



## Rekomendacja nr 39/2023

z dnia 7 kwietnia 2023 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Tecentriq (atezolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego:

- 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

we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” pod warunkiem

#### Uzasadnienie rekomendacji

Produkt leczniczy Tecentriq (atezolizumab; ATEZO) jest aktualnie finansowany w programie lekowym (PL) B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” w trzech innych wskazaniach [*pierwsza linia leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (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 lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia); pierwsza linia leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca (w skojarzeniu z karboplatyną oraz etopozydem w fazie indukcji); kolejne linie leczenia we wszystkich typach niedrobnokomórkowego raka płuca (chorzy, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia, bez mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genów ALK i ROS1, stopień zaawansowania klinicznego IV lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia))*].

Obecnie w tym wskazaniu jest praktykowana obserwacja (brak zastosowania aktywnego leczenia przeciwnowotworowego) i najlepsza opieka medyczna (BSC).

Pod uwagę wzięto wyniki analizy klinicznej, w której uwzględniono 1 badanie RCT IMpower010 oceniające skuteczność i bezpieczeństwa ATEZO vs BSC w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z NDRP o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu.

Podsumowując, w okresie obserwacji wynoszącym 45,3 mies. w populacji najbardziej zbliżonej do wnioskowanej (tj. [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) odnotowano różnice istotne statystycznie na korzyść ATEZO w zakresie liczby zgonów (14,2% zgonów ATEZO vs 29,1% zgonów BSC). Ponadto 3-letnie przeżycie całkowite (OS) w tej populacji wyniosło 89,1% ATEZO vs 77,5% BSC, a 5-letnie OS odpowiednio 84,8% vs 67,5%. Wyniki badania wskazują, że zastosowanie ATEZO 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 BSC, a w okresie obserwacji 34,2 mies. z dłuższym przeżyciem wolnym od choroby o 57%.

W analizie bezpieczeństwa wyniki wskazują, że zastosowanie ATEZO vs BSC w populacji pacjentów w stadium II-IIIa z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$  (zbliżona do wnioskowanej) dla okresu obserwacji 32 mies., związane było z częstszym występowaniem: zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, zdarzeń niepożądanych 3-i 4 stopnia związanych z leczeniem, ciężkich zdarzeń niepożądanych. Ponadto w grupie ATEZO u 29% pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do czasowego wstrzymania dawki ATEZO, a u 19% wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia ATEZO.

Na niepewność wnioskowania na podstawie analizy klinicznej wpływa fakt, że charakterystyka pacjentów w badaniu IMpower010 nie odpowiada populacji pacjentów, którzy będą kwalifikowani do PL [pacjenci w stadium IIIB o statusie N2, zostali wyłączeni z badania IMpower010, podczas gdy kryteria włączenia do PL, umożliwiają ich włączenie do leczenia ATEZO. Z PL wykluczani są pacjenci z rearanżacją w genie ROS1 natomiast w badaniu nie prowadzono testów na jej obecność]. Ponadto ograniczeniem analizy jest także niedojrzałość przedstawionych wyników. Wątpliwości wokół populacji badanej i włączanej do leczenia wskazują, że konieczne jest pogłębienie instrumentu dzielenia ryzyka, ponieważ w praktyce populacja może być rozbieżna względem tej, dla której przedstawiono wyniki w analizie klinicznej.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej w perspektywie NFZ stosowanie ATEZO vs BSC jest [redacted] i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR w wariancie z RSS wyniósł [redacted], a bez RSS - [redacted]. Niepewność wnioskowania na podstawie analizy ekonomicznej jest związana w szczególności z koniecznością ekstrapolacji wyników IMpower010 poza horyzont czasowy tego badania (okresu obserwacji badania 32. mies., analiza ekonomiczna 40 lat). Ponadto w badaniu rejestracyjnym IMpower010 nie zamieszczono danych dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu [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].

Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy wykazała [redacted] płatnika publicznego w kolejnych latach refundacji z RSS [redacted] zaś w wariancie bez RSS [redacted]. Główne

ograniczenia stanowią niepewności w zakresie oszacowania wielkości populacji docelowej, więc całkowite wydatki z budżetu płatnika powinny być zabezpieczone dodatkowym instrumentem dzielenia ryzyka.

W 3 na 7 odnalezionych wytycznych tj. NCCN 2023, NCI 2023 i ASCO/CCO 2022 atezolizumab jest wymieniany jako rekomendowana opcja terapii u pacjentów po przeprowadzonej resekcji jednak w każdej z tych rekomendacji znalazły się dodatkowe kryteria zawężające tę populację.

Odnaleziono także 3 pozytywne (G-BA 2023, SMC 2022, PBAC 2022), 2 warunkowo pozytywne (NICE 2022, CADTH 2022) i jedną negatywną (HAS 2022) rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej. W rekomendacji negatywnej wskazano na niewystarczającą korzyść wynikającą ze stosowania Tecentriq. W rekomendacjach pozytywnych SMC 2022 i PBAC 2022 podkreślono opłacalność kosztową terapii ATEZO vs BSC, w G-BA 2023 wykazano niewymierną dodatkową korzyść z zastosowania ATEZO we wnioskowanej populacji w stosunku do BSC w zakresie przeżycia całkowitego. CADTH 2022 wprowadził warunek redukcji ceny, natomiast NICE 2022 dostęp do leku na uzgodnionych warunkach. Ponadto NICE w swoim dokumencie wskazywał na brak refundowanej immunoterapii dla pacjentów we wnioskowanym wskazaniu po całkowitej resekcji guza, a także zwrócił uwagę na niepewność dowodów z uwagi na niedojrzałość dostępnych danych.

Mając na względzie stanowisko Rady Przejrzystości, wytyczne kliniczne, rekomendacje refundacyjne, a także wyniki przeprowadzonych analiz Prezes Agencji rekomenduje jak we wstępie.

### **Przedmiot wniosku**

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

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

we wskazaniu: w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: poziom odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie, w programie lekowym (PL), w istniejącej grupie limitowej 1183.0 Atezolizumab. Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).

### **Problem zdrowotny**

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

Pierwotny rak płuca jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych. Podział pierwotnych nowotworów płuca:

- niedrobnokomórkowego raka płuc (NDRP) – grupa nowotworów płuca rozpoznawana u 80-85% przypadków [rak płaskonabłonkowy (ok. 30% przypadków), rak gruczolowy (ok. 40% przypadków), rak wielkokomórkowy];
- drobnokomórkowego raka płuc (DRP) – nowotwory płuca rozpoznawane w 15% przypadków;

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

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów w Polsce w 2020 r. odnotowano 18 997 zachorowań na raka płuca. Z danych NFZ wynika, że 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). W programie lekowym B.6 leczyło się 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.

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.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Wnioskodawca w analizowanym wskazaniu (leczenie adjuwantowe NDRP, po całkowitej resekcji i leczeniu uzupełniającym opartym na związkach platyny) za komparator dla Tecentriq (atezolizumab; ATEZO) uznał: obserwację (brak zastosowania aktywnego leczenia przeciwnowotworowego) i najlepszą opiekę medyczną (BSC) oraz ewentualnie placebo celem zaślepienia podawania ATEZO.

Mając na względzie wytyczne kliniczne, a także biorąc pod uwagę technologie obecnie finansowane oraz stanowiące aktualną praktykę kliniczną w przedmiotowym wskazaniu w Polsce wybór komparatora uznaje się za zasadny.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Atezolizumab (ATEZO) jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 (IgG1), o zmodyfikowanym regionie Fc, które wiążąc się bezpośrednio z PD-L1 zapewnia podwójną blokadę dla receptorów PD-1 i B7.1 i uwalnia zahamowaną odpowiedź immunologiczną występującą za pośrednictwem PD-L1/PD-1, w tym reaktywację przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej bez wywoływania działań cytotoksycznych zależnych od przeciwciał. ATEZO nie wpływa na interakcję PD-L2/PD-1, co pozwala na utrzymywanie się sygnałów hamujących występujących za pośrednictwem PD-L2/PD-1.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Tecentriq w monoterapii jest wskazany m.in.: jako leczenie adjuwantowe po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z NDRP 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.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym, jednak zostało zawężone poprzez kryteria włączenia i wyłączenia do programu lekowego (PL).

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

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

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono:

- IMpower010 (Felip 2021, Altorki 2021, Felip 2022, Felip 2021a, Wakelee 2022) – międzynarodowe (22 krajach w tym w Polsce), wieloośrodkowe (227 ośrodki) otwarte badanie III fazy z randomizacją i bez zaślepienia, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ATEZO vs BSC w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu. Liczba pacjentów ogółem tj. zgodna z protokołem badania (ang. intention to treat, iTT) N=1 005 (ATEZO n=507; BSC n=498); liczba pacjentów z populacji najbardziej zbliżonej do wnioskowanej [tj. ██████████, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza (test SP263), z wykluczeniem obecności mutacji EGFR lub rearanżacji ALK] N=209 (ATEZO n=106; BSC n=103). Mediana wieku pacjentów dla ATEZO: 62 lata (IQR: 34; 77), a w BSC: 62 lata (IQR: 36; 84). Podkreślenia wymaga, iż ██████████ - omówiono szczegółowo w Analizie Weryfikacyjnej Agencji (AWA). Okres obserwacji: 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); pierwsza analiza OS: mediana 45,3 mies. (odcięcie danych: 18.04.2022).

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, jak również badań efektywności praktycznej spełniających kryteria włączenia do analizy.

Wnioskodawca przeprowadził ocenę wiarygodności badania IMpower010 zgodnie z zaleceniami Cochrane Handbook. Ryzyko błędu systematycznego w każdej z domen określił jako niskie, wyjątek stanowiła domena zaślepienia uczestników badania oraz badacza gdzie ocenił je jako niskie/średnie.

Szczegółowy opis badania i materiałów konferencyjnych włączonych przez wnioskodawcę do analizy znajduje się w Analizie Klinicznej Wnioskodawcy (AKL).

#### Skuteczność

Poniżej przedstawiono wyniki dla populacji najbardziej zbliżonej do wnioskowanej tj. ██████████, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza (test SP263), z wykluczeniem obecności mutacji EGFR lub rearanżacji ALK, dodatkowo w celach poglądowych ujęto wyniki dla populacji iTT. Wyniki w populacjach szerszych i podgrupach zostały ujęte w AWA i AKL wnioskodawcy.

#### ATEZO vs BSC (IMpower010)

Wyniki istotne statystycznie (IS) uzyskano dla punktu końcowego:

- przeżycie całkowite (OS), w populacja najbardziej zbliżona do wnioskowanej dla mediany okresu obserwacji 45,3 mies. (odcięcie danych: 18.04.2022):
  - nie osiągnięto mediany OS dla obu ramion; liczba zgonów [%pacjentów]: ATEZO 14,2% (15/106 pacjentów) vs BSC 29,1% (30/103); HR=0,42 (95% CI: 0,23; 0,78);
- przeżycie wolne od choroby (ang. disease-free survival; DFS) dla populacji

- najbardziej zbliżona do wnioskowanej dla mediany okresu obserwacji 34,2 mies.: nie osiągnięto mediany OS dla ATEZO, a w grupie BSC wynosiła ona 37,3 (95% CI: 30,1; nie osiągnięto); HR=0,43 (95% CI: 0,26; 0,71);
- iTT dla mediany okresu obserwacji 32,2 mies.: w grupie ATEZO nie osiągnięto mediany OS (95% CI: 36,1; nie osiągnięto), a w grupie BSC wynosiła ona 37,2 (95% CI: 31,6; nie osiągnięto); HR=0,81 (95% CI: 0,67; 0,99), p=0,040;

Ponadto w populacji najbardziej zbliżonej do wnioskowanej trzyletnie OS [%pacjentów] w grupie ATEZO wynosiło 89,1%, a w grupie BSC 77,5%, a pięcioletnie OS w ATEZO 84,8% vs BSC 67,5%.

W populacji iTT nie odnotowano wyników IS dla OS.

### *Bezpieczeństwo*

Poniżej przedstawiono wyniki tylko dla populacji zbliżonej do wnioskowanej tj. *pacjentów w stadium II-IIIa (TNM v. 7) z ekspresją PD-L1 ≥ 50%*, pozostałe ujęto w AWA i w AKL wnioskodawcy.

### ATEZO vs BSC (IMpower010)

W grupie ATEZO vs BSC w okresie obserwacji 32 mies. IS częściej występowały:

- zdarzenia niepożądane:
  - ogółem - ATEZO 95% (107/113) vs 70% (78/112) BSC ;RR=1,36 (95%CI:1,19; 1,55);
  - związane z leczeniem ATEZO 65% (73/113) vs 0% (0/112) BSC; RR=145,71 (95%CI: 9,14; 2323,07);
  - 3-4 stopnia związane z leczeniem ATEZO 11% (12/113) vs 0% (0/112) BSC; RR=24,78 (95%CI: 1,48; 413,54);
- ciężkie zdarzenia niepożądane ATEZO 15% (17/113) vs 5% (6/112) BSC; RR=2,81 (95%CI: 1,15; 6,86);
- zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania:
  - ogółem ATEZO 43% (49/113) vs 7% (8/112) BSC; RR=6,07 (95%CI: 3,01; 12,23);
  - 3-4 stopnia ATEZO 8% (9/113) vs 0% (0/112) BSC; RR=18,83 (95%CI: 1,11; 319,74);
  - prowadzące do zakończenia leczenia ATEZO 12% (14/113) vs 0% (0/112) BSC; ATEZO RR=28,75 (95%CI: 1,74; 476,11).
- ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ATEZO 7% (8/113) vs 0% (0/112) BSC; RR=16,85 (95%CI: 0,98; 288,49) (wynik na granicy IS).

Ponadto w grupie ATEZO wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do:

- czasowego wstrzymania dawki ATEZO u 29% pacjentów (33/113);
- zakończenia leczenia ATEZO u 19% pacjentów (21/113).

Nie odnotowano wyników IS w przypadku zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia.

### *Informacje na podstawie ChPL*

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

*Informacje na podstawie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Tukusa na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) i Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency, EMA).*

Nie odnaleziono dodatkowych informacji.

#### Ograniczenia

Wśród ograniczeń analizy należy wskazać, że:

- charakterystyka pacjentów w IMpower010 nie odpowiada populacji pacjentów, którzy będą kwalifikowani do PL.



- wyniki dla najdłuższego okresu obserwacji pochodzą z nieopublikowanych źródeł, 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;
- nie odnaleziono badań efektywności praktycznej.

Szczegółowy opis ograniczeń przedstawiono w AWA.

#### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



#### Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 175 926 PLN (3 x 58 642 PLN).

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

Ocena opłacalności stosowania w Polsce terapii atezolizumabem (produkt leczniczy: Tecentriq) 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, została przeprowadzona z zastosowaniem analizy użyteczności kosztów (ang. cost-utility analysis, CUA).

W analizie przyjęto:

- komparatory: najlepszą opiekę medyczną (BSC, ang. *Best Supportive Care*) i uważną obserwację (brak zastosowania aktywnego leczenia przeciwnowotworowego);
- perspektywa: płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). Perspektywę wspólną (NFZ i pacjenta) pominięto, ponieważ jest tożsama z perspektywą płatnika;
- horyzont czasowy: dożywotni (40 lat);
- uwzględnione koszty: porównywanych interwencji (atezolizumab, BSC); podania atezolizumabu; diagnostyki i monitorowania leczenia; leczenia zdarzeń niepożądanych; monitorowania po zakończeniu leczenia; leczenia wznowy NDRPtj.; koszty leczenia wznowy miejscowej, uogólnionej i koszty opieki terminalnej.
- dyskontowanie: 3,5% dla efektów i 5% dla kosztów.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie atezolizumabu w miejsce BSC jest [redacted] i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania ATEZO vs BSC wyniósł w wariancie z RSS [redacted], a bez RSS [redacted], natomiast progowa CZN wynosi [redacted] za opakowanie leku 840 mg i [redacted] za opakowanie 1 200 mg (niezależnie od uwzględnienia RSS).

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił:

- jednokierunkową analizę wrażliwości [40 parametrów modelu (wszystkie parametry testowano dodatkowo w wariancie minimalnym i maksymalnym)]. Największy wpływ na wartość wskaźnika ICUR względem analizy podstawowej miał wariant:
  - zmieniający prawdopodobieństwo przejścia ze stanu wznowy miejscowej do I. linii wznowy uogólnionej (↑ ICUR o 9% i 8% kolejno w wariancie z i bez RSS)
  - prawdopodobieństwo przejścia ze stanu PFS wznowy miejscowej do 1. linii leczenia wznowy uogólnionej (↓ ICUR o 5% niezależnie od przyjęcia RSS).

W przypadku pozostałych wariantów oszacowane zmiany ICUR nie przekraczały ±5%.

W wariancie z RSS żaden z testowanych wariantów [redacted] – ATEZO pozostał terapią skuteczniejszą i [redacted]

- scenariuszową analizę wrażliwości (49 alternatywnych założeń modelu). Względem analizy podstawowej największy wpływ na:
  - wzrost wartości ICUR miało przyjęcie scenariusza zakładającego skrócenie horyzontu czasowego analizy do 10 lat (↑ ICUR o 92% niezależnie od przyjętego RSS);
  - spadek wartości ICUR miało nieuwzględnienie dyskontowania kosztów i efektów (↓ ICUR o ok. 34% niezależnie od przyjętego RSS).

W wariancie z RSS żaden z testowanych wariantów [redacted]

- analizę probabilistyczną (5 000 iteracji) – zgodnie z którą [redacted]

### Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest zbyt długi horyzont analizy [konieczna była ekstrapolacja wyników badania o znacznie krótszym okresie obserwacji (32 mies.)], a także brak publikacji zwierających wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu



[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].

Szczegółowy opis wszystkich ograniczeń przedstawiono w AWA.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.);**

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

Nie zachodzi.

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

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

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

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

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

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

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w celu oszacowania wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych 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 NDRP 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. Założenia analizy:

- perspektywa: płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). Perspektywę wspólną (NFZ i pacjenta) pominięto gdyż jest tożsama z perspektywą płatnika;
- horyzont czasowy: 2-letni;
- uwzględnione koszty: analogiczne jak w analizie ekonomicznej;
- liczebność populacji – [redacted]

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab; ATEZO) wpłynie na [redacted] płatnika publicznego w wariantcie z RSS o [redacted] zaś w wariantcie bez RSS [redacted]

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości dla wariantu minimalnego i maksymalnego w ramach których testowano wpływ prognozowanych udziałów rynkowych wnioskowanej interwencji (minimalnego i maksymalnego) na wydatki płatnika. Ponadto przeprowadził oszacowania przy przyjęciu alternatywnych założeń dla 16 parametrów [m.in.: cena leku Tecentriq niższa/wyższa o 5%; stosowanie atezolizumabu w schemacie co 2 tyg./3 tyg./4 tyg.; 100% udział pembrolizumabu w immunoterapii w 1. linii leczenia wznow; liczebność populacji ustalona w ramach weryfikacji oszacowania populacji ( )].

W porównaniu z wynikami analizy podstawowej w wariancie z RSS największy wpływ na:

Wyniki szczegółowo przedstawiono w Analizie Wpływu na Budżet wnioskodawcy.

#### *Ograniczenia*

Główne ograniczenia analizy to niepewności w zakresie oszacowania wielkości populacji docelowej (złożoność wskazania wiąże się z koniecznością zastosowania wielu parametrów ograniczających populację na podstawie różnych źródeł).

Szczegółowy opis wszystkich ograniczeń przedstawiono w AWA.

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

#### **Uwagi do programu lekowego**

Ekspert kliniczny, zgłosił uwagi do zapisów proponowanego programu lekowego w zakresie kryteriów kwalifikacji, które omówiono w AWA.

Ponadto należy zwrócić uwagę, że

co omówiono szerzej

w części dotyczącej ograniczeń analizy klinicznej, a także w AWA.

#### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

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

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

W ramach przedłożonej analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na [REDAKTOWANE]

Wdrożenie proponowanego rozwiązania w ocenie wnioskodawcy wpłynie na uwolnienie środków w wysokości [REDAKTOWANE] rocznie, co pozwoliłoby pokryć prognozowane koszty związane z wprowadzeniem do refundacji leku Tecentriq oszacowane w ramach wariantu maksymalnego bez uwzględnienia RSS.

### **Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii**

#### *Rekomendacje kliniczne*

Odnaleziono 7 wytyczne praktyki klinicznej dotyczących zaleceń terapeutycznych u pacjentów z NDRP, uwzględniających terapie stosowane w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) wydane przez:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2022);
- European Society for Medical Oncology (ESMO 2021);
- National Comprehensive Cancer Network (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);
- American Society of Clinical Oncology and Ontario Health z 2022 r. (ASCO/CCO 2022).

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.

Atezolizumab jest wymieniony w 3 odnalezionych dokumentach (NCCN 2023, NCI 2023, ASCO/CCO 2022) jako rekomendowana opcja terapii u pacjentów po przeprowadzonej resekcji, jednak muszą być spełnione poniższe warunki:

- 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) z negatywnym marginesem chirurgicznym (R0) z ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  (zgodnie z warunkami rejestracyjnymi na terenie USA) (NCCN 2023);
- w stadium IIB-III A, z ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$ , bez mutacji genu EGFR lub ALK, stosujących wcześniej chemioterapię opartą na platynie (NCI 2023, ASCO/CCO 2022).

#### *Rekomendacje refundacyjne*

Odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania leku Tecentriq: w tym 3 pozytywne [Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA 2023; Niemcy); Scottish Medicines Consortium (SMC 2022; Szkocja); Australian Government (PBAC 2022; Australia)] 2 pozytywne warunkowe [National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2022, Wielka Brytania); Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH 2022, Kanada)] oraz 1 negatywną [Haute Autorité de Santé (HAS 2022; Francja)].

W SMC 2022 i PBAC 2022 podkreślono opłacalność kosztową terapii ATEZO vs BSC, a w G-BA 2023 wykazano niewymierną dodatkową korzyść z zastosowania ATEZO we wnioskowanej populacji w stosunku do BSC w zakresie przeżycia całkowitego.

W rekomendacji NICE 2022 wskazano na konieczność zapewnienia dostępu do leku na uzgodnionych warunkach. Podkreślono, że dowody pochodzące z badania klinicznego oraz oszacowania opłacalności

kosztowej ATEZO są niepewne (niedojrzałość danych). CADTH 2022 zaznaczył, że terapia 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 warunek redukcji ceny.

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

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 19.01.2023 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.2082.2022.12.MKO, PLR.4500.2083.2022.11.MKO), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab), w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 39/2023 z dnia 3 kwietnia 2023 roku w sprawie oceny leku Tecentriq (atezolizumab) w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 39/2023 z dnia 3 kwietnia 2023 roku w sprawie oceny leku Tecentriq (atezolizumab) w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”
2. Raport nr OT.423.1.2.2023 „Wniosek o objęcie refundacją leku leku Tecentriq (atezolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”, data ukończenia: 23 marzec 2023 r.