <ul style="list-style-type: none"> zalecany u chorych w stadiach IB, II i IIIa (określonych zgodnie z TNM v.7), z mutacją genu <i>EGFR</i> <i>L858R</i> lub delecją eksonu 19, w stanie sprawności PS 0-1, po całkowitej resekcji i chemioterapii;

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Kraj/region	Towarzystwo, rok	Stosowana klasyfikacja TNM	Rekomendowane terapie
	(ARISTOT), 2022 (AURA 2022)		
wytyczne krajowe, Hiszpania	Spanish Society of Medical Oncology, 2018 (SEOM 2018)	TNM v.7	<ul style="list-style-type: none"> • zalecana u chorych po całkowitej resekcji w stopniu zaawansowania II-III [I, A]; • możliwa u chorych w stadium z guzami >4 cm [I, C].

1 np. w przypadku guzów słabozróznicowanych, guzów > 4cm, zajęcia naczyń, zajęcia opłucznej trzewnej, po przeprowadzonej resekcji klinowej, u pacjentów z nieznanym stanem węzłów chłonnych (Nx)

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

2 Rekomendacje agencji HTA

2.1 Rekomendacje AOTMiT

Produkt leczniczy Tecentriq® (atezolizumab) wielokrotnie był przedmiotem oceny AOTMiT. W załączniku 3.2 podsumowano rekomendacje Agencji dotyczące wskazania: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca. Żadna z ocen nie dotyczyła leczenia adjuwantowego prowadzonego w tej populacji chorych.

2.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Tecentriq® w leczeniu adjuwantowym niedrobnokomórkowego raka płuca przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

- *Scottish Medicines Consortium (SMC);*
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG);*
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE);*
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)/ Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA);*
- *Haute Autorité de Santé (HAS);*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH);*
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC);*
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC);*
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE);*
- *European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA).*

Informacje dotyczące oceny zasadności finansowania atezolizumabu w leczeniu adjuwantowym NDRP odnaleziono na stronach: AWMSG, CADTH, HAS, IQWiG/G-BA, NICE, PBAC, SMC. Przegląd rekomendacji z uwzględnieniem kluczowych wniosków zamieszczono w tabeli poniżej – w kolejności od najbardziej aktualnych.

Data ostatniego wyszukiwania: 28.02.2023 r.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Tabela 3. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Tecentriq® w leczeniu adjuwantowym niedrobnokomórkowego raka płuca.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Wynik oceny	Uwagi
Niemcy	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) / Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)</i>	2023	pozytywna	<u>Wskazanie:</u> w leczeniu adjuwantowym chorych na NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu, z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ i z brakiem mutacji genu <i>EGFR</i> lub rearanżacji genu <i>ALK</i> po całkowitej resekcji i po leczeniu chemioterapią opartą na pochodnych platyny (<i>IQWiG 2022, IQWiG 2022a, G-BA 2023</i>).
Francja	<i>Haute Autorité de Santé (HAS)</i>	2023	negatywna	<u>Wskazanie:</u> we wskazaniu w leczeniu adjuwantowym chorych na NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu, z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ i z brakiem mutacji genu <i>EGFR</i> lub rearanżacji genu <i>ALK</i> po całkowitej resekcji i po leczeniu chemioterapią opartą na pochodnych platyny (<i>HAS 2023</i>).
Australia	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)</i>	2022	pozytywna	<u>Wskazanie</u> w leczeniu adjuwantowym dorosłych chorych na NDRP w stadium II-IIIa, z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ po całkowitej resekcji i po leczeniu chemioterapią opartą na pochodnych platyny (<i>PBAC 2022</i>).
Wielka Brytania	<i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</i>	2022	pozytywna	<u>Wskazanie:</u> w leczeniu adjuwantowym dorosłych chorych na NDRP w stadium II-IIIa, z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ po całkowitej resekcji po leczeniu adjuwantowym chemioterapią opartą na cisplatynie (<i>NICE 2022</i>).
Kanada	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</i>	2022	pozytywna	<u>Wskazanie:</u> w monoterapii w leczeniu adjuwantowym chorych na NDRP w stadium II-IIIa (wg TNM v.7) z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ i z brakiem mutacji genu <i>EGFR</i> lub rearanżacji genu <i>ALK</i> po całkowitej resekcji i po leczeniu chemioterapią opartą na pochodnych platyny, po spełnieniu dodatkowych kryteriów opisanych w tekście poniżej (<i>CADTH 2022</i>).
Szkocja	<i>Scottish Medicines Consortium (SMC)</i>	2022	pozytywna	<u>Wskazanie:</u> w monoterapii w leczeniu adjuwantowym chorych na NDRP w stadium II-IIIa (wg TNM v.7) z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ po całkowitej resekcji i z brakiem progresji po leczeniu chemioterapią adjuwantową opartą na pochodnych platyny (<i>SMC 2022</i>).
Irlandia	<i>National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)</i>	2022	ocena w toku	<u>Wskazanie:</u> w leczeniu adjuwantowym chorych na NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu, z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ i z brakiem mutacji genu <i>EGFR</i> lub rearanżacji genu <i>ALK</i> po całkowitej resekcji i po leczeniu chemioterapią opartą na pochodnych platyny. Po przeprowadzeniu szybkiej oceny (<i>rapid review</i>) zadecydowano o konieczności przeprowadzenia pełnej oceny efektywności klinicznej i kosztowej (<i>full HTA</i>). <u>Spodziewana data zakończenia oceny:</u> nieznana (<i>NCPE 2022</i>).
Walia	<i>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)</i>	2022	ocena wstrzymana	<u>Wskazanie:</u> w monoterapii w leczeniu adjuwantowym chorych na NDRP w stadium II-IIIa (wg TNM v.7) z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ po całkowitej resekcji i z brakiem progresji po leczeniu chemioterapią adjuwantową opartą na pochodnych platyny. Ocena wstrzymana z uwagi na wydaną rekomendację NICE (<i>AWMSG 2022</i>).

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Wynik oceny	Uwagi
Europa	European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)	-	-	-
Nowa Zelandia	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)	-	-	-

Eksperti francuskiej agencji przyznali w ocenie *Service Médical Rendu* (z fr. SMR) stopień niewystarczający dla leku Tecentriq we wskazaniu w leczeniu adjuwantowym chorych na NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu, z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ i z brakiem mutacji genu *EGFR* lub rearanżacji genu *ALK* po całkowitej resekcji i po leczeniu chemioterapią opartą na pochodnych platyny, a tym samym lek otrzymał negatywną rekomendację refundacyjną (HAS 2023).

Ocena leku Tecentriq przed niemiecką agencją *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG) we wskazaniu w leczeniu adjuwantowym chorych na NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu, z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ i z brakiem mutacji genu *EGFR* lub rearanżacji genu *ALK* po całkowitej resekcji i po leczeniu chemioterapią opartą na pochodnych platyny wykazała brak dodatkowych korzyści klinicznych (IQWiG 2022, IQWiG 2022a). Ostateczną decyzję podejmuje organ wykonawczy *Gemeinsamer Bundesausschuss* (G-BA), który 5 stycznia 2023 r. wydał decyzję o przesłankach o niewymiernych dodatkowych korzyściach klinicznych z terapii adjuwantowej atezolizumabem (G-BA 2023).

Australijska agencja HTA *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* wydała pozytywną decyzję refundacyjną dla leku Tecentriq we wskazaniu w leczeniu adjuwantowym dorosłych chorych na NDRP w stadium II-IIIa, z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ po całkowitej resekcji i po leczeniu chemioterapią opartą na pochodnych platyny (PBAC 2022).

Na portal brytyjskiej agencji *National Institute for Health and Care Excellence* zamieszczono informację o wydaniu pozytywnej rekomendacji dla finansowania produktu leczniczego Tecentriq® w ramach *Cancer Drugs Fund* w leczeniu adjuwantowym chorych na NDRP w stadium II-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ po resekcji całkowitej po leczeniu chemioterapią opartą na cisplatynie bez progresji, pod warunkiem zapewnienia dostępu do leku na uzgodnionych warunkach (NICE 2022). Z uwagi na opracowaną przez

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

NICE ocenę walijska agencja *All Wales Medicines Strategy Group* wstrzymała wydanie własnej rekomendacji (AWMSG 2022).

Eksperci kanadyjskiej agencji HTA *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* wydali pozytywną rekomendację dla finansowania leku Tecentriq® we wskazaniu: w monoterapii w leczeniu adjuwantowym chorych na NDRP w stadium II-IIIa (wg TNM v.7) z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ i z brakiem mutacji genu *EGFR* lub rearanżacji genu *ALK* po całkowitej resekcji i po leczeniu chemioterapią opartą na pochodnych platyny, po spełnieniu warunków opisanych w tabeli poniżej (CADTH 2022).

Tabela 4. Zasady refundacji leku Tecentriq® wg rekomendacji CADTH (CADTH 2022).

Kryterium	Opis
Rozpoczęcie leczenia	
1. Leczenie może być rozpoczynane wyłącznie jako podanie leku w monoterapii w leczeniu adjuwantowym u chorych po całkowitej resekcji w stadium II-IIIa	Eksperci pERC wskazali, że w chwili obecnej w kanadyjskiej praktyce klinicznej obowiązuje klasyfikacja TNM v.8, podczas gdy lek został zarejestrowany wg klasyfikacji TNM v.7. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych pacjenci którzy spełniają kryteria kwalifikacji do leczenia to chorzy w stadium II-IIIa, z guzem pierwotnym $< 5\text{cm}$ niezależnie od statusu węzłów chłonnych lub z zajęciem węzłów chłonnych niezależnie od wielkości guza wg TNM v.8. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych pacjenci z powszechnymi mutacjami genu <i>EGFR</i> (del19, L858R) nie powinni być leczeni atezolizumabem w ramach postępowania adjuwantowego, a korzyść kliniczna z jego zastosowania u pacjentów z rearanżacją genu <i>ALK</i> jest dyskusyjna.
2. Pacjenci muszą być w dobrym stanie ogólnym.	Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych to pacjenci kwalifikujący się do chemioterapii i z ECOG 0-2
3. Do leczenia nie kwalifikują się: 3.1. pacjenci, którzy nie kwalifikują się do resekcji chirurgicznej 3.2. pacjenci, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii opartej na związkach platyny	Zgodnie z kryteriami włączenia do badania <i>IMpower-010</i>
Kontynuacja leczenia	
4. Leczenie może być kontynuowane u pacjentów bez oznak nawrotu choroby i tych, którzy je dobrze tolerują	Zgodnie z kryteriami włączenia do badania <i>IMpower-010</i>
5. Pacjenci powinni być oceniani pod kątem oznak nawrotu choroby	Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych
Przerwanie leczenia	
6. Leczenie powinno być przerwane, jeśli zachodzi dowolna z poniższych okoliczności: 6.1. nawrót choroby 6.2. nieakceptowalna toksyczność 6.3. leczenie trwa powyżej 48 godzin	Zgodnie z kryteriami w badaniu <i>IMpower-010</i>

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Kryterium	Opis
7. Leczenie powinno być przepisywane przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu NDRP	W celu zapewnienia dostępu do leczenia właściwym grupom chorych oraz zapewnienia dostępu do adekwatnych działań w przypadku wystąpienia toksyczności terapii.
Cena leku	
8. Obniżenie ceny leku	W populacji chorych bez mutacji genu <i>EGFR</i> lub rearanżacji genu <i>ALK</i> ICER dla terapii atezolizumabem wyniósł 68 858 \$/QALY vs obserwacja. Konieczna jest 24% redukcja kosztów leku w celu osiągnięcia poziomu ICER 50 000 \$/ QALY.
Inne	
9. Dostęp do wykrywania ekspresji PD-L1	Umożliwienie dostępu do wykrywania ekspresji PD-L1 w celu wykrycia pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ na komórkach guza.

Również prowadzona przed szkocką agencją *Scottish Medicines Consortium* ocena możliwości refundacji leku Tecentriq® stosowanego w monoterapii w leczeniu adjuwantowym chorych na NDRP w stadium II-III A (wg TNM v.7) z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ po całkowitej resekcji i z brakiem progresji po leczeniu chemioterapią adjuwantową opartą na pochodnych platyny zakończyła się wydaniem pozytywnej rekomendacji (SMC 2022).

Po przeprowadzeniu szybkiej oceny (*rapid review*) eksperci irlandzkiej agencji *National Centre for Pharmacoeconomics* zdecydowali o konieczności przeprowadzenia pełnej oceny efektywności klinicznej i kosztowej (*full HTA*) dotyczącej stosowania produktu leczniczego Tecentriq® w leczeniu adjuwantowym chorych na NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu, z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ i z brakiem mutacji genu *EGFR* lub rearanżacji genu *ALK* po całkowitej resekcji i po leczeniu chemioterapią opartą na pochodnych platyny (NCPE 2022).

).

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

3 Załączniki

3.1 Klasyfikacja siły zaleceń w odnalezionych wytycznych klinicznych

Tabela 5. Klasyfikacja zaleceń w wytycznych *Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK)*.

Poziom/stopień	Szczegóły
Jakość dowodów naukowych	
I	Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją
II	Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez doboru losowego)
III	Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych
IV	Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub oparte na opiniach ekspertów
Kategorie	
A	Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej
B	Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej
C	Wskazania określane indywidualnie

Tabela 6. Kategorie rekomendacji w wytycznych *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*.

	Szczegóły	
Poziom dowodów naukowych	1a	Metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną
	1b	≥ 1 badanie z randomizacją
	2a	≥ 1 poprawnie zaprojektowane badanie z randomizacją
	2b	≥ 1 poprawnie zaprojektowane nie w pełni eksperymentalne badanie tj. badanie kohortowe
	3	Poprawnie zaprojektowane badania eksperymentalne typu opisowego tj. badania porównawcze, oceny korelacji czy badania kliniczno-kontrolne
	4	Wytyczne lub opinie gremiów eksperckich lub doświadczenie kliniczne prestiżowych ośrodków klinicznych lub serie przypadków.
Kategoria rekomendacji	1	Jednoznaczny konsensus ekspertów NCCN oparty o wysokiej jakości dowody naukowe
	2A	Jednoznaczny konsensus ekspertów NCCN oparty o dowody naukowe niższej jakości
	2B	Konsensus ekspertów NCCN oparty o dowody naukowe niższej jakości
	3	Brak konsensus ekspertów NCCN, niezależnie od rodzaju dowodów naukowych

Tabela 7. Kategorie rekomendacji w wytycznych *National Cancer Institute (NCI)*.

Szczegóły

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi ≥50% na komórkach guza

Poziom dowód w naukowych	1	Randomizowane, kontrolowane badania kliniczne (RCT)
	i.	Podwójnie zamaskowane
	ii.	Niezamaskowane
	2	Nierandomizowane, kontrolowane badania kliniczne
	i.	Populacyjne, kolejne serie przypadków
	ii.	Kolejne serie przypadków (nie oparte na populacji)
Istotność punktów końcowych	iii.	Nienastępujące po sobie serie przypadków lub inne badania obserwacyjne (badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe)
	A	Całkowita śmiertelność lub czas przeżycia od określonego punktu czasowego
	B	Śmiertelność specyficzna dla przyczyn
	C	Ocena jakości życia
	D	Pośrednie surogaty
	i	Przeżycie wolne od zdarzenia
	ii	Przeżycie wolne od choroby
	iii	Przeżycie wolne od progresji
	iv.	Wskaźnik odpowiedzi guza.

Tabela 8. Klasyfikacja zaleceń w wytycznych *European Society for Medical Oncology (ESMO)*.

Poziom/stopień	Szczegóły
Poziom dowodów naukowych (LoE)	
I	Wyniki przynajmniej jednego badania z randomizacją i grupą kontrolną o dobrej jakości metodologicznej lub metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań klinicznych bez heterogeniczności
II	Wyniki mniejszych badań z randomizacją lub dużych badań z randomizacją o niższej jakości metodologicznej lub metaanalizy takich badań lub badania o udowodnionej heterogeniczności
III	Prospektywne badania kohortowe
IV	Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne
V	Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków i przykłady z praktyki klinicznej
Stopień rekomendacji (SoR)	
A	Silne dowody na skuteczność terapii z znaczącą korzyścią kliniczną. Silna rekomendacja.
B	Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność terapii z ograniczoną korzyścią kliniczną. Ogólnie zalecane.
C	Niewystarczające dowody, które nie pozwalają ocenić stosunku korzyści i ryzyka (AEs, koszt terapii itp.). Terapia opcjonalna.
D	Umiarkowane dowody świadczące o nieskuteczności lub występowaniu AEs. Ogólnie nie zalecane.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

A	Silne dowody na skuteczność terapii z znaczącą korzyścią kliniczną. Silna rekomendacja.
E	Silne dowody świadczące o nieskuteczności lub występowaniu AEs. Nie rekomendowane w żadnej grupie.

Tabela 9. Klasyfikacja zaleceń w wytycznych *Spanish Society of Medical Oncology (SEOM)*.

Poziom/stopień	Szczegóły
Poziom dowodów naukowych (LoE)	
I	Wyniki przynajmniej jednego badania z randomizacją i grupą kontrolną o dobrej jakości metodologicznej lub metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań klinicznych bez heterogeniczności
II	Wyniki mniejszych badań z randomizacją lub dużych badań z randomizacją o niższej jakości metodologicznej lub metaanalizy takich badań lub badania o udowodnionej heterogeniczności
III	Prospektywne badania kohortowe
IV	Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne
V	Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków i przykłady z praktyki klinicznej
Stopień rekomendacji (SoR)	
A	Silne dowody na skuteczność terapii z znaczącą korzyścią kliniczną. Silna rekomendacja.
B	Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność terapii z ograniczoną korzyścią kliniczną. Ogólnie zalecane.
C	Niewystarczające dowody, które nie pozwalają ocenić stosunku korzyści i ryzyka (AEs, koszt terapii itp.). Terapia opcjonalna.
D	Umiarkowane dowody świadczące o nieskuteczności lub występowaniu AEs. Ogólnie nie zalecane.
E	Silne dowody świadczące o nieskuteczności lub występowaniu AEs. Nie rekomendowane w żadnej grupie.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

3.2 Oceny AOTMiT dla leku Tecentriq® w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca

Tabela 10. Oceny AOTMiT dla leku Tecentriq® w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca.

Oceny AOTMiT dla leku Tecentriq® w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca		Oceny AOTMiT dla leku Tecentriq® w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca
<p>8/2022 (AOTMiT Tecentriq 28/2022)</p> <p>Wskazanie: w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)”</p>	<p><u>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją</u> produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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; <p>w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, w ramach istniejącej grupy limitowej (1183.0 Atezolizumab) i wydawanie go bezpłatnie.</p> <p>Rada Przejrzystości zgłasza konieczność pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), celem zapewnienia [...].</p> <p>Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.</p> <p><u>Główne argumenty decyzji:</u> Wyniki badań klinicznych przemawiają za równorzędną skutecznością atezolizumabu w porównaniu do komparatora, a jego refundacja może korzystnie wpłynąć na budżet płatnika.</p>	<p><u>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją</u> produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <p>w programie lekowym „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, <u>pod warunkiem:</u> [...].</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Produkt leczniczy Tecentriq (atezolizumab; ATEZO); koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiol. à20 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 <i>EGFR</i> oraz rearanżacji genu <i>ALK</i>, niezależnie od ekspresji PD-L1 oraz w pierwszej linii leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca (w skojarzeniu z karboplatiną oraz etopozydem w fazie indukcyjnej).</p> <p>Wnioskowane wskazanie dla ATEZO będzie stanowić kolejną opcję leczenia [...].</p> <p>W ramach analizy klinicznej nie przedstawiono wyników badań bezpośrednio porównujących ATEZO z pembrolizumabem (PEMBRO).</p> <p>W związku z tym Wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie tych substancji czynnych na podstawie dostępnych badań RCT (<i>IMpower110</i>;</p>

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

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

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

istotny statystycznie SP142 (Mediana O-- 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 wynosiła 9 mies. (Mediana OS: CHT 11 mies. vs PEMBRO 20 mies.). Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej wnioskodawcy stosowanie ATEZO w miejsce PEMBRO jest [...].

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 [...]. 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. pemetrekselem (u chorych z niepłaskonabłonkowym NDRP), gemcytabiną, winorelbiną, docetakselem lub paklitakselem. Wobec czego wydatki w tej grupie pacjentów będą konsekwentnie rosnąć obciążając budżet płatnika. [...]. 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 warunek 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

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

<p>16/2018 (AOTMiT Tecentriq 16/2018)</p> <p>Wskazanie: w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)”.</p>	<p><u>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją</u> 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 <u>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją</u> 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> 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. <i>capping</i>). 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>terapeutycznej polegającej na zapewnieniu dostępu do Tecentriq (atezolizumab) [...]Prezes Agencji rekomenduje jak we wstępie.</p> <p><u>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją</u> 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)” <u>pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), celem zapewnienia efektywności kosztowej terapii.</u></p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> W ramach analizy klinicznej odnaleziono dwa badania kliniczne porównujące wnioskowaną technologię medyczną z docetakselem. 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 <i>POPLAR</i>. W zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby nie uzyskano różnic znamienych statystycznie. 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. 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>
--	---	---

[...] fragmenty utajnione.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Spis Tabel

Tabela 1. Schematy CHT rekomendowane w ramach leczenia adjuwantowego (NCCN 2.2023).....	10
Tabela 2. Terapie rekomendowane w leczeniu adjuwantowym chorych na NDRP.....	17
Tabela 3. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego produktu leczniczego Tecentriq® w leczeniu adjuwantowym niedrobnokomórkowego raka płuca.....	23
Tabela 4. Zasady refundacji leku Tecentriq® wg rekomendacji CADTH (CADTH 2022).....	25
Tabela 5. Klasyfikacja zaleceń w wytycznych <i>Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej</i> (PTOK).....	27
Tabela 6. Kategorie rekomendacji w wytycznych <i>National Comprehensive Cancer Network</i> (NCCN).....	27
Tabela 7. Kategorie rekomendacji w wytycznych <i>National Cancer Institute</i> (NCI).....	27
Tabela 8. Klasyfikacja zaleceń w wytycznych <i>European Society for Medical Oncology</i> (ESMO).....	28
Tabela 9. Klasyfikacja zaleceń w wytycznych <i>Spanish Society of Medical Oncology</i> (SEOM).....	29
Tabela 10. Oceny AOTMiT dla leku Tecentriq® w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca.....	30

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Spis Wykresów

Nie można odnaleźć pozycji dla spisu ilustracji.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Piśmiennictwo

- AOTMiT Tecentriq 16/2018** AOTMiT. Materiały do zlecenia 16/2018. Tecentriq, atezolizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiol. 20 ml, EAN: 5902768001167, w ramach programu lekowego: Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34). Wskazanie: niedrobnokomórkowy rak płuca.
- AOTMiT Tecentriq 2022** AOTMiT. Tecentriq (atezolizumab) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34). Analiza weryfikacyjna nr OT.4331.17.2022. Data ukończenia: 10.05.2022. Dostępne online pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/028/AWA/2022%2005%2010%200T%20AWA%20Tecentriq%20OT.4231.17.2022%20BIP_REOPTR.pdf
Data ostatniego dostępu: 01.03.2023 r.
- AOTMiT Tecentriq 28/2022** AOTMiT. Materiały do zlecenia 28/2022. 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. Wskazanie: w ramach programu lekowego we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego.
- ASCO-CCO 2022** Pisters K, Kris MG, Gaspar LE, Ismaila N; Adjuvant Systemic Therapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stage I to IIIA NSCLC Guideline Expert Panel. Adjuvant Systemic Therapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stage I-III A Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. J Clin Oncol. 2022 Apr 1;40(10):1127-1129. Dostępne online pod adresem: <https://www.asco.org/practice-patients/guidelines/thoracic-cancer#/10226>
Data ostatniego dostępu: 28.02.2023 r.
- AURA 2022** Couraud S, Toffart A-C, Ranchon F, Merle P, Souquet P-J on behalf of the editing committee of Auvergne Rhône-Alpes Guidelines in Thoracic Oncology. [Guidelines on Non-Small Cells Lung Cancer: 2022 Update]. ARISTOT 2022 [French],
Dostępne online pod adresem: http://referentiels-aristot.com/wp-content/uploads/1_CBNPC_2022b_V2DEF.pdf
Data ostatniego dostępu: 28.02.2023 r.
- AWMSG 2022** AWMSG. Atezolizumab. Reference numer: 4471. Date of issue: 01/02/2022. Dostępne online pod adresem: <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/atezolizumab-tecentriq7/>
Data ostatniego dostępu: 01.03.2023 r.
- CADTH 2022** CADTH. Atezolizumab. Project Number: PC0269-000. Last Updated : December 17, 2022. Dostępne online pod adresem: <https://www.cadth.ca/atezolizumab>
Data ostatniego dostępu: 01.03.2023 r.
- ChPL Tagrisso 2022** Charakterystyka Produktu Leczniczego Tagrisso (ozymetrynib) z dnia 29 listopada 2022 r – - EMEA/H/C/004124 - II/0047. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tagrisso>
Data ostatniego dostępu: 01.03.2023 r.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

- DGHO 2022** Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Onkopedia Leitlinien. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). November 2022. Dostępne online pod adresem:
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@guideline/html/index.html#ID0EMBBG>
 Data ostatniego dostępu: 28.0.2023 r.
- ESMO 2017** Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, Escrui C, Peters S; ESMO Guidelines Committee. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl_4):iv1-iv21.
- ESMO 2020** ESMO. eUpdate – Early and Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Treatment Recommendations. Published: 04 May 2020. Dostępne online pod adresem:
<https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/lung-and-chest-tumours/early-stage-and-locally-advanced-non-metastatic-non-small-cell-lung-cancer/eupdate-early-and-locally-advanced-non-small-cell-lung-cancer-nsclc-treatment-recommendations>
 Data ostatniego dostępu: 28.02.2023 r.
- ESMO 2021** Remon J, Soria JC, Peters S; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. *Ann Oncol.* 2021 Dec;32(12):1637-1642. Dostępne online pod adresem:
<https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/lung-and-chest-tumours/early-stage-and-locally-advanced-non-metastatic-non-small-cell-lung-cancer/eupdate-early-and-locally-advanced-non-small-cell-lung-cancer-nsclc-treatment-recommendations2>
 Data ostatniego dostępu: 28.02.2023 r.
- ESMO 2022** ESMO-MCBS. ESMO-MCBS Scorecards. ATEZOLIZUMAB. Dostępne online pod adresem:
<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-305-1>
 Data ostatniego dostępu: 28.02.2023 r.
- ESMO 2022a** ESMO-MCBS. ESMO-MCBS EVALUATION FORMS. Dostępne online pod adresem:
<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-evaluation-forms>
 Data ostatniego dostępu: 28.02.2023 r.
- G-BA 2023** G-BA. Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1 Expression $\geq 50\%$ der TC, EGFR/ALK-negativ, adjuvante Therapie nach Resektion und Chemotherapie). Resolution. Date of resolution: 05/01/2023. Dostępne online pod adresem:
<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/849/#english>
 Data ostatniego dostępu: 01.03.2023 r.
- HAS 2023** HAS. TECENTRIQ (atézolizumab) - Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC). AVIS SUR LES MÉDICAMENTS - Mis en ligne le 20 janv. 2023.
 Dostępne online pod adresem: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3406124/fr/tecentriq-atezolizumab-cancer-bronchique-non-a-petites-cellules-cbnpcc
 Data ostatniego dostępu: 01.03.2023 r.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

- IQWiG 2022** IQWiG. [A22-67] Atezolizumab (NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand. 1.10.2022. Dostępne online pod adresem: <https://www.iqwig.de/projekte/a22-67.html>
Data ostatniego dostępu: 01.03.2023 r.
- IQWiG 2022a** IQWiG. [A22-124] Atezolizumab (NSCLC, adjuwant) - Addendum zum Auftrag A22-67 – (Dossierbewertung). Stand. 08.12.2022. Dostępne online pod adresem: <https://www.iqwig.de/projekte/a22-124.html>
Data ostatniego dostępu: 01.03.2023 r.
- Krzakowski 2022** Krzakowski M, Jassem K, Antczak A et al. Nowotwory klatki piersiowej. Onkol Prakt Klin Edu 2022;8(1):1-41.
- NCCN 2.2023** National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 2.2023 — February 17, 2023. Dostęp online: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1450>.
Data ostatniego dostępu: 28.02.2023 r.
- NCI 2023** National Cancer Institute. Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®)—Health Professional Version. Updated: February 17, 2023. Dostępne online pod adresem: https://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq#_484247_toc
Data ostatniego dostępu: 28.02.2023 r.
- NCPE 2022** NCPE. Atezolizumab (Tecentriq®) for adjuvant treatment of NSCLC. HTA ID: 22036. Dostępne online pod adresem: <https://www.ncpe.ie/drugs/atezolizumab-tecentriq-for-adjuvant-treatment-of-nsclc-hta-id-22036/>
Data ostatniego dostępu: 01.03.2023 r.
- NICE 2022** NICE Atezolizumab for adjuvant treatment of resected non-small-cell lung cancer. Technology appraisal guidance [TA823]. Published: 28 September 2022. Dostępne online pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta823>
Data ostatniego dostępu: 01.03.2023 r.
- NICE 2022a** NICE Lung cancer: diagnosis and management. NICE guideline [NG122]. Published: 28 March 2019. Last updated: 22 September 2022. Dostępne online pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122/chapter/Treatment#systemic-anti-cancer-therapy-sact-for-advanced-non-small-cell-lung-cancer>
Data ostatniego dostępu: 28.02.2023 r.
- PBAC 2022** PBAC. Atezolizumab: Solution concentrate for I.V. infusion 840 mg in 14 mL, Solution concentrate for I.V. infusion 1200 mg in 20 mL; Tecentriq®. Page last updated: 28 October 2022. Dostępne online pod adresem: <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-07/atezolizumab-solution-concentrate-for-i-v-infusion-840-mg>
Data ostatniego dostępu: 01.03.2023 r.
- SEOM 2018** Majem M, Juan O, Insa A, Reguart N, Trigo JM, Carcereny E, García-Campelo R, García Y, Guirado M, Provencio M. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). Clin Transl Oncol. 2019 Jan;21(1):3-17. Dostępne online pod adresem: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6339680/>
Data ostatniego dostępu: 28.02.2023 r.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

SMC 2022

SMC. Atezolizumab (Tecentriq). SMC ID: SMC2492. Dostępne online pod adresem:
<https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/atezolizumab-tecentriq-full-smc2492/>

Data ostatniego dostępu: 01.03.2023 r.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza