



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Tecentriq (atezolizumab)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34)
oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”**
Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.1.2.2023

Data ukończenia: 23 marca 2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r. poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r. poz. 1233).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r. poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy)

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r. poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r. poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy)

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy)

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane
AESI	zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASCO/CCO	American Society of Clinical Oncology and Ontario Health
ATEZO	atezolizumab
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
b/d	brak danych
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHT	chemioterapia
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CUA	analiza kosztów-użyteczności (ang. <i>cost-utility analysis</i>)
CZN	cena zbytu netto
DFS	stan wolny od choroby (ang. <i>disease-free survival</i>)
ECOG	skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	gen EGFR jest czynnikiem wzrostu wytwarzanym przez komórki nabłonkowe
EKG	elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>incremental cost utility ratio</i>)
IS	istotność statystyczna
iTT	populacja zgodna z protokołem badania (ang. <i>intention to treat</i>)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2022 r. poz. 2301 z późn zm.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute

NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowego Funduszu Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. <i>number needed to harm</i>)
OS	przeżycie całkowite
PD-L1	przeciwciała anty-PD-L1
PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy
PLC	placebo
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
ROS1	protoonkogenna kinaza tyrozynowa ROS1 (ang. <i>proto-oncogene tyrosine-protein kinase</i>)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
RP	Rada Przejrzystości
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SAEs	ciężkie zdarzenia niepożądane
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TK	tomografia komputerowa
TNM	klasyfikacja do określania stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu: tumour – guz (pierwotny), node – węzeł (chłonny), metastasis – przerzut (odległy)
UCZ	urzędowa cena zbytu
UICC	Międzynarodowa Unia do Walki z Rakiem (ang. <i>Union for International Cancer Control</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.)
WDS	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	15
3.2. Problem zdrowotny	16
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	20
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	24
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	24
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	29
3.5. Refundowane technologie medyczne	31
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	32
4. Ocena analizy klinicznej	33
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	33
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	33
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	34
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	35
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	35
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	37
4.1.3.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	40
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	41
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	41
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	41
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	44
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	48
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	48

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	48
4.3.	Komentarz Agencji	49
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	51
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	51
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	51
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	53
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	60
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	60
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	61
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	61
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	64
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	65
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	66
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	67
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	67
5.4.	Komentarz Agencji.....	67
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	69
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	69
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	69
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	70
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	72
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	73
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	75
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	76
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	77
6.4.	Komentarz Agencji	77
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	78
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	79
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	80
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	83
11.	Kluczowe informacje i wnioski	84
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	88
13.	Źródła.....	89
14.	Załączniki.....	91

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami	19.01.2023 PLR.4500.2082.2022.12.MKO PLR.4500.2083.2022.11.MKO
---	--

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkty lecznicze:
 - Tecentriq, atezolizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 840 mg, 1 fiol. 14 ml, kod GTIN: 07613326025546,
 - Tecentriq, atezolizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiol. 20 ml, kod GTIN: 05902768001167
 - Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka płucnej (ICD-10: C45)”
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- ██████████ – 840 mg, 1 fiol. 14 ml
 - ██████████ – 1200 mg, 1 fiol. 20 ml
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
 - analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
-

Podmiot odpowiedzialny

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

Wnioskodawca

Roche Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 28
02-672 Warszawa, Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 19.01.2023 r., znak PLR.4500.2082.2022.12.MKO, PLR.4500.2083.2022.11.MKO (data wpływu do AOTMiT 19.01.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2555, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

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

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 17.02.2023 r., znak OT.4231.2.2023.AS.4. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 10.03.2023 r. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych zamieszczono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKTOWANE] – 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. Aestimo s.c., Wersja 1.0, Kraków, 2022;
- [REDAKTOWANE] – 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. Aestimo s.c., Wersja 1.0, Kraków, 2023 – uzupełnienie;
- [REDAKTOWANE] – 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 kliniczna. Aestimo s.c., Wersja 1.0, Kraków, 2022;
- [REDAKTOWANE] – 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 ekonomiczna. Aestimo s.c., Wersja 1.1, Kraków, 2023;
- [REDAKTOWANE] – 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 wpływu na budżet. Aestimo s.c., Wersja 1.1, Kraków, 2023;
- [REDAKTOWANE] – 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 racjonalizacyjna. Aestimo s.c., Wersja 1.1, Kraków, 2023;

- Odpowiedzi na uwagi do analiz HTA względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r., przekazanych w piśmie Prezesa AOTMiT nr OT.423.1.2.2023.AS.4 z dnia 17 lutego 2023 r.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Tecentriq, atezolizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 840 mg, 1 fiole. 14 ml, kod GTIN: 07613326025546 Tecentriq, atezolizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiole. 20 ml, kod GTIN: 05902768001167
Kod ATC	L01FF05 Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
Substancja czynna	Atezolizumab
Wnioskowane wskazanie	Monoterapia 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.
Dawkowanie	Zalecana dawka wynosi a bo 840 mg podawana we wlewie dożylnym co 2 tygodnie, albo 1200 mg podawana we wlewie dożylnym co 3 tygodnie lub 1680 mg podawana we wlewie dożylnym co 4 tygodnie.
Droga podania	podanie dożylne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Atezolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 (IgG1), o zmodyfikowanym regionie Fc, które wiążąc się bezpośrednio z PD-L1 zapewnia podwójną blokadę dla receptorów PD-1 i B7.1 i uwalnia zahamowaną odpowiedź immunologiczną występującą za pośrednictwem PD-L1/PD-1, w tym reaktywację przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej bez wywoływania działań cytotoksycznych zależnych od przeciwciała. Atezolizumab nie wpływa na interakcję PD-L2/PD-1, co pozwala na utrzymywanie się sygnałów hamujących występujących za pośrednictwem PD-L2/PD-1.

Źródło: ChPL Tecentriq

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EU/1/17/1220/001 EU/1/17/1220/002 Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21.09.2017 r. Rejestracja w ramach leczenia adjuwantowego NDRP: 7.06.2022 r. (EMA).
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<u>Rak urotelialny – w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami: po wcześniejszej chemioterapii zawierającej związku platyny lub u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia cisplatyną i u których ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 5\%$.</u> <u>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) we wczesnym stadium – w monoterapii jest wskazany jako leczenie adjuwantowe 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 (ang. tumour cells, TC) oraz u których nie wykryto mutacji EGFR ani rearanżacji ALK.</u> <u>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) z przerzutami</u> W skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatyną, jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niepłaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z przerzutami. U pacjentów z NDRP z mutacją EGFR lub z ALK-dodatnim NDRP produkt leczniczy Tecentriq w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatyną jest wskazany dopiero po niepowodzeniu odpowiednich terapii ukierunkowanych molekularnie. W skojarzeniu z nab-paklitakselem i karboplatyną jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP z przerzutami, u których nie wykryto mutacji EGFR ani rearanżacji ALK.

	<p>W monoterapii jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z NDRP z przerzutami, z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ na komórkach guza (TC) lub $\geq 10\%$ na komórkach immunologicznych naciekających guz (ang. immune cells, IC) oraz u których nie wykryto mutacji EGFR ani rearanżacji ALK.</p> <p>W monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z NDRP miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po wcześniejszej chemioterapii. Pacjenci z NDRP z mutacją EGFR lub ALK-dodatnim NDRP przed leczeniem produktem Tecentriq powinni otrzymać również terapie ukierunkowane molekularnie.</p> <p><u>Drobnokomórkowy rak płuca (DRP)</u></p> <p>W skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w chorobie rozległej (ang. extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC).</p> <p><u>Potrójnie ujemny rak piersi (ang. triple-negative breast cancer, TNBC)</u></p> <p>Produkt leczniczy Tecentriq w skojarzeniu z nab-paklitakselem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym potrójnie ujemnym rakiem piersi, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z ekspresją PD-L1 na komórkach immunologicznych naciekających guz (IC) $\geq 1\%$, którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii z powodu choroby rozsianej.</p> <p><u>Rak wątrobowokomórkowy (ang. hepatocellular carcinoma, HCC)</u></p> <p>Produkt leczniczy Tecentriq, w skojarzeniu z bewacyzumabem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub nieresekcyjnym rakiem wątrobowokomórkowym, którzy wcześniej nie otrzymywali leczenia systemowego.</p>
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Źródło: ChPL Tecentriq

Skróty: TNBC – potrójnie ujemny rak piersi (ang. triple-negative breast cancer), HCC – rak wątrobowokomórkowy (ang. hepatocellular carcinoma), DRP – drobnokomórkowy rak płuca, NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca,

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

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

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

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 50/2022 z dnia 23 maja 2022 r. (nr zlecenia w BIP Agencji: 28/2022)	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: Tecentriq (atezolizumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 840 mg, 1, fiol. 14 ml, kod EAN: 07613326025546; Tecentriq (atezolizumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1, fiol. 20 ml, kod EAN: 05902768001167; w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, 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 [REDAKTOWANE]</p> <p>Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.</p> <p><u>Główne argumenty decyzji:</u></p> <p>Wyniki badań klinicznych przemawiają za równorzędną skutecznością atezolizumabu w porównaniu do komparatora, a jego refundacja może korzystnie wpłynąć na budżet płatnika.</p>
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 49/2022 z dnia 27 maja 2022 r. (nr zlecenia w BIP Agencji: 28/2022)	<p>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: [REDAKTOWANE]</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p>

	<p>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).</p> <p>Wnioskowane wskazanie dla ATEZO będzie stanowił kolejną opcję leczenia [REDAKOWANE]</p> <p>(...) 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.</p> <p>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. (...) 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. (...)</p> <p>Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej wnioskodawcy stosowanie ATEZO w miejsce PEMBRO jest [REDAKOWANE]. 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 [REDAKOWANE] (...)</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 22/2018 z dnia 20 marca 2018 r. (nr zlecenia w BIP Agencji: 16/2018)</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiol. 20 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)” pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), celem zapewnienia efektywności kosztowej terapii.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>W ramach analizy klinicznej odnaleziono dwa badania kliniczne porównujące wnioskowaną technologię medyczną z docetakselem. Wyniki wskazują na istotnie statystyczną różnicę na korzyść atezolizumabu w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego. Różnica w medianach czasu przeżycia całkowitego pomiędzy ocenianymi grupami wynosiła 4,2 miesiąca w badaniu OAK i 2,9 miesiąca w badaniu POPLAR. 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 pemetekselem.</p> <p>Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztu użyteczności dla porównania z docetakselem przewyższa ustalony próg opłacalności (również po uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka). Warto także wskazać, że rozbieżności w zakresie kryteriów zakończenia terapii opisane w analizie klinicznej mają również przełożenie na wyniki analizy ekonomicznej.</p> <p>Zgodnie z analizą wpływu na budżet, objęcie refundacją wnioskowanej technologii wiązać się będzie z dodatkowym obciążeniem budżetu płatnika publicznego. Istotnym ograniczeniem analizy są oszacowania dotyczące liczebności populacji docelowej. Podkreślić należy fakt, iż RSS w obecnym kształcie nie spełnia swojej roli, tj. nie zabezpiecza w odpowiedni sposób budżet 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 progów, powyżej którego wnioskodawca pokrywałby koszt leczenia pacjentów.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 23/2018 z dnia 19 marca 2018 r. (nr zlecenia w BIP Agencji: 16/2018)</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego: Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiol. 20 ml, kod EAN: 5902768001167, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)”.</p> <p>Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiol. 20 ml, kod EAN: 5902768001167, w ramach istniejącego programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie, pod warunkiem zaproponowania korzystniejszego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) i obniżenia ceny leku. Rada uważa, że zapisy programu lekowego powinny uwzględniać stosowanie atezolizumabu u wybranych pacjentów po progresji, zgodnie z wynikami prac oryginalnych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p>

	<p>Rada uznaje za dobrze udokumentowaną skuteczność atezolizumabu w niedrobnokomórkowym raku płuc. Jednocześnie proponowana cena technologii, mechanizm dzielenia ryzyka i wskaźniki opłacalności kosztowej przemawiają przeciwko jej akceptacji w polskim systemie refundacyjnym. Zasadne jest zatem istotne obniżenie ceny leku oraz wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka istotnie ograniczającego wydatki płatnika publicznego (np. capping).</p> <p>W przypadku podjęcia decyzji refundacyjnej konieczne jest ujednoczenie schematów leczenia poprzez włączenie terapii atezolizumabem do istniejącego ogólnego programu lekowego terapii niedrobnokomórkowego raka płuc.</p>
--	--

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4 Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Tecentriq, atezolizumab: <ul style="list-style-type: none"> • 840 mg, 1 fiol. 14 ml – [REDACTED] • 1200 mg, 1 fiol. 20 ml – [REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa 1183.0 Atezolizumab
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

Skróty: CHB – cena hurtowa brutto

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	[REDACTED]
Kryteria kwalifikacji	[REDACTED]

	<p>[Redacted text]</p>
<p>Określenie czasu leczenia w programie</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>Kryteria wyłączenia z programu</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>Kryteria włączenia do programu leczonych w ramach innego sposobu finansowania terapii</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>Dawkowanie</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>Badania przy kwalifikacji do leczenia</p>	<p>[Redacted text]</p>

<p>Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>Monitorowanie skuteczności leczenia</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>Monitorowanie programu</p>	<p>[Redacted text]</p>

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zarejestrowane dla leku Tecentriq w monoterapii obejmuje m.in. *leczenie adiuwantowe po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny 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 oraz u których nie wykryto mutacji EGFR ani rearanżacji ALK.*

[Redacted text]

[Redacted text]

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Tecentriq będzie on dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”.

Poziom odpłatności wnioskowanego leku jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji.

Grupa limitowa

Aktualnie obie prezentacje leku 840 mg oraz 1200 mg są refundowane w ramach PL B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka płucnej (ICD-10: C45)”, natomiast prezentacja 1200 mg także w programie „B.5. Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10: C22.0)” w ww. grupie limitowej zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 20 lutego 2023 r.¹.

Instrument dzielenia ryzyka

Proponowane przez wnioskodawcę CZN z uwzględnieniem RSS w ramach niniejszego wniosku Ponadto jak wspomniano wyżej, produkt leczniczy Tecentriq jest obecnie refundowany w trzech innych wskazaniach w ramach PL B.6, tj. leczenie pierwszej linii chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (główne kryteria włączenia: rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy z ekspresją PD-L1 \geq 50%, bez mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genów ALK i ROS1, stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia)) oraz w kolejnych liniach we wszystkich typach niedrobnokomórkowego raka płuca (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia, główne kryteria włączenia: bez mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genów ALK i ROS1, stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia)), a także w leczeniu pierwszej linii chorych na drobnokomórkowego raka płuca (w skojarzeniu z karboplatiną oraz etopozydem w fazie indukcyjnej). Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z 20 lutego 2023 r.¹ urzędowa cena zbytu netto leku Tecentriq wynosi 14 499,96 PLN za prezentację 840 mg oraz 19 389,24 PLN za 1200 mg. Natomiast biorąc pod uwagę dane NFZ za 2021 r.³ (brak opublikowanych danych za 2022 r.) koszt za mg substancji czynnej atezolizumab (prezentacja 1200 mg) wynosi 8,33 zł.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

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

Do powstania nowotworu dochodzi na skutek przemiany komórek prawidłowego nabłonka oddechowego w wyniku zaburzeń (w większości mutacji) genów ważnych dla wzrostu komórki i jej podziałów. Zaburzenia te powstają najczęściej na skutek działania czynników rakotwórczych.

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

- *niedrobnokomórkowego raka płuc (NDRP) – grupa nowotworów płuca rozpoznawana u 80-85% przypadków:*
 - *rak płaskonabłonkowy (ok. 30% przypadków),*
 - *rak gruczołowy (ok. 40% przypadków),*
 - *rak wielkomórkowy;*
- *drobnokomórkowego raka płuc (DRP) – nowotwory płuca rozpoznawane w 15% przypadków;*

¹ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia>

² <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022>

³ Uwzględniono dane z raportu refundacyjnego <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/> oraz Uchwała Nr 3/2022/IV <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/>

- *rzadkie postacie nabłonkowe i nienabłonkowe nowotwory płuca (<5%).*

Ocenę stopnia zaawansowania raka płuca dokonuje w oparciu o skalę TNM, która określa trzy cechy guza: T – guz pierwotny, N – regionalne węzły chłonne, M – przerzuty odległe, na podstawie badania pacjenta, wykonanych badań obrazowych oraz biopsji. Natomiast u pacjentów poddanych wycięciu mięszu płucnego i węzłów chłonnych stopień zaawansowania określa się na podstawie badania patomorfologicznego materiału operacyjnego, w ramach kwalifikacji patologicznej (pTNM).

W poniższych tabelach przedstawiono klasyfikację stopnia zaawansowania (TNM) raka płuca, zgodnie z aktualnie obowiązującą klasyfikacją v. 8 opracowaną przez Międzynarodową Unię do Walki z Rakiem (UICC, Union for International Cancer Control).

Tabela 6 Klasyfikacja TNM v.8 w raku płuca wg Międzynarodowej Unii do Walki z Rakiem od 2017 r. (UICC)

Guz pierwotny (T)	
Tx	guz rozpoznawany na podstawie stwierdzenia komórek nowotworowych w popłuczynach oskrzelowych, ale niewidoczny radiologicznie lub bronchoskopowo
T0	nie ma cech guza pierwotnego
Tis	rak przedinwazyjny (in situ)
T1	guz o największym wymiarze ≤ 3 cm, otoczony mięszem płucnym lub opłucną trzewną, w badaniu bronchoskopowym nie nacieka oskrzela głównego ^a
T1(mi)	rak gruczołowy minimalnie inwazyjny ^b
T1a	guz o największym wymiarze ≤ 1 cm ^a
T1b	guz o największym wymiarze > 1 cm, ale ≤ 2 cm ^a
T1c	guz o największym wymiarze > 2 cm, ale ≤ 3 cm ^a
T2	guz o największym wymiarze > 3 cm, ale ≤ 5 cm lub o ≥ 1 z następujących cech: <ul style="list-style-type: none"> • naciekający główne oskrzele, ale nie dochodzący do rozwidlenia tchawicy • naciekający opłucną trzewną • guz powodujący niedodmę lub obturacyjne zapalenie płuca sięgające okolicy wnęki, obejmujące część płuca lub całe płuco
T2a	guz o największym wymiarze > 3 cm, ale ≤ 4 cm
T2b	guz o największym wymiarze > 4 cm, ale ≤ 5 cm
T3	guz o największym wymiarze > 5 cm, ale ≤ 7 cm lub o ≥ 1 z następujących cech: <ul style="list-style-type: none"> • bezpośrednio naciekający opłucną ścienną, ścianę klatki piersiowej (w tym guz szczytu płuca), nerw przeponowy lub osierdzie • guz z odrębnymi ogniskami raka w obrębie tego samego płata płuca
T4	guz o największym wymiarze > 7 cm lub o ≥ 1 z następujących cech: <ul style="list-style-type: none"> • – naciekający przeponę, śródpiersie, serce, duże naczynia, tchawicę, nerw krtoniowy wsteczny, przełyk, rozwidlenie tchawicy lub trzon kręgu • guz z odrębnymi ogniskami raka w obrębie innego płata tego samego płuc
Przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych (N)	
Nx	nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
N0	nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
N1	przerzuty w węzłach przyoskrzelowych lub węzłowych po stronie guza lub ich bezpośrednie naciekanie
N2	przerzuty w węzłach śródpiersowych po stronie guza i/lub w węzłach pod ostrogą główną
N3	przerzuty w przeciwległych węzłach węzłowych lub śródpiersowych przerzuty w węzłach nadobojczykowych
Przerzuty odległe (M)	
Mx	nie można ocenić obecności przerzutów odległych
M0	nie stwierdza się przerzutów odległych
M1a	odrębne ognisko lub ogniska raka w drugim płucu ogniska raka w opłucnej lub w osierdziu lub wysięk nowotworowy w jamie opłucnej lub jamie osierdzia ^c
M1b	pojedyncze przerzuty odległe (poza klatką piersiową) ^d

Guz pierwotny (T)	
M1c	mnoгие przerzuty odległe (poza klatką piersiową) w jednym lub wielu narządach

^a Rzadkie, powierzchownie rozprzestrzeniające się guzy o dowolnym wymiarze z naciekiem ograniczonym do ściany oskrzela (również oskrzela głównego) są także klasyfikowane jako T1a.

^b Pojedynczy gruczolakorak ≤ 3 cm, głównie tapetujący przegrody międzypęcherzykowe, z naciekiem ≤ 5 mm w jednym z ognisk.

^c Zazwyczaj płyn w jamie opłucnej lub jamie osierdzia w przebiegu raka płuca ma charakter nowotworowy. U niewielkiej części chorych badania m kroskopowe płynu z jamy opłucnej lub jamy osierdzia nie wykazują obecności komórek nowotworu, płyn nie zawiera krwi i nie ma charakteru wysięku. Jeśli nie ma przesłanek klinicznych do wiązania wysięku z nowotworem, obecności płynu w jamie opłucnej lub jamie osierdzia, nie należy brać pod uwagę w klasyfikacji zaawansowania nowotworu.

^d Dotyczy także pojedynczego, odległego (nieregionalnego) węzła chłonnego.

Tabela 7. Stopnie zaawansowania raka płuca wg Międzynarodowej Unii do Walki z Rakiem od 2017 r. (UICC)

Stopień zaawansowania	Cecha T	Cecha N	Cecha M
Rak utajony	TX	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA1	T1a(mi), T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a, T1b, T1c T2a, T2b T3	N1	M0
		N1	M0
		N0	M0
IIIA	T1a, T1b, T1c, T2a T2b T3 T4	N2	M0
		N2	M0
		N1	M0
		N0, N1	M0
IIIB	T3, T4 T1a, T1b, T1c, T2a T2b	N2	M0
		N3	M0
		N3	M0
IIIC	T3, T4	N3	M0
IVA	każde T	każde N	M1a, M1b
IVB	każde T	każde N	M1c

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie dotyczące różnic pomiędzy wersją 7, a obecnie obowiązującą wersją 8 klasyfikacji TNM. W nawiasach podano zmieniony stopień klasyfikacji wg TNM v.7, natomiast pogrubioną czcionką wyróżniono stopień wg TNM v.8,

Tabela 8. Porównanie wersji 7 i 8 klasyfikacji TNM – opracowanie wnioskodawcy na podstawie publikacji Detterbeck 2018, Goldstraw 2016, Lyons 2017

TNM v.7	TNM v.8				
	T/M	N0	N1	N2	N3
T1 ≤ 1 cm	T1a	IA1 (IA)	IIB (IIA)	IIIA	IIIB
T1 $>1-2$ cm	T1b	IA2 (IA)	IIB (IIA)	IIIA	IIIB
T1 $<2-3$ cm	T1c	IA3 (IA)	IIB (IIA)	IIIA	IIIB
T2 $>3-4$ cm	T2a	IB	IIB (IIA)	IIIA	IIIB
T2 $>4-5$ cm	T2b	IIA (IB)	IIB (IIA)	IIIA	IIIB
T2 $>5-7$ cm	T3	IIB (IIA)	IIIA (IIB)	IIIB (IIIA)	IIIC (IIIB)
T3 naciekający	T3	IIB	IIIA	IIIB (IIIA)	IIIC (IIIB)
T3 >7	T4	IIIA (IIB)	IIIA	IIIB (IIIA)	IIIC (IIIB)

TNM v.7	TNM v.8				
	T/M	N0	N1	N2	N3
T3 przepona	T4	IIIA (IIB)	IIIA	IIIB (IIIA)	IIIC (IIIB)
T3 oskrzela 3-4 cm	T2a	IB (IIB)	IIB (IIIA)	IIIA	IIIB
T3 oskrzela 4-5 cm	T2b	IIA (IIB)	IIB (IIIA)	IIIA	IIIB
T4	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC (IIIB)

Źródło: Interna Szczeklika 2021, KRN 2022 (data dostępu 22.02.2023), APD wnioskodawcy

Rokowanie

Odsetek 5-letnich przeżyć po doszczętej resekcji mięszu płucnego w stopniach II i IIIA wynosi kolejno 40-50% i 15-25%. U chorych w stopniu IIIB odsetek ten wynosi ok. 10%. Wśród chorych z rozsiewem NDRP (stopień IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, a przeżycia ponad 2-letnie należą do rzadkości. Jak wskazują wytyczne praktyki klinicznej NCCN jedynie 18% wszystkich chorych na raka płuc przeżywa 5 lub więcej lat od diagnozy.

Źródło: AWA Tecentriq 2022

Szczegółowe omówienie problemu zdrowotnego znajduje się na str. 15-47 APD wnioskodawcy.

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane epidemiologiczne

Według danych KRN w 2020 r. odnotowano 18 997 zachorowań na raka płuca w Polsce.

Opinie ekspertów

W ramach prac otrzymano opinię od prof. dr. hab. n. med. Macieja Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej oraz dr. hab. n. med. Roberta Kieszko, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie chorób płuc. Populacja spełniająca kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego, u których atezolizumab byłby stosowany po objęciu go refundacją wynosi 400 pacjentów w opinii prof. Macieja Krzakowskiego, natomiast w opinii dr. hab. n. med. Roberta Kieszko wynosi 68 pacjentów. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9 Opinia ekspercka w zakresie danych epidemiologicznych

Wskazanie	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej		Dr hab. n. med. Robert Kieszko Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc	
	Obecna liczba chorych w Polsce	Odsetek osób, u których oceniata technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Obecna liczba chorych w Polsce	Odsetek osób, u których oceniata technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP)	25 000	15% <i>(ok. 500 pacjentów – po uwzględnieniu liczby chorych leczonych chirurgicznie (resekcja radykalna) w stopniach zaawansowania II-IIIa z rozpoznanem raka niepłaskonabłonkowego bez mutacji w genie EGFR i rearanżacji w genie ALK lub ROS1 oraz z ekspresją PD- L1 ≥50%, a także bez przeciwskazań medycznych do immunoterapii)</i>	23 500	0,36%
Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca po radykalnej resekcji i pooperacyjnej chemioterapii z ekspresją PD-L1 na komórkach nowotworu wynoszącą ≥50%,	<i>(ok. 500 pacjentów – po uwzględnieniu liczby chorych leczonych chirurgicznie (resekcja radykalna) w stopniach zaawansowania II-IIIa z rozpoznanem raka niepłaskonabłonkowego bez mutacji w genie EGFR i rearanżacji w genie ALK lub ROS1 oraz z ekspresją PD-L1 ≥50%, a także bez przeciwskazań medycznych do immunoterapii.</i>	100% (500)	419	16%
Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca po radykalnej resekcji i pooperacyjnej chemioterapii z ekspresją PD-L1 na komórkach nowotworu wynoszącą ≥50% [redacted] [redacted] [redacted]	a) 50 b) 300	a) 40 b) 200	335	20%

Wskazanie	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej		Dr hab. n. med. Robert Kieszko Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc	
	Obecna liczba chorych w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Obecna liczba chorych w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
[REDAKTOWANE]				
Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca po radykalnej resekcji i pooperacyjnej chemioterapii z ekspresją PD-L1 na komórkach nowotworu wynoszącą $\geq 50\%$, [REDAKTOWANE] b) [REDAKTOWANE]	jw	jw	152	44%
Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca po radykalnej resekcji i pooperacyjnej chemioterapii z ekspresją PD-L1 na komórkach nowotworu wynoszącą $\geq 50\%$, [REDAKTOWANE] b) [REDAKTOWANE]	jw	jw	137	50%
[REDAKTOWANE]	500	80% (mniejsza liczba związana z niewykonywaniem badań stanu PD-L1)	68	100%
Źródło	Oszacowania własne		KRN 2019, szacunki własne	

Dane NFZ

Według danych NFZ liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C34 – rak płuca wyniosła odpowiednio: 77 639 pacjentów w 2018 r., 78 498 w 2019 r., 74 497 w 2020 r., 75 070 w 2021 roku (I półrocze).

Natomiast liczba pacjentów leczonych w programie lekowym B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” wyniosła odpowiednio: 1 321 pacjentów w 2018 r., 3 272 w 2019 r., 4 166 w 2020 r., 6 017 w 2021 r. i 5 292 pacjentów w I półroczu 2022 roku.

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów z rozpoznaniem C34 oraz leczonych w programie B.6 w latach 2018-I półrocze 2022 w oparciu o dane NFZ.

Tabela 10 Liczebność populacji wg danych NFZ – liczba pacjentów leczonych w programie lekowym B.6 z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C34

Rok	Populacja pacjentów	
	Z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C34	Leczonych w programie B.6
2018	77 639	1 321
2019	78 498	3 272
2020	74 497	4 166
2021	75 070	6 017
I półrocze 2022	56 794	5 292

Ponadto wyodrębniono dane dotyczące liczby pacjentów stosujących poszczególne substancje czynne w ramach programu lekowego B.6. Do najczęściej stosowanych substancji czynnych w ramach PL B.6 należą: pembrolizumab, atezolizumab oraz niwolumab.

Atezolizumab jest refundowany w ramach PL B.6 w leczeniu kolejnej linii we wszystkich typach niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia) (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia), a także w leczeniu I linii chorych na drobnokomórkowego raka płuca (w skojarzeniu z karboplatiną oraz etopozydem w fazie indukcyjnej). Dodatkowo od stycznia 2023 r. Tecentriq refundowany jest w ramach PL B.6 w I linii dla pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, bez mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genów ALK i ROS1, w stopniu zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia) –

Ponadto od stycznia 2023 r. w ramach PL B.6 dla pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca dostępne są również:

- ozymertynib w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca oraz w leczeniu III i kolejnych linii niedrobnokomórkowego raka płuca u pacjentów z potwierdzoną obecnością mutacji T790M w genie EGFR (niepowodzeniu wcześniejszego leczenia afatynibem, dakomitynibem, erlotynibem, gefitynibem);
- niwolumab i ipilimumab w połączeniu z dwoma cyklami chemioterapii opartej o pochodne platyny w leczeniu I linii niedrobnokomórkowego raka płuca (rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy) z ekspresją PD-L1 $<50\%$;
- cemiplimab w leczeniu I linii w monoterapii pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1 (Pd-L1 $\geq 50\%$) w stopniu zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia).

Liczbę pacjentów leczonych w programie B.6 w latach 2018-I półrocze 2022 w zależności od stosowanej substancji czynnej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11 Liczba pacjentów leczonych w programie B.6 w zależności od stosowanej substancji czynnej

Substancja czynna	2018	2019	2020	2021	I półrocze 2022
Substancje czynne refundowane w ramach programu lekowego B.6					
Afatyn b	-	261	398	279	169

Substancja czynna	2018	2019	2020	2021	I półrocze 2022
Alektynib	-	57	138	186	173
Atezolizumab	-	692	1 019	1 157	1 002
Brygatynib	-	-	5	14	25
Cerytynib	-	-	1	2	2
Dakomitynib	-	-	-	-	2
Durwalumab	-	-	-	336	429
Erlotyn b	265	268	216	-	-
Gefitynib	188	185	117	-	3
Kryzotynib	75	132	104	85	56
Lorlatynib	-	-	-	35	40
Nintedanib	-	85	153	126	79
Niwolumab	442	866	932	1 068	714
Pembrolizumab	228	627	976	2 335	2 136
Ozymertynib	108	162	201	471	462

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 27.02.2023 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia pacjentów chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, ze szczególnym uwzględnieniem terapii stosowanych w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym). Przeszukano następujące źródła:

- European Society for Medical Oncology (ESMO), <https://www.esmo.org/>
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), <https://www.nccn.org/>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk/>
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), <http://www.onkologia.zalaczenia.med.pl/>
- TripDataBase, <https://www.tripdatabase.com/>
- European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), <https://www.eortc.org/guidelines/>
- American Society of Clinical Oncology (ASCO), www.asco.org
- National Guideline Clearinghouse (NGC), www.guideline.gov

Do analizy włączono opracowania najnowszych wytycznych opublikowanych w latach 2018-2023. Należy podkreślić, że produkt leczniczy Tecentriq został zarejestrowany przez EMA we wnioskowanym wskazaniu 7.06.2022 r.

Odnaleziono 7 dokumentów wytycznych dotyczących zaleceń terapeutycznych u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, uwzględniających terapie stosowane w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym): Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2022 r. (PTOK 2022), European Society for Medical Oncology z 2021 r. (ESMO 2021), National Comprehensive Cancer Network z 2023 r. (NCCN 2023), National Institute for Health and Care Excellence z 2022 r. (NICE 2022), National Cancer Institute z 2023 r. (NCI 2023), American Society of Clinical Oncology z 2021 r. (ASCO 2021) oraz American Society of Clinical Oncology and Ontario Health z 2022 r. (ASCO/CCO 2022),

Atezolizumab jest wymieniany przez 3 odnalezione wytyczne kliniczne: amerykańskie NCCN 2023, NCI 2023 oraz amerykańsko-kanadyjskie ASCO/CCO 2022 jako rekomendowana opcja terapii u pacjentów po przeprowadzonej resekcji. W rekomendacji NCCN 2023 atezolizumab zalecany jest u chorych bez mutacji genu EGFR, w stadiach zaawansowania IIA (T2b, N0), w stadium IIB (T1abc-T2a, N1 oraz T3, N0; T2b, N1) z negatywnym marginesem chirurgicznym (R0), a także w stadium IIIA (T1-2, N2; T3, N1) i stadium IIIB (T3, N2) u pacjentów z negatywnym marginesem chirurgicznym (R0) w populacji z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (zgodnie z warunkami rejestracyjnymi na terenie USA). W rekomendacji NCI 2023 oraz ASCO/CCO 2022 atezolizumab zalecany jest również u pacjentów w stadium IIB-III A, z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, bez mutacji genu EGFR lub ALK, stosujących wcześniej chemioterapię opartą na platynie.

Ponadto wytyczne NCCN 2023 wymieniają pembrolizumab jako zalecaną opcję terapii adjuwantowej u pacjentów po przeprowadzonej resekcji, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię adjuwantową i nie stwierdzono u nich mutacji genu EGFR. Terapia ta dedykowana jest pacjentom w stadiach zaawansowania IIA (T2b, N0, z grupy wysokiego ryzyka), IIB (T1abc-T2a, N1 oraz T3, N0; T2b, N1) u pacjentów z negatywnym marginesem chirurgicznym (R0) oraz w stadiach IIIA (T1-2, N2; T3, N1) / IIIB (T3, N2), u pacjentów z negatywnym marginesem chirurgicznym (R0).

Wśród innych terapii systemowych rekomendowanych przez odnalezione wytyczne NCCN 2023, NCI 2023, ESMO 2020/2021 oraz ASCO/CCO 2022, u pacjentów po przeprowadzonej resekcji w ramach terapii adjuwantowej wymieniany jest ozymertynib. Terapia ta dedykowana jest pacjentom z mutacją genu EGFR, w stadiach zaawansowania IB, IIA, IIB i IIIA (T1-2, N2; T3, N1) / stadium IIIB (T3, N2) z negatywnym marginesem chirurgicznym (NCCN 2023) lub w stadiach IB-III A (ESMO 2020/2021, NCI 2023) lub IIA-III A (ASCO-CCO 2022), którzy otrzymali wcześniej chemioterapię adjuwantową lub nie kwalifikują się do chemioterapii opartej na platynie.

We wszystkich odnalezionych wytycznych wskazano na możliwość zastosowania u pacjentów po leczeniu operacyjnym chemioterapii adjuwantowej, tj. schematów opartych na pochodnych platyny, a zwłaszcza schematu

cisplatyna + winorelbina. Wytyczne PTOK 2022 zaznaczają, 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. W wytycznych PTOK 2022 oraz NCCN 2023, NCI 2023, ESMO 2021 podkreślono, że pacjenci w stadium zaawansowania T4 N2 nie kwalifikują się do resekcji i w tej grupie metodą z wyboru jest radioterapia lub równoległa radiochemioterapia..

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2022 (Polska)	<p><u>Leczenie chorych na NDRP w stopniach I–II oraz IIIA (chorzy potencjalnie kwalifikujący się do resekcji) (stosowana kwalifikacja TNM v. 8)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Warunkiem zakwalifikowania do leczenia chirurgicznego chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z cechą N2 jest uzyskanie całkowitej odpowiedzi na chemioterapię, która została potwierdzona w badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej i mediastinoskopii (II, B). • Pooperacyjna radioterapia uzupełniająca u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z cechą pN0, pN1 lub pN2 nie jest uzasadniona (I, A) z wyjątkiem chorych po niedoszczętej resekcji (III, B). • Radioterapię pooperacyjną należy rozpocząć w ciągu 6 tygodni od operacji; można ją rozpocząć równocześnie z chemioterapią (III, B). • Chemioterapia pooperacyjna (cisplatyna i winorelbina 3–4 cykle) u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca jest zalecana w przypadku stopnia zaawansowania pII i pIII (I, A). Pooperacyjną chemioterapię można 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. <p>W zaleceniach przytoczono również wyniki badania III fazy ADAURA, w którym porównano leczenie ozymertyn bę do 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. U chorych w stopniach zaawansowania II i IIIA wykazano zmniejszenie względnego ryzyka zgonu o 60%. Względne ryzyko nawrotu choroby lub zgonu u chorych stosujących ozymertynib w stopniach II i IIIA było mniejsze o 83%, podczas gdy w całej badanej populacji (zaawansowanie IB–IIIA) — o 80%. Korzyści były niezależne od zastosowania chemioterapii uzupełniającej. Działania niepożądane w grupie chorych otrzymujących ozymertynib występowały nieznacznie częściej, co nie wpłynęło na pogorszenie jakości życia.</p> <p><u>Leczenie chorych na niedrobnokomórkowego rak płuca w stopniu IIIB</u></p> <p>Chorzy z rozpoznaniem NDRP w stopniu IIIB powinni otrzymać RCHT lub RT.</p> <p>Pierwotne leczenie chirurgiczne, według zasad postępowania u chorych w stopniach II–IIIA można rozważyć u wybranych chorych w stopniach T4N0 lub T4N1, natomiast chorzy w stopniach T1–N3 i T4N2–N3 nie kwalifikują się do resekcji i w tej grupie metodą z wyboru jest RT lub RCHT.</p> <p><u>Jakość dowodów naukowych:</u></p> <p><i>I: Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją</i></p> <p><i>II: Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)</i></p> <p><i>III: Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych</i></p> <p><i>IV: Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów</i></p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <p><i>A: Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce</i></p> <p><i>B: Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce</i></p> <p><i>C: Wskazania określone indywidualnie.</i></p>
NCCN 2023 (USA)	<p><u>Leczenie adjuwantowe niedrobnokomórkowego raka płuca, po przeprowadzonej resekcji należy prowadzić zależnie od stadium zaawansowania wg klasyfikacji TNM v. 8. Zalecana jest:</u></p> <p><u>Obserwacja u pacjentów:</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:</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 [2A];

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>– 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> <p><u>Radioterapia:</u></p> <p>– w stadium IA (T1abc, N0), u pacjentów z pozytywnym marginesem chirurgicznym (R1, R2) [2B];</p> <p>– w stadium IIA (T2b, N0), u pacjentów z pozytywnym marginesem chirurgicznym (R1, R2) ± chemioterapia [2A];</p> <p>– w stadium IIIA (T1-2, N2; T3, N1)/ stadium IIIB (T3, N2), u pacjentów z negatywnym marginesem chirurgicznym (R0) - do rozważenia [2A];</p> <p>– w stadium IIIA (T1-2, N2; T3, N1)/ stadium IIIB (T3, N2), u pacjentów z pozytywnym marginesem chirurgicznym (R1) [2A];</p> <p>– w stadium IIIA (T1-2, N2; T3, N1)/ stadium IIIB (T3, N2), u pacjentów z pozytywnym marginesem chirurgicznym (R2) [2A];</p> <p><u>Chemioterapia (cisplatyna, gemcitabina, docetaksel, winorelbina, etopozyd, gemcytabina, karboplatyna, pemetreksed):</u></p> <p>– w stadium IB (T2a, N0), u pacjentów z negatywnym marginesem chirurgicznym (R0), z grupy wysokiego ryzyka* [2A];</p> <p>– w stadium IIA (T2b, N0), u pacjentów z negatywnym marginesem chirurgicznym (R0), z grupy wysokiego ryzyka* [2B];</p> <p>– w stadium IIB (T1abc-T2a, N1)/ stadium IIB (T3, N0; T2b, N1), u pacjentów z negatywnym marginesem chirurgicznym (R0) [2A];</p> <p>– w stadium IIIA (T1-2, N2; T3, N1)/ stadium IIIB (T3, N2), u pacjentów z negatywnym marginesem chirurgicznym (R0) [2A];</p> <p>– w stadium IIIA (T1-2, N2; T3, N1)/ stadium IIIB (T3, N2), u pacjentów z negatywnym marginesem chirurgicznym (R0) – sekwencyjna chemioterapia [2A];</p> <p>– w stadium IIIA (T1-2, N2; T3, N1)/ stadium IIIB (T3, N2), u pacjentów z pozytywnym marginesem chirurgicznym (R1) – sekwencyjna lub równoległa chemioterapia [2A];</p> <p>– w stadium IIIA (T1-2, N2; T3, N1)/ stadium IIIB (T3, N2), u pacjentów z pozytywnym marginesem chirurgicznym (R2) – równoległa chemioterapia [2A];</p> <p><u>Terapie systemowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • atezolizumab – zalecany u pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, bez delecji w eksonie 19 lub substytucji L858R lub abberacji ALK, stosujący wcześniej chemioterapię adjuwantową i bez przeciwwskazań do stosowania inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych: <ul style="list-style-type: none"> – w stadium IIA (T2b, N0), u pacjentów z negatywnym marginesem chirurgicznym wysokiego ryzyka* (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 EGFR (delecją w eksonie 19 lub substytucją L858R), którzy otrzymali wcześniej chemioterapię adjuwantową lub nie kwalifikują się do chemioterapii opartej na platynie: <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) [2A]. • pembrolizumab – zalecany u pacjentów bez delecji w eksonie 19 lub substytucji L858R lub abberacji ALK, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię adjuwantową i bez przeciwwskazań do stosowania inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych. Korzyść u pacjentów z PD-L1 $< 1\%$ jest niejasna: <ul style="list-style-type: none"> – w stadium IIA (T2b, N0), u pacjentów z negatywnym marginesem chirurgicznym (R0), z grupy wysokiego ryzyka [2B]; – 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]. <p>U pacjentów w stadium zaawansowania IIIB (T4, N2) lub IIIC (T4, N3) należy zastosować równoległą radiochemioterapię. Następnie u pacjentów z brakiem progresji choroby po radiochemioterapii można zastosować konsolidującą immunoterapię durwalumabem (1).</p> <p><u>Siła i jakość zaleceń:</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>1 – rekomendacja oparta o dowody wysokiej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji 2A – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji 2B – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, wypracowano konsensus co do słuszności interwencji 3 – rekomendacja oparta o dowody każdej jakości, brak konsensusu co do słuszności interwencji</p> <p><u>Konflikt interesów: brak informacji</u> <u>Źródło finansowania: brak informacji</u></p>
NCI 2023 (USA)	<p><u>Leczenie adjuwantowe chorych na NDRP (stosowana kwalifikacja TNM v. 8)</u> <u>Chemioterapia adjuwantowa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zastosowanie adjuwantowej chemioterapii u chorych z nowotworem w stadium I po całkowitej resekcji guza nie jest rekomendowane (z wyjątkiem udziału w badaniu klinicznym). Nie ma wiarygodnych dowodów na to, że chemioterapia pooperacyjna poprawia przeżywalność pacjentów z NDRP w stadium IB [A1]; • pacjenci z całkowicie usuniętym rakiem płuca w stadium II mogą odnieść korzyści z pooperacyjnej chemioterapii opartej na cisplatynie. [A1] • pacjenci z całkowicie usuniętym NDRP w stopniu zaawansowania IIIA mogą odnieść korzyści z pooperacyjnej chemioterapii opartej na cisplatynie. [A1] <p><u>Terapie systemowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ozymertynib – zalecany u pacjentów w stadium IB-IIIa z mutacją w genie EGFR i po całkowitej resekcji [B1]; • atezolizumab – zalecany u pacjentów w stadium IIB-IIIa, z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, bez delecji w eksonie 19 lub substytucji L858R lub rearanżacji ALK, stosujący wcześniej chemioterapię opartą na platynie [B1]. <p>Pacjenci z NDRP w stadium IIIB i IIIC nie odnoszą korzyści z samej operacji, zalecane jest zastosowanie u nich chemioterapii lub chemioterapii z radioterapią lub samej radioterapii, w zależności od miejsca guza oraz stanu sprawności pacjenta. Przed lub po równoczesnej radiochemioterapii u pacjentów tych można zastosować konsolidującą immunoterapię durwalumabem. [B1]</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych</u></p> <p>1 – randomizowane, kontrolowane badania kliniczne (RCT) podwójnie zamaskowane lub niezamaskowane</p> <p>A – badanie RCT z punktem końcowym dot. całkowitej śmiertelności lub czasu przeżycia od określonego punktu czasowego</p> <p>B – badanie RCT z punktem końcowym dot. przeżycia wolnego od zdarzeń, przeżycia wolnego od choroby lub różnic w czasie przeżycia wolnego od progresji choroby.</p> <p><u>Konflikt interesów: brak informacji</u> <u>Źródło finansowania: brak informacji</u></p>
ASCO/CCO 2022 [^] (USA/Kanada)	<p><u>Leczenie adjuwantowe chorych na NDRP (stosowana kwalifikacja TNM v. 7)</u> <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 cisplatynie, z wyjątkiem pacjentów z mutacjami genu EGFR [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 EGFR (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 EGFR, niezależnie od statusu PD-L1 [typ rekomendacji: oparta na dowodach naukowych oraz konsensusie ekspertów; jakość dowodów: wysoka, siła rekomendacji: silna]. <p><u>Jakość dowodów:</u></p> <p>Wysoka - pewność, że prawdziwy efekt jest zbliżony do oszacowanego; Umiarkowana - umiarkowana pewność co do oszacowanego efektu: rzeczywisty efekt prawdopodobnie będzie zbliżony do oszacowanego, ale istnieje możliwość, że znacząco się różni; Niska - ograniczona pewność co do oszacowanego efektu: rzeczywisty efekt może być znacząco różny;</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>Bardzo niska – brak pewności co do oszacowanego efektu: prawdziwy efekt prawdopodobnie będzie znacznie różnił się od oszacowanego.</i></p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p><i>Silna, umiarkowana lub słaba: ocena ta odzwierciedla stopień, w jakim panel jest przekonany, że: pożądane efekty interwencji przeważają nad efektami niepożądanymi lub odwrotnie, w obrębie całej populacji pacjentów, dla których przeznaczone jest zalecenie. Czynniki decydującymi o sile rekomendacji jest równowaga: korzyści i szkody, pewność dowodów, zaufanie do wartości i preferencji oraz wykorzystanie zasobów.</i></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>
<p>ASCO 2021 (USA)</p>	<p><u>Leczenie chorych na NDRP w stadium zaawansowania III (stosowana kwalifikacja TNM v. 7)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów w stadium zaawansowania T4 N0 można przeprowadzić resekcję chirurgiczną (typ rekomendacji: korzyść przewyższa ryzyko, jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: słaba). • Pacjentom w III stopniu zaawansowania, którzy nie kwalifikują się do operacji z przyczyn medycznych lub chirurgicznych i mają dobry stan sprawności należy zaproponować równoczesną chemioterapię i radioterapię (typ rekomendacji: korzyść przewyższa ryzyko, jakość dowodów: wysoka, siła zalecenia: silna). • Następnie u pacjentów w stadium III, z brakiem progresji choroby po równoczesnej radiochemioterapii można zastosować konsolidującą immunoterapię durwalumabem (typ rekomendacji: korzyść przewyższa ryzyko, jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silna). <p><u>Jakość dowodów:</u></p> <p><i>Wysoka - pewność, że prawdziwy efekt jest zbliżony do oszacowanego;</i></p> <p><i>Umiarkowana - umiarkowana pewność co do oszacowanego efektu: rzeczywisty efekt prawdopodobnie będzie zbliżony do oszacowanego, ale istnieje możliwość, że znacząco się różni;</i></p> <p><i>Niska - ograniczona pewność co do oszacowanego efektu: rzeczywisty efekt może być znacząco różny;</i></p> <p><i>Bardzo niska – brak pewności co do oszacowanego efektu: prawdziwy efekt prawdopodobnie będzie znacznie różnił się od oszacowanego.</i></p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p><i>Silna, umiarkowana lub słaba: ocena ta odzwierciedla stopień, w jakim panel jest przekonany, że: pożądane efekty interwencji przeważają nad efektami niepożądanymi lub odwrotnie, w obrębie całej populacji pacjentów, dla których przeznaczone jest zalecenie. Czynniki decydującymi o sile rekomendacji jest równowaga: korzyści i szkody, pewność dowodów, zaufanie do wartości i preferencji oraz wykorzystanie zasobów.</i></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>
<p>ESMO 2021 (Europa)</p>	<p><u>Leczenie adjuwantowe chorych na NDRP (stosowana kwalifikacja TNM v. 8)</u></p> <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>Terapie systemowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • atezolizumab w chwili tworzenia wytycznych lek nie był zarejestrowany do stosowania na terenie Unii Europejskiej przez EMA, więc nie został uwzględniony w wytycznych; ocena ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale dla atezolizumabu w leczeniu adjuwantowym NDRP z 2022 r. (ESMO-MCBS v1.1 score): A. • ozymertynib: zalecany u pacjentów 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]; <p>U pacjentów w stadium zaawansowania III N2 z nieoperacyjnym NDRP należy zastosować chemioterapię lub równoległą radiochemioterapię. Następnie u pacjentów z brakiem progresji choroby po radiochemioterapii można zastosować konsolidującą immunoterapię durwalumabem [I, A].</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <p><i>I – Dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędów) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności</i></p> <p><i>II – Małe badania randomizowane lub duże randomizowane badania z ryzykiem błędów (niższa jakość metodologiczna) lub metaanaliza z takich badań lub badań z udowodnioną heterogenicznością</i></p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <p><i>A – Silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną, mocno rekomendowana interwencja</i></p> <p><i>B – Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub strat (zdarzenia niepożądane, koszty), rekomendacja opcjonalna</i></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili potencjalne konflikty interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>
<p>NICE 2022 (Wielka Brytania)</p>	<p><u>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii nowotworów płuc (stosowana kwalifikacja TNM v. 8)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • należy rozważyć chemioradioterapię u osób z NDRP w stadium II lub III, które nie kwalifikują się do zabiegu

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>chirurgicznego lub z niego rezygnują. Zrównoważone potencjalne korzyści w zakresie przeżycia z ryzykiem dodatkowej toksyczności;</p> <ul style="list-style-type: none"> chemioterapia pooperacyjna powinna być wprowadzona u pacjentów w dobrym stanie sprawności (WHO 0 lub 1) w stadium T1a–4, N1–2, M0 oraz w stadium T2b–4, N0, M0 z guzami o średnicy większej niż 4 cm; należy stosować chemioterapię skojarzoną opartą na cisplatynie jako chemioterapię adjuwantową; w przypadku osób z NDRP w stadium I–II, które kwalifikują się do operacji, nie należy proponować leczenia neoadjuwantowego poza badaniem klinicznym. <p><i>Poziom i siła dowodów: nie przedstawiono</i> <i>Konflikt interesów: brak informacji</i> <i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>

* np. zajęcia naczyń, zajęcia opłucnej trzewnej, po przeprowadzonej resekcji klinowej

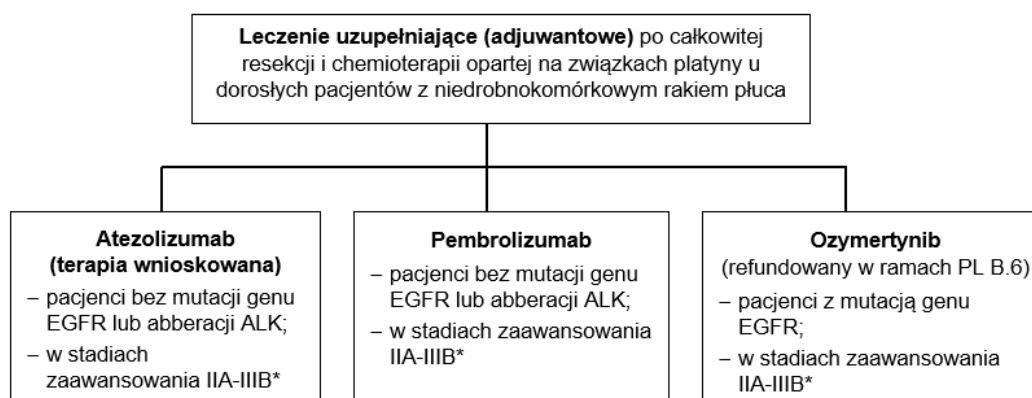
^ wytyczne ASCO 2022 stanowią aktualizację wytycznych z 2020 r.

^^ wytyczne ESMO 2021 i 2022 stanowią aktualizację wytycznych z 2017 r.

Skróty: CHT – chemioterapia, EGFR – gen EGFR jest czynnikiem wzrostu wytwarzanym przez komórki nabłonkowe, NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca, TNM – klasyfikacja zaawansowania nowotworu, tumour – guz (pierwotny), node – węzeł (chłonny), metastasis – przerzut (odległy), RCT – badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (ang. randomized controlled trial)

Na poniższym diagramie zaprezentowano ścieżkę postępowania, w ramach leczenia adjuwantowego u pacjentów dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny na podstawie odnalezionych wytycznych klinicznych.

Rysunek 1. Postępowanie terapeutyczne w ramach leczenia adjuwantowego u pacjentów dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, po całkowitej resekcji i chemioterapii pooperacyjnej opartej na związkach platyny na podstawie wytycznych klinicznych



* stadia zaawansowania wg TNM v.8: IIA (T2b, N0), IIB (T1abc-T2a, N1 oraz T3, N0; T2b, N1), IIIA (T1-2, N2; T3, N1) i IIIB (T3, N2),

Skróty: EGFR – gen EGFR jest czynnikiem wzrostu wytwarzanym przez komórki nabłonkowe, PL – program lekowy

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Otrzymało się opinie od prof. dr. hab. n. med. Macieja Krzakowskiego – Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej oraz dr. hab. n. med. Roberta Kieszko – Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie chorób płuc. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Szczegółowe informacje zawarto w poniższej tabeli

Tabela 13 Opinie ekspertów klinicznych

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr hab. n. med. Robert Kieszko Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	Ograniczona wartość chemioterapii pooperacyjnej.	Niskie odsetki przeżyć pięcioletnich bez leczenia konsolidującego.
Rozwiązania systemowe, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	Wykrywanie nowotworu w stadium wcześniejszym oraz sprawniejszy proces diagnostyki przedoperacyjnej (większa dostępność badań KT klatki piersiowej oraz PET-KT).	Wprowadzenie atezolizumabu do leczenia konsolidującego.
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	Ograniczenia w diagnostyce molekularnej (ocena stanu genów i PD-L1).	Konieczność oznaczania ekspresji TC PD-L1 przez torakochirurgów. Brak rutyny w zlecaniu oceny czynników predykcyjnych przez torakochirurgów. Brak refundacji przez NFZ immunohistochemicznej metody oceny ekspresji TC PD-L1. Konieczność oceny mutacji EGFR i rearanżacji ALK, ROS1, co wydłuży czas do włączenia do programu. Krótkie okna terapeutyczne.
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	Brak.	Włączanie do programu pacjentów o gorszym stanie sprawności.
Subpopulacja pacjentów, która mogłaby bardziej skorzystać na stosowaniu ocenianej technologii	Nie.	Nie znam takich danych.
Subpopulacja pacjentów, która nie skorzysta ze stosowania ocenianej technologii	Nie.	Nie znam takich danych.

Poniżej zaprezentowano informacje o aktualnie stosowanych technologiach oraz o technologiach, które będą stosowane w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii na podstawie opinii ekspertów. Według prof. Macieja Krzakowskiego aktualnie stosowaną formą leczenia we wnioskowanym wskazaniu jest chemioterapia. Ekspert podkreślił, że objęcie refundacją produktu leczniczego Tecentriq nie wyklucza konieczności stosowania chemioterapii. Natomiast dr hab. n. med. Robert Kieszko wskazał, że aktualnie stosowaną formą leczenia we wnioskowanym wskazaniu jest *chemioterapia adjuwantowa i obserwacja, obserwacja, chemioterapia i radioterapia przy obecności cechy N2 i obecności komórek w linii cięcia chirurgicznego*.

Tabela 14 Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego

Ekspert	Technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących	
		Aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii
Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Chemioterapia Jest postępowaniem tańszym, ale nie jest skuteczniejsza (postępowanie komplementarne wobec immunoterapii).	60%	60% (stosowanie immunoterapii nie wyklucza konieczności stosowania chemioterapii)
Dr hab. n. med. Robert Kieszko Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc	Chemioterapia adjuwantowa i obserwacja.	80%	bd
	Obserwacja.	20%	bd
	Chemioterapia i radioterapia przy obecności cechy N2 i obecności komórek w linii cięcia chirurgicznego.	Pojedyncze przypadki	bd

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2023 poz. 13), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu ICD-10: C34 (rak płuca) są:

- w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”:
 - inhibitory kinazy tyrozynowej TKI EGFR: afatynib, ozymertynib, dakomytynib;
 - inhibitory ALK/ROS1: (kryzotynib, alektynib, entrektynib, cerytynib, brygatynib, lorlatynib),
 - przeciwciała monoklonalne przeciwko PD-1 (pembrolizumab, cemipilimab, niwolumab) lub przeciwko ligandowi PD-L1 (atezolizumab, durwalumab), inhibitor angiogenezy (nintedanib), inhibitor immunologiczny punktu kontrolnego CTLA-4 (ipilimumab).
- w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu oznaczonym kodem ICD-10: C34:
 - karpoblatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, irynotekan, lanreotyd, metotreksat, oktreatyd, paklitaksel, topotekan, tamoksifen, winkrystyna, winorelbina;
 - pemetreksed we wskazaniu: nowotwór złośliwy oskrzela i płuca w przypadku leczenia pacjentów dorosłych z rozpoznaniem: gruczolakoraka płuca lub wielkomórkowego raka płuca, lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą wymienionych typów histologicznych;
 - inhibitory TKI EGFR pierwszej generacji: erlotynib i gefitynib w leczeniu NDRP dorosłych pacjentów w terapii pierwszej linii leczenia (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu) albo drugiej linii leczenia (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu), z zaawansowaniem miejscowym (stopień III - z wyjątkiem sytuacji, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnieniem (stopień IV).

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla atezolizumabu wskazał obserwację + najlepszą opiekę medyczną (BSC) +/- placebo. W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz Agencji.

Tabela 15. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>Obserwacja + najlepsza opieka medyczna (BSC) +/- placebo</p>	<p>Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi w leczeniu adjuwantowym chorych na NDRP można zastosować leczenie systemowe – atezolizumab lub ozymertynib lub chemioterapię. Należy jednak mieć na uwadze ograniczoną możliwość bezpośredniego porównania zaleceń w odniesieniu do stopni zaawansowania nowotworu wynikającą z zastosowania w odnalezionych dokumentach różnych wersji klasyfikacji TNM – wersji 7 lub 8. (...)</p> <p>Rozpatrując lek Tagrisso jako potencjalny komparator dla leku Tecentriq (...) wskazania rejestracyjne oraz wnioskowany program lekowy zakładają wymóg nieobecności mutacji aktywujących w genie EGFR oraz rearanżacji w genach ALK i ROS1. Z uwagi na powyższe należy wskazać, że lek Tagrisso nie będzie stanowił właściwego komparatora. (...)</p> <p>Dodatkowo, należy mieć na uwadze, że wnioskowany program lekowy zakłada leczenie chorych, u których w okresie do 8 tygodni przed zakwalifikowaniem do leczenia atezolizumabem ukończono 1-4 cykle chemioterapii uzupełniającej opartej na pochodnych platyny, co jest zgodne z zakresem wskazania rejestracyjnego dla leku Tecentriq. Wskazuje to jasno, że chemioterapia adjuwantowa również nie jest właściwym komparatorem dla atezolizumabu, który będzie stosowany jako kolejny etap takiego leczenia. Komparatorem dla atezolizumabu w leczeniu adjuwantowym NDRP, po całkowitej resekcji i leczeniu uzupełniającym opartym na związkach platyny, jest zatem uważna obserwacja (brak zastosowania aktywnego leczenia przeciwnowotworowego) i najlepsza opieka medyczna (BSC) oraz ewentualnie placebo celem zaślepienia podawania atezolizumabu.</p>	<p>Wybór komparatorów dokonany przez wnioskodawcę jest zgodny z aktualną praktyką kliniczną.</p>

Skróty: EGFR – gen EGFR jest czynnikiem wzrostu wytwarzanym przez komórki nabłonkowe, NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca

Komentarz analityków Agencji

Przyjęty przez wnioskodawcę komparator jest zgodny we wszystkich przedłożonych analizach.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) w monoterapii jako leczenia uzupełniającego 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 (ang. tumour cells, TC) oraz u których nie wykryto mutacji EGFR ani rearanżacji ALK, w ramach programu lekowego.

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

Tabela 16. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> wiek powyżej 18 r.ż. niedrobnokomórkowy raka płuca we wczesnym stadium; wysokie ryzyko nawrotu (zaawansowanie wg klasyfikacji TNM v.8: pT3-pT4 z cechą pN0 lub pT1-pT4 z cechą pN1 lub pN2); wcześniejsza radykalna resekcja guza płuca i limfadenektomia węzłów chłonnych śródpiersia; przebyta chemioterapia uzupełniająca oparta na pochodnych platyny, w okresie do 8 tygodni przed zakwalifikowaniem do leczenia; odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ w materiale pooperacyjnym potwierdzony zwalidowanym testem; nieobecność mutacji aktywujących w genie EGFR oraz rearanżacji w genach ALK i ROS1; dobry stan sprawności (0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG). 	<ul style="list-style-type: none"> dzieci i młodzież ≤ 18 r.ż., inne niż NDRP nowotwory płuca, zaawansowany nieoperacyjny lub przerzutowy NDRP, dopuszczano włączenie badań prowadzonych w szerszej populacji chorych pod względem ekspresji PD-L1 na komórkach guza, pod warunkiem wyróżnienia wyników w docelowej podgrupie, dopuszczano włączenie badań prowadzonych w szerszej populacji chorych pod względem zaawansowania klinicznego w kontekście ryzyka nawrotu, pod warunkiem założonej protokołem badania prezentacji wyników w podgrupie pacjentów z wczesnym NDRP o wysokim ryzyku nawrotu, dopuszczano włączenie badań prowadzonych w szerszej populacji chorych pod względem obecności mutacji aktywujących w genie EGFR oraz rearanżacji w genach ALK, pod warunkiem wyróżnienia wyników w docelowej podgrupie; dodatkowo ze względu na rzadkość występowania dopuszczano badania nie oceniające wyjściowo obecności rearanżacji w genie ROS1. obecność przeciwskażeń określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego. 	Brak uwag.
Interwencja	atezolizumab w monoterapii w leczeniu uzupełniającym w dawkowaniu zgodnym z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego	<ul style="list-style-type: none"> atezolizumab stosowany w dawkowaniu niezgodnym z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego atezolizumab w skojarzeniu z chemioterapią, inhibitorów punktów kontrolnych lub innymi lekami 	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Komparatory	ważna obserwacja (brak zastosowania aktywnego leczenia przeciwnowotworowego) i najlepsza opieka medyczna (BSC) +/- placebo	komparatory inne niż zdefiniowany (np. leczenie aktywne)	Brak uwag.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite • przeżycie wolne od choroby • wyniki zorientowane na pacjenta jakość życia, objawy związane z chorobą • bezpieczeństwo 	<ul style="list-style-type: none"> • ocena farmokokinetyki/farmoakodynamiki • parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa) 	Brak uwag.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • przeglądy systematyczne, badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań pełnotekstowych 	<ul style="list-style-type: none"> • badania eksperymentalne wczesnej fazy (I i II), badania na zwierzętach, badania in vitro, serie przypadków, analizy ekonomiczne 	Brak uwag.
Inne kryteria	Publikacje w języku polskim lub angielskim.	-	Brak uwag.

Skróty: ALK – kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. *anaplastic lymphoma kinase*), BSC – najlepsza opieka medyczna (ang. *best supportive care*), ECOG – skala oceny ogólnego stanu zdrowia chorych z nowotworem (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*), EGFR – receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*), NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca, PD-L1 – przeciwciała anti-PD-L1, ROS1 – protoonkogenna kinaza tyrozynowa ROS1 (ang. *proto-oncogene tyrosine-protein kinase*), TNM – klasyfikacja określenia stopnia zaawansowania nowotworów złośliwych (ang. *tumour, node, metastasis*), WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)

Ponadto wnioskodawca wskazał, że do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa atezolizumabu w monoterapii jako leczenia uzupełniającego po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (Cook 1997).

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, dokonano przeszukania baz: Medline przez PubMed, EMBASE przez Elsevier, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 5 października 2022 r. Przeszukano również bibliografię odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (National Institutes of Health – clinicaltrials.gov; EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu). Przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych: ESMO Congress, ASCO Annual Meeting, World Conference on Lung Cancer WCLC, AACR Annual Meeting (z lat 2019-2022) oraz SITC Annual Meeting & Pre-Conference Programs (z lat 2019-2021).

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo dla ocenianej interwencji i komparatorów w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukiwanie zostało wykonane przez dwóch analityków w co najmniej 3 bazach publikacji medycznych).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w dniu 16.02.2023 r. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli nowych publikacji, które spełniałyby kryteria włączenia do raportu.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 badanie RCT dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa atezolizumabu vs BSC jako leczenia uzupełniającego po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu – Impower010 (publikacja Felip 2021). Do analizy włączono również materiały konferencyjne w postaci abstraktów i prezentacji dotyczące badania IMpower010: Altorki 2021 (wyniki przeżycia wolnego od choroby w zależności od rozległości choroby i wcześniejszego leczenia), Felip 2022 (wyniki przeżycia wolnego od choroby w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 na $\geq 50\%$ komórkach guza), Felip 2021a (miejsca nawrotu choroby i terapie, które zostały rozpoczęte po wystąpieniu nawrotu) oraz Wakelee 2022 (analiza *interim* przeżycia całkowitego).

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych, spełniających kryteria włączenia do analizy.

Nie odnaleziono również żadnych badań efektywności praktycznej atezolizumabu.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W tabeli poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę badania IMpower010, które zostało włączone do AKL wnioskodawcy. Szczegółowa charakterystyka włączonego badania RCT znajduje się w AKL wnioskodawcy na str. 28-37.

Tabela 17. Skrócowa charakterystyka badania pierwotnego włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Felip 2021, Altorki 2021, Felip 2022, Felip 2021a, Wakelee 2022 (badanie IMpower010)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> F Hoffmann-La Roche and Genentech</p>	<p><u>Typ badania:</u> wieloośrodkowe (227 ośrodków w 22 krajach w tym w Polsce) otwarte badanie III fazy, randomizowane, niezaślepienie.</p> <p>Badanie składało się z dwóch etapów: etap włączania do badania i randomizacji[^].</p> <p><u>Randomizacja</u> W ciągu 3-8 tygodni po zakończeniu ostatniej dawki adjuwantowej chemioterapii pacjenci byli rozdzielani do ramion badania w stosunku 1:1 (randomizacja blokowa, bloki permutacyjne) z użyciem <i>Interactive Response Technology</i></p> <p><u>Hipoteza:</u> brak informacji</p> <p><u>Analiza danych:</u> analiza skuteczności – ITT[#], analiza bezpieczeństwa – wszyscy pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 32,8 mies. (95%CI: 27,6; 39,0) (w populacji pacjentów w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM, których guzy wykazały ekspresję PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek nowotworowych) W populacji ITT: 32,2 mies. (95% CI: 27,5; 38,4);</p> <p><u>Interwencja:</u> Atezolizumab (ATEZO) w dawce 1 200 mg dożylnie (IV) co 3 tygodnie przez 16 cykli (48 tygodni). Redukcja dawki leku była zabroniona.</p>	<p><u>Kryteria włączenia do fazy rekrutacyjnej celem otrzymania chemioterapii (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat, stopień sprawności ECOG: 0-1, rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne stadium IB (guzy ≥ 4 cm)-IIIA (T2-3 N0, T1-3 N1, T1-3 N2) NDRP, wykonana całkowita resekcja NDRP w okresie 6-12 tygodni (≥ 42 dni i ≤ 84 dni) przed włączeniem do badania, całkowite wycięcie węzłów chłonnych śródpiersia, ekspresja PD-L1 guza TC3 lub IC3, określona za pomocą IHC przez centralne laboratorium na wyciętej tkance guza uzyskanej wcześniej podczas skryningu, prawidłowa czynność szpiku kostnego, czas protrombinowy/INR $\leq 1,5$ lub, jeśli pacjent otrzymuje antykoagulanty, czas protrombinowy/INR $< 3,0$, PTT \leq GGN lub, jeśli pacjent otrzymuje antykoagulanty, PTT $< 1,5 \times$ GGN, prawidłowa czynność wątroby, prawidłowa czynność nerek. <p><u>Kryteria włączenia do fazy randomizowanej (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> prawidłowa czynność szpiku kostnego, INR i aPTT $\leq 1,5 \times$ GGN, prawidłowa czynność wątroby, prawidłowa czynność nerek, kobiety, które nie były w okresie pomenopauzalnym lub nie były po sterylizacji chirurgicznej musiały mieć ujemny wynik testu ciążowego w surowicy w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem badania. 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od choroby (DFS, ang. disease free survival)^{***} m.in. w ocenie lokalnej w podgrupie pacjentów w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM^{**} (o wysokim ryzyku nawrotu) z guzami wykazującymi ekspresję PD-L1 na 1% lub więcej komórek guza (ocena testem IHC SP263), <p><u>Drugorzędowe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS, ang. overall survival) trzy- i pięcioletnie DFS m.in. w populacji w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM (o wysokim ryzyku nawrotu) z guzami wykazującymi ekspresję PD-L1 na 1% lub więcej komórek guza (ocena testem IHC SP263) DFS w ocenie lokalnej w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM (o wysokim ryzyku nawrotu) z guzami wykazującymi ekspresję PD-L1 na 50% lub więcej komórek guza (ocena testem IHC SP263).

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p><u>Komparator:</u> BSC (obserwacja i regularne prześwietlenia pod kątem nawrotu choroby)</p> <p><u>Dozwolone leki:</u> leki przeznaczone wyłącznie do leczenia podtrzymującego^{^^}</p> <p><u>Mediana czasu trwania leczenia</u> ATEZO wyniosła 10,4 mies. (IQR: 4,8; 10,6).</p> <p><u>Mediana liczby cykli terapii</u> ATEZO wyniosła 16 (IQR: 7; 16).</p>	<p><u>Kryteria wykluczenia z fazy rekrutacyjnej (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze leczenie chemioterapią systemową w dowolnym momencie, hormonalna terapia nowotworowa lub radioterapia jako wcześniejsze leczenie nowotworu w ciągu 5 lat przed rekrutacją, wcześniejsze leczenie przeciwciałem anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-CD137 lub antycytotoksycznym antygenem 4 związanym z limfocytami T, śródmiażdżowa choroba płuc lub zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>) w wywiadzie, nowotwory złośliwe inne niż NDRP w ciągu 5 lat przed randomizacją, z wyjątkiem tych z niewielkim ryzykiem przerzutów lub zgonu (np. oczekiwane 5-letnie OS > 90%) leczonych z intencją wyleczenia, dodatni wynik testu na obecność wirusa HIV, pacjenci z aktywnym zapaleniem wątroby typu B lub zapaleniem wątroby typu C, idiopatyczne włóknienie płuc w wywiadzie, organizujące się zapalenie płuc, polekowe zapalenie płuc, idiopatyczne zapalenie płuc lub dowody na aktywne zapalenie płuc w badaniu tomografii komputerowej klatki piersiowej, allogeniczny przeszczep szpiku kostnego lub przeszczep narządów w przeszłości. <p><u>Kryteria wykluczenia z fazy randomizacji (wybrane)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> oznaki lub objawy infekcji w ciągu 14 dni przed randomizacją (ciężka infekcja w ciągu 28 dni przed randomizacją), otrzymanie doustnych lub dożylnych antybiotyków leczniczych w ciągu 14 dni przed randomizacją, duży zabieg chirurgiczny w ciągu 28 dni przed randomizacją lub prawdopodobieństwo konieczności wykonania dużego zabiegu chirurgicznego w trakcie trwania badania, podanie żywej, atenuowanej szczepionki w ciągu 28 dni przed randomizacją lub prawdopodobieństwo, że taka żywa, atenuowana szczepionka będzie wymagana podczas badania, leczenie systemowymi lekami immunostymulującymi w ciągu 6 tygodni lub pięciu okresów półtrwania leku przed randomizacją, niekontrolowana lub objawowa hiperkalcemia. <p><u>Liczba pacjentów iTT (N=1 005)[#]:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> atezolizumab: n=507 BSC: n=498 <p><u>Liczba pacjentów z populacji najbardziej zbliżonej do wnioskowanej* (N=209):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> atezolizumab: n=106 BSC: n=103 <p><u>Mediana wieku pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ATEZO: 62 lata (IQR: 34; 77) BSC: 62 lata (IQR: 36; 84) <p><u>Odsetek pacjentów, którzy ukończyli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 16 cykli leczenia: 65% (n=323), 0-7 cykli leczenia: 25% (n=125), 8-15 cykli leczenia: 9% (n=47). 	<ul style="list-style-type: none"> ocena bezpieczeństwa.

* [redacted] u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza (test SP263), z wykluczeniem obecności mutacji EGFR lub rearanżacji ALK

** klasyfikacja TNM wersja 7 oraz wersja 8 została szczegółowo opisana w analizie problemu decyzyjnego w niniejszym raporcie rozdz. **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania..**

*** DFS – czas od randomizacji do wystąpienia któregokolwiek z następujących zdarzeń: pierwszego udokumentowanego nawrotu, wystąpienia nowego NDRP lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.

^ w fazie rekrutacji pacjenci, którzy przebyli całkowitą resekcję byli poddawani screeningowi, jeżeli spełniali kryteria do wdrożenia jednego z 4 schematów chemioterapii uzupełniającej opartej na związkach platyny, w zależności od wyboru lekarza (cisplatyna z winorelbina, docetakselem, gemcytabiną lub pemetreksedem). Faza z randomizacją rozpoczęła się w okresie 3 do 8 tygodni po ostatniej dawce chemioterapii uzupełniającej (obejmującej 1 do 4 cykli), u chorych bez nawrotu, jeżeli nadal spełniali kryteria włączenia.

^^ np. terapia hormonalna agonistami lub antagonistami hormonu uwalniającego gonadotropinę w przypadku raka prostaty, doustne środki antykoncepcyjne, hormonalna terapia zastępcza, profilaktyczne lub terapeutyczne leczenie przeciwzakrzepowe, paliatywna radioterapia, nieaktywne szczepienia przeciwko grypie tylko w sezonie grypy, megestrol podawany jako środek pobudzający apetyt, kortykosteroidy wziewne, mineralokortykoidy, kortykosteroidy w małych dawkach dla pacjentów z niedociśnieniem ortostatycznym lub niewydolnością kory nadnerczy

populacja ITT: pacjenci w stadium IB-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM, bez względu na występowanie mutacji PD-L1, EGFR, ALK i ROS1 (populacja szersza w porównaniu do wnioskowanej populacji)

Skróty: ALK – kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. *anaplastic lymphoma kinase*), aPTT – czas kaolinowo-kefalinowy, ATEZO – atezolizumab, BSC – najlepsza opieka medyczna (ang. *best supportive care*), DFS – przeżycie wolne od choroby (ang. *disease free survival*), ECOG – skala oceny ogólnego stanu zdrowia chorych z nowotworem (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*), EGFR – receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*), GGN – górna granica normy, HIV – ludzki wirus upośledzenia odporności (ang. *human immunodeficiency virus*), IHC – test immunohistochemiczny INR – znormalizowany czas protrombinowy, IQR – rozstęp kwartylny (ang. *interquartile range*), ITT – populacja zgodna z protokołem badania (ang. *intention to treat*), NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca, OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*), PTT – czas kefalinowy, PD-L1 – przeciwciała anti-PD-L1, ROS1 – protoonkogenna kinaza tyrozynowa ROS1 (ang. *proto-oncogene tyrosine-protein kinase*), TNM – klasyfikacja określenia stopnia zaawansowania nowotworów złośliwych (ang. *tumour, node, metastasis*)

Charakterystyka pacjentów z badania względem charakterystyki pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego w zakresie klasyfikacji TNM v.7 i v.8:



4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości włączonego do przeglądu badania IMpower010 z wykorzystaniem narzędzia Cochrane Collaboration – RoB2. Szczegółowa ocena badania włączonego do AKL znajduje się na str. 35-36 AKL wnioskodawcy.

W przypadku wszystkich domen wnioskodawca ocenił, iż ryzyko popełnienia błędu jest niskie. Wyjątek stanowi domena zaślepienia uczestników badania oraz badacza. Pomimo iż badanie IMpower010 jest badaniem otwartym, wnioskodawca ocenił ryzyko popełnienia błędu jako niskie, z uwagi na definicję punktów końcowych DFS i OS oraz sposób ich oceny – można uznać je za obiektywne punkty końcowe. Natomiast dla subiektywnego punktu końcowego, jakim jest ocena bezpieczeństwa. Świadomość stosowanego leczenia może mieć wpływ na niektóre zdarzenia niepożądane, będące wynikiem odczucia pacjentów, z tego względu domenę *zaślepienie uczestników badania oraz badacza* oceniono jako niskie/ średnie ryzyko popełnienia błędu. Zdaniem analityków Agencji przeprowadzona przez wnioskodawcę ocena ryzyka popełnienia błędu została przeprowadzona w sposób prawidłowy.

Tabela 18. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego w badaniu IMpower010 na podstawie wnioskodawcy i analityków Agencji

Domena	Ocena ryzyka
	Impower010
Randomizacja	Niskie

Domena	Ocena ryzyka
	Impower010
Utajnienie kodu randomizacji	Niskie
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy	Niskie/średnie
Zaślepienie oceny wyników badania	Niskie
Niepełne dane na temat wyników	Niskie
Wybiórcze raportowanie	Niskie
Inne źródła błędów	Niskie

Wybrane ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (szczegóły AKL wnioskodawcy rozdz. 11):

- Choć ostatecznie zgodnie z protokołem głównym celem badania IMpower010 była ocena atezolizumabu populacji z NDRP w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM (o wysokim ryzyku nawrotu) wykazującego ekspresję PD-L1 na 1% lub więcej komórek guza (ocena testem IHC SP263), to do próby włączono szerszą populację niż populacja głównej oceny badania oraz docelowa raportu pod względem zaawansowania klinicznego, ponadto włączano pacjentów bez względu na obecność ekspresji PD-L1 na komórkach guza (choć wymagano przeprowadzenia takiej oceny) oraz bez względu na obecność mutacji/rearanżacji w genach EGFR/ALK (wyróżniono natomiast wyniki w podgrupie bez obecnych mutacji). Pozwoliło to na analizę wyników w różnych populacjach (było to przewidziane protokołem i w związku z tym ocenę statystyczną przeprowadzano hierarchicznie). Istotnie klinicznie i statystycznie wyniki w głównej populacji badania (w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM z ekspresją PD-L1 na $\geq 1\%$ komórkach guza) pozwoliły na rejestrację atezolizumabu w takim wskazaniu w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej (FDA Tecentriq 2022), Meksyku, Chinach i Japonii. Natomiast na terenie UE (ChPL Tecentriq 2022), Szwajcarii, Kanady i Wielkiej Brytanii rejestracja objęła populację o jeszcze wyższej skuteczności atezolizumabu (gdzie wykazano dalszą poprawę przeżycia całkowitego i DFS, o odpowiednio dodatkowe 37% i 35% w odniesieniu do populacji głównej badania), czyli pacjentów w stadium II-IIIa z ekspresją PD-L1 na $\geq 50\%$ komórkach guza, z wykluczeniem obecności mutacji genów EGFR/ALK.

Komentarz analityków Agencji:

Do badania IMpower010 włączono 1 005 pacjentów (populacja ITT: pacjenci w stadium IB-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM, bez względu na występowanie mutacji PD-L1, EGFR, ALK i ROS1 (populacja szersza w porównaniu do wnioskowanej populacji), natomiast populacja pacjentów najbardziej zbliżona do populacji wnioskowanej (tj. populacja [redacted]), u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza (test SP263), z wykluczeniem obecności mutacji EGFR lub rearanżacji ALK) liczyła 209 pacjentów.

- W badaniu IMpower010 nie wprowadzano zaślepienia stosowanych interwencji – pacjenci i badacze byli świadomi podawanych leków. Autorzy zaznaczają jednak, że taki model badania został wybrany ze względów bezpieczeństwa, w kontekście ówczesnego standardu opieki. (...) Aby zmniejszyć ryzyko popełnienia błędu systematycznego zewnętrzny, niezależny Komitet Monitorowania Danych (ang. independent Data Monitoring Committee, iDMC) na bieżąco oceniał dane dotyczące bezpieczeństwa oraz analizy interim danych DFS. Wszystkie podsumowania i analizy według grup leczenia do przeglądu przez iDMC zostały przygotowane przez zewnętrzny niezależny Ośrodek Koordynujący Dane (ang. independent Data Coordinating Center, iDCC). Członkowie iDMC nie byli związani ze sponsorem i postępowali zgodnie z kartą określającą ich role i obowiązki. (...)

Również brak zaślepienia w badaniu (...) nie powinno ograniczać znacząco wiarygodności w zakresie oceny skuteczności – przeżycie całkowite jest obiektywnym i twardym punktem końcowym, podobnie jak w dużej mierze przeżycie wolne od choroby (brak cech nawrotu/przeżycie vs wystąpienie nawrotu/nowego ogniska nowotworu lub zgon). Natomiast brak zaślepienia w ocenie bezpieczeństwa ma w tym przypadku charakter konserwatywny, pacjenci w grupie aktywnego ciągłego leczenia dożylnego mogli raportować więcej zdarzeń subiektywnych niż osoby w grupie kontrolnej polegającej jedynie na uważnej obserwacji.

- W ocenie ekspresji PD-L1 wykorzystywane jest kilka testów immunohistochemicznych dostępnych komercyjnie, o nieco różnych właściwościach i wynikających stąd definicjach wysokiej ekspresji PD-L1. Test SP142 pozwala na ocenę ekspresji PD-L1 zarówno na komórkach nowotworowych, jak i na komórkach immunologicznych naciekających guz, jednak może być mniej czuły w ocenie komórek guza

w NDRP niż inne testy określające PD-L1. W próbie IMpower010 ocena ekspresji PD-L1 stanowiąca czynnik stratyfikacji podczas badań przesiewowych i fazy rekrutacji wykonywana była za pomocą testu SP142. Należy zaznaczyć, że do 29 czerwca 2016 r. protokół uwzględniał analizę DFS u chorych bez względu na ekspresję PD-L1 i w podgrupie z ekspresją PD-L1, zdefiniowaną jako TC2/3 lub IC2/3 za pomocą testu SP142 u chorych w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM. Rok przed wykonaniem analizy interim, po randomizacji wszystkich włączonych pacjentów, protokół badania został zmieniony, w wyniku czego podgrupa PD-L1 analizowana do oceny DFS została zmieniona na chorych w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM z ekspresją PD-L1 na $\geq 1\%$ komórkach guza określona za pomocą testu SP263, co zapewnia zgodność z kryteriami programu lekowego (ocena ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych). Po zmianie protokołu analiza w podgrupie z ekspresją PD-L1 określoną na podstawie testu SP142 została analizą eksploracyjną. Dodatkowo zaplanowano analizę eksploracyjną w podgrupie chorych z ekspresją PD-L1 ocenianą testem 22C3, jednak jej wyniki nie zostały jeszcze opublikowane. Zmiany te miały na celu ułatwienie oceny ekspresji PD-L1 za pomocą rutynowych testów PD-L1 stosowanych obecnie w diagnostyce klinicznej NDRP.

- W badaniu IMpower010 przeżycie całkowite (OS) stanowiło drugorzędowy punkt końcowy, który (podobnie jak DFS) był testowany hierarchicznie: najpierw DFS u pacjentów w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej na $\geq 1\%$ komórkach guza, następnie DFS u wszystkich chorych w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM, w dalszej kolejności DFS w populacji ITT, a na końcu OS w populacji ITT. Drugorzędowy punkt OS był formalnie testowany tylko w przypadku, gdy wyniki analizy DFS były istotne statystycznie we wszystkich trzech analizowanych populacjach. Na etapie analizy przeprowadzonej w momencie pierwszego odcięcia danych, dane dotyczące przeżycia całkowitego były jeszcze niedojrzałe, w momencie odcięcia danych w populacji ITT odsetek zgonów wynosił tylko 19% (187/1005) – ogranicza wiarygodną ocenę tego punktu końcowego. W dłuższym okresie obserwacji (odcięcie danych 18.04.2022 r.), dane dotyczące przeżycia całkowitego nadal były niedojrzałe i mediany OS nie zostały osiągnięte w żadnej z populacji, jednak odsetek zgonów wyniósł już 25% w populacji ITT, umożliwiając tym samym wykonanie pierwszej wstępnej (interim) analizy statystycznej OS. Należy jednak zaznaczyć, że zarówno dla oceny DFS, jak i OS nie uzyskano jeszcze wystarczających danych do przeprowadzenia analizy końcowej, prowadzona jest dalsza obserwacja i w przyszłości należy spodziewać się kolejnych analiz.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- *W protokole badania nie zaplanowano oceny jakości życia.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Wyniki z najdłuższego okresu obserwacji pochodzą ze źródeł nieopublikowanych w pełnym tekście, tym samym doniesienia te nie podlegały ocenie peer review.
- Brak jest dostępnych danych dla wnioskowanej populacji w zakresie analizy bezpieczeństwa w dłuższym horyzoncie czasowym, jak również danych DFS w podgrupach pacjentów na podstawie wyjściowej charakterystyki populacji.
- Wyniki dla populacji wnioskowanej pochodzą z analizy post-hoc. Na powyższe zwraca również uwagę francuska HAS, w której rekomendacji wskazano, że uzyskane wyniki charakteryzują się ograniczeniami metodologicznymi związanymi z analizą skuteczności przeprowadzoną w populacji zgodnej z zarejestrowanym wskazaniem (w szczególności analizy w podgrupach, post-hoc, nieskorygowane pod względem liczebności, bez poszukiwania interakcji, przy użyciu kryterium stratyfikacji innego niż stosowane w randomizacji), nie pozwalającą tym samym na wyciągnięcie formalnych wniosków.

4.1.3.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- *Odnaleziono tylko jedno badanie z randomizacją, IMpower010, w którym oceniano efektywność kliniczną atezolizumabu w odniesieniu do najlepszej opieki medycznej (BSC) w populacji dorosłych pacjentów chorych na NDRP po całkowitej resekcji guza pierwotnego i chemioterapii opartej na związkach platyny. Badanie to jednak było dobrze zaplanowane i charakteryzowało się mocą statystyczną wystarczającą do oceny pierwszorzędowego punktu końcowego (DFS), nawet uwzględniając różnie definiowane populacje, wśród których przeprowadzano analizę (podejście zaplanowane w protokole i hierarchiczna analiza statystyczna). (...)*

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W ramach niniejszego raportu zestawiono wyniki najbardziej odpowiadające populacji wnioskowanej, w przypadku braku takich danych dla celów poglądowych przedstawiono wyniki dla populacji szerszej (jednak nadal najbardziej zbliżonej do populacji wnioskowanej). W celach poglądowych zaprezentowano również wyniki dla populacji ITT. Ponadto zaprezentowano wyniki z możliwie najdłuższych okresów obserwacji. Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy rozdz. 5.4. Wyniki istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Przeżycie całkowite

Zgodnie z wynikami badania IMpower010 w okresie obserwacji wynoszącym 45,3 mies. nie osiągnięto mediany OS w żadnym z ramion, natomiast odnotowano 14,2% zgonów w ramieniu ATEZO oraz 29,1% zgonów w ramieniu BSC w populacji pacjentów najbardziej zbliżonej do wnioskowanej. Ponadto 3-letnie przeżycie całkowite w populacji chorych najbardziej zbliżonej do wnioskowanej w grupie ATEZO wyniosło 89,1% w porównaniu do 77,5% w grupie BSC, a 5-letnie OS wyniosło odpowiednio 84,8% vs 67,5% (dane nieprzedstawione w tabeli).

Wyniki badania wskazują, że zastosowanie atezolizumabu w populacji pacjentów najbardziej zbliżonej do wnioskowanej w okresie obserwacji wynoszącym 45,3 mies. było związane z istotnie statystycznie dłuższym czasem przeżycia o 58% w porównaniu z ramieniem BSC. Wyniki HR dla populacji ITT nie wykazały IS różnic pomiędzy ramionami badania. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19 Wyniki analizy skuteczności – przeżycie całkowite (OS)

Populacja	Okres obserwacji (mediana)	ATEZO mies., mediana [95% CI]	BSC mies., mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Źródło
Populacja pacjentów najbardziej zbliżona do wnioskowanej*	45,3 mies. (data odcięcia 18 kwietnia 2022 r.)	nie osiągnięto	nie osiągnięto	0,42 (0,23; 0,78)	Wakelee 2022
Populacja ITT				0,995 (0,78; 1,28), p = 0,9661	

* chorzy w stadium II-IIIa (wg 7. wersji klasyfikacji TNM), z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, z wykluczoną mutacją/rearanacją EGFR/ALK i chorzy niepoddani ocenie mutacji (ocena nie była wymagana w przypadku płaskonabłonkowego NDRP)

Skróty: ALK – kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. *anaplastic lymphoma kinase*), ATEZO – atezolizumab, BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*), CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), EGFR – receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*), HR – hazard względny (ang. *hazard ratio*), ITT – populacja zgodna z protokołem badania (ang. *intention to treat*), NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca, PD-L1 – przeciwciała anty-PD-L1, ROS1 – protoonkogenna kinaza tyrozynowa ROS1 (ang. *proto-oncogene tyrosine-protein kinase*), TNM – klasyfikacja określenia stopnia zaawansowania nowotworów złośliwych (ang. *tumour, node, metastasis*)

Przeżycie wolne od choroby

W populacji pacjentów najbardziej zbliżonej do wnioskowanej w okresie obserwacji wynoszącym 34,2 mies. w ramieniu ATEZO nie osiągnięto mediany DFS, natomiast w ramieniu BSC wyniosła 37,3 mies. Wyniki badania wskazują, że zastosowanie ATEZO było związane z istotnie statystycznie większym prawdopodobieństwem przeżycia wolnego od choroby o 57%.

W populacji ITT w okresie obserwacji 32,2 mies., również nie osiągnięto mediany DFS w ramieniu ATEZO, a w ramieniu BSC wyniosła ona 37,2 mies. Zastosowanie ATEZO było związane z istotnie statystycznie dłuższym przeżyciem wolnym od choroby o 19%, w porównaniu z BSC w populacji ITT. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20 Wyniki analizy skuteczności – przeżycie wolne od choroby (DFS)

Populacja	Okres obserwacji (mediana)	ATEZO mies., mediana [95% CI]	BSC mies., mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Źródło
Populacja pacjentów najbardziej zbliżona do wnioskowanej *	34,2 mies. (data odcięcia 21 stycznia 2021 r.)	nie osiągnięto	37,3 (30,1; nie osiągnięto)	0,43 (0,26; 0,71)	Felip 2021
Populacja ITT	32,2 mies. (IQR: 27,5; 38,4)	nie osiągnięto (36,1; nie osiągnięto)	37,2 (31,6; nie osiągnięto)	0,81 (0,67; 0,99), p = 0,040	

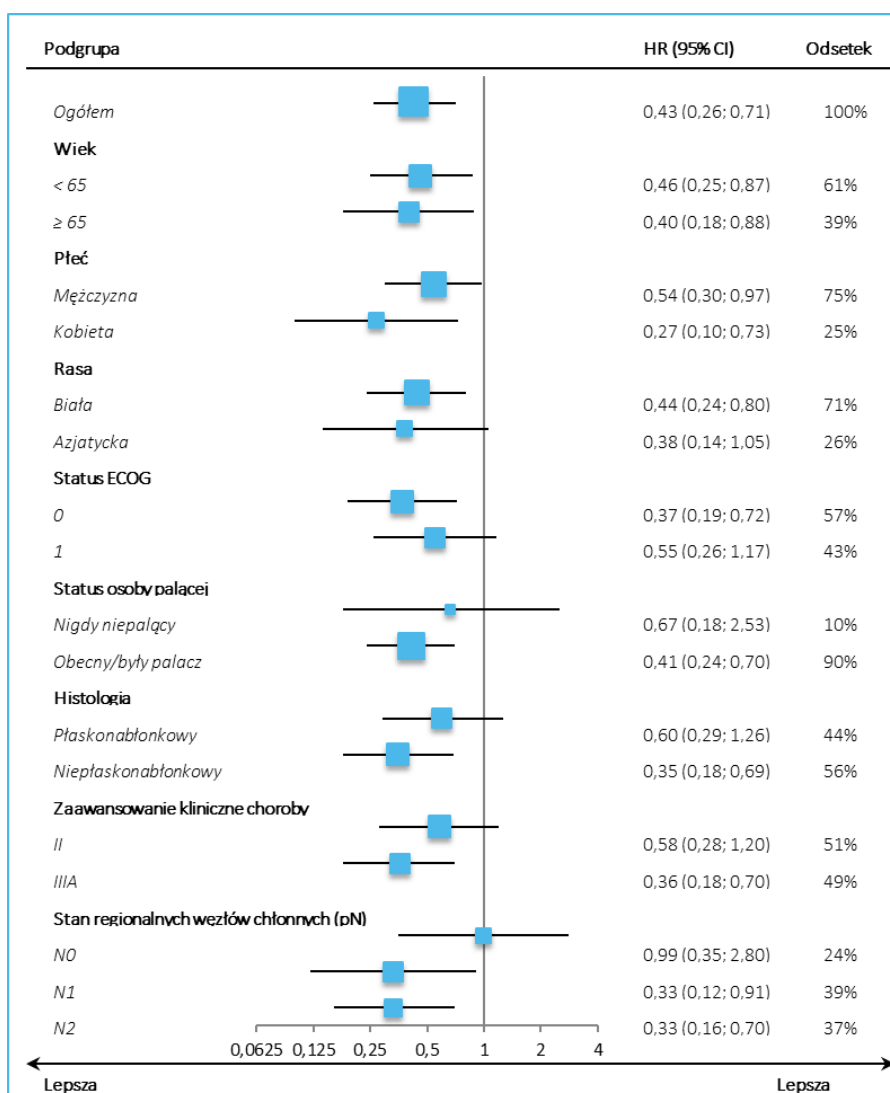
* chorzy w stadium II-IIIa (wg 7. wersji klasyfikacji TNM), z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, z wykluczoną mutacją/rearanżacją EGFR/ALK i chorzy niepoddani ocenie mutacji (ocena nie była wymagana w przypadku płaskonabłonkowego NDRP);

Skróty: ALK – kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. *anaplastic lymphoma kinase*), ATEZO – atezolizumab, BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*), CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), EGFR – receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*), HR – hazard względny (ang. *hazard ratio*), iTT – populacja zgodna z protokołem badania (ang. *intention to treat*), NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca, PD-L1 – przeciwciała anty-PD-L1, ROS1 – protoonkogenna kinaza tyrozynowa ROS1 (ang. *proto-oncogene tyrosine-protein kinase*), TNM – klasyfikacja określenia stopnia zaawansowania nowotworów złośliwych (ang. *tumour, node, metastasis*)

Wnioskodawca zaprezentował również wyniki dla 2- i 3-letniego przeżycia wolnego od choroby (DFS) w populacji szerszej niż wnioskowana. Zgodnie z wynikami badań w podgrupie chorych w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM, z ekspresją PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek (populacja najbliższa wnioskowanej) w grupie ATEZO 2-letnie DFS wyniosło 74,6% w porównaniu do 61,0% w grupie BSC, a 3-letnie DFS wyniosło odpowiednio 60,0% vs 48,2%. W populacji ITT 2-letnie DFS wyniosło 71,4% vs 63,6% dla grup ATEZO vs BSC, a 3-letnie DFS: odpowiednio 57,9% vs 52,6% (dane nieprzedstawione w tabeli). Wyniki dla pozostałych podgrup zawiera AKL wnioskodawcy na str. 71.

- analiza DFS w podgrupach pacjentów na podstawie wyjściowej charakterystyki populacji

Wnioskodawca przeprowadził analizę DFS w podgrupach pacjentów w stadium II-IIIa, których guzy wykazały ekspresję PD-L1 na $\geq 50\%$ komórek nowotworowych (populacja zbliżona do wnioskowanej) na podstawie wyjściowej charakterystyki populacji. Zgodnie z wynikami badań w okresie obserwacji wynoszącym 34,2 mies. uzyskano IS różnicę na korzyść ATEZO vs BSC w populacji pacjentów ogółem, niezależnie od wieku oraz płci. Ponadto uzyskano również IS wyniki na korzyść ATEZO vs BSC w populacji pacjentów rasy białej, pacjentów ze statusem 0 wg ECOG, osób palących obecnie lub palących w przeszłości, pacjentów z niepłaskonabłonkowym rakiem płuca, pacjentów w stadium IIIa wg. 7 wersji klasyfikacji TNM oraz pacjentów z cechami N1 i N2. Nie wykazano natomiast IS różnic pomiędzy ramionami badania w populacji pacjentów rasy azjatyckiej, pacjentów ze statusem 1 wg ECOG, nigdy niepalących, z płaskonabłonkowym rakiem płuca, pacjentów w stadium II wg. 7 wersji klasyfikacji TNM oraz cechą N0. Szczegółowe wyniki zestawiono na poniższym diagramie.



Rysunek 2. Wyniki analizy skuteczności - analiza DFS w podgrupach pacjentów w stadium II-IIIa, których guzy wykazały ekspresję PD-L1 na $\geq 50\%$ komórek nowotworowych (populacja zbliżona do wnioskowanej) na podstawie wyjściowej charakterystyki populacji (źródło: AKL wnioskodawcy, str. 74)

Nawrót choroby

W populacji pacjentów w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM z ekspresją PD-L1 na $\geq 50\%$ komórek nowotworowych (populacja zbliżona do wnioskowanej) w ramieniu ATEZO czas do nawrotu choroby od randomizacji wyniósł 18,1 mies., natomiast w ramieniu BSC 10,1 mies.

Zgodnie z wynikami badania IMpower010 21,7% pacjentów w ramieniu ATEZO doświadczyło nawrotu choroby w porównaniu do 43,9% pacjentów z ramienia BSC w populacji pacjentów w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v. 7 TNM z ekspresją PD-L1 na $\geq 50\%$ komórek nowotworowych. Tylko lokalny nawrót wystąpił u 13% pacjentów w ramieniu ATEZO oraz 15% u pacjentów z ramieniu BSC. Tylko odległe przerzuty wystąpiły u 5% pacjentów w ramieniu ATEZO i u 18% u pacjentów z BSC. Tylko odległe nawroty do OUN wystąpiły u 1% pacjentów w ramieniu ATEZO i u 6% pacjentów w ramieniu BSC. Szczegółowe dane zawiera AKL wnioskodawcy na str. 91-93.

Tabela 21. Lokalizacja nawrotu choroby po zastosowaniu ATEZO w porównaniu z BSC w populacji pacjentów w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v. 7 TNM z ekspresją PD-L1 na $>50\%$ komórek nowotworowych (źródło: Felip 2021a)

Lokalizacja	Chorzy w stadium II-IIIa** z PD-L1 $\geq 50\%$	
	ATEZO, N=115	BSC, N=114
Ogółem	25 (21,7%)	50 (43,9%)

Lokalizacja	Chorzy w stadium II-IIIa** z PD-L1 $\geq 50\%$	
	ATEZO, N=115	BSC, N=114
Tylko lokalne	15 (13%)	17 (15%)
Tylko odległe	6 (5%)	21 (18%)
Tylko odległe (OUN)	1 (1%)	7 (6%)

** wg klasyfikacji v.7 TNM

Skróty: ATEZO – atezolizumab, BSC – najlepsza terapia wspomagająca (ang. best supportive care), OUN – ośrodkowy układ nerwowy, PD-L1 – przeciwciała anti-PD-L1

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W ramach analizy bezpieczeństwa w niniejszym raporcie zaprezentowano zdarzenia niepożądane, które wystąpiły co najmniej u 5% pacjentów, w którymkolwiek z ramion. Pozostałe wyniki zawiera AKL wnioskodawcy na str. 94-119.

Ocena bezpieczeństwa w populacji pacjentów w stadium II-IIIa (TNM v. 7) z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ (zbliżona do wnioskowanej)

Poniżej zaprezentowane wyniki pochodzą z daty odcięcia danych 21.01.2021 r. tj. dla mediany okresu obserwacji wynoszącej ok. 32 mies.

Zgodnie z wynikami badania IMpower010 zastosowanie atezolizumabu w porównaniu z BSC w populacji pacjentów w stadium II-IIIa (TNM v. 7) z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, związane było z IS częstszym występowaniem takich zdarzeń jak:

- zdarzenia niepożądane ogółem,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
- zdarzenia niepożądane 3.-4. stopnia związane z leczeniem,
- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania ogółem,
- zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania 3.-4. stopnia,
- zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania prowadzące do zakończenia leczenia atezolizumabem.

Ponadto zastosowanie atezolizumabu w porównaniu z BSC związane było z częstszym występowaniem ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, a wynik znalazł się na progu istotności statystycznej.

Co więcej u 29% pacjentów z ramienia ATEZO wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do czasowego wstrzymania dawki, a u 19% pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia atezolizumabem. Szczegółowe wyniki zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22. Wyniki analizy bezpieczeństwa atezolizumabu w porównaniu z BSC, w populacji pacjentów w stadium II-IIIa (TNM v. 7) z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ (źródło: Felip 2022)

Zdarzenia niepożądane (AEs)	ATEZO n (%) N=113	BSC n (%) N=112	RR (95% CI) wartość p	RD (95% CI) wartość p	NNH
AEs ogółem	107 (95,0%)	78 (70,0%)	1,36 (1,19; 1,55) p < 0,0001	0,25 (0,16; 0,35) p < 0,0001	4 (3; 7)
AEs związane z leczeniem	73 (65,0%)	0 (0,0%)	145,71 (9,14; 2323,07) p = 0,0004	0,65 (0,56; 0,73) p < 0,0001	2 (2; 2)
AEs 3-4 stopnia	23 (20,0%)	13 (12,0%)	1,75 (0,94; 3,29) p = 0,0796	0,09 (-0,01; 0,18) p = 0,0712	-
AEs 3-4 stopnia związane z leczeniem	12 (11,0%)	0 (0,0%)	24,78 (1,48; 413,54) p = 0,0254	0,11 (0,05; 0,16) p = 0,0004	10 (7; 22)
Ciężkie (serious) AEs	17 (15,0%)	6 (5,0%)	2,81 (1,15; 6,86) p = 0,0235	0,10 (0,02; 0,17) p = 0,0149	11 (6; 53)

Zdarzenia niepożądane (AEs)	ATEZO n (%) N=113	BSC n (%) N=112	RR (95% CI) wartość p	RD (95% CI) wartość p	NNH
SAEs związane z leczeniem	8 (7,0%)	0 (0,0%)	16,85 (0,98; 288,49) p = 0,0513	0,07 (0,02; 0,12) p = 0,0053	-
AEs prowadzące do czasowego wstrzymania dawki atezolizumabu	33 (29,0%)	-	-	-	-
AEs prowadzące do zakończenia leczenia atezolizumabem	21 (19,0%)	-	-	-	-
AESI ogółem	49 (43,0%)	8 (7,0%)	6,07 (3,01; 12,23) p < 0,0001	0,36 (0,26; 0,47) p < 0,0001	3 (3; 4)
AESI 3-4 stopnia	9 (8,0%)	0 (0,0%)	18,83 (1,11; 319,74) p = 0,0422	0,08 (0,03; 0,13) p = 0,0028	13 (8; 37)
AESI prowadzące do zakończenia leczenia atezolizumabem	14 (12,0%)	0 (0,0%)	28,75 (1,74; 476,11) p = 0,0190	0,12 (0,06; 0,19) p < 0,0001	9 (6; 17)

Skróty: AEs – zdarzenia niepożądane, AESI – zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania, ATEZO – atezolizumab, BSC – najlepsza terapia wspomagająca (ang. best supportive care), CI – przedział ufności (ang. confidence interval), NNH – liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. number needed to harm), RD – różnica ryzyka (ang. risk difference), RR – ryzyko względne, SAEs – ciężkie zdarzenia niepożądane

Ocena bezpieczeństwa w populacji ITT w najdłuższym okresie obserwacji (data odcięcia danych 18 kwietnia 2022 r.)

Zgodnie z wynikami badań IMpower010 zastosowanie atezolizumabu w porównaniu z BSC w populacji pacjentów ITT w okresie obserwacji wynoszącym 45,3 mies., związane było z IS częstszym występowaniem takich zdarzeń jak:

- zdarzenia niepożądane ogółem,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
- zdarzenia niepożądane 3.-4. stopnia,
- zdarzenia niepożądane 3.-4. stopnia związane z leczeniem,
- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
- zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania ogółem,
- zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania 3.-4. stopnia,
- zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania wymagające leczenia kortykosteroidami systemowymi.

Co więcej u 28,7% pacjentów z ramienia ATEZO wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do czasowego wstrzymania dawki ATEZO, a u 18,2% pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia atezolizumabem. Szczegółowe wyniki zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23. Wyniki analizy bezpieczeństwa atezolizumabu w porównaniu z BSC, w populacji pacjentów ITT w najdłuższym okresie obserwacji (źródło: Wakelee 2022)

Zdarzenia niepożądane (AEs)	ATEZO n (%) N=495	BSC n (%) N=495	RR (95% CI) wartość p	RD (95% CI) wartość p	NNH
AEs ogółem	458 (92,5%)	351 (70,9%)	1,30 (1,23; 1,39) p < 0,0001	0,22 (0,17; 0,26) p < 0,0001	5 (4; 6)
AEs związane z leczeniem	336 (67,9%)	0 (0,0%)	673,00 (42,13; 10751,69) p < 0,0001	0,68 (0,64; 0,72) p < 0,0001	2 (2; 2)
AEs 3-4 stopnia	109 (22,0%)	57 (11,5%)	1,91 (1,42; 2,57) p < 0,0001	0,11 (0,06; 0,15) p < 0,0001	10 (7; 17)
AEs 3-4 stopnia związane z leczeniem	53 (10,7%)	0 (0,0%)	107,00 (6,63; 1728,10) p = 0,0010	0,11 (0,08; 0,13) p < 0,0001	10 (8; 13)

Zdarzenia niepożądane (AEs)	ATEZO n (%) N=495	BSC n (%) N=495	RR (95% CI) wartość p	RD (95% CI) wartość p	NNH
Ciężkie (<i>serious</i>) AEs	88 (17,8%)	42 (8,5%)	2,10 (1,48; 2,96) p < 0,0001	0,09 (0,05; 0,13) p < 0,0001	11 (8; 20)
SAEs związane z leczeniem	37 (7,5%)	0 (0,0%)	75,00 (4,62; 1217,96) p = 0,0024	0,07 (0,05; 0,10) p < 0,0001	14 (11; 20)
AEs prowadzące do czasowego wstrzymania dawki atezolizumabu	142 (28,7%)	–	–	–	
AEs prowadzące do zakończenia leczenia	90 (18,2%)	–	–	–	
AESI ogółem	258 (52,1%)	47 (9,5%)	5,49 (4,13; 7,30) p < 0,0001	0,43 (0,38; 0,48) p < 0,0001	3 (3; 3)
AESI 3-4 stopnia	39 (7,9%)	3 (0,6%)	13,00 (4,04; 41,79) p < 0,0001	0,07 (0,05; 0,10) p < 0,0001	14 (11; 21)
AESI wymagające leczenia kortykosteroidami systemowymi	61 (12,3%)	4 (0,8%)	15,25 (5,59; 41,62) p < 0,0001	0,12 (0,09; 0,15) p < 0,0001	9 (7; 12)

Skróty: AEs – zdarzenia niepożądane, AESI – zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania, ATEZO – atezolizumab, BSC – najlepsza terapia wspomagająca (ang. best supportive care), CI – przedział ufności (ang. confidence interval), NNH – liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. number needed to harm), RD – różnica ryzyka (ang. risk difference), RR – ryzyko względne, SAEs – ciężkie zdarzenia niepożądane

Wnioskodawca przedstawił również analizę bezpieczeństwa w populacji ITT w krótszym okresie obserwacji tj. ok. 32 mies. Szczegółowe wyniki zawiera AKL wnioskodawcy na str. 94-96.

Ocena bezpieczeństwa w populacji ITT w zakresie poszczególnych zdarzeń nieporządných (data odcięcia danych 21.01.2021 r.)

Zgodnie z wynikami badania IMpower010 zastosowanie ATEZO w porównaniu z BSC w populacji ITT związane było z istotnie statystycznie częstszym występowaniem:

- kaszlu,
- gorączki,
- niedoczynności tarczycy,
- zwiększonego ALT,
- zwiększonego AST,
- bólu stawów,
- świądu.

Zastosowanie atezolizumabu związane jest z rzadszym występowaniem zapalenia jamy nosowej i gardła w porównaniu z BSC, niemniej wynik ten nie osiągnął istotności statystycznej. Szczegółowe dane zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 24. Wyniki analizy bezpieczeństwa atezolizumabu w porównaniu z BSC, w populacji pacjentów ITT w zakresie poszczególnych zdarzeń nieporządných

Zdarzenia niepożądane (AEs) jakiegokolwiek stopnia	ATEZO n (%) N=495	BSC n (%) N=495	RR (95% CI) wartość p	RD (95% CI) wartość p	NNH
Kaszel	66 (13,3%)	46 (9,3%)	1,43 (1,01; 2,05) p = 0,0464	0,04 (0,00; 0,08) p = 0,0443	25 (13; 979)
Gorączka	65 (13,1%)	11 (2,2%)	5,91 (3,16; 11,06) p < 0,0001	0,11 (0,08; 0,14) p < 0,0001	10 (8; 14)
Niedoczynność tarczycy	55 (11,1%)	3 (0,6%)	18,33 (5,77; 58,21) p < 0,0001	0,11 (0,08; 0,13) p < 0,0001	10 (8; 14)
Zwiększenie aktywności ALT	53 (10,7%)	16 (3,2%)	3,31 (1,92; 5,71) p < 0,0001	0,07 (0,04; 0,11) p < 0,0001	14 (10; 24)

Zdarzenia niepożądane (AEs) jakiegokolwiek stopnia	ATEZO n (%) N=495	BSC n (%) N=495	RR (95% CI) wartość p	RD (95% CI) wartość p	NNH
Zwiększenie aktywności AST	53 (10,7%)	16 (3,2%)	3,31 (1,92; 5,71) p < 0,0001	0,07 (0,04; 0,11) p < 0,0001	14 (10; 24)
Ból stawów	52 (10,5%)	26 (5,3%)	2,00 (1,27; 3,15) p = 0,0028	0,05 (0,02; 0,09) p = 0,0021	20 (12; 53)
Świąd	51 (10,3%)	3 (0,6%)	17,00 (5,34; 54,10) p < 0,0001	0,10 (0,07; 0,12) p < 0,0001	11 (9; 15)
Zapalenie jamy nosowej i gardła	33 (6,7%)	50 (10,1%)	0,66 (0,43; 1,01) p = 0,0534	-0,03 (-0,07; 0,00) p = 0,0508	-

Skróty: AEs – zdarzenia niepożądane, ALT – aminotransferaza alaninowa, AST – aminotransferaza asparaginianowa, ATEZO – atezolizumab, BSC – najlepsza terapia wspomagająca (ang. best supportive care), CI – przedział ufności (ang. confidence interval), NNH – liczba pacjentów leczonych, u których wystąpił dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. number needed to harm), RD – różnica ryzyka (ang. risk difference), RR – ryzyko względne

- zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym

Zastosowanie ATEZO w porównaniu z BSC w populacji ITT związane było z istotnie częstszym występowaniem takich zdarzeń o podłożu immunologicznym jak:

- jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane stopnia 3.-4.,
- jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane (jakiegokolwiek stopnia),
- wysypki,
- zapalenia wątroby (rozpoznanie i nieprawidłowości laboratoryjne),
- zapalenia wątroby (nieprawidłowości laboratoryjne),
- niedoczynności tarczycy,
- nadczynności tarczycy.

Dane dla pozostałych zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym występujących u mniej niż 5% pacjentów zawiera AE wnioskodawcy na stronie 101-103.

Tabela 25. Wyniki analizy bezpieczeństwa atezolizumabu w porównaniu z BSC, w populacji pacjentów ITT w zakresie poszczególnych zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym

Zdarzenia niepożądane (AEs)	ATEZO n (%) N=495	BSC n (%) N=495	RR (95% CI) wartość p	RD (95% CI) wartość p	NNH
3-4 stopień nasilenia					
Jakiegokolwiek AEs	39/495 (7,9%)	3/495 (0,6%)	13,00 (4,04; 41,79) p < 0,0001	0,07 (0,05; 0,10) p < 0,0001	14 (11; 21)
Jakiegokolwiek stopień nasilenia					
Jakiegokolwiek AEs	256 (51,7%)†	47 (9,5%)	5,45 (4,10; 7,24) p < 0,0001	0,42 (0,37; 0,47) p < 0,0001	3 (3; 3)
Wysypka	91 (18,4%)	11 (2,2%)	8,27 (4,48; 15,27) p < 0,0001	0,16 (0,13; 0,20) p < 0,0001	7 (6; 8)
Zapalenie wątroby (rozpoznanie i nieprawidłowości laboratoryjne)	86 (17,4%)	22 (4,4%)	3,91 (2,49; 6,14) p < 0,0001	0,13 (0,09; 0,17) p < 0,0001	8 (6; 11)
Zapalenie wątroby (nieprawidłowości laboratoryjne)	81 (16,4%)	21 (4,2%)	3,86 (2,43; 6,13) p < 0,0001	0,12 (0,08; 0,16) p < 0,0001	9 (7; 12)
Niedoczynność tarczycy	86 (17,4%)	3 (0,6%)	28,67 (9,13; 90,03) p < 0,0001	0,17 (0,13; 0,20) p < 0,0001	6 (5; 8)
Nadczynność tarczycy	32 (6,5%)	4 (0,8%)	8,00 (2,85; 22,45) p < 0,0001	0,06 (0,03; 0,08) p < 0,0001	18 (13; 30)
Jakiegokolwiek AEs o podłożu immunologicznym wymagającego	60 (12,1%)	4 (0,8%)	15,00 (5,49; 40,96) p < 0,0001	0,11 (0,08; 0,14) p < 0,0001	9 (7; 13)

Zdarzenia niepożądane (AEs)	ATEZO n (%) N=495	BSC n (%) N=495	RR (95% CI) wartość p	RD (95% CI) wartość p	NNH
leczenia kortykosteroidami systemowymi					

Skróty: AEs – zdarzenia niepożądane, ATEZO – atezolizumab, BSC – najlepsza terapia wspomagająca (ang. best supportive care), CI – przedział ufności (ang. confidence interval), NNH – liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. number needed to harm), RD – różnica ryzyka (ang. risk difference), RR – ryzyko względne

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Analitycy nie zidentyfikowali dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do analizy.

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

Informacje na podstawie ChPL

Bezpieczeństwo stosowania atezolizumabu w monoterapii określono w oparciu o zbiorcze dane pochodzące od 4 349 pacjentów z licznymi rodzajami guzów. Do najczęstszych działań niepożądanych (>10%) należało uczucie zmęczenia (30,1%), zmniejszony apetyt (21,3%), nudności (20,0%), wysypka (19,3%), gorączka (19,0%), kaszel (18,6%), biegunka (18,0%), duszność (17,2%), bóle stawów (16,7%), osłabienie (13,2%), ból pleców (12,8%), wymioty (12,5%), zakażenia układu moczowego (11,5%) i ból głowy (10,3%).

Profil bezpieczeństwa atezolizumabu w leczeniu adiuwantowym w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) (badanie IMpower010) był zasadniczo zgodny z ogólnym profilem bezpieczeństwa stosowania leku w monoterapii w leczeniu choroby zaawansowanej. Niemniej, częstość występowania działań niepożądanych o podłożu immunologicznym przy stosowaniu atezolizumabu w badaniu IMpower010 wynosiła 51,7% w porównaniu z 38,4% w zbiorczej populacji pacjentów z zaawansowaną chorobą stosujących monoterapię. W badaniu nad stosowaniem w leczeniu adiuwantowym nie stwierdzono nowych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące produktu leczniczego Saphnelo w formie roztworu do infuzji dożylnych:

- większość działań niepożądanych o podłożu immunologicznym występujących podczas leczenia atezolizumabem przemijało po przerwaniu leczenia atezolizumabem i włączeniu kortykosteroidów oraz (lub) leczenia wspomagającego. Obserwowano działania niepożądane o podłożu immunologicznym dotyczące więcej niż jednego układu narządów wewnętrznych. Działania niepożądane o podłożu immunologicznym związane z atezolizumabem mogą wystąpić po podaniu ostatniej dawki atezolizumabu. (...) Leczenie atezolizumabem musi zostać trwale przerwane w razie nawrotu dowolnego działania niepożądanego o podłożu immunologicznym w stopniu 3 lub dowolnych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym w stopniu 4, z wyjątkiem endokrynopatii kontrolowanych hormonalną terapią zastępczą.
- w badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano przypadki zapalenia płuc, zapalenia wątroby, biegunki lub zapalenia jelita grubego, niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy, niedoczynności nadnerczy, zapalenia przysadki mózgowej oraz cukrzycy typu 1, w tym cukrzycowej kwasicy ketonowej, zapalenia opon mózgowodzeniowych i mózgu, zespołu miastenicznego/myasthenia gravis, zespołu Guillaina-Barrégo, zapalenia trzustki, w tym wzrostu aktywności amylazy i lipazy w surowicy, zapalenia mięśnia sercowego, zapalenie nerek, zapalenie mięśni, ciężkich niepożądanych reakcji skórnych o podłożu immunologicznym, w tym przypadki zespołu Stevensa-Johnsona (SJS) oraz toksycznej nekrolizy naskórki (TEN). Niektóre z ww. zdarzeń zakończone były zgonem. Należy monitorować stan pacjentów w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów ww. zdarzeń.
- mogą wystąpić inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym, w tym niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego.
- podczas podawania atezolizumabu obserwowano reakcje związane z wlewem.

EMA, URPL

Na stronie EMA oraz URPL nie odnaleziono żadnych dodatkowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Tecentriq, które nie znajdują się w ChPL.

4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) w monoterapii jako leczenia uzupełniającego 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, oraz u których nie wykryto mutacji EGFR ani rearanżacji ALK, w ramach programu lekowego.

Wnioskodawca jako komparator obrał najlepsze leczenie standardowe definiowane jako uważna obserwacja (brak zastosowania aktywnego leczenia przeciwnowotworowego) +/- placebo.

Do analizy włączono 1 badanie RCT dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa atezolizumabu vs BSC jako leczenie uzupełniające po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu – IMpower010 (publikacja główna Felip 2021). Do analizy włączono również materiały konferencyjne w postaci abstraktów i prezentacji dotyczące badania IMpower010: Altorki 2021 (wyniki przeżycia wolnego od choroby w zależności od rozległości choroby i wcześniejszego leczenia), Felip 2022 (wyniki przeżycia wolnego od choroby w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 na $\geq 50\%$ komórkach guza), Felip 2021a (miejsca nawrotu choroby i terapie, które zostały rozpoczęte po wystąpieniu nawrotu) oraz Wakelee 2022 (analiza interim przeżycia całkowitego).

W ramach niniejszego raportu przedstawiono wyniki dla populacji najbardziej odpowiadającej wnioskowanej, w przypadku braku takich danych dla celów poglądowych przedstawiono wyniki dla populacji szerszej.

Ocena skuteczności

W okresie obserwacji wynoszącym 45,3 mies. nie osiągnięto mediany OS w żadnym z ramion, natomiast odnotowano 14,2% zgonów w ramieniu ATEZO oraz 29,1% zgonów w ramieniu BSC w populacji pacjentów w stadium II - IIIA (wg 7. wersji klasyfikacji TNM), z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, z wykluczoną mutacją/rearanżacją EGFR/ALK i chorzy niepoddani ocenie mutacji (populacja najbardziej zbliżona do wnioskowanej). Ponadto 3-letnie przeżycie całkowite w analizowanej populacji chorych w grupie ATEZO wyniosło 89,1% w porównaniu do 77,5% w grupie BSC, a 5-letnie OS wyniosło odpowiednio 84,8% vs 67,5%. Wyniki badania wskazują, że zastosowanie atezolizumabu w populacji pacjentów najbardziej zbliżonej do wnioskowanej w okresie obserwacji wynoszącym 45,3 mies. było związane z istotnie statystycznie dłuższym czasem przeżycia o 58% w porównaniu z ramieniem BSC (HR=0,42 (95%CI: 0,23; 0,78)).

W populacji pacjentów najbardziej zbliżonej do wnioskowanej w okresie obserwacji wynoszącym 34,2 mies. w ramieniu ATEZO nie osiągnięto mediany DFS, natomiast w ramieniu BSC wyniosła ona 37,3 mies. Wyniki badania wskazują, że zastosowanie ATEZO w okresie obserwacji wynoszącym 34,2 mies. w populacji najbardziej zbliżonej do wnioskowanej było związane z istotnie statystycznie dłuższym przeżyciem wolnym od choroby o 57% (HR=0,43 (95%CI: 0,26; 0,71)). W okresie obserwacji wynoszącym 32,2 mies. w populacji pacjentów ITT zastosowanie ATEZO było związane z istotnie statystycznie dłuższym przeżyciem wolnym od choroby o 19%, w porównaniu z BSC (HR=0,81 (95%CI: 0,67; 0,99)).

Ocena bezpieczeństwa

Zgodnie z wynikami badania IMpower010 zastosowanie atezolizumabu w porównaniu z BSC w populacji pacjentów w stadium II-III A (TNM v. 7), z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ (populacja zbliżona do wnioskowanej) w czasie okresu obserwacji 32 mies., związane było z IS częstszym występowaniem takich zdarzeń jak:

- zdarzenia niepożądane ogółem (RR=1,36 (95%CI: 1,19; 1,55)),
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (RR=145,71 (95%CI: 9,14; 2323,07)),
- zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia związane z leczeniem (RR=24,78 (95%CI: 1,48; 413,54)),
- ciężkie zdarzenia niepożądane (RR=2,81 (95%CI: 1,15; 6,86)),
- zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania ogółem (RR=6,07 (95%CI: 3,01; 12,23)),
- zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania 3-4 stopnia (RR=18,83 (95%CI: 1,11; 319,74)),

- zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania prowadzące do zakończenia leczenia atezolizumabem (RR=28,75 (95%CI: 1,74; 476,11)).

Ponadto zastosowanie atezolizumabu w porównaniu z BSC związane było z częstszym występowaniem ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, a wynik znalazł się na progu istotności statystycznej (RR=16,85 (95%CI: 0,98; 288,49)). Co więcej u 29% pacjentów z ramienia ATEZO wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do czasowego wstrzymania dawki ATEZO, a u 19% pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia atezolizumabem.

Przeprowadzona analiza charakteryzuje się ograniczeniami. Jednym z ograniczeń analizy jest fakt, iż charakterystyka pacjentów w badaniu nie odpowiada w pełni populacji pacjentów, którzy będą kwalifikowani do programu lekowego.

Ponadto wyniki dla najdłuższego okresu obserwacji pochodzą z nieopublikowanych źródeł, tym samym doniesienia te nie podlegały ocenie peer review. Otrzymane wyniki należy więc interpretować z ostrożnością.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej stosowania produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) w leczeniu uzupełniającym (adjuwantowym) 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, oraz u których nie wykryto mutacji genu EGFR ani rearanżacji w genach ALK i ROS1.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA ang. *cost-utility analysis*).

Porównywane interwencje

Interwencją ocenianą jest lek Tecentriq (ATEZO, atezolizumab), natomiast jako komparator przyjęto tzw. uważną obserwację (brak zastosowania aktywnego leczenia przeciwnowotworowego) i najlepszą opiekę medyczną (BSC, ang. *Best Supportive Care*).

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego – Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Z racji minimalnych kosztów ponoszonych przez pacjentów w trakcie terapii raka płuca i braku współpłacenia świadczeniobiorców za oceniane interwencje, przyjęto, że perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorców jest tożsamą perspektywą NFZ.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 40-letni horyzont czasowy, odpowiadający horyzontowi dożywności.

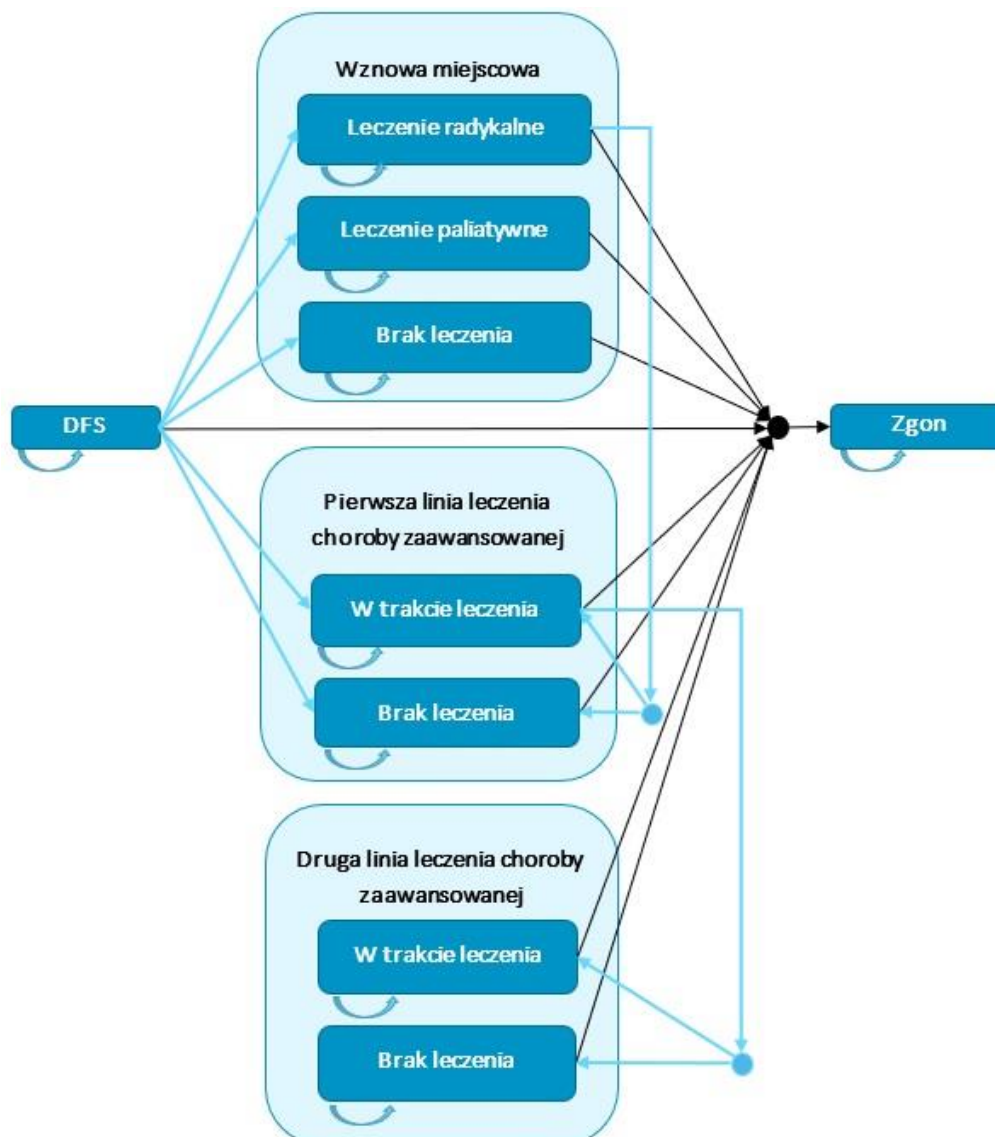
Model

W AE wykorzystano model wykonany w programie Microsoft Excel, który jest zaadaptowaną do warunków polskich, wersją globalnego modelu wnioskodawcy. Analizę kosztów użyteczności przeprowadzono z zastosowaniem modelu przeżycia Markowa.

W modelu uwzględniono 5 głównych stanów zdrowia:

- stan wolny od choroby (DFS, ang. *Disease-Free Survival*),
- nieprzerzutowa wznowa choroby (wznowa miejscowa lub regionalna), w której wyróżniono trzy podstany ze względu na rodzaj leczenia:
 - w trakcie leczenia radykalnego,
 - w trakcie leczenia paliatywnego,
 - brak leczenia,
- pierwsza linia leczenia choroby zaawansowanej (przerzutowej), w której wyróżniono dwa podstany:
 - w trakcie leczenia,
 - brak aktywnego leczenia,
- druga linia leczenia choroby zaawansowanej (przerzutowej), w której wyróżniono dwa podstany:
 - w trakcie leczenia,
 - brak aktywnego leczenia,
- zgon.

Schemat modelu przedstawiono na poniższym rysunku.



Rysunek 3 Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej (źródło: AE wnioskodawcy)

Stanem początkowym w modelu jest stan wolny od choroby (DFS). Pacjenci przebywający w tym stanie przyjmują atezolizumab przez 18 cykli w schemacie 3-tygodniowym (zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego) lub są poddawani obserwacji (brak leczenia aktywnego, BSC). Przyjęto okres monitorowania nieprzekraczający 5 lat. Pacjenci ze stanu DFS mogą przejść do stanu: wznowa miejscowa, pierwsza linia leczenia choroby zaawansowanej lub zgon.

W stanie wznowy miejscowej choroby pacjenci mogą otrzymywać leczenie radykalne, leczenie paliatywne lub nie otrzymywać aktywnego leczenia. Pacjenci otrzymujący aktywne leczenie, u których wystąpiła wznowa przerzutowa lub zmarli w trakcie leczenia, przechodzą do stanu I. linii leczenia choroby zaawansowanej lub zgonu. Natomiast pacjenci otrzymujący leczenie paliatywne lub pacjenci nieleczeni mogą przejść jedynie do stanu „zgon”.

Pacjenci w stanie I. linii leczenia choroby zaawansowanej otrzymujący leczenie, u których nastąpiła dalsza progresja choroby przechodzą do stanu leczenia II. linii leczenia choroby zaawansowanej lub do stanu „zgon”. Pacjenci nieleczeni mogą przejść jedynie do stanu „zgon”.

Pacjenci, u których nastąpiła progresja choroby po zastosowaniu I. linii leczenia choroby zaawansowanej przechodzą do stanu II. linii leczenia choroby zaawansowanej. W tym stanie pacjenci mogą otrzymywać aktywne leczenie lub nie być leczeni. Z tego stanu pacjenci mogą przejść jedynie do stanu „zgon”.

Stan „zgon” jest stanem końcowym (pochłaniającym) modelu.

Inne

Przyjęto, że długość cyklu w modelu wynosi 1 miesiąc. Zastosowano korektę połowy cyklu.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka populacji

Charakterystykę wyjściową populacji określono na podstawie badania IMpower010, wykorzystano przy tym informacje dotyczące populacji ITT badania. W poniższej tabeli zestawiono wartości parametrów przyjętych w modelu w analizie podstawowej.

Tabela 26 Charakterystyka populacji pacjentów uwzględnionych w modelu

Charakterystyka	Wartość parametru
Średni wiek	61,0 lat
Odsetek mężczyzn	66,8%
Średnia masa ciała	74,0 kg
Średni wzrost	169,0 cm
Średnia powierzchnia ciała	1,85 m ²

Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

Prawdopodobieństwa przejścia między stanami w modelu wyznaczono na podstawie danych klinicznych dotyczących czasu przeżycia wolnego od choroby (DFS), czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) i czasu przeżycia całkowitego (OS) po wystąpieniu wznowy.

Dane kliniczne dotyczące czasu przeżycia wolnego od wznowy (DFS) modelowano na podstawie danych z uwzględnionego w AKL badania IMpower010 (główna publikacja Felip 2021 – mediana okresu obserwacji 32 mies.). Wyniki DFS ekstrapolowano poza horyzont czasowy badania (okres obserwacji z badania jest krótszy niż horyzont czasowy analizy). Modelowanie parametrycznych krzywych przeżycia po wystąpieniu wznowy przeprowadzono w oparciu o badania kliniczne (Sonoda 2019, Janssen-Heijnen 2012, Yoo 2021, Nakamichi 2017, PACIFIC, Kruser 2014, Wong 2016, IMpower110, IMpower150, Simeone 2019, OAK, Jang 2010, Chouaid 2013, van den Hout 2006) dotyczące leczenia zaawansowanego raka płuca uwzględniając kryterium dopasowania Akaikego (AIC) oraz Bayesowskie (BIC).

Skuteczność kliniczna

1. Czas przeżycia wolnego od choroby (DFS)

Do modelowania czasu przeżycia wolnego od choroby wykorzystano rozkład log-logistyczny, co według wnioskodawcy jest założeniem konserwatywnym. Miesięczne prawdopodobieństwo przebywania pacjenta w stanie DFS obliczone zostało jako różnica prawdopodobieństwa przeżycia w miesiącu poprzedzającym oraz sumy prawdopodobieństw przejścia pacjentów do stanu wznowy miejscowej lub uogólnionej i stanu zgonu.

W celu najlepszego dopasowania krzywych w modelu zastosowano 3 korekty DFS polegające na:

- przyjęciu liniowego wzrostu odsetka pacjentów, u których nie może nastąpić wznowa choroby (pacjenci „wyleczeni”) na podstawie publikacji Sonoda 2019,
- uwzględnieniu podwyższonej śmiertelności spowodowanej przebyciem choroby nowotworowej względem śmiertelności w populacji ogólnej (na podstawie badań Janssen-Heijnen 2012 i Yoo 2021),
- zrównaniu efektów leczenia (prawdopodobieństwo wystąpienia wznowy) w ramieniu ATEZO z efektami w ramieniu BSC.

2. Modelowanie ścieżki leczenia i wyników zdrowotnych po wystąpieniu wznowy

W celu modelowania ścieżki leczenia i wyników zdrowotnych po wystąpieniu wznowy w pierwszej kolejności uwzględniano prawdopodobieństwo zgonu pacjenta. Następnie dla pacjentów, u których nie wystąpił zgon określano prawdopodobieństwo wznowy: miejscowej i uogólnionej na podstawie badania IMpower010. Założono, że udział wznów miejscowych i uogólnionych jest jednakowy w przypadku obu porównywalnych interwencji.

Miesięczne prawdopodobieństwo zgonu u pacjentów bez wystąpienia wznowy obliczono w oparciu o udział zgonów w łącznej liczbie zdarzeń DFS w połączonej kohorcie ATEZO i BSC.

a) Wznowa miejscowa

W oparciu o badanie Sonoda 2020 przyjęto, że 80% pacjentów ze wznową miejscową jest leczonych radykalnie (z intencją wyleczenia), a 20% - paliatywnie.

Prawdopodobieństwo przejścia pacjentów leczonych radykalnie do stanu leczenia pierwszej linii leczenia zaawansowanego NDRP lub zgonu obliczono na podstawie publikacji Nakamichu 2017 (badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo radioterapii i chemioradioterapii w populacji pacjentów, u których nastąpiła wznowa miejscowa po przeprowadzeniu operacji w stanie zaawansowania I-III NDRP). Mediana PFS i OS w badaniu Nakamichu 2017 wynosiły kolejno 19 i 10 miesięcy. Na podstawie danych PFS i OS dopasowano wykładniczy model parametryczny.

Na podstawie badania PACIFIC (publikacja Antonia 2017) przyjęto, że 77% pacjentów w stanie PFS przejdzie do stanu pierwszej linii leczenia wznowy uogólnionej, a u 23% pacjentów nastąpi zgon.

Prawdopodobieństwo przejścia pacjentów leczonych paliatywnie do stanu leczenia pierwszej linii leczenia zaawansowanego NDRP lub zgonu obliczono na podstawie publikacji Kruser 2014 (badanie analizujące przeżycie całkowite pacjentów, u których nastąpiła wznowa miejscowa po radioterapii w stanach zaawansowania I-IV NDRP oraz byli wcześniej poddawali leczeniu radykalnemu lub paliatywnemu). Na podstawie danych OS (mediana 5,1 mies.) dopasowano wykładniczy model parametryczny.

b) Pierwsza linia leczenia wznowy uogólnionej

W oparciu o badanie Sonoda 2020 oraz Wong 2016 przyjęto, że 77% pacjentów będzie otrzymywać leczenie aktywne, natomiast 23% pacjentów nie będzie poddawanych leczeniu. Zgodnie z treścią PL B.6 dla zastosowania pembrolizumabu w 1. linii leczenia zaawansowanego NDRP przyjęto, że terapia w pierwszej linii leczenia zaawansowanego NDRP trwa do wystąpienia progresji choroby.

Przyjęto, że pacjenci podlegający leczeniu aktywnemu mają możliwość zastosowania trzech schematów leczenia:

- immunoterapia: pembrolizumab w dawce 200 mg co 3 tygodnie lub atezolizumab w dawce 1 200 mg co 3 tygodnie lub cemiplimab w dawce 350 mg co 3 tygodnie,
- cisplatyna i pemetreksed w dawce 80 i 500 mg/m² co 3 tygodnie,
- cisplatyna i docetaksel w dawce 80 i 75 mg/m² co 3 tygodnie.

Prawdopodobieństwo przejścia pacjentów leczonych do drugiej linii leczenia lub zgonu określono na podstawie badania IMpower110 porównującego skuteczność atezolizumabu z cisplatyną/karboplatiną i pemetreksedem/gemcytabiną w leczeniu pacjentów z IV stadium niepłaskonabłonkowego NDRP oraz badania IMpower150 porównującego skuteczność terapii atezolizumabem w terapii skojarzonej z karboplatiną i paklitaksellem z bewacyzumabem lub bez w leczeniu zaawansowanego niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca. W kolejnym kroku utworzono oddzielne parametryczne modele przeżyciu niezależnie dla obu ramion badania. Przyjęto, że pacjenci otrzymujący leczenie aktywne (niezależnie od schematu leczenia) mają takie samo prawdopodobieństwa przejścia w ramieniu atezolizumabu i chemioterapii.

Na podstawie badania IMpower150 założono, że u 79% pacjentów dojdzie do progresji choroby, a u 21% pacjentów nastąpi zgon. Ponadto przyjęto, że 50% pacjentów otrzyma dalsze leczenie.

Prawdopodobieństwo przejścia pacjentów leczonych paliatywnie do stanu „zgon” określono na podstawie publikacji Wong 2016. Na podstawie danych OS (mediana 3 mies.) dopasowano wykładniczy model parametryczny.

c) Druga linia leczenia wznowy uogólnionej

W oparciu o publikację Simeone 2019 przyjęto, że 50% pacjentów będzie przyjmować aktywne leczenie, natomiast 50% pacjentów nie będzie poddawanych leczeniu.

Założono, że pacjenci otrzymujący immunoterapię i chemioterapię mają różne prawdopodobieństwo przejścia do stanu zgon w zależności od użytego leczenia. Prawdopodobieństwo przejścia do stanu zgonu pacjentów aktywnie leczonych określono na podstawie RCT III fazy OAK (publikacja Rittmeyer 2016), w którym porównywano skuteczność leczenia atezolizumabem i docetaksellem pacjentów z miejscowo zaawansowanym oraz przerzutowym NDRP, po wcześniejszej terapii opartej na związkach platyny. Założono, że pacjenci w ramach II. linii leczenia otrzymują wyłącznie chemioterapię, gdyż pacjenci, którzy kwalifikują się do immunoterapii otrzymują ją już na etapie I. linii leczenia.

Przyjęto, że prawdopodobieństwo przejścia do stanu zgon pacjentów nieleczonych w II. linii leczenia jest takie same jak w I. linii leczenia.

- Czas do zakończenia leczenia (TTOT)

Zgodnie z założeniami proponowanego programu lekowego założono czas leczenia równy 18 cyklom. Założono, że odsetek pacjentów, którzy ukończą pełną roczną terapię będzie równy odsetkowi pacjentów, którzy ukończyli pełne 16 cykli leczenia ATEZO zgodnie z badaniem IMpower010 (74,0%).

Bezpieczeństwo

Wnioskodawca częstość występowania zdarzeń niepożądanych w związku ze stosowaniem atezolizumabu określił na podstawie analizy bezpieczeństwa w podgrupie pacjentów zbliżonej do populacji wnioskowanej badania IMpower010 (PD-L1 $\geq 50\%$, bez obecności mutacji EGFR i rearanżacji ALK i ROS1; N=104). Szczegóły dotyczące częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych znajdują się w rozdz. 4.6.5 AE wnioskodawcy. W ramieniu komparatora (BSC) nie uwzględniono występowania zdarzeń niepożądanych. Zdarzenia niepożądane oraz koszt ich leczenia zaprezentowano w Tabeli 30 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Użyteczności stanów zdrowia

Ze względu na brak danych dla użyteczności stanów zdrowia w badaniu IMpower010 dla wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w modelu w analizie podstawowej modelowanym stanom zdrowia przypisano wartości użyteczności oparte o dane z badań klinicznych przeprowadzonych w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w różnych stadiach zaawansowania.

Użyteczności stanów zdrowia w stanie DFS przyjęto na podstawie publikacji Jang 2010 (badania przeprowadzonego w populacji pacjentów z NDRP), w której uwzględniono stan zdrowia bez nawrotu choroby, w trakcie oraz po leczeniu chemioterapią.

Użyteczności stanów zdrowia we wznowie miejscowej założono na podstawie badania Chouaid 2013 przeprowadzonego w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym NDRP (populacja w badaniu obejmuje jedynie pacjentów w stadium IIIB/IV, którzy otrzymywali wcześniej 1.-4. linię farmakoterapii lub najlepszą opiekę wspomagającą i byli w trakcie farmakoterapii lub objęci najlepszą opieką wspomagającą).

Wartości użyteczności stanów zdrowia pacjentów w I. i II. linii leczenia wznowy uogólnionej przyjęto na podstawie niepublikowanych danych od wnioskodawcy z badania IMpower110 (badanie dot. oceny skuteczności atezolizumabu w I. linii leczenia pacjentów z przerzutowym, nieleczonym wcześniej NDRP z ekspresją genu PD-L1 $\geq 1\%$).

Na podstawie publikacji van den Hout 2006 przyjęto wartości użyteczności dla stanów braku leczenia oraz leczenia paliatywnego w stadiach wznowy miejscowej i wznow ogólnych (badanie przeprowadzone w populacji pacjentów w III/IV stadium NDRP, w stanie sprawności ECOG ≥ 2 , którzy nie kwalifikowali się do chemioterapii).

Dla stanu zgon przyjęto użyteczność na poziomie 0.

W poniższej tabeli zestawiono wartości użyteczności zaimplementowane w analizie podstawowej.

Tabela 27 Wartości użyteczności przyjęte w analizie podstawowej

Stan zdrowia	Wartość użyteczności	Źródło założeń
DFS w trakcie leczenia	0,765	Jang 2010
DFS bez leczenia	0,765	Jang 2010
Wznowa miejscowa – leczenie radykalne	0,730	Chouaid 2013
Wznowa miejscowa – leczenie paliatywne/brak leczenia	0,620	van den Hout 2006
1. linia leczenia wznowy uogólnionej – aktywne leczenie		IMpower110, dane od wnioskodawcy
1. linia leczenia wznowy uogólnionej – brak leczenia	0,620	van den Hout 2006
2. linia leczenia wznowy uogólnionej – aktywne leczenie		IMpower110, dane od wnioskodawcy
2. linia leczenia wznowy uogólnionej – brak leczenia	0,620	van den Hout 2006

Skróty: DFS – stan wolny od choroby (ang. *Disease-Free Survival*)

W przypadkach, gdy użyteczności stanów zdrowotnych miały wyższą wartość od użyteczności w populacji ogólnej naliczono użyteczności dla populacji ogólnej Polski w zależności od wieku. Użyteczności na poziomie populacji ogólnej naliczono również dla odsetka pacjentów „wyleczonych”, tj. chorych w stanie DFS, u których nie występuje dalsze ryzyko wznowy.

Uwzględnione koszty

W analizie ekonomicznej uwzględniono jedynie bezpośrednie koszty medyczne istotne z punktu widzenia płatnika:

- koszty związane z leczeniem: koszty wnioskowanej technologii i komparatora (atezolizumab, BSC), koszty podania atezolizumabu, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
 - koszty monitorowania po zakończeniu leczenia (w stanie wolnym od choroby (DFS)),
 - koszty leczenia wznowy niedrobnokomórkowego raka płuca: koszty leczenia wznowy miejscowej, koszty leczenia systemowego wznowy uogólnionej (pierwsza i druga linia leczenia choroby zaawansowanej) i koszty opieki terminalnej.
- Koszty wnioskowanego leku

Szczegółowe zestawienie cen leku Tecentriq (prezentacja 1 200 mg i 840 mg) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Wnioskowana cena leku Tecentriq

Prezentacja leku	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB* [PLN]	WLF [PLN]
Tecentriq 840 mg, 1 fiol. 14 ml				
Tecentriq 1200 mg, 1 fiol. 20 ml				

* – Tecentriq 840 mg, – Tecentriq 1 200 mg.

Skróty: CHB – cena hurtowa brutto, CZN – cena zbytu netto, UCZ – urzędowa cena zbytu netto, WLF – wysokość limitu finansowania

Dawkowanie leku Tecentriq określono na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. Zgodnie z ChPL Tecentriq oraz zapisami proponowanego programu lekowego atezolizumab może być podawany w trzech schematach: 840 mg co 2 tygodnie, 1 200 mg co 3 tygodnie lub 1 680 mg co 4 tygodnie. Dawki 840 mg oraz 1 680 mg realizowane są fiolkami o prezentacji 840 mg, natomiast na potrzeby dawki 1 200 mg wykorzystuje się fiołki 1 200 mg. W wariancie podstawowym AE przyjęto dawkowanie 1 200 mg co 3 tygodnie, tj. schemat zgodny z badaniem rejestracyjnym IMpower010. Pozostałe schematy dawkowania zgodne z ChPL oraz proponowanym programem lekowym (tj.: 840 mg co 2 tyg. i 1 680 mg co 4 tyg.) testowano w ramach analizy scenariuszy.

W ramieniu ATEZO uwzględniono koszt badań molekularnych, w celu wykluczenia mutacji aktywujących w genie EGFR oraz rearanżacji w genach ALK i ROS1, rozliczanych poza ryczałtem za diagnostykę w PL. Koszt badań molekularnych przyjęto na podstawie NFZ 21/2023/DSOZ⁴ na poziomie 2 063,82 PLN („Złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych”).

Wnioskodawca założył, iż koszt podania atezolizumabu rozliczany będzie w ramach świadczenia *Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu*, którego koszt wynosi 486,72 PLN zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ w zakresie programy lekowej (NFZ 31/2023/DGL⁵).

- Koszty diagnostyki i monitorowania w okresie wolnym od choroby (DFS)

Wnioskodawca przyjął, że roczny koszt diagnostyki pacjentów stosujących atezolizumab rozliczany będzie w ramach ryczałtu rocznego wyceny świadczenia „*Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej*” tj. 5 301,45 PLN zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ w zakresie programy lekowej (NFZ 31/2023/DGL). Zgodnie z zapisami proponowanego PL monitorowanie leczenia będzie wymagać wykonania badań nie częściej niż co 3 tygodnie. Wnioskodawca założył, że zlecenie badań monitorujących może być rozliczone w ramach hospitalizacji związanych z podaniem leku.

⁴ Zarządzenie nr 21/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 stycznia 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne

⁵ Zarządzenie Nr 31/2023/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 lutego 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowej

Założono, iż koszt związany z poradą onkologiczną, będzie rozliczany w ramach świadczenia W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu, którego koszt wynosi 115,50 PLN zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna⁶. Założono również, że rozliczenie badania radiologicznego klatki piersiowej i EKG będzie możliwe podczas wizyty u lekarza specjalisty.

Koszt tomografii komputerowej (wykonywanej co 6 miesięcy w pierwszych trzech latach i co 12 miesięcy w kolejnych dwóch latach) przyjęto na poziomie wyceny świadczenia 5.03.00.0000071 „TK: badanie innej okolicy anatomicznej bez i ze wzmocnieniem kontrastowym”, natomiast koszt obrazowania metodą rezonansu magnetycznego na poziomie wyceny świadczenia 5.03.00.0000079 „MR badanie jednej okolicy anatomicznej innej niż odcinek kręgosłupa bez i ze wzmocnieniem kontrastowym” (NFZ 171/2022/DSOZ⁷).

W modelu uwzględniono również wykonanie u części pacjentów badania bronchoskopii i torakoskopii. Koszty badań oszacowano na podstawie liczby hospitalizacji przypisanej grupy JGP (*statystyki.nfz.gov.pl*, dane za rok 2020) tj. D05 Bronchoskopia i D03 Duże zabiegi klatki piersiowej. Cenę świadczeń przyjęto na poziomie 1 508,27 PLN (cena świadczenia) / 54,05 PLN koszt na mies. (bronchoskopia) i 15 632,53 PLN (cena świadczenia) / 364,76 PLN koszt na mies. (torakoscopia).

Szczegóły dotyczące miesięcznych kosztów monitorowania w okresie wolnym od choroby oraz pozostałych kosztów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 29 Miesięczny koszt dodatkowego monitorowania NDRP po zakończeniu leczenia atezolizumabem i w ramieniu BSC (źródło: AE wnioskodawcy)

Badanie	Liczba świadczeń / rok	Liczba świadczeń / miesiąc	Koszt / miesiąc [PLN]
RTG	1,00	0,08	0,00*
Wizyta u specjalisty	2,00	0,17	19,25
Porada lekarza POZ	2,00	0,17	0,00**
Liczba osobodnia hospitalizacji	4,18	0,35	228,88***
Bronchoskopia	0,43	0,04	54,05
Torakoscopia	0,28	0,02	364,76
Badanie MRI	0,50	0,04	41,65
Łącznie			708,59

* koszt zawarty w wycenie porady specjalistycznej

** świadczenie rozliczane w ramach zryczałtowanej stawki kapitałowej

*** koszt osobodnia hospitalizacji przyjęto upraszczająco na poziomie wyceny świadczenia „hospitalizacja związana z wykonaniem programu” (657,07 PLN)

MRI – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego, POZ – podstawowa opieka zdrowotna, RTG – badanie radiograficzne

- Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Koszty zdarzeń niepożądanych w stanie DFS wnioskodawca oszacował w oparciu o częstości zdarzeń 3.-4. stopnia raportowanych w badaniu IMpower010. Dla zdarzeń niepożądanych wymagających hospitalizacji obliczono przypisując każdemu z AEs odpowiednią grupę z katalogu Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP), w ramach której można rozliczyć hospitalizację związaną z tym zdarzeniem. Dla zdarzeń niepożądanych niewymagających hospitalizacji przypisano koszty świadczenia specjalistycznego z zakresu leczenia ambulatoryjnego (W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu⁸). Roczne koszty świadczeń leczenia zdarzeń niepożądanych u każdego pacjenta obliczano jako sumę iloczynów częstości występowania AEs i kosztów jednostkowych świadczeń. Łączny koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (767,49 PLN) naliczano jednorazowo w pierwszym cyklu modelu.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

⁶ Zarządzenie Nr NFZ 12/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 20 stycznia 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna

⁷ Zarządzenie Nr 61/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 22 grudnia 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna

⁸ Zarządzenie Nr NFZ 12/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 20 stycznia 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna

Tabela 30 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Częstość występowania AEs	Wycena świadczenia [PLN]	Koszt leczenia AEs na cykl [PLN]
Astenia	0,96%	67,76	0,65
Zapalenie okrężnicy	0,96%	4 023,19	38,68
Polineuropatia demielinizacyjna	0,96%	4 208,11	40,46
Polekowe uszkodzenie wątroby	0,96%	6 517,86	62,67
Zapalenie mózgu	0,96%	11 370,61	109,33
Wysypka narządów płciowych	0,96%	1 983,13	19,07
Zaburzenia czynności wątroby	1,92%	107,74	2,07
Nadwrażliwość	0,96%	2 007,96	19,31
Nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego	0,96%	5 394,19	51,87
Śródmiąższowa choroba płuc	0,96%	8 750,90	84,14
Zapalenie opon mózgowych	0,96%	11 370,61	109,33
Neutropenia	0,96%	2 890,66	28,25
Przyłuszczyca	0,96%	1 983,13	19,07
Zapalenie płuc	0,96%	4 308,40	41,88
Gorączka	0,96%	67,76	0,65
Wysypka	0,96%	67,76	0,65
Sarkoidoza	0,96%	8 750,90	84,14
Trombocytopenia	0,96%	5 745,43	55,24
Łącznie			767,49

- Koszty leczenia wznowy miejscowej

Przyjęto, że pacjenci leczeni radykalnie, jak i paliatywnie przyjmować będą 4 cykle chemioterapii w schemacie cisplatyna + winorelbina. Koszt chemioterapii oszacowano na podstawie komunikatu dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2022 r. (DGL 01/03/2023⁹). Założono rozliczenie podania chemioterapii w ramach świadczenia „hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków” (526,50 PLN¹⁰). Dodatkowo na każdy cykl chemioterapii doliczono świadczenie „okresowa ocena skuteczności chemioterapii” (365,04 PLN / miesiąc).

Przyjęto również, że tylko pacjenci leczeni radykalnie będą leczeni przy pomocy radioterapii (33 cykle). Przyjęto, że przeprowadzenie frakcji radioterapii rozliczane będzie w ramach świadczenia „*Teleradioterapia radykalna z planowaniem trójwymiarowym (3D¹¹)*”, a także „*Hospitalizacja do chemioradioterapii >18 r.ż.*”¹² Koszt wykonania jednej frakcji radioterapii oszacowano na 1 197,60 PLN (suma osobodnia hospitalizacji (745,71 PLN) i kosztu pełnego kursu radioterapii podzielonego przez liczbę frakcji (14 912,40 PLN / 33).

Schematy dawkowania chemioterapii i radioterapii stosowanych w ramach wznowy miejscowej przedstawiono w poniższej tabeli.

⁹ Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2022 r.

¹⁰ Zarządzenie Nr NFZ 44/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 7 kwietnia 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia

¹¹ Zarządzenie Nr 1/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 03 stycznia 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów z rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne

¹² Zarządzenie Nr 21/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 stycznia 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne

Tabela 31 Koszty leczenia wznovy miejscowej – schematy chemioterapii i radioterapii

Schemat leczenia	Długość leczenia	Schemat dawkowania	Cena za mg [PLN]
Cisplatyna + winorelbina	4 cykle 21-dniowe	Cisplatyna – 80 mg/m ² i.v. (cykle 1-4) Winorelbina - 60 mg/m ² i.v. (cykle 1-4)	Cisplatyna – 0,4963 Winorelbina – 2,0655
Radioterapia	6,6 tyg. (33 frakcje / 5 frakcji/tydz.)	2,00 GY na frakcje (5 frakcji na tydzień)	-

W modelu uwzględniono również koszt monitorowania leczenia za pomocą tomografii komputerowej klatki piersiowej wykonywanej co 3 miesiące (u pacjentów leczonych radykalnie, 185,37 PLN), oraz koszty pozostałych świadczeń, niezależnie od intensywności leczenia (EKG, wizyta u specjalisty i porada lekarza POZ) w kwocie 67,38 PLN.

- Koszty pierwszej linii leczenia wznovy uogólnionej

Na podstawie zaleceń Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (Krzakowski 2019) oraz zakresu refundacji leków w programie lekowym B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” i katalogu chemioterapii założono, że pacjenci, u których wystąpiła wznova uogólniona mogą być leczeni pembrolizumabem, atezolizumabem lub cemiplimabem w monoterapii lub chemioterapią opartą na związkach platyny w skojarzeniu z pemetreksedem lub docetakselem.

Cenę efektywną pembrolizumabu wyznaczono na podstawie danych NFZ dotyczących kwoty refundacji oraz liczby zrefundowanych mg pembrolizumabu w pierwszej połowie 2022 roku (DGL 02/09/2022, UR NFZ 19/2022). Ze względu na objęcie refundacją w ramach PL B.6 (I. linia zaawansowanego NDRP) atezolizumabu i cemiplimabu od stycznia 2023 r. brak jest aktualnych danych kosztowych dla tych subst. czynnych. Cenę jednostkową cemiplimabu zaczerpnięto z danych przetargowych z 2023 r. na podstawie *Platforma Zakupowa Open Nexus*. Koszt cisplatyny, pemetreksedu i docetakselu oszacowano na podstawie *Zarządzenia Prezesa NFZ nr DGL 01/03/2023 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii*.

Tabela 32 Schematy leczenia w 1. linii leczenia wznovy uogólnionej (źródło: AE wnioskodawcy)

Schemat leczenia	Schemat dawkowania	Cena za 1 mg [PLN]	Udział schematów leczenia w 1. linii		
			ATEZO – wznova <12 mies. od rozpoczęcia leczenia	ATEZO – wznova >12 mies. od rozpoczęcia leczenia	BSC
Immunoterapia	pembrolizumab: 200 mg i.v. co 3 tygodnie	69,3736	0%*	84,5%^ w tym: – pembrolizumab: 70%** – cemiplimab: 15%** – atezolizumab: 15%**	84,5%* w tym: – pembrolizumab: 70%** – cemiplimab: 15%** – atezolizumab: 15%**
	cemiplimab: 350 mg i.v. co 3 tygodnie	29,9808			
	atezolizumab: 1 200 mg i.v. co 3 tygodnie				
Cisplatyna + pemetreksed	80 i 500 mg/m ² co 3 tygodnie	0,4887	50%*	7,75%*	7,75%*
		0,4199			
Cisplatyna + docetaksel	80 i 75 mg/m ² co 3 tygodnie	0,4887	50%*	7,75%*	7,75%*
		0,7878			

ATEZO – atezolizumab, BSC – najlepsze leczenie wspomagające

* założenia własne wnioskodawcy

** określono w oparciu o opinię ekspercką prof. dr. hab. n. med. Macieja Krzakowskiego – Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej przedstawioną na potrzeby AWA Libtayo (BIP AOTMiT 077/2022, OT.4231.38.2022)

^ założenia na podstawie publikacji Cortellini 2018 i Barni 2015

Wnioskodawca założył, iż koszt podania immunoterapii będzie rozliczany w ramach świadczenia *Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu*, którego koszt wynosi 657,07 PLN zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ w zakresie programy lekowe. Koszty podania leków stosowanych w ramach chemioterapii rozliczane będą w ramach świadczenia *„Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku*

z części A katalogu leków”, którego koszt wynosi 526,50 PLN zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ w zakresie chemioterapii¹³.

W modelu uwzględniono również koszt ryczałtu diagnostycznego w PL w przeliczeniu na miesięczny okres rozliczeniowy tj.: 428,70 PLN, natomiast w ramach chemioterapii doliczono proporcjonalnie do długości cyklu terapii świadczenie „okresowa ocena skuteczności chemioterapii” 365,04 PLN / miesiąc.

Uwzględniono ponadto stały miesięczny koszt leczenia zdarzeń niepożądanych na 16,67 PLN na podstawie raportu AE Tecentriq 2021 (analiza oceniana przez AOTMiT w ramach zlecenia BIP 28/2022¹⁴) dotyczącego zastosowania atezolizumabu w pierwszej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca.

W modelu uwzględniono również koszt monitorowania leczenia za pomocą tomografii komputerowej klatki piersiowej wykonywanej co 3 miesiące (u pacjentów leczonych radykalnie, 185,37 PLN), oraz koszty pozostałych świadczeń (RTG, EKG, wizyta u specjalisty i porada lekarza POZ) w kwocie 92,50 PLN.

- Koszty drugiej linii leczenia wznowy uogólnionej

Wnioskodawca założył, że leczenie drugiej linii zaawansowanego NDRP będzie realizowane z wykorzystaniem standardowej chemioterapii (monoterapia docetakselem lub pemetrekselem). Koszt podania leków stosowanych w ramach chemioterapii rozliczane będą w ramach świadczenia „Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków”, którego koszt wynosi 526,50 PLN zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ w zakresie chemioterapii. Przyjęto, że koszty monitorowania leczenia rozliczane będą w ramach świadczenia „okresowa ocena skuteczności chemioterapii”.

- Koszty opieki końca życia

Przyjęto, że u wszystkich pacjentów zgon z powodu choroby poprzedzony jest opieką paliatywną. Koszt opieki terminalnej jednego pacjenta oszacowano na 7 319,76 PLN na podstawie założeń analizy ekonomicznej Tecentriq 2018 (BIP AOTMiT 16/2018¹⁵) dotyczącej zastosowania atezolizumabu u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po przebytej chemioterapii.

Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie atezolizumabu w miejsce BSC jest [] i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania ATEZO vs BSC wyniósł [] w wariacie z RSS oraz [] w wariacie nie uwzględniającym RSS. Oszacowana wartość ICUR w wariacie z RSS znajduje się [] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (175 926 PLN/QALY). Wartość ICUR w wariacie nieuwzględniającym RSS znajduje się [] progu opłacalności.

Tabela 33. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ

Parametr	Wyniki z RSS		Wyniki bez RSS	
	ATEZO	BSC	ATEZO	BSC
Całkowity koszt leczenia [PLN]	[]	[]	[]	[]
Koszt inkrementalny [PLN]	[]		[]	
Efekt [QALY]	7,84	6,25	7,84	6,25
Efekt inkrementalny [QALY]	1,59		1,59	

¹³ Zarządzenie Nr NFZ 44/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 7 kwietnia 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii

¹⁴ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7693-28-2022-zlc>

¹⁵ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5374-16-2018-zlc>

Parametr	Wyniki z RSS		Wyniki bez RSS	
	ATEZO	BSC	ATEZO	BSC
ICUR [PLN/QALY]				

ATEZO – atezolizumab, BSC – najlepsza terapia wspomagająca (ang. Best Supportive Care), ICUR – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. *incremental cost-utility ratio*), QALY – lata życia skorygowane o jakość, RSS – instrument podziału ryzyka

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej, wyznaczona przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu¹⁶, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy wynosi [redacted] za opakowanie leku 840 mg i [redacted] za opakowanie 1 200 mg (niezależnie od uwzględnienia RSS).

W opinii analityków Agencji, w związku z brakiem aktywnego, refundowanego komparatora, nie są spełnione okoliczności, o których mowa w **art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził: jednokierunkową analizę wrażliwości testując 40 parametrów modelu (wszystkie parametry testowano dodatkowo w wariancie minimalnym i maksymalnym), scenariuszową analizę wrażliwości testując 49 alternatywnych założeń modelu, oraz analizę probabilistyczną.

Szczegóły dotyczące testowanych parametrów przedstawiono w rozdz. 6.2 i 6.3 AE oraz w modelu wnioskodawcy.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W jednokierunkowej analizie wrażliwości modelowano następujące parametry, przyjmując odpowiednio wartości min/max (przedstawiono wyniki dla 10 parametrów, które miały największy wpływ na wartość wskaźnika ICUR tj.: przynajmniej 1%):

- prawdopodobieństwo przejścia ze stanu PFS wznowy miejscowej do 1. linii leczenia wznowy uogólnionej
- użyteczność u leczonych/nieleczonych pacjentów w stanie DFS
- udział immunoterapii w I. linii leczenia zaawansowanego NDRP (ramię BSC)
- prawdopodobieństwo przejścia ze stanu I. linii wznowy uogólnionej do II. linii wznowy uogólnionej w ramieniu BSC)
- użyteczność w stanie wznowy miejscowej (radikalne leczenie)
- koszt diagnostyki i monitorowania w stanie DFS
- odsetek pacjentów z progresją choroby jako pierwsze zdarzenie w stanie I. linii leczenia zaawansowanego NDRP
- odsetek pacjentów leczonych radykalnie w stanie wznowy miejscowej

Dodatkowo w wariancie z RSS:

- odsetek pacjentów z progresją choroby jako pierwsze zdarzenie w stanie wznowy miejscowej

Dodatkowo w wariancie bez RSS:

- prawdopodobieństwo zgonu w 2. linii leczenia zaawansowanego NDRP (ramię BSC).

Największy wpływ na wartość wskaźnika ICUR miał:

- wariant zmieniający prawdopodobieństwo przejścia ze stanu wznowy miejscowej do I. linii wznowy uogólnionej (wzrost wartości ICUR o 9% i 8% kolejno w wariancie z i bez uwzględnienia RSS)
- oraz prawdopodobieństwo przejścia ze stanu PFS wznowy miejscowej do 1. linii leczenia wznowy uogólnionej (spadek wartości ICUR o 5% niezależnie od przyjęcia RSS).

W przypadku pozostałych przyjętych wariantów oszacowane zmiany ICUR nie przekraczały $\pm 5\%$.

¹⁶ 175 926 PLN

Żaden z testowanych wariantów (przy uwzględnieniu RSS) – atezolizumab pozostał terapią o wyższej skuteczności i – koszcie w porównaniu do BSC,

Szczegółowe wyniki oszacowań poszczególnych wariantów jednokierunkowej analizy wrażliwości przedstawiono w rozdz. 8.1 AE i w modelu wnioskodawcy.

Scenariuszowa analiza wrażliwości

W ramach scenariuszowej analizy wrażliwości testowano następujące parametry:

- Rozkład występowania wznów miejscowych i uogólnionych łącznie dla obu ramion badania: oddzielnie dla ramienia ATEZO i BSC
- Schemat dawkowania atezolizumabu: 840mg co 2 tyg. / 1 680mg co 4 tyg.
- Typ krzywej DFS – krzywa wykładnicza / rozkład Weibulla / log-normalny / uogólniony gamma / Gompertza / gamma / KM z wykładniczym ogonem / KM z ogonem Weibulla / KM z ogonem log-normalny / KM z ogonem uogólnionym gamma / KM z ogonem log-logistyczny / KM z ogonem Gompertza / KM z ogonem gamma
- Udziały poszczególnych immunoterapii 1. linii wznowy uogólnionej: pembrolizumab 100%
- Stopa dyskontowa kosztów i wyników: 0%
- Zastosowanie immunoterapii w 2. linii leczenia wznowy (założenie możliwości zastosowania immunoterapii, jeżeli w 1. linii leczenia zastosowano chemioterapię)
- Ceny jednostkowe immunoterapii: cena z przetargów na dostawy leków w 2022 r.
- Korekta do użyteczności w populacji ogólnej (założenie wnioskodawcy przyjmujące niezmiennosc użyteczności dla każdego stanu)
- Umieralność w populacji ogólnej wg danych za rok 2021 r.
- Źródło użyteczności w stanie DFS na podstawie publikacji: Manser 2006 / Grutters 2010 / Black 2014 / Yang 2014 / Andreas 2018
- Źródło użyteczności we wznowie uogólnionej (w trakcie leczenia): IMpower150 / Chouaid 2013 / Andreas 2018
- Cena punktu rozliczeniowego (średnia cena punktu w 2022 r. bez wsp. koryg.)
- Wygasanie efektu ATEZO po 12 mies. (wariant zakładający utratę efektu ATEZO wraz z zakończeniem leczenia)
- Odsetek pacjentów otrzymujących 1. linię leczenia wznowy uogólnionej: 50% / 100%
- Czas, po którym można zastosować immunoterapię w leczeniu wznowy w ramieniu ATEZO: 0 mies./ nigdy
- Odsetek pacjentów otrzymujących 2. linię leczenia wznowy uogólnionej: 0% / 100%
- Horyzont analizy: 10 lat / 20 lat / 30 lat
- Max. odsetek wyleczonych pacjentów: 0% / 100%
- Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu I. linii wznowy uogólnionej na podst. badania IMpower150
- Czas osiągnięcia wyleczenia (alternatywny wariant zakładający, że wyleczenie nastąpi w jednym punkcie czasowym)
- Zestaw użyteczności z badania Andreas 2018 dla poszczególnych stanów zdrowia (DFS: 0,72, wznowa miejscowa: 0,62, wznowa uogólniona: 0,67)
- Czas leczenia ATEZO zgodnie z badaniem IMpower110 (max 16 cykli)

Szczegóły dotyczące testowanych scenariuszy analizy wrażliwości przedstawiono w rozdz. 6.2 AE i w modelu wnioskodawcy.

W przypadku scenariuszowej analizy wrażliwości największy wpływ na wzrost wartości ICUR miało przyjęcie scenariusza zakładającego skrócenie horyzontu czasowego analizy do 10 lat – wzrost wskaźnika ICUR o 92%

względem analizy podstawowej niezależnie od przyjętego RSS. Największy wpływ na spadek wartości ICUR miało nieuwzględnienie dyskontowania kosztów i efektów – spadek wartości wskaźnika ICUR o ok. 34% względem analizy podstawowej niezależnie od przyjętego RSS.

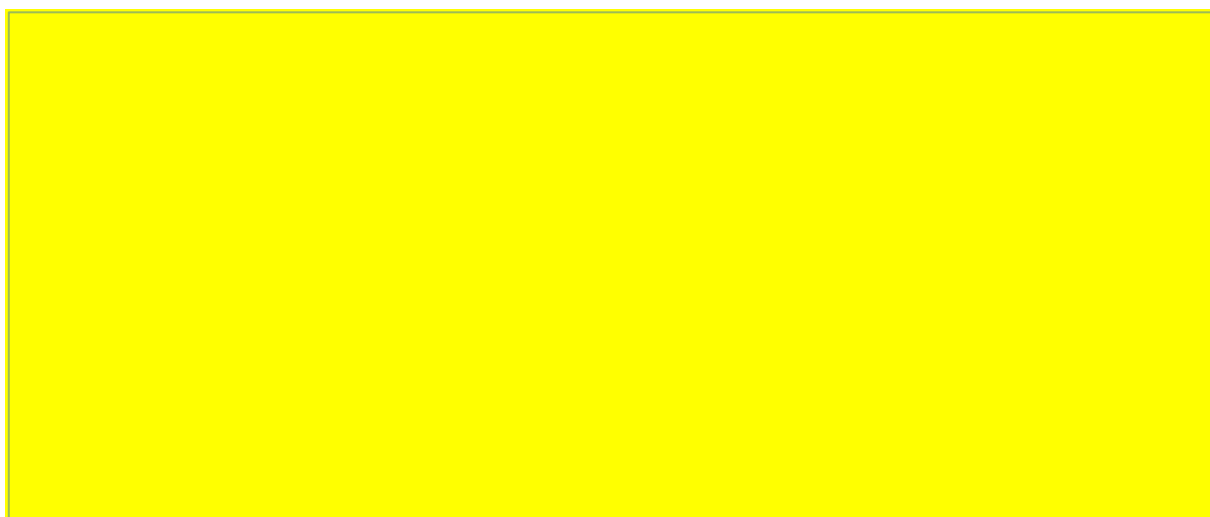
W wariantcie uwzględniającym RSS żaden z testowanych wariantów

Szczegółowe wyniki oszacowań poszczególnych wariantów scenariuszowej analizy wrażliwości przedstawiono w rozdz. 8.2 AE i w modelu wnioskodawcy.

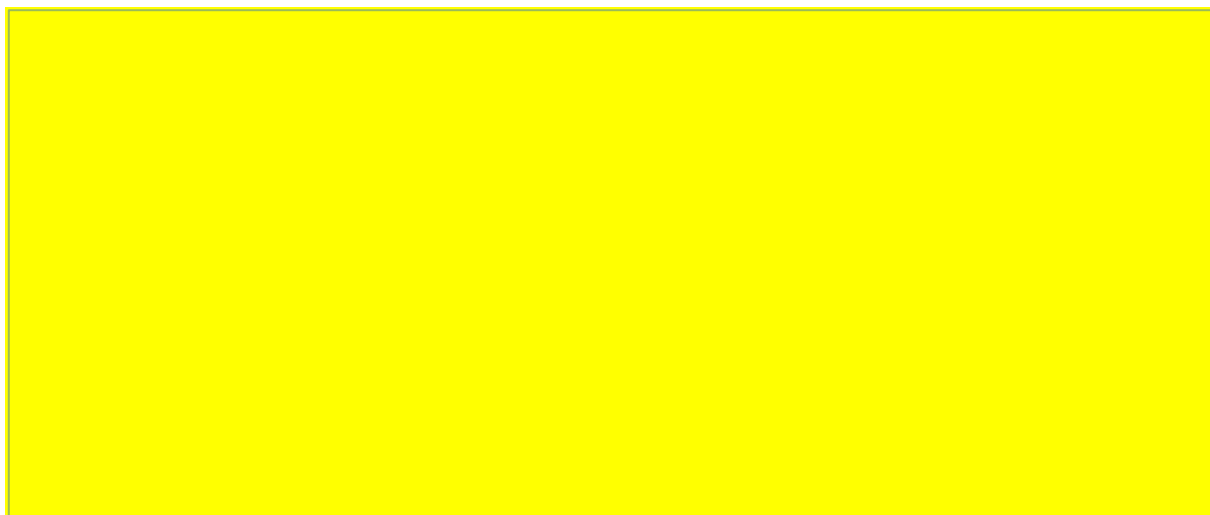
Analiza probabilistyczna

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wykonano 5 000 iteracji. Zastosowanie atezolizumabu wiązało się z dodatkowym efektem zdrowotnym oraz dla płatnika publicznego względem komparatora (BSC). Prawdopodobieństwo efektywności kosztów atezolizumabu przy ustawowym progu opłacalności dla technologii medycznych (175 926 PLN/QALY) wyniosło w wariantcie uwzględniającym RSS oraz w wariantcie bez uwzględnienia RSS.

Krzywe akceptowalności kosztów-efektywności w zależności od uwzględnienia RSS zaprezentowano na poniższych wykresach.



Rysunek 4. Krzywa prawdopodobieństwa kosztów-efektywności: atezolizumab vs BSC (wariant z RSS)



Rysunek 5 Krzywa prawdopodobieństwa kosztów-efektywności: atezolizumab vs BSC (wariant bez RSS)

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 34. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	<p>W analizie podstawowej przyjęto, iż populacja kwalifikowana do leczenia obejmuje pacjentów [redacted]</p> <p>Należy zaznaczyć, iż wnioskowane wskazanie obejmuje również pacjentów, którzy byli [redacted]</p>
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Zdaniem analityków Agencji wybór komparatorów przez wnioskodawcę należy uznać za zasadny (szczegółowe informacje zawarto w rozdziale 3.6 niniejszej AWA).
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Ze względu na fakt, iż pacjenci nie uczestniczą w finansowaniu wnioskowanej technologii (leczenie bezpłatne w ramach programu lekowego) wyniki analizy ekonomicznej przedstawiono jedynie z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	NIE	<p>W analizie przyjęto 40-letni horyzont czasowy, odpowiadający horyzontowi dożywności.</p> <p>Wnioskodawca zaznacza, że przyjęty horyzont jest wystarczająco długi, aby możliwe było określenie długoterminowych skutków klinicznych i ekonomicznych związanych z chorobą i jej leczeniem.</p> <p>Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości zakładając krótszy tj.: 10, 20 i 30-letni horyzont czasowy. Wyniki AW wykazały, że przyjęcie alternatywnych wartości dla horyzontu czasowego (tj.: horyzontu 10 i 20-letniego) wpływa znacząco na wyniki analizy (wzrost wartości ICUR o kolejno 92% i 12%) [redacted]</p> <p>Natomiast skrócenie horyzontu czasowego do 30 lat nie wpływa znacząco na wyniki analizy (wzrost wartości ICUR o 1%). Szczegółowe uwagi przedstawiono w rozdz. 5.3.1.</p>

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	?	Ze względu na brak danych dla użyteczności stanów zdrowia w badaniu IMpower010 dla wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w modelu w analizie podstawowej wartości użyteczności oparto na licznych badaniach klinicznych przeprowadzonych w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w różnych stadiach zaawansowania. Należy podkreślić, że populacje pacjentów badań klinicznych będących źródłem założeń dla użyteczności nie odpowiadają w pełni populacji docelowej wniosku. Tym samym założenia dotyczące użyteczności stanów zdrowia obarczone są niepewnością. Szczegółowe uwagi przedstawiono w rozdz. 5.3.2 niniejszej AWA.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. W ramach analizy deterministycznej uwzględniono również wartości minimalne i maksymalne wariantów AW. Poza jednokierunkową analizą wrażliwości przeprowadzono również analizę scenariuszową, w której przyjęto alternatywne założenia i opcje modelu

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

- Modelowanie czasu przeżycia wolnego od objawów choroby w ramieniu atezolizumabu i najlepszej opieki wspomagającej oparto na wynikach analizy DFS z badania IMpower010 (punkt odcięcia danych z 21 stycznia 2021 r., Filip 2021). Maksymalny horyzont obserwacji wynosił 32 miesiące, natomiast w żadnym z ramion nie osiągnięto mediany DFS. Dopasowanie modeli parametrycznych w oparciu o mało zaawansowane dane o przeżyciu wolnym od objawów choroby wiąże się z niepewnością oszacowań, co stanowi ograniczenie wykonanej analizy. Jednakże krótki czas obserwacji badania jest standardową praktyką w przypadku badań klinicznych dla nowych wskazań. Ponadto w modelu zastosowano kilka korekt estymowanych krzywych, m.in. o umieralność w populacji ogólnej zwiększających realistyczność długookresowych projekcji modelu.

Komentarz analityków Agencji:

Analitycy Agencji zgadzają się z ograniczeniem wskazanym przez wnioskodawcę. Przyjęcie 40-letniego horyzontu czasowego wiąże się z niepewnością związaną z koniecznością ekstrapolacji wyników badań o znacznie krótszym okresie obserwacji. Należy podkreślić również niedojrzałość danych dotyczących przeżycia całkowitego pacjentów stosujących atezolizumab w badaniu klinicznym, co wpływa na niepewność wyników. Ponadto biorąc pod uwagę wiek pacjentów wchodzących do modelu założony przez wnioskodawcę (tj.: średnio 61,0 lat) oraz niekorzystne rokowanie (odsetek 5-letnich przeżyć po doszczętnej resekcji mięszu płucnego w stopniach II i IIIA wynosi kolejno 40-50% i 15-25%) modelowane przeżycie wiąże się z niepewnością. Wybór krótszego horyzontu czasowego znajduje również uzasadnienie w australijskiej rekomendacji PBAC 2022, gdzie zaznaczono, że 15-letni horyzont czasowy byłby bardziej odpowiedni (uznano model podstawowy za niewiarygodny, m.in. ze względu na przyjęty 25 letni horyzont czasowy).

- W głównym badaniu rejestracyjnym IMpower010 nie zamieszczono danych dotyczących wartości użyteczności pacjentów. Wykorzystany model ekonomiczny obejmował różne stadia zaawansowania choroby, od raka wczesnego do drugiej linii leczenia wznowy przerzutowej, w związku z czym nie było możliwości pozyskania wartości dla wszystkich stanów z pojedynczego badania użyteczności. Z tego względu konieczne było wykorzystanie danych z różnych źródeł uzyskanych w wyniku wyszukiwania użyteczności w dostępnych publikacjach. Niepełna zgodność populacji oraz różne źródła pochodzenia danych mogą wpływać na niepewność przeprowadzonej analizy. Mocną stroną jest wykorzystanie w stanach wznowy uogólnionej użyteczności pochodzących z badania IMpower110 dotyczącego

leczenia atezolizumabem zaawansowanego NDRP z ekspresją genu PD-L1 $\geq 50\%$ oraz fakt, że przeprowadzono szeroki przegląd systematyczny wartości użyteczności.

Komentarz analityków Agencji:

Ze względu na brak odnalezienia w ramach przeglądu systematycznego publikacji zawierających wartości użyteczności, które odpowiadałyby stanom zdrowia wyróżnionym w modelu, użyteczności stanów zdrowia pacjentów zaczerpnięto z licznych badań przeprowadzonych w populacjach pacjentów o charakterystyce zbliżonej do populacji docelowej z wniosku.

W modelu przyjęto te same wartości użyteczności dla chorych przyjmujących leczenie paliatywne / brak leczenia w stanie zdrowia: wznowa miejscowa, 1. linia leczenia wznowy uogólnionej i 2. linia leczenia wznowy uogólnionej na podstawie publikacji van den Hout 2006. Należy zaznaczyć, że badanie przeprowadzone zostało w populacji szerszej niż wnioskowana tj.: w populacji pacjentów z histologicznym potwierdzeniem NDRP w stadium IIIA/B lub IV, nie otrzymujących wcześniej lub niekwalifikujących się do chemioterapii, nieotrzymujących wcześniejszej radioterapii klatki piersiowej, bez określonych mutacji EGFR/ALK/ROS1. Należy podkreślić, że przyjęcie jednakowych wartości użyteczności wpływa na niepewność wyników.

Ponadto użyteczności dla stanu zdrowia I. i II. linii wznowy uogólnionej (pacjentów przyjmujących aktywne leczenie) zostały oparte o nieopublikowane dane wnioskodawcy z badania IMpower110 co wiąże się z niepewnościami związanymi z brakiem możliwości weryfikacji powyższych założeń wykorzystanych w modelu farmakoekonomicznym.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Wnioskodawca w analizie ekonomicznej założył, na podstawie badania IMpower010, że [] pacjentów ukończy 16 cykli leczenia. Zgodnie z publikacją Felip 2021 do badania IMpower010 16 cykli leczenia ukończyło 65% pacjentów. W odpowiedzi na pismo Agencji ws. niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca wyjaśnił, że „(...) rozkład czasu leczenia przyjęty w modelu pochodził z subpopulacji badania ściśle zgodnej z wnioskowanym wskazaniem (PD-L1 $\geq 50\%$ TC, bez obecności mutacji EGFR i rearanżacji ALK i ROS1; N=104). Wykorzystane dane zostały zamieszczone w globalnym modelu farmakoekonomicznym i nie zostały opublikowane.” Analitycy Agencji zgadzają się z wyjaśnieniem wnioskodawcy odnośnie do wykorzystania danych o jak największym dopasowaniu do populacji wnioskowanej, jednakże należy podkreślić niepewności związane z brakiem możliwości weryfikacji powyższych założeń wykorzystanych w modelu.
- Modelowanie parametrycznych krzywych przeżycia po wystąpieniu wznowy przeprowadzono w oparciu o liczne badania kliniczne przeprowadzone w populacjach pacjentów nieodpowiadających w pełni populacji docelowej co wpływa na niepewność wyników, ponadto nie przeprowadzono analizy wrażliwości.
- Procentowy udział schematów chemioterapii w I. linii leczenia zaawansowanego NDRP określono m.in. na podstawie założeń własnych wnioskodawcy. Nie przedstawiono uzasadnienia dla przyjętych wartości. Alternatywny wariant testowano w ramach analizy wrażliwości.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

- W badaniu IMpower010 randomizacji poddano 1 005 pacjentów w stadium IB-IIIa (wg klasyfikacji TNM v.7), u których wykonano pełną resekcję oraz otrzymali adjuwantowe leczenie chemioterapią (populacja ITT). Liczebność podgrupy zgodnej z wnioskowanymi wskazaniami refundacyjnymi (pacjenci z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ na komórkach guza, bez obecności mutacji genu EGFR i rearanżacji w genach ALK i ROS1) była jednak stosunkowo niewielka (n = 209), co może wpływać na jakość modeli przeżycia dopasowanych do danych pierwotnych z badania. Z drugiej strony należy podkreślić, że pomimo umiarkowanej liczebności ocenianej podgrupy, w badaniu IMpower010 uzyskano w tej subpopulacji istotne statystycznie wydłużenie zarówno przeżycia wolnego od choroby - DFS (HR = 0,43 (95% CI: 0,26; 0,71)), jak i przeżycia całkowitego – OS (HR = 0,42 (95% CI: 0,23; 0,78)) w ramieniu atezolizumabu.
- Analizę ekonomiczną oparto na danych pochodzących z badania rejestracyjnego IMpower010 dla zastosowania atezolizumabu we wnioskowanym wskazaniu. W związku z powyższym, ograniczenia wykonanego badania przekładają się na ograniczenia przeprowadzonej analizy.

Dodatkowe uwagi analityków Agencji:

Wnioskodawca przyjął, że atezolizumab będzie stosowany przez 18 cykli w schemacie 3-tygodniowym, czyli 54 tygodnie. Zgodnie z opinią KK prof. M. Krzakowskiego, średni okres stosowania leku w programie wyniesie ok. 40 tyg., przy przyjęciu takiego czasu leczenia ATEZO, koszt ATEZO byłby nieznacznie niższy.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej**Walidacja wewnętrzna**

Walidację wewnętrzną wnioskodawca przeprowadził poprzez wprowadzenie wartości zerowych i skrajnych, testowanie powtarzalności wyników przy identycznych wartościach wejściowych, analizę kodu programu oraz jednokierunkową analizę wrażliwości.

Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej wnioskodawca dokonał oceny zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z danymi z badania IMpower010 oraz badania ANITA (porównanie BSC z leczeniem adjuwantowym chemioterapią cisplatyną w skojarzeniu z winorelbina u pacjentów z NDRP po pełnej resekcji). Porównano odsetki 3- i 5-letnich przeżyć całkowitych uzyskanych w modelu, z rzeczywistymi odsetkami OS raportowanymi w zaktualizowanej analizie przeżycia w badaniu IMpower010 (Wakelee 2022) oraz odsetki DFS i OS uzyskane w ramieniu komparatora w modelu oraz badaniu ANITA.

Projektowane w modelu ekonomicznym odsetki przeżyć 3- i 5-letnich są niższe w obu ramionach leczenia od wartości estymatora Kaplana-Meiera raportowanych w zaktualizowanej analizie OS badania IMpower010, natomiast różnica odsetków przeżyć w ramionach ATEZO i BSC była zbliżona. Mediana DFS w modelu ekonomicznym była porównywalna z medianą DFS uzyskaną w badaniu ANITA. Na tej podstawie uznano, że długookresowe projekcje modelu ekonomicznego w zestawieniu z rzeczywistymi wynikami z badania IMpower010 oraz ANITA są realistyczne, a wyniki w zakresie czasu przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od choroby pacjentów z wczesnym NDRP po leczeniu uzupełniającym, można uznać za zwalidowane pozytywnie.

Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w populacji ocenianej. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 analizy dotyczące leku Tecentriq oceniane przez zagraniczne agencje HTA – w Kanadzie (CADTH 2022), Szkocji (SMC 2022) oraz Wielkiej Brytanii (NICE 2022).

Wszystkie oceny przeprowadzono w populacji pacjentów tożsamej z ocenianym wnioskiem w ramach niniejszej AWA analizą użyteczności kosztów, w 40-letnim (dożywotnim) horyzoncie czasowym. Dla porównania ATEZO vs BSC oszacowany ICER w analizie podstawowej NICE 2022 wyniósł £53,549¹⁷/QALY (284 848 PLN/QALY), w analizie SMC £20,306 ICER/QALY (108 015 PLN/QALY), natomiast w analizie CADTH \$68,858¹⁸ ICER/QALY (218 830 PLN/QALY).

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała konieczności przeprowadzenia oszacowań własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wnioskodawcy była ocena efektywności kosztowej stosowania produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) w leczeniu uzupełniającym (adjuwantowym) 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 oraz u których nie wykryto mutacji genu EGFR ani rearanżacji w genach ALK i ROS1.

¹⁷ Kurs funta określono na podstawie danych Narodowego Banku Polskiego na dzień 21.03.2023 r., 1 GBP = 5,3194 PLN.

¹⁸ Kurs dolara kanadyjskiego określono na podstawie danych Narodowego Banku Polskiego na dzień 21.03.2023 r., 1 USD = 3,178 PLN.

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności w dożywotnym horyzoncie czasowym, a jako komparator przyjęto uważną obserwację (brak zastosowania aktywnego leczenia przeciwnowotworowego) i najlepszą opiekę medyczną (BSC, ang. Best Supportive Care).

Wyniki analizy kosztów użyteczności wskazują, iż stosowanie atezolizumabu w miejsce BSC jest i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania ATEZO vs BSC wyniósł w wariancie z RSS oraz w wariancie nie uwzględniającym RSS. Oszacowana wartość ICUR w wariancie z RSS znajduje się progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (175 926 PLN/QALY). Wartość ICUR w wariancie nieuwzględniającym RSS znajduje się progu opłacalności.

Wyznaczona przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi za opakowanie leku 840 mg i za opakowanie 1 200 mg (niezależnie od uwzględnienia RSS).

W opinii analityków Agencji, w związku z brakiem aktywnego, refundowanego komparatora, nie są spełnione okoliczności, o których mowa w **art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza ekonomiczna charakteryzuje się ograniczeniami.

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano RCT IMpower010 dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania atezolizumabu vs BSC jako leczenia uzupełniającego po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny. Ze względu na krótki okres obserwacji (32 mies.) konieczna była ekstrapolacja wyników poza horyzont czasowy badania. Ekstrapolacja wyników poza horyzont czasowy jest związana z niepewnością otrzymywanych oszacowań i stanowi ograniczenie analizy ekonomicznej. Ponadto w badaniu rejestracyjnym dla leku Tecentriq (IMpower010) nie zamieszczono danych dotyczących wartości użyteczności pacjentów. Z tego względu modelowane krzywe przeżycia oraz dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia zostały oparte na licznych badaniach klinicznych przeprowadzonych w populacjach pacjentów nieodpowiadających w pełni populacji docelowej z wniosku (badania te obejmowały m.in. różne stadia zaawansowania choroby czy też brak określenia mutacji EGFR/ALK/ROS1) co stanowi poważne ograniczenie analizy. Również przyjęcie 40-letniego horyzontu czasowego wiąże się z niepewnością, gdyż biorąc pod uwagę wiek pacjentów wchodzących do modelu założony przez wnioskodawcę (tj.: średnio 61,0 lat) oraz niekorzystne rokowanie (odsetek 5-letnich przeżyć po doszczętnej resekcji mięszu płucnego w stopniach II i IIIA wynosi kolejno 40-50% i 15-25%) bardziej właściwym wyborem wydaje się horyzont bliższy rzeczywistemu przeżyciu pacjentów. Wybór krótszego horyzontu czasowego znajduje również uzasadnienie w australijskiej rekomendacji PBAC 2022, gdzie zaznaczono, że 15-letni horyzont czasowy byłby bardziej odpowiedni (uznano model podstawowy za niewiarygodny, m.in. ze względu na przyjęty 25 letni horyzont czasowy).

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) było oszacowanie wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu uzupełniającym (adjuwantowym) 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, oraz u których nie wykryto mutacji genu EGFR ani rearanżacji w genach ALK i ROS1.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego – Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Z uwagi na brak współpłacenia świadczeniobiorców za leki i świadczenia realizowane w ramach programu lekowego w analizie nie przeprowadzono oddzielnych obliczeń z perspektywy wspólnej.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym (od 1 stycznia 2024 r. do 31 grudnia 2025 r.).

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz „istniejący”

W scenariuszu istniejącym chorzy z populacji docelowej są poddawani uważnej obserwacji bez dalszego aktywnego leczenia uzupełniającego (w ramach najlepszej opieki wspomagającej BSC).

Scenariusz „nowy”

W scenariuszu nowym założono finansowanie produktu leczniczego Tecentriq, który spowoduje częściowe zastąpienie technologii opcjonalnej (BSC).

Warianty analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z wariantu podstawowego, wariantów skrajnych opartych o kluczowe założenia związane z prognozowanym udziałem rynkowym wnioskowanej interwencji (minimalnego i maksymalnego) oraz z analizy wrażliwości, w ramach której testowano alternatywne scenariusze i wartości kluczowych parametrów modelu.

Instrument podziału ryzyka

Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka, zgodnie z którym świadczeniodawca nabędzie produkt leczniczy Tecentriq w cenie hurtowej brutto nie wyższej niż:

- [redacted] –Tecentriq 840 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.
- [redacted] –Tecentriq 1 200 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Grupa limitowa

Wnioskodawca zakłada finansowanie leku w ramach [redacted].

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową rozpatrywaną w ramach niniejszej analizy stanowią dorośli (≥ 18 lat) chorzy spełniający kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego:

- rozpoznanie histologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca,
- zaawansowanie pooperacyjne wg klasyfikacji TNM v.8:
[redacted]
[redacted]
- wcześniejsza radykalna (cecha R0) resekcja guza płuca i limfadenektomia węzłów chłonnych śródpiersia,
- przebyta chemioterapia uzupełniająca oparta na pochodnych platyny,
- odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ w materiale pooperacyjnym potwierdzony zwalidowanym testem,
- nieobecność mutacji aktywujących w genie EGFR oraz rearanżacji w genach ALK i ROS1 w przypadku raków innych niż płaskonabłonkowy z wykorzystaniem zwalidowanego testu,
- wykluczenie wcześniejszego leczenia wstępnego (neoadjuwantowego),
- sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG.

Oszacowania populacji docelowej na lata 2024 r. i 2025 r. przeprowadzono z wykorzystaniem prognozy nowych zachorowań na raka płuca (na podstawie danych KRN z 2019 r. oraz bazy Globocan). Ze względu na 5-letnie przedziały wiekowe raportowane w KRN, w analizie wnioskodawcy uwzględniono liczbę pacjentów powyżej 15. roku życia. Odsetek rozpoznań NDRP, odsetki pacjentów w poszczególnych stadiach zaawansowania NDRP oraz kwalifikujących się do leczenia radykalnego i chirurgicznego a także odsetek pacjentów z całkowitą resekcją oraz poddanych chemioterapii uzupełniającej przyjęto na podstawie badania (ankiety internetowej i dzienniczków retrospektywnych¹⁹) przeprowadzonej przez Open Pharma House (OPH). [redacted]

[redacted]. Oszacowana liczba pacjentów kwalifikujących się do adjuwantowego leczenia atezolizumabem wyniosła [redacted] w 2024 r. i [redacted] w 2025 r. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w ramach której przeprowadzono oszacowania analizy wpływu na budżet – wariant podstawowy (na podstawie BIA wnioskodawcy, rozdz. 4.1.1)

Etap oszacowań		Liczebność / odsetek	Komentarz / źródło danych
A	Prognozowana liczba nowych zachorowań na raka płuca w Polsce w latach 2023 - 2025 (pacjenci powyżej 15. roku życia)	2024 r.: 22 730 2025 r.: 22 861	Prognoza na podstawie danych KRN z 2019, liniowy wzrost zachorowalności
B	Prognozowana zapadalność na nowotwory złośliwe oskrzeli i płuca (ICD-10: C.34)	2024 r.: 31 371 2025 r.: 31 792	Dane Globocan za rok 2022 ²¹ , interpolacja na podstawie funkcji wielomianowej
C	Średnia prognozowana liczba nowych zachorowań na raka płuca w Polsce w latach 2024 -2025	2024 r.: 27 050 2025 r.: 27 326	(A*B)/2
D	[redacted]	[redacted]	

¹⁹ Uwzględniono odpowiedzi 30 specjalistów leczących łącznie 205 pacjentów z NDRP, prowadzących chemioterapię uzupełniająco po zabiegu chirurgicznym u pacjentów z niezaawansowanym NDRP oraz inicjujących taką terapię u przynajmniej 12 pacjentów rocznie.

²⁰ w kontekście zmian w klasyfikacji TNM (wersja 7. vs wersja 8.). [redacted]

²¹ Na podstawie Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022 dla leku Gavreto (pralsetynib) (AOTMIT Gavreto 2022, AOTMIT Retsevmo 2022)

Etap oszacowań		Liczebność / odsetek		Komentarz / źródło danych
E				Oszacowania na podstawie danych Open Pharma House (OPH) i
F				C*E
G				
H	Odsetek pacjentów kwalifikujących się do leczenia radykalnego			Oszacowania na podstawie danych Open Pharma House (OPH).
I	Odsetek pacjentów, kwalif kujących się do leczenia chirurgicznego			
J	Odsetek pacjentów, u których przeprowadzono całkowitą resekcję			
K	Odsetek pacjentów po całkowitej resekcji, kwalif kujący się do pooperacyjnej chemioterapii (CHT uzupełniająca)			
L	Liczba pacjentów po CHT uzupełniającej			F(G)*H*I*J*K
Ł	Odsetek pacjentów z określonym typem raka			Oszacowania na podstawie danych Open Pharma House (OPH).
M	Brak mutacji EGFR/ALK/ROS1			
N	Diagnostyka PDL1			Założenie wnioskodawcy
O	PDL1 ≥ 50%			Oszacowania na podstawie danych Open Pharma House (OPH).
U	Liczba pacjentów kwalifikujących się do PL			
P	Łącznie (wariant podstawowy)			-

Powyższe oszacowania zweryfikowano, uwzględniając polskie dane zidentyfikowane w ramach analizy AOTMiT Opdivo 2021 oraz raportu Innovo 2021. Przyjęto także, że genetyczne badania diagnostyczne będą wykonywane u wszystkich chorych (100%). Pozostałe dane przyjęto na podstawie danych z innych krajów. Średni odsetek pacjentów z wykluczoną mutacją EGFR i rearanżacją w genie ALK oszacowano na podstawie publikacji McKay 2016 oraz Abernethy 2017. Udział chorych z wykluczoną rearanżacją w genie ROS1 spośród chorych, u których nie stwierdzono mutacji w genie EFGR i ALK przyjęto na podstawie Marchetti 2017. Przyjęto też, że u wszystkich chorych z rozważanej populacji zostanie wykonany test określający stopień ekspresji PD-1L. Dane dotyczące udziału chorych na zaawansowanego NDRP ze stopniem ekspresji PD-1L ≥ 50% oszacowano na podstawie średniej z publikacji Griesinger 2021, Langer 2016 oraz Dietel 2019. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 4.1.2 BIA wnioskodawcy.

Oszacowane wartości populacji kwalifikującej się do leczenia w ramach PL na podstawie powyższych założeń były do oszacowań opartych m.in. o schemat OPH.

Rozpowszechnienie terapii

Udziały rynkowe atezolizumabu po objęciu go refundacją przyjęte w analizie podstawowej oparto na prognozach wnioskodawcy. Udziały wyniosły . Udziały poszczególnych schematów dawkowania atezolizumabu, ustalono w oparciu o prognozy rynkowe Wnioskodawcy przyjmując, że chorych otrzyma leczenie w schemacie 1 200 mg co 3 tygodnie (dawkowanie zgodne ze schematem wykorzystanym w badaniu IMpower010), pacjentów będzie przyjmować 840 mg co 2 tygodnie, natomiast u pozostałej części, stanowiącej leczonych, zastosowany zostanie schemat dawkowania 1 680 mg co 4 tygodnie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Prognozowany udział leku Tecentriq w wariantach: podstawowym, minimalnym i maksymalnym

Wariant	Rok 1	Rok 2
podstawowy		
minimalny		
maksymalny		

Koszty

W każdym miesiącu od rozpoczęcia leczenia pacjenci mają naliczane miesięczne koszty analogiczne, jak przyjęte w analizie ekonomicznej. Wyznaczone w niej koszty w przeliczeniu na kolejne cykle oraz miesiące leczenia mnożono przez liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie w danych miesiącach oraz pacjentów kontynuujących leczenie, którzy rozpoczęli terapię wcześniej.

Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne:

- koszty związane z leczeniem uzupełniającym:
 - koszty porównywanych interwencji (atezolizumab, BSC),
 - koszty podania atezolizumabu,
 - koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
 - koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty monitorowania po zakończeniu leczenia (w stanie wolnym od choroby),
- koszty leczenia wznowy niedrobnokomórkowego raka płuca:
 - koszty leczenia wznowy miejscowej,
 - koszty leczenia systemowego wznowy uogólnionej (pierwsza i druga linia leczenia choroby zaawansowanej),
 - koszty opieki terminalnej.

Szczegółowe dane kosztowe przedstawiono w rozdziale 5.1.2 analizy ekonomicznej niniejszej AWA.

Dawkowanie

Dawkowanie leku Tecentriq i leków podawanych w ramach terapii standardowej i kolejnej linii leczenia przedstawiono szerzej w rozdz. 5.1.2 analizy ekonomicznej niniejszej AWA.

Inne założenia

Przyjęto, że pacjenci są włączani do programu równomiernie w każdym miesiącu danego roku. Założono także, że w drugiej linii leczenia pacjenci otrzymują chemioterapię. Szczegółowe omówienie ścieżek leczenia pacjenta po wystąpieniu wznowy miejscowej i uogólnionej przedstawiono w analizie ekonomicznej. W analizie podstawowej przyjęto, że czas stosowania atezolizumabu równy okresowi pełnego roku (52 tyg.), odpowiada max. 18 cyklom leczenia w schemacie 1 200 mg/3 tyg., a odsetek pacjentów otrzymujących pełną 1-roczną terapię wynosi [redacted]. *Dla alternatywnych, schematów dawkowania atezolizumabu (840 mg co 2 tyg. lub 1 680 mg co 4 tyg.), liczbę cykli leczenia przyjęto zgodnie z maksymalną długością leczenia (52 tyg.), odpowiadającą 26 cyklom leczenia w schemacie 840 mg/2 tyg. i 13 cyklom leczenia w schemacie 1 680 mg/4 tyg.) oraz zakładając taki sam rozkład czasu leczenia jak dla schematu 3-tygodniowego.*

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Prognozowana łączna liczba chorych stosujących terapię atezolizumabem w wariantach prawdopodobnym scenariusza nowego wynosi [redacted].

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min-max)	II rok (min-max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy dla wariantu podstawowego [redacted], w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Tecentriq nastąpi [redacted]

Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy w perspektywie płatnika publicznego (NFZ)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS)		Perspektywa NFZ (bez RSS)	
	I rok [mln PLN]	II rok [mln PLN]	I rok [mln PLN]	II rok [mln PLN]
Scenariusz istniejący				
Koszt Tecentriq*	0	0	0	0
Pozostałe koszty**	3 308 758	11 086 725	3 308 758	11 086 725
Koszty sumaryczne	3 308 758	11 086 725	3 308 758	11 086 725
Scenariusz nowy				
Koszt Tecentriq*				
Pozostałe koszty**				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszt Tecentriq				
Pozostałe koszty**				
Koszty sumaryczne				

* koszty Tecentriq obejmują prezentacje leku 1 200 mg i 840 mg, koszty podania leku, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

** pozostałe koszty obejmują koszty diagnostyki/monitorowania/koszty DFS, koszty leczenia wznowy i koszty opieki terminalnej

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 39. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Wnioskodawca przedstawił oszacowania liczebności populacji pacjentów, w której lek Tecentriq będzie stosowany przeprowadzone z wykorzystaniem danych KRN z 2019, oszacowań Globocan oraz ankiety przeprowadzonej przez Open Pharma House (OPH). Wątpliwości analityków Agencji odnośnie do szacowania populacji przez wnioskodawcę zostały szerzej omówione w rozdziale 6.3.1 niniejszej AWA.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wyniki przedstawiono w 2-letnim horyzoncie czasowym, co jest zgodne z Wytocznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań. Wnioskodawca wskazał, iż przyjęte w analizie podstawowej prognozy udziałów wnioskowanej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		<i>technologii zakładają osiągnięcie stabilnej liczby nowo włączanych pacjentów już w pierwszych latach refundacji, co uzasadnia przyjęcie horyzontu dwuletniego a uwzględnienie dłuższego horyzontu wiązałoby się po pierwsze z założeniem, że po upływie obowiązywania decyzji refundacyjnej nastąpi jej automatyczne przedłużenie na kolejny okres, a po drugie, że nastąpi to na niezmiennych warunkach cenowych</i>
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Koszty leków oraz koszty świadczeń specjalistycznych związanych z wykonaniem programu lekowego uwzględnione w analizie zostały przyjęte zgodnie ze stanem na dzień złożenia wniosku.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały oparte na prognozach wnioskodawcy. W wariantcie podstawowym analizy przyjęto, że w pierwszym roku od rozpoczęcia finansowania udział atezolizumabu w rozważanym wskazaniu wyniesie [redacted] natomiast w drugim roku [redacted]. Podejście to uzasadniono brakiem aktywnego leczenia we wskazanym wskazaniu.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	We wszystkich analizach wnioskodawcy jako komparator obrano obserwację.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Dane NFZ nie pozwalają na oszacowania dotyczące przyszłej sprzedaży leku z uwagi na brak danych dotyczących poszczególnych linii leczenia, w ramach których stosowane były poszczególne substancje czynne sprawozdawane w ramach NFZ.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Wnioskodawca we [redacted] [redacted]
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Przyjęty w analizie wnioskodawcy poziom odpłatności – bezpłatnie w ramach programu lekowego, spełnia kryteria o których mowa w art. 14 ustawy o refundacji. Komentarz do przyjętego poziomu odpłatności przedstawiono w rozdziale 3.1.2.3 niniejszej AWA.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskowane jest umieszczenie [redacted]. Wnioskodawca nie przedstawił uzasadnienia dotyczącego kwalifikacji leku do wybranej grupy limitowej.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach AWB przedstawiono wariant minimalny oraz maksymalny analizy, w ramach których testowano wpływ prognozowanych udziałów rynkowych wnioskowanej interwencji (minimalnego i maksymalnego) na wydatki płatnika związane z refundacją leku Tecentriq. Ponadto wnioskodawca przeprowadził oszacowania dla jednokierunkowej analizy wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AWB według wnioskodawcy (rozdz. 11 AWB wnioskodawcy):

- W analizie wrażliwości testowano ponadto wariant z założeniem maksymalnego czasu stosowania atezolizumabu równego okresowi pełnego roku (52 tyg.), co odpowiada max. 18 cyklom leczenia w schemacie 1 200 mg/3 tyg., 26 cyklom leczenia w schemacie 840 mg/2 tyg. oraz 13 cyklom leczenia w schemacie 1 680 mg/4 tyg. W wariancie tym przyjęto, że odsetek pacjentów otrzymujących maksymalną liczbę cykli będzie równy odsetkowi pacjentów, którzy ukończyli pełne 16 cykli leczenia atezolizumabem w badaniu IMpower010 ([REDACTED] Wariant ten, choć zgodny z maksymalnym czasem leczenia dopuszczonym we wnioskowanym programie lekowym, uwzględniono wyłącznie w ramach AW, uznając, że w celu zachowania spójności analizy, rozkład czasu leczenia w wariancie podstawowym powinien być zgodny z badaniem rejestracyjnym stanowiącym źródło wyników zdrowotnych ocenianej interwencji w modelu ekonomicznym. Ponadto, w trakcie terapii mogą wystąpić opóźnienia w podawaniu immunoterapii, stąd założenie otrzymywania pełnych 18 cykli (schemat 3-tyg.) w ciągu jednego roku jest założeniem skrajnym, mało realistycznym w praktyce.
- Z niepewnością wiąże się przyjęcie założenia o utrzymaniu się w okresie kilkuletnim stałego trendu wzrostu liczebności populacji chorych kwalifikujących się do otrzymania leczenia adjuwantowego. Należy zwrócić uwagę, że prognozę liczebności populacji docelowej oparto o dane rzeczywiste z bazy Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) oraz prognoz dotyczących zapadalności na nowotwory złośliwe oskrzeli i płuca z bazy Globocan zakładających stały wzrost zachorowań, co zdaje się potwierdzać przyjęte założenia.
- przyjęte w wariancie podstawowym założenie [REDACTED]

Dodatkowe ograniczenia według analityków Agencji:

- Zdaniem analityków Agencji, oszacowania liczebności populacji wiążą się z niepewnością. Oszacowania liczebności pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym wnioskodawca przeprowadził na podstawie danych KRN z 2019, oszacowań Globocan oraz ankiety przeprowadzonej przez Open Pharma House (OPH). Jednocześnie biorąc pod uwagę złożoność wskazania, w którym lek Tecentriq miałby być refundowany tj.: kryteria kwalifikacji do programu lekowego, wnioskodawca dokonał wielu dodatkowych założeń i zawężeń. Zastosowanie tak dużej liczby parametrów ograniczających populację na podstawie różnych źródeł może wpływać na obniżenie wiarygodności oszacowań. Z tego też względu, brak jest możliwości jednoznacznego potwierdzenia prawidłowości oszacowań populacji przyjętych w analizie wnioskodawcy. Biorąc pod uwagę powyższe, wydatki płatnika publicznego mogą okazać się inne niż oszacowane w analizach wnioskodawcy.
- Ze względu na oparcie analizy wpływu na budżet na modelowaniu przeprowadzonym w ramach analizy ekonomicznej, ograniczenia analizy ekonomicznej i analizy skuteczności stanowią tym samym ograniczenia analizy wpływu na budżet.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił wariant minimalny oraz maksymalny analizy, w ramach których testowano wpływ prognozowanych udziałów rynkowych wnioskowanej interwencji (minimalnego i maksymalnego) na wydatki płatnika związane z refundacją leku Tecentriq.

Ponadto wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości przeprowadził oszacowania przy przyjęciu alternatywnych założeń dla parametrów:

- cena leku Tecentriq niższa/wyższa o 5%,
- prognozowana zapadalność na raka płuca na podstawie danych raportowanych przez KRN/Globocan,
- stosowanie atezolizumabu w schemacie co 2 tyg./3 tyg./4 tyg.,
- zastosowanie immunoterapii w 2. linii leczenia zaawansowanego NDRP,
- 100% udział pembrolizumabu w immunoterapii w 1. linii leczenia wznowy,
- cena jednostkowa substancji czynnej pembrolizumab oszacowana na podstawie danych przetargowych z 2022 r.,
- krzywa DFS: rozkład log-normalny,
- liczebność populacji ustalona w ramach weryfikacji oszacowania populacji (),
- max. 18 (3-tyg.) / 26 (2 tyg.) / 13 (4 tyg.) cykli ATEZO,
- cena punktu w 2022 r. (bez współcz. koryg./ ze współcz. koryg.),
- alternatywny wariant rozliczania punktów dla świadczeń opieki zdrowotnej^{22j}.

We wszystkich wariantach AW wprowadzenie refundacji produktu Tecentriq wiązało się kosztów ponoszonych z perspektywy płatnika, wynoszącymi łącznie w dwuletnim horyzoncie czasowym.

Zgodnie z wynikami oszacowań wnioskodawcy największy wpływ na wzrost wydatków płatnika w porównaniu z wynikami analizy podstawowej ma przyjęcie scenariusza

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej i w rozdz. 14 BIA.

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: analiza wrażliwości wnioskodawcy – oszacowania z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), zmiana kosztów inkrementalnych

Parametr	Wariant minimalny				Wariant maksymalny			
	I rok [mln PLN]	% zmiany	II rok [mln PLN]	% zmiany	I rok [mln PLN]	% zmiany	II rok [mln PLN]	% zmiany
Wariant minimalny i maksymalny								
Analiza podstawowa								
Wariant minimalny								
Wariant maksymalny								
Jednokierunkowa analiza wrażliwości								

²² W związku z opublikowaniem przez AOTMiT obwieszczenia oraz raportu w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej (AOTMiT 65/2022, AOTMiT 07/2022) w analizie uwzględniono cztery warianty rozliczania punktów dla świadczeń opieki zdrowotnej w 2022 r., przy czym w wariantie podstawowym przyjęto Wariant II zaproponowany przez AOTMiT.

Analiza podstawowa	■	■	■	■	■	■	■	■
Cena Tecentriq niższa o 5%	■	■	■	■	■	■	■	■
Cena Tecentriq wyższa o 5%	■	■	■	■	■	■	■	■
Zachorowalność na raka płuca zgodnie z KRN	■	■	■	■	■	■	■	■
Zachorowalność na raka płuca zgodnie z Globocan	■	■	■	■	■	■	■	■
Stosowanie ATEZO w schemacie co 3 tyg.	■	■	■	■	■	■	■	■
Stosowanie ATEZO w schemacie co 2 tyg.	■	■	■	■	■	■	■	■
Stosowanie ATEZO w schemacie co 4 tyg.	■	■	■	■	■	■	■	■
Zastosowanie immunoterapii w 2. linii leczenia zaawansowanego NDRP	■	■	■	■	■	■	■	■
100% udział PEMBRO w immunoterapii w 1 L leczenia wznowy	■	■	■	■	■	■	■	■
Cena PEMBRO z przetargów	■	■	■	■	■	■	■	■
Krzywa DFS: log-normalny	■	■	■	■	■	■	■	■
Liczebność populacji z weryfikacji oszacowań	■	■	■	■	■	■	■	■
Max. 16 (3-tyg.) / 24 (2 tyg.) / 12 (4 tyg.) cykli ATEZO	■	■	■	■	■	■	■	■
Cena punktu w 2022 r. (bez współcz. koryg.)	■	■	■	■	■	■	■	■
Cena punktu w 2022 r. (ze współcz. koryg.)	■	■	■	■	■	■	■	■
Cena punktu – Wariant I AOTMiT	■	■	■	■	■	■	■	■

ATEZO – atezolizumab, PEMBRO – pembrolizumab, RSS – instrument dzielenia ryzyka

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu wskazała na niepewność związaną z oszacowaniem liczebności populacji.

Niemniej biorąc pod uwagę brak wiarygodnych i jednoznacznych danych umożliwiających oszacowanie populacji docelowej, odstąpiono od obliczeń własnych w tym zakresie.

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że podjęcie pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego Tecentriq w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” wiąże się ze

. W opinii analityków Agencji ograniczenia analizy wynikają z niepewności dotyczących oszacowania liczebności populacji docelowej, w tym wielu parametrów ograniczających populację na podstawie różnych źródeł.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Zgodnie z oszacowaniem wnioskodawcy zastosowany mechanizm będzie wiązał się z wygenerowaniem oszczędności na poziomie [REDACTED] rocznie. Kwota uwolnionych środków jest wystarczająca na pokrycie prognozowanych kosztów związanych z wprowadzeniem do refundacji leku Tecentriq oszacowanych w ramach wariantu maksymalnego bez uwzględnienia RSS.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi ekspertów klinicznych

Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej zgłosił uwagę do zapisów proponowanego programu lekowego, w odniesieniu do kryteriów kwalifikacji: *w badaniu rejestracyjnym znamienne korzyści pod względem wydłużenia czasu przeżycia wolnego od choroby dotyczyły chorych z rozpoznaniem raka niepłaskonabłonkowego.*

Dr hab. n. med. Robert Kieszko nie zgłosił uwag do treści PL.

Uwagi analityków Agencji:



9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Tecentriq (atezolizumab) w leczeniu adjuwantowym niedrobnokomórkowego raka płuca, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 2.03.2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Tecentriq i atezolizumab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono trzy pozytywne rekomendacje (G-BA 2023, SMC 2022, PBAC 2022), dwie pozytywne warunkowe (NICE 2022, CADTH 2022) oraz jedną negatywną (HAS 2022).

W pozytywnych rekomendacjach SMC 2022 i PBAC 2022 podkreślono opłacalność kosztową terapii atezolizumabu w porównaniu z BSC oraz dodatkowo w rekomendacji PBAC 2022 fakt, że istnieje duże zapotrzebowanie kliniczne na atezolizumab, ponieważ częstość nawrotów po resekcji wczesnego raka płuca jest wysoka, a obecnie nie ma dostępnych metod immunoterapii dla tej populacji. Natomiast w rekomendacji G-BA 2023 wykazano niewymierną dodatkową korzyść z zastosowania atezolizumabu we wnioskowanej populacji w stosunku do BSC w zakresie przeżycia całkowitego.

Pozytywną rekomendację NICE 2022 uwarunkowano koniecznością zapewnienia dostępu do leku na uzgodnionych warunkach. Ponadto podkreślono, że dowody pochodzące z badania klinicznego oraz oszacowania opłacalności kosztowej atezolizumabu są niepewne, ponieważ dostępne dane są niedojrzałe. Natomiast w rekomendacji CADTH 2022 zaznaczono, że terapia ta przeznaczona jest dla pacjentów po całkowitej resekcji i po leczeniu chemioterapią opartą na pochodnych platyny, w stadium II-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ i z brakiem mutacji genu EGFR lub rearanżacji genu ALK, w dobrym stanie ogólnym (ECOG 0-2). Wprowadzono również warunek redukcji ceny.

W negatywnej rekomendacji francuskiej organizacji HAS 2022 wskazano na niewystarczającą korzyść wynikającą ze stosowania preparatu Tecentriq (atezolizumab).

Postępowanie w Walii (AWMSG 2022) zostało przerwane z uwagi na przeprowadzoną ocenę NICE. Natomiast na stronie irlandzkiej agencji (NCPE 2022) odnaleziono informacje, że po przeprowadzeniu szybkiej oceny zdecydowano o konieczności przeprowadzenia pełnej oceny efektywności klinicznej i kosztowej oraz oczekuje się na złożenie wniosku przez firmę.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 41. Rekomendacje refundacyjne dla leku Tecentriq (atezolizumab)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
G-BA 2023* (Niemcy)	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.	Rekomendacja pozytywna Wykazano niewymierną dodatkową korzyść z zastosowania atezolizumabu we wnioskowanej populacji w stosunku do BSC w zakresie przeżycia całkowitego, HR= 0,45 (95% CI: 0,24; 0,85), p=0,012. Podkreślono również niepewność wynikającą z braku dostępnych dojrzałych danych w zakresie przeżycia całkowitego i oceny bezpieczeństwa (dane dla punktu odcięcia: 18 kwietnia 2022 r. z badania IMpower010), dane dotyczące przeżycia wolnego od choroby nie były dostępne dla tego punktu odcięcia. W związku z tym wnioskowanie jest ograniczone.. Firma zadeklarowała, że wyniki ostatecznej analiza przeżycia wolnego od choroby zostaną dostarczone w III kwartale 2023 r.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		Podkreślono również, że w badaniu IMpower010 nie oceniono punktu końcowego dotyczącego jakości życia związanej ze zdrowiem. Oszacowano populację docelową na ok. 700-790 pacjentów. Przedstawiono jedynie koszty terapii atezolizumabem.
SMC 2022 (Szkocja)	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.	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>W otwartym, randomizowanym badaniu fazy III wykazano istotnie dłuższe przeżycie wolne od choroby u pacjentów w stadium II-IIIa, ze stwierdzoną ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$. W grupie pacjentów z PD-L1 $\geq 50\%$ stosujących atezolizumab stwierdzono dłuższe przeżycie wolne od choroby niż w grupie stosującej najlepsze leczenie podtrzymujące. Wszyscy pacjenci przed randomizacją przeszli całkowitą resekcję guza i nie stwierdzono u nich progresji choroby po uzupełniającej chemioterapii opartej na platynie.</p> <p>Wskazano również na fakt, że w punkcie odcięcia danych (styczeń 2021 r.) nie osiągnięto przeżycia całkowitego w grupie otrzymującej atezolizumab. Oczekuje się wyników długoterminowych, które potwierdzą ogólne korzyści w zakresie przeżycia. Ponadto podkreślono, że w badaniu IMpower010 nie oceniono jakości życia pacjentów.</p> <p>W rekomendacji zaznaczono, że wyniki analizy ekonomicznej sugerują, że terapia atezolizumabem jest wysoce opłacalna w porównaniu z BSC (ICER wyniósł 20 306 £/QALY (ok. 108 015 PLN²³)). Analiza wrażliwości i scenariuszy wykazały, że wyniki były stabilne przy szerokim zakresie alternatywnych założeń.</p>
PBAC 2022 (Australia)	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.	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Agencja rekomenduje atezolizumab we wnioskowanym wskazaniu, wskazując na możliwą efektywność kosztową leku w porównaniu do BSC przy cenie zaproponowanej we wniosku. Podkreślono, że wskaźnik ICER w ramach analizy podstawowej wyniósł od 5 000 USD do <15 000 USD/QALY (od 14 608 PLN/QALY do <43 825 PLN/QALY²⁴). PBAC uznał model podstawowy za niewiarygodny, m.in. ze względu na przyjęty 25-letni horyzont czasowy (uznano, że 15-letni byłby bardziej odpowiedni), wrażliwość modelu na przyjęty odsetek pacjentów w ramieniu BSC, którzy otrzymują immunoterapię (pembrolizumab) w zaawansowanym/przerzutowym stadium choroby. Ponadto, założenia dotyczące kosztów i korzyści immunoterapii w zaawansowanym/przerzutowym stadium choroby mogły spowodować niedoszacowanie ICER. Założenia dotyczące odsetka pacjentów osiągających trwałą DFS (tj. „wyleczonych”) nie zostały dobrze uzasadnione. Jednak biorąc pod uwagę wyniki analizy wrażliwości, w tym analizę wieloczynnikową, wskazano na umiarkowaną pewność, że ICER wyniesie poniżej 25 000 USD (73 042 PLN/QALY²²) do <35 000 USD/QALY (102 259 PLN/QALY²²), co stanowi przyjęty próg opłacalności dla terapii stosowanych w leczeniu uzupełniającym.</p> <p>PBAC uznał ponadto, że istnieje duże zapotrzebowanie kliniczne na atezolizumab, ponieważ częstość nawrotów po resekcji wczesnego raka płuca jest wysoka, a obecnie nie ma dostępnych metod immunoterapii dla tej populacji.</p>
NICE 2022 (Wielka Brytania)	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 bez progresji.	<p>Rekomendacja pozytywna pod warunkiem zapewnienia dostępu do leku na uzgodnionych warunkach</p> <p>Komitet podkreślił, iż obecnie brak jest refundowanej immunoterapii dla pacjentów we wnioskowanym wskazaniu, po całkowitej resekcji guza.</p> <p>Dowody z badania klinicznego wskazują, że atezolizumab w porównaniu z BSC zmniejsza ryzyko nawrotu choroby. Może również zmniejszyć ryzyko zgonu. Jednak dowody te są niepewne, ponieważ dostępne dane są niedojrzałe. Z tego powodu oszacowania opłacalności kosztowej atezolizumabu są niepewne (ICER znajdował się poniżej 20 000 £/QALY, 106 388 PLN/QALY²⁵).</p>
CADTH 2022 (Kanada)	W monoterapii w leczeniu adjuwantowym chorych na NDRP w stadium II-IIIa (wg TNM v.7) z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ i z brakiem mutacji genu EGFR lub rearanżacji genu ALK po całkowitej resekcji i po leczeniu	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa</p> <p>Komitet rekomenduje objęcie refundacją atezolizumabu pod warunkiem m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> Leczenie może być rozpoczynane wyłącznie jako podanie leku w monoterapii w leczeniu adjuwantowym u chorych po całkowitej resekcji i po leczeniu chemioterapią opartą na pochodnych platyny w stadium II-IIIa, z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ i z brakiem mutacji genu EGFR lub rearanżacji genu ALK. W chwili obecnej w kanadyjskiej praktyce klinicznej obowiązuje klasyfikacja TNM v.8, podczas gdy lek został zarejestrowany

²³ zgodnie z kursem NBP na dzień 21.03.2023 r (1GBP=5,3194 PLN)

²⁴ zgodnie z kursem NBP na dzień 21.03.2023 r (1AUD= 2,9217 PLN)

²⁵ zgodnie z kursem NBP na dzień 21.03.2023 r (1GBP=5,3194 PLN)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	chemioterapią opartą na pochodnych platyny.	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 <5cm niezależnie od statusu węzłów chłonnych lub z zajęciem węzłów chłonnych niezależnie od wielkości guza wg TNM v.8. <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci muszą być w dobrym stanie ogólnym (ECOG 0-2). Do leczenia nie kwalifikują się: pacjenci, którzy nie kwalifikują się do resekcji chirurgicznej, oraz którzy nie kwalifikują się do chemioterapii opartej na związkach platyny. Redukcji ceny. ICER dla terapii atezolizumabem wyniósł 68 858 \$/QALY (218 830 PLN²⁶) vs obserwacja. Konieczna jest 24% redukcja kosztów leku w celu osiągnięcia poziomu ICER 50 000 \$/QALY (158 900 PLN/QALY).
HAS 2022 (Francja)	W leczeniu adjuwantowym chorych na NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu, z ekspresją PD-L1 ≥50% i z brakiem mutacji genu EGFR lub rearanżacji genu ALK po całkowitej resekcji i po leczeniu chemioterapią opartą na pochodnych platyny.	Rekomendacja negatywna Komitet uznał, że rzeczywista korzyść wynikająca ze stosowania preparatu Tecentriq (atezolizumab) jest niewystarczająca, aby uzasadnić jego refundację we wskazaniu zgodnym z wydanym pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu. Komitet wziął pod uwagę główne ograniczenia metodologiczne związane z analizą skuteczności przeprowadzoną w populacji zgodnej z zarejestrowanym wskazaniem (w szczególności analizy w podgrupach, post-hoc, nieskorygowane pod względem liczebności, bez poszukiwania interakcji, przy użyciu kryterium stratyfikacji innego niż stosowane w randomizacji), nie pozwalające na wyciągnięcie formalnych wniosków. W kontekście terapii adjuwantowej szacuje się, że od 37% do 63% pacjentów nie dozna nawrotu choroby (co jest prawie równoznaczne z wyleczeniem) bez dodatkowego leczenia. Ponadto odnotowano zwiększoną toksyczność związaną ze stosowaniem atezolizumabu w porównaniu z samym monitorowaniem.
AWMSG 2022 (Walia)	W leczeniu adjuwantowym dorosłych chorych na NDRP w stadium II-IIIa, z ekspresją PD-L1 ≥50% po całkowitej resekcji po leczeniu adjuwantowym chemioterapią opartą na cisplatinie bez progresji.	Z uwagi na przeprowadzoną przez NICE ocenę, walijska agencja All Wales Medicines Strategy Group wstrzymała wydanie własnej rekomendacji.
NCPE 2022 (Irlandia)	W leczeniu adjuwantowym chorych na NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu, z ekspresją PD-L1 ≥50% i z brakiem mutacji genu EGFR lub rearanżacji genu ALK po całkowitej resekcji i po leczeniu chemioterapią opartą na pochodnych platyny.	Oczekuje na złożenie wniosku przez firmę Po przeprowadzeniu szybkiej oceny (rapid review) komitet zdecydował o konieczności przeprowadzenia pełnej oceny efektywności klinicznej i kosztowej (full HTA).

* ocena leku Tecentriq przeprowadzana przez niemiecką agencję IQWiG z 2022 r. we wskazaniu: w leczeniu adjuwantowym chorych na NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu, z ekspresją PD-L1 ≥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. Podkreślono m.in. niedojrzałość wyników w zakresie przeżycia całkowitego, brak oceny w badaniu IMpower-010 jakości życia pacjentów oraz objawów choroby.

Skróty: AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group, CADTH – Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health, G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss, HAS – Haute Autorité de Santé, NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca, ang. Non-Small-Cell Lung Carcinoma, NICE – National Institute for Health and Care Excellence, NCPE – National Centre for Pharmacoeconomics, PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, SMC – Scottish Medicines Consortium

²⁶ zgodnie z kursem NBP na dzień 21.03.2023 r (1 CAD=3,1780 PLN)

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 19.01.2023 r., znak PLR.4500.2082.2022.12.MKO, PLR.4500.2083.2022.11.MKO (data wpływu do AOTMiT 19.01.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2555, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

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

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego.

Problem zdrowotny

Terminem raka płuca (ICD-10: C34) określa się raka tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) i mięszu płucnego pęcherzyków płucnych. Podział pierwotnych nowotworów płuca ze względu na postacie morfologiczne, cechy biologiczne, przebieg kliniczny i sposoby leczenia dzieli się na: niedrobnokomórkowego raka płuc (NDRP) – grupa nowotworów płuca rozpoznawana u 80-85% przypadków (rak płaskonabłonkowy, gruczołowy, wielkokomórkowy), drobnokomórkowego raka płuc (DRP) – nowotwory płuca rozpoznawane w 15% przypadków oraz rzadkie postacie nabłonkowe i nienabłonkowe nowotwory płuca (<5%).

Odsetek 5-letnich przeżyć po doszczętnej resekcji mięszu płucnego w stopniach II i IIIA wynosi kolejno 40-50% i 15-25%. U chorych w stopniu IIIB odsetek ten wynosi ok. 10%. Wśród chorych z rozsiewem NDRP (stopień IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, a przeżycia ponad 2-letnie należą do rzadkości.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla atezolizumabu wskazał obserwację + najlepszą opiekę medyczną (BSC) +/- placebo. Wybór komparatorów dokonany przez wnioskodawcę jest zgodny z aktualną praktyką kliniczną.

Skuteczność kliniczna

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) w monoterapii jako leczenia uzupełniającego 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 oraz u których nie wykryto mutacji EGFR ani rearanżacji ALK, w ramach programu lekowego.

Wnioskodawca jako komparator obrał najlepsze leczenie standardowe definiowane jako uważna obserwacja (brak zastosowania aktywnego leczenia przeciwnowotworowego) +/- placebo.

Do analizy włączono 1 badanie RCT dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa atezolizumabu vs BSC jako leczenie uzupełniające po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu – IMpower010 (publikacja główna Felip 2021). W ramach niniejszego raportu przedstawiono wyniki dla populacji najbardziej odpowiadającej wnioskowanej, w przypadku braku takich danych dla celów poglądowych przedstawiono wyniki dla populacji szerszej.

Ocena skuteczności

W okresie obserwacji wynoszącym 45,3 mies. nie osiągnięto mediany OS w żadnym z ramion, natomiast odnotowano 14,2% zgonów w ramieniu ATEZO oraz 29,1% zgonów w ramieniu BSC w populacji pacjentów w stadium II - IIIA (wg 7. wersji klasyfikacji TNM), z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, z wykluczoną mutacją/rearanżacją EGFR/ALK i chorzy niepoddani ocenie mutacji (populacja najbardziej zbliżona do wnioskowanej). Ponadto 3-letnie przeżycie całkowite w analizowanej populacji chorych w grupie ATEZO wyniosło 89,1% w porównaniu do 77,5% w grupie BSC, a 5-letnie OS wyniosło odpowiednio 84,8% vs 67,5%. Wyniki badania wskazują, że zastosowanie atezolizumabu w populacji pacjentów najbardziej zbliżonej do wnioskowanej w okresie obserwacji wynoszącym 45,3 mies. było związane z istotnie statystycznie dłuższym czasem przeżycia o 58% w porównaniu z ramieniem BSC (HR=0,42 (95%CI: 0,23; 0,78)).

W populacji pacjentów najbardziej zbliżonej do wnioskowanej w okresie obserwacji wynoszącym 34,2 mies. w ramieniu ATEZO nie osiągnięto mediany DFS, natomiast w ramieniu BSC wyniosła 37,3 mies. Wyniki badania wskazują, że zastosowanie ATEZO w okresie obserwacji wynoszącym 34,2 mies. w populacji najbardziej zbliżonej do wnioskowanej było związane z istotnie statystycznie dłuższym przeżyciem wolnym od choroby o 57% (HR=0,43 (95%CI: 0,26; 0,71)). W okresie obserwacji wynoszącym 32,2 mies. w populacji pacjentów ITT zastosowanie ATEZO było związane z istotnie statystycznie dłuższym przeżyciem wolnym od choroby o 19%, w porównaniu z BSC (HR=0,81 (95%CI: 0,67; 0,99)).

Ocena bezpieczeństwa

Zgodnie z wynikami badania IMpower010 zastosowanie atezolizumabu w porównaniu z BSC w populacji pacjentów w stadium II-IIIa (TNM v. 7) z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ (populacja zbliżona do wnioskowanej) w czasie okresu obserwacji 32 mies., związane było z IS częstszym występowaniem takich zdarzeń jak:

- zdarzenia niepożądane ogółem (RR=1,36 (95%CI: 1,19; 1,55)),
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (RR=145,71 (95%CI: 9,14; 2323,07)),
- zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia związane z leczeniem (RR=24,78 (95%CI: 1,48; 413,54)),
- ciężkie zdarzenia niepożądane (RR=2,81 (95%CI: 1,15; 6,86)),
- zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania ogółem (RR=6,07 (95%CI: 3,01; 12,23)),
- zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania 3-4 stopnia (RR=18,83 (95%CI: 1,11; 319,74)),
- zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania prowadzące do zakończenia leczenia atezolizumabem (RR=28,75 (95%CI: 1,74; 476,11)).

Ponadto zastosowanie atezolizumabu w porównaniu z BSC związane było z częstszym występowaniem ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, a wynik znalazł się na progu istotności statystycznej (RR=16,85 (95%CI: 0,98; 288,49)). Co więcej u 29% pacjentów z ramienia ATEZO wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do czasowego wstrzymania dawki ATEZO, a u 19% pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia atezolizumabem.

Przeprowadzona analiza charakteryzuje się ograniczeniami. Jednym z ograniczeń analizy jest fakt, iż charakterystyka pacjentów w badaniu nie odpowiada populacji pacjentów, którzy będą kwalifikowani do programu lekowego.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy wnioskodawcy była ocena efektywności kosztowej stosowania produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) w leczeniu uzupełniającym (adjuwantowym) 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 oraz u których nie wykryto mutacji genu EGFR ani rearanżacji w genach ALK i ROS1.

Przeprowadzono analizę kosztów-żyteczności w dożywotnym horyzoncie czasowym, a jako komparator przyjęto uważną obserwację (brak zastosowania aktywnego leczenia przeciwnowotworowego) i najlepszą opiekę medyczną (BSC, ang. Best Supportive Care).

Wyniki analizy kosztów użyteczności wskazują, iż stosowanie atezolizumabu w miejsce BSC jest [] i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania ATEZO vs BSC wyniósł [] w wariancie z RSS oraz [] w wariancie nie uwzględniającym RSS. Oszacowana wartość ICUR w wariancie z RSS znajduje się [] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (175 926 PLN/QALY). Wartość ICUR w wariancie nieuwzględniającym RSS znajduje się [] progu opłacalności.

Wyznaczona przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13

i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted] za opakowanie leku 840 mg i [redacted] za opakowanie 1 200 mg (niezależnie od uwzględnienia RSS).

W opinii analityków Agencji, w związku z brakiem aktywnego, refundowanego komparatora, nie są spełnione okoliczności, o których mowa w **art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza ekonomiczna charakteryzuje się ograniczeniami.

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano RCT IMpower010 dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania atezolizumabu vs BSC jako leczenia uzupełniającego po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny. Ze względu na krótki okres obserwacji (32 mies.) konieczna była ekstrapolacja wyników poza horyzont czasowy badania. Ekstrapolacja wyników poza horyzont czasowy jest związana z niepewnością otrzymywanych oszacowań i stanowi ograniczenie analizy ekonomicznej. Ponadto w badaniu rejestracyjnym dla leku Tecentriq (IMpower010) nie zamieszczono danych dotyczących wartości użyteczności pacjentów. Z tego względu modelowane krzywe przeżycia oraz dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia zostały oparte na licznych badaniach klinicznych przeprowadzonych w populacjach pacjentów nieodpowiadających w pełni populacji docelowej z wniosku (badania te obejmowały m.in. różne stadia zaawansowania choroby czy też brak określenia mutacji EGFR/ALK/ROS1) co stanowi poważne ograniczenie analizy. Również przyjęcie 40-letniego horyzontu czasowego wiąże się z niepewnością, gdyż biorąc pod uwagę wiek pacjentów wchodzących do modelu założony przez wnioskodawcę (tj.: średnio 61,0 lat) oraz niekorzystne rokowanie (odsetek 5-letnich przeżyć po doszczętnej resekcji mięszu płucnego w stopniach II i IIIA wynosi kolejno 40-50% i 15-25%) bardziej właściwym wyborem wydaje się horyzont bliższy rzeczywistemu przeżyciu pacjentów. Wybór krótszego horyzontu czasowego znajduje również uzasadnienie w australijskiej rekomendacji PBAC 2022, gdzie zaznaczono, że 15-letni horyzont czasowy byłby bardziej odpowiedni (uznano model podstawowy za niewiarygodny, m.in. ze względu na przyjęty 25 letni horyzont czasowy).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że podjęcie pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego Tecentriq w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” wiąże się ze [redacted]

[redacted]. W opinii analityków Agencji ograniczenia analizy wynikają z niepewności dotyczących oszacowania liczebności populacji docelowej, w tym wielu parametrów ograniczających populację na podstawie różnych źródeł.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej zgłosił uwagę do zapisów proponowanego programu lekowego, w odniesieniu do kryteriów kwalifikacji: *w badaniu rejestracyjnym znamienne korzyści pod względem wydłużenia czasu przeżycia wolnego od choroby dotyczyły chorych z rozpoznaniem raka niepłaskonabłonkowego*.

Dr hab. n. med. Robert Kieszko nie zgłosił uwag do treści PL.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono trzy pozytywne rekomendację (G-BA 2023, SMC 2022, PBAC 2022), dwie pozytywne warunkowe (NICE 2022, CADTH 2022) oraz jedną negatywną (HAS 2022).

W pozytywnych rekomendacjach SMC 2022 i PBAC 2022 podkreślono opłacalność kosztową terapii atezolizumabu w porównaniu z BSC oraz dodatkowo w rekomendacji PBAC 2022 fakt, że istnieje duże

zapotrzebowanie kliniczne na atezolizumab, ponieważ częstość nawrotów po resekcji wczesnego raka płuca jest wysoka, a obecnie nie ma dostępnych metod immunoterapii dla tej populacji. Natomiast w rekomendacji G-BA 2023 wykazano niewymierną dodatkową korzyść z zastosowania atezolizumabu we wnioskowanej populacji w stosunku do BSC w zakresie przeżycia całkowitego.

Pozytywną rekomendację NICE 2022 uwarunkowano koniecznością zapewnienia dostępu do leku na uzgodnionych warunkach. Ponadto podkreślono, że dowody pochodzące z badania klinicznego oraz oszacowania opłacalności kosztowej atezolizumabu są niepewne, ponieważ dostępne dane są niedojrzałe. Natomiast w pozytywnej warunkowej rekomendacji CADTH 2022 zaznaczono, że dotyczy ona pacjentów po całkowitej resekcji i po leczeniu chemioterapią opartą na pochodnych platyny, w stadium II-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ i z brakiem mutacji genu EGFR lub rearanżacji genu ALK, w dobrym stanie ogólnym (ECOG 0-2). Wprowadzono również warunek redukcji ceny.

W negatywnej rekomendacji francuskiej organizacji HAS 2022 wskazano na niewystarczającą korzyść wynikającą ze stosowania preparatu Tecentriq (atezolizumab).

Uwagi dodatkowe

Brak.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Niemniej należy zaznaczyć, iż wnioskodawca w ramach uzupełnień minimalnych wymagań zaktualizował analizy uwzględniając uwagi Agencji lub też wyjaśnił kwestie, które budziły wątpliwości analityków Agencji. Nie przekazano natomiast danych dot. badania dzienniczkowego wykonanego przez firmę Open Pharma House (OPH 2022), które pozwoliłyby na weryfikację oszacowań populacji w BIA.

13. Źródła

Badania pierwotne

Altorki 2021	Altorki N, Felip E, Zhou C, Vallieres E, Moiseyenko V, Smolin A, Rittmeyer A, Vereshchako R, Perol M, Schutte W, et al. PL02.05 IMpower010: characterization of Stage IB-IIIa NSCLC Patients by Type and Extent of Therapy Prior to Adjuvant Atezolizumab. <i>Journal of thoracic oncology</i> 2021; 16(10):S845-S846.
Felip 2021	Felip E, Altorki N, Zhou C, Csósz T, Vynnychenko I, Goloborodko O, Luft A, Akopov A, Martinez-Marti A, Kenmotsu H, Chen YM, Chella A, Sugawara S, Voong D, Wu F, Yi J, Deng Y, McClelland M, Bennett E, Gitlitz B, Wakelee H; IMpower010 Investigators. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. <i>Lancet</i> . 2021;398(10308):1344-1357. Erratum in: <i>Lancet</i> . 2021 Sep 23;: PMID: 34555333.
Felip 2022	Felip E, Altorki NK, Zhou C, Vallieres E, Vynnychenko IO, Akopov A, Martinez-Marti A, Chella A, Bondarenko I, Ursol G, Levchenko E, Kislov N, Liersch R, Belleli R, McNally VA, Bennett E, Gitlitz BJ, Wakelee H. 800 Atezolizumab (atezo) vs best supportive care (BSC) in stage II-IIIa NSCLC with high PD-L1 expression: Sub-analysis from the pivotal phase III IMpower010 study. <i>Ann Oncol</i> 2022; 33:S71.
Felip 2021a	Felip E, Vallieres E, Zhou C, Wakelee H, Bondarenko I, Sakai H, Saito H, Ursol G, Kawaguchi K, Liu Y, Levchenko E, Kislov N, Reck M, Liersch R, McNally VA, Zhu Q, Ding B, Bennett E, Gitlitz B, Altorki NK. LBA9 IMpower010: Sites of relapse and subsequent therapy from a phase III study of atezolizumab vs best supportive care after adjuvant chemotherapy in stage IB-IIIa NSCLC. <i>Ann Oncol</i> 2021; 32:S1319.
Wakelee 2022	Wakelee H, Altorki N, Felip E, Vallieres E, Vynnychenko IO, Akopov A, Martinez-Marti A, Chella A, Bondarenko I, Sugawara S, Fan Y, Kenmotsu H, Chen Y-M, Deng Y, Wu F, McNally V, Bennett E, Gitlitz BJ, Zhou C. IMpower010: Overall Survival Interim Analysis of a Phase III Study of Atezolizumab vs Best Supportive Care in Resected NSCLC. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> Vol. 17 No. 9S, S2. Abstract No PL03.09. Abstrakt konferencyjny i prezentacja zaprezentowane na konferencji IASLC World Conference on Lung Cancer 2022.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

ASCO-CCO 2022	Pisters K, et al., 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-IIIa Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. <i>J Clin Oncol</i> . 2022 Apr 1;40(10):1127-1129.
AWMSG 2022	Atezolizumab, dostępne online pod adresem: https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/atezolizumab-tecentriq/ (data dostępu: 2.03.2023 r.)
CADTH 2022	CADTH Reimbursement Recommendation, Atezolizumab (Tecentriq) Indication: As monotherapy for adjuvant treatment following resection and platinum-based chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer whose tumours have programmed death-ligand 1 expression on 50% or more of tumour cells, 2022
ESMO 2021	Remon J, et al., ESMO Guidelines Committee, 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, 2021
ESMO 2017	Megan E., et al., ESMO, Management of Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline, 2021
ESMO 2017	Postmus P. et al., Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2017
G-BA 2023	Gemeinsamer Bundesausschuss, Justification of the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Atezolizumab (new therapeutic indication: non-small cell lung cancer, PD-L1 expression ≥ 50%, adjuvant therapy after resection and chemotherapy), 2023
HAS 2022	Haute Autorite de Sante, Évaluer les technologies de santé, atezolizumab TECENTRIQ 840 mg et 1200 mg, solution, 2022
IQWiG 2022/2023	Atezolizumab (NSCLC, adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Atezolizumab (NSCLC, adjuvant) – Addendum zum Auftrag A22-67 (Dossierbewertung) https://www.iqwig.de/projekte/a22-67.html , https://www.iqwig.de/projekte/a22-124.html ,
NCCN 2023	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Non-Small Cell Lung Cancer, Version 2.2023 — February 17, 2023
NICE 2022	National Institute for Health and Care Excellence, Lung cancer: diagnosis and management, 2022
NICE 2022	National Institute for Health and Care Excellence, Technology appraisal guidance, Atezolizumab for adjuvant treatment of resected nonsmall-cell lung cancer, 2022
PBAC 2022	Public Summary Document – July 2022 PBAC Meeting, ATEZOLIZUMAB, Solution concentrate for I.V. infusion 840 mg in 14 mL, Solution concentrate for I.V. infusion 1,200 mg in 20 mL, Tecentriq
PTOK 2022	Krzakowski M., et al., Nowotwory klatki piersiowej, wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, <i>Oncol Clin Pract</i> . 2022, DOI: 10.5603/OCP.2021.0022
SMC 2022	The Scottish Medicines Consortium, atezolizumab 840mg and 1,200mg concentrate for solution for infusion (Tecentriq), 2022

Pozostałe publikacje

AWA Tecentriq 2022	Analiza weryfikacyjna AOTMiT, Tecentriq (atezolizumab) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34), nr OT.4331.17.2022
ChPL Tecentriq	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecentriq (data dostępu: 03.03.2023 r.)
Interna Szczeklika 2021	Interna Szczeklika 2021, Gajewski P. MP Kraków 2021, wyd. 12
KRN 2021	Krajowy Rejestr Nowotworów, https://onkologia.org.pl/pl/nowotwory-pluca-i-oplucnej-czym-sa (data dostępu: 03.03.2023 r.)
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r.

