

Załącznik nr 1. Odpowiedzi na uwagi do analiz HTA względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r., przekazanych w piśmie Prezesa AOTMiT nr OT.423.1.35.2024.2.AKP z dnia 14 czerwca 2024 r.

W odpowiedzi na prośby dotyczące analiz proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Uwaga 1a) W ramach analizy klinicznej (AKL) przedstawiono aktualne dowody naukowe jedynie dla jednego z rozpatrywanych w raporcie wskazań (leczenie kolejnych linii u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, NDRP). W związku z nieodnalezieniem dowodów naukowych dotyczących stosowania atezolizumabu podawanego podskórnie (s.c) w pozostałych populacjach docelowych, w analizie wnioskodawcy przywołano wyniki badań dotyczących atezolizumabu podawanego dożylnie (i.v), pochodzące z analiz stanowiących załączniki do wniosków refundacyjnych dla leku Tecentriq ocenianych przez Agencję w latach 2018-2023 (Rozdz. 15.15.2-15.15.6 AKL). Należy zwrócić uwagę, że wyniki przedstawione w poprzednich analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku będącego obecnie przedmiotem oceny Agencji. Proszę o ich aktualizację i podsumowanie, z zaznaczeniem, czy aktualizacja wyników zmienia wnioskowanie.

Odpowiedź wnioskodawcy:

W ramach AKL przedstawiono dostępne wyniki potwierdzające biorównoważność podania dożylnego i podskórnego atezolizumabu na podstawie badania *IMscin001*. Pozwala to wnioskować o podobnej skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie obu postaci leku w całym zakresie wskazań, co też stanowiło podstawę rejestracji atezolizumabu sc nie tylko w dalszych liniach leczenia NDRP (gdzie przeprowadzono ocenę farmakokinetyki), czy tylko ogólnie w raku płuca, ale także w raku urotelialnym, trójjemnym raku piersi czy raku wątrobowokomórkowym (ChPL Tecentriq). W ramach jednak szerszej porównawczej oceny farmakokinetyki w ramach AKL postanowiono także odnieść wyniki badania *IMscin001* do parametrów farmakokinetycznych odnotowanych w badaniach dla atezolizumabu iv dla wnioskowanych populacji obejmujących raka płuca. Ponieważ szczegółowe wyniki oceny farmakokinetyki nie są zazwyczaj umieszczane w publikacjach naukowych z wynikami badań klinicznych, ostatecznie skorzystano z aktualnych dokumentów technicznych EPAR związanych z rejestracją atezolizumabu iv w poszczególnych wskazaniach.

Niemniej zgodnie z prośbą Agencji celem potwierdzenia aktualności i trafności prezentowanych dowodów naukowych przeprowadzono dodatkowo wyszukiwanie ukierunkowane na publikacje prezentujące ocenę farmakokinetyki atezolizumabu w populacjach docelowych raka płuca, w tym w przytaczanych badaniach rejestracyjnych. Wyszukiwanie przeprowadzono w bazach Pubmed oraz Embase z datą 21 czerwca 2024 r., uzyskując łącznie 432 trafienia: 15 w Pubmed, 311 w Embase oraz 106 w Cochrane. Zastosowano następującą strategię wyszukiwania:

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

| Nr | Kwerendy | Liczba trafień |
|----|---|----------------|
| 1 | atezolizumab[all] AND atezolizumab[nm] | 1393 |
| 2 | "lung cancer"[all] | 220365 |
| 3 | "Small Cell Lung Carcinoma"[mh] OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[mh] | 80028 |
| 4 | advanced[all] OR metastatic[all] OR extensive[all] | 3306250 |
| 5 | #2 OR #3 | 230208 |
| 6 | #4 AND #5 | 69047 |
| 7 | #1 AND #6 | 306 |
| 8 | "Pharmacokinetics"[mh] OR "Pharmacokinetics"[all] | 597231 |
| 9 | #7 AND #8 | 15 |

Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

| Nr | Kwerendy | Liczba trafień |
|----|---|----------------|
| 1 | atezolizumab AND [embase]/lim | 18665 |
| 2 | 'lung cancer' AND [embase]/lim | 417682 |
| 3 | ('non small cell lung cancer'/exp OR 'non small cell lung cancer' OR 'small cell lung cancer'/exp OR 'small cell lung cancer') AND [embase]/lim | 250575 |
| 4 | (advanced OR metastatic OR extensive) AND [embase]/lim | 1866179 |
| 5 | #2 OR #3 | 442828 |
| 6 | #4 AND #5 | 117551 |
| 7 | #1 AND #6 | 4679 |
| 8 | pharmacokinetics AND [embase]/lim | 677203 |
| 9 | #7 AND #8 | 311 |

Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

| Nr | Kwerendy | Liczba trafień |
|----|---|----------------|
| 1 | atezolizumab | 1531 |
| 2 | "lung cancer" | 25794 |
| 3 | [mh "Small Cell Lung Carcinoma"] OR [mh "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"] | 7185 |
| 4 | advanced OR metastatic OR extensive | 113380 |
| 5 | #2 OR #3 | 26221 |
| 6 | #4 AND #5 | 12732 |
| 7 | #1 AND #6 | 440 |
| 8 | Pharmacokinetics OR [mh "Pharmacokinetics"] | 95538 |
| 9 | #7 AND #8 | 106 |

Wśród rekordów zidentyfikowano zduplikowane rekordy, ogółem 93.

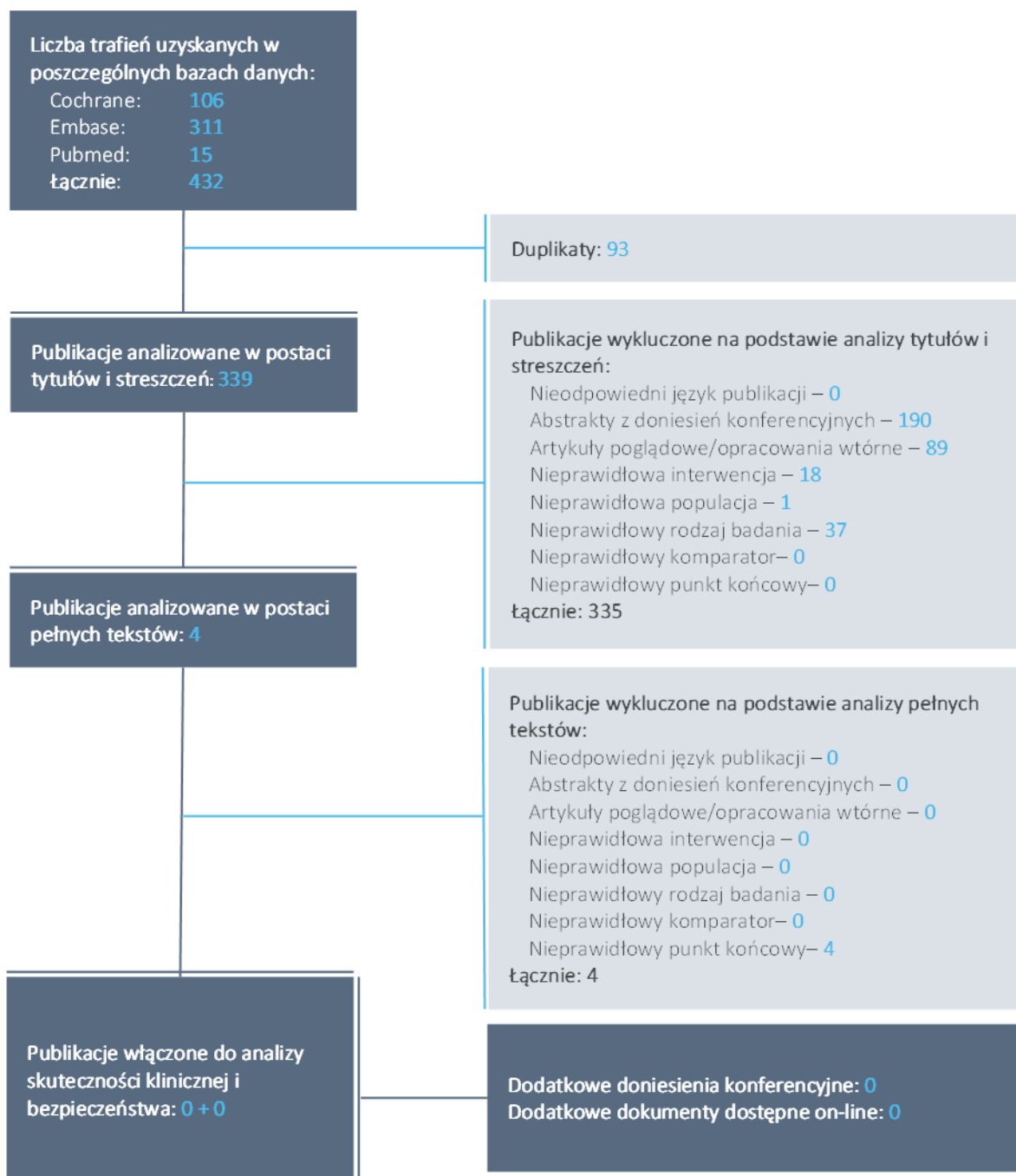
Po wykluczeniu duplikatów, pozostałe rekordy (w liczbie 339) analizowano następnie w postaci tytułów i streszczeń, spośród których 335 wykluczono na tym etapie, wykorzystując kryteria PICOS – liczba wykluczonych rekordów w poszczególnych kategoriach wykluczenia przedstawiała się następująco:

- nieodpowiednia populacja: 1;
- nieprawidłowa interwencja (lub brak poszukiwanej): 18;
- brak odpowiednich komparatorów: 0;
- brak poszukiwanych punktów końcowych: 0;
- nieodpowiednia metodyka badania: 37.

Ponadto, na tym etapie wyszukiwania badań pierwotnych wykluczano również rekordy zidentyfikowane jako doniesienia konferencyjne (190) oraz opracowania wtórne (89).

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano pozostałe (4) rekordy, spośród których wszystkie wykluczono z uwagi na brak poszukiwanych punktów końcowych (wyników analiz farmakokinetycznych).

Proces wyszukiwania publikacji podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.



W tabeli poniżej przedstawiono referencje 4 odnalezionych publikacji. Ogółem, w dokumentach tych raportowano najczęściej uaktualnienia wyników oceny klinicznych punktów końcowych, i nie odnaleziono w nich wyników oceny farmakokinetyki/farmakodynamiki.

Podsumowując, nie ma nowych lub dodatkowych danych w stosunku do tych już raportowanych odnośnie farmakokinetyki atezolizumabu podawanego dożylnie i przedstawione wnioskowanie można uznać za aktualne.

Tabela 4. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

| Publikacja | Referencja | Badanie |
|-------------------|---|--------------|
| Fehrenbacher 2018 | Fehrenbacher L, von Pawel J, Park K, Rittmeyer A, Gandara DR, Ponce Aix S, Han JY, Gadgeel SM, Hida T, Cortinovis DL, et al. Updated Efficacy Analysis Including Secondary Population Results for OAK: a Randomized Phase III Study of Atezolizumab versus Docetaxel in Patients with Previously Treated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. <i>Journal of thoracic oncology</i> 2018; 13(8):1156-1170. DOI:10.1016/j.jtho.2018.04.039 | OAK |
| Gandara 2021 | Gandara D, Reck M, Moro-Sibilot D, Mazieres J, Gadgeel S, Morris S, Cardona A, Mendus D, Ballinger M, Rittmeyer A, et al. Fast progression in non-small cell lung cancer: results from the randomized phase III OAK study evaluating second-line atezolizumab versus docetaxel. <i>Journal for immunotherapy of cancer</i> 2021; 9(3). DOI:10.1136/jitc-2020-001882 | OAK |
| Liu 2021 | Liu SV, Reck M, Mansfield AS, Mok T, Scherpereel A, Reinmuth N, Garassino MC, De Castro Carpeno J, Califano R, Nishio M, et al. Updated Overall Survival and PD-L1 Subgroup Analysis of Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer Treated With Atezolizumab, Carboplatin, and Etoposide (IMpower133). <i>Journal of clinical oncology</i> 2021; 39(6):619-630. DOI:10.1200/JCO.20.01055 | IMpower133 |
| Mazieres 2021 | Mazieres J, Rittmeyer A, Gadgeel S, Hida T, Gandara DR, Cortinovis DL, Barlesi F, Yu W, Matheny C, Ballinger M, et al. Atezolizumab Versus Docetaxel in Pretreated Patients With NSCLC: final Results From the Randomized Phase 2 POPLAR and Phase 3 OAK Clinical Trials. <i>Journal of thoracic oncology</i> 2021; 16(1):140-150. DOI:10.1016/j.jtho.2020.09.022 | POPLAR i OAK |

Uwaga 1b: Ponadto zwracam się z prośbą o uwzględnienie w analizach opisu rekomendacji refundacyjnych, wytycznych klinicznych (w tym NCCN 5.20241), a także dowodów naukowych (w tym wyników badania IMscin002, aktualizacji wyników badania IMscin001) opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w przedłożonych analizach. Proszę również o aktualizację informacji dotyczących refundacji w krajach UE i EFTA.

Odpowiedź wnioskodawcy:

Zgodnie z prośbą Agencji zaktualizowano również informacje dotyczące wytycznych praktyki klinicznej oraz rekomendacji refundacyjnych o dokumenty opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w przedłożonych analizach. W wyniku dodatkowego, aktualizującego wyszukiwania przeprowadzonego 24.06.2024 r. odnaleziono:

- wytyczne kliniczne:
 - National Comprehensive Cancer Network (NCCN) z czerwca 2024 r. dotyczące leczenia NDRP (NCCN NSCLC 6.2024) oraz DRP (NCCN SCLC 3.2024);
 - National Cancer Institute z czerwca 2024 r. dotyczące leczenia NDRP (NCI 2024) oraz z maja 2024 r. dotyczące leczenia DRP (NCI 2024a);
- wytyczne refundacyjne:
 - aktualizację stanowiska NCPE dotyczącego objęcia refundacją atezolizumabu w leczeniu adjuwantowym NDRP (NCPE 2024);
 - nowe stanowisko HAS dotyczące objęcia refundacją produktu leczniczego Tecentriq do podań podskórnych (HAS 2024).

Dokumenty te podsumowano poniżej.

Tabela 5. Aktualizacji wytycznych praktyki klinicznej dotyczących rozpatrywanej populacji.

| Dokument | Rekomendacja |
|--|--|
| Terapie stosowane w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) NDRP | |
| <p><i>National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (NCCN NSCLC 6.2024)</i></p> | <ul style="list-style-type: none"> • W pierwszej kolejności u chorych w stadiach IB–IIIA, IIIB (T3, N2) należy przeprowadzić diagnostykę pod kątem statusu PD-L1, mutacji genu EGFR oraz rearanżacji genu ALK. • Obserwacja zalecana: <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]; • Re-resekcja zalecana: <ul style="list-style-type: none"> • w stadium IA (T1abc, N0), u pacjentów z pozytywnym marginesem chirurgicznym (R1, R2) [preferowana]; • w stadium IB (T2a, N0), u pacjentów z pozytywnym marginesem chirurgicznym (R1, R2) [preferowana] ± chemioterapia lub radioterapia [2A]; • w stadium IIA (T2b, N0), u pacjentów z pozytywnym marginesem chirurgicznym (R1, R2) [preferowana] ± chemioterapia lub radioterapia ± chemioterapia [2A]; • w stadium IIB (T1abc-T2a, N1)/ stadium IIB (T3, N0; T2b, N1), u pacjentów z pozytywnym marginesem chirurgicznym (R1, R2) + chemioterapia lub radiochemioterapia (sekwencyjna lub równoległa) [2A]; • Radioterapia zalecana: <ul style="list-style-type: none"> • w stadium IA (T1abc, N0), u pacjentów z pozytywnym marginesem chirurgicznym (R1, R2) [2B]; • w stadium IIIA (T1-2, N2; T3, N1)/ stadium IIIB (T3, N2), u pacjentów z negatywnym marginesem chirurgicznym (R0) – do rozważenia [2A]; • w stadium IIIA (T1-2, N2; T3, N1)/ stadium IIIB (T3, N2), u pacjentów z pozytywnym marginesem chirurgicznym (R1) [2A]; • w stadium IIIA (T1-2, N2; T3, N1)/ stadium IIIB (T3, N2), u pacjentów z pozytywnym marginesem chirurgicznym (R2) [2A]; • Chemioterapia zalecana: <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]; • w stadium IIIA (T1-2, N2; T3, N1)/ stadium IIIB (T3, N2), u pacjentów z negatywnym marginesem chirurgicznym (R0) – sekwencyjna chemioterapia - do rozważenia [2A]; • w stadium IIIA (T1-2, N2; T3, N1)/ stadium IIIB (T3, N2), u pacjentów z pozytywnym marginesem chirurgicznym (R1) – sekwencyjna lub równoległa chemioterapia [2A]; • Zalecane schematy chemioterapii: <ul style="list-style-type: none"> • preferowane: rak niepłaskonabłonkowy – cisplatyna + pemetreksed; rak płaskonabłonkowy – cisplatyna + gemcytabina, cisplatyna + docetaksel; • inne zalecane: cisplatyna + winorelbina, cisplatyna + etopozyd; • użyteczne w określonych sytuacjach: karboplatyna AUC 6 + paklitaksel, karboplatyna AUC 5 + gemcytabina (rak płaskonabłonkowy), AUC 5 + pemetreksed (rak niepłaskonabłonkowy) • Adjuwantowe terapie systemowe: <ul style="list-style-type: none"> • alektynib – zalecany u pacjentów po całkowitej resekcji w stadium II-IIIa, stadium IIIB (T3, N2) z obecnością rearanżacji genu ALK [1]; • atezolizumab – zalecany u pacjentów po całkowitej resekcji w stadium IIB–IIIA, stadium IIIB (T3, N2), lub z wysokim ryzykiem w stadium IIA z ekspresją PD-L1 ≥1% oraz ujemnymi wynikami dla delekcji genu EGFR w eksonie 19 lub mutacji L858R w eksonie 21 lub rearanżacji genu ALK, którzy otrzymali wcześniejszą chemioterapię adjuwantową i nie mają przeciwwskazań do ICIs [2A]; |

| Dokument | Rekomendacja |
|--|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • ozymertynib – zalecany u pacjentów po całkowitej resekcji w stadium IB–IIIA lub stadium IIIB (T3, N2) z mutacją genu <i>EGFR</i> (delecją w eksonie 19 lub substytucją L858R), którzy otrzymali wcześniejszą chemioterapię adjuwantową lub nie kwalifikują się do otrzymywania chemioterapii opartej na platynie [2A]; • pembrolizumab - zalecany u pacjentów po całkowitej resekcji w stadium IIB–IIIA, stadium IIIB (T3, N2) lub z wysokim ryzykiem w stadium IIA i ujemnym wynikiem dla delecji genu <i>EGFR</i> w eksonie 19 lub mutacji L858R w eksonie 21, lub rearanżacji genu <i>ALK</i>, którzy otrzymali wcześniejszą chemioterapię adjuwantową i nie mają <i>przeciwwskazań</i> do ICIs [2A] oraz dla pacjentów po całkowitej resekcji w stadium IB–IIIA lub stadium IIIB (T3, N2), którzy otrzymali wcześniejszą neoadjuwantową terapię pembrolizumabem + chemioterapią. Korzyść dla pacjentów z PD-L1 <1% jest niejasna [1]; |
| <p><i>National Cancer Institute (NCI) (NCI 2024)</i></p> | <p>Chemioterapia adjuwantowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niezalecana u chorych z nowotworem w stadium IB po całkowitej resekcji guza poza badaniami klinicznymi [A1]; • zastosowanie może być korzystne u chorych w stadium II po całkowitej resekcji [A1]; <p>Terapie systemowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • atezolizumab – zalecany u pacjentów w stadium IIA-IIB z ekspresją PD-L1 >1% [B1]; • ozymertynib – zalecany u pacjentów w stadium IB-IIIa z mutacją w genie <i>EGFR</i> (delecja w eksonie 19 lub mutacja L858R w eksonie 21) [A1]; • pembrolizumab – zalecany u pacjentów w stadium IB-IIIa po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na platynie [B1]; |
| <p>Terapie stosowane w leczeniu I linii leczenia chorych na NDRP</p> | |
| <p><i>National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (NCCN NSCLC 6.2024)</i></p> | <p><u>Pacjenci bez mutacji kierujących, z ekspresją PD-L1 ≥50%</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Chorzy na raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego lub NOS, PS 0-2, bez przeciwwskazań do inhibitorów PD-1/PD-L1: <ul style="list-style-type: none"> • preferowane: pembrolizumab [kategoria 1] lub pembrolizumab + pemetreksed + (karboplatyna/cisplatyna) [kategoria 1] lub atezolizumab w monoterapii [kategoria 1] lub cemiplimab [kategoria 1] lub cemiplimab + pemetreksed + (karboplatyna/cisplatyna) [kategoria 1]; • opcje alternatywne: atezolizumab + bewacyzumab + karboplatyna + paklitaksel [kategoria 1] lub atezolizumab + karboplatyna + nab-paklitaksel [kategoria 2A] lub niwolumab + ipilimumab + pemetreksed + (karboplatyna/cisplatyna) [kategoria 1] lub cemiplimab + paklitaksel + (karboplatyna/cisplatyna) [kategoria 1] lub cemiplimab + pemetreksed + (karboplatyna/cisplatyna) [kategoria 1] lub tremelimumab + durwalumab + karboplatyna + nab-paklitaksel [kategoria 2B] lub tremelimumab + durwalumab + (karboplatyna/cisplatyna) + pemetreksed [kategoria 2B] • przydatne w szczególnych sytuacjach klinicznych: niwolumab + ipilimumab [kategoria 1]; • Chorzy na raka płaskonabłonkowego, PS 0-2, bez przeciwwskazań do inhibitorów PD-1/PD-L1: <ul style="list-style-type: none"> • preferowane: atezolizumab w monoterapii [kategoria 1] lub pembrolizumab [kategoria 1] lub pembrolizumab + karboplatyna + (nab-)paklitaksel [kategoria 1] lub cemiplimab [kategoria 1] lub cemiplimab + pemetreksed + (karboplatyna/cisplatyna) [kategoria 1]; • opcje alternatywne: niwolumab + ipilimumab + paklitaksel + karboplatyna [kategoria 1] lub tremelimumab + durwalumab + karboplatyna + nab-paklitaksel [kategoria 2B] lub tremelimumab + durwalumab + (karboplatyna/cisplatyna) + pemetreksed [kategoria 2B]; • przydatne w szczególnych sytuacjach klinicznych: niwolumab + ipilimumab [kategoria 1]; <p><u>Pacjenci bez mutacji kierujących, z ekspresją PD-L1 >1% i <50%</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Chorzy na raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego lub NOS, PS 0-2, bez przeciwwskazań do inhibitorów PD-1/PD-L1: <ul style="list-style-type: none"> • preferowane: pembrolizumab + pemetreksed + (karboplatyna/cisplatyna) [kategoria 1] lub cemiplimab + pemetreksed + (karboplatyna/cisplatyna) [kategoria 1]; |

| Dokument | Rekomendacja |
|----------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • opcje alternatywne: atezolizumab + bewacyzumab + karboplatyna + paklitaksel [kategoria 1] lub atezolizumab + karboplatyna + nab-paklitaksel [kategoria 2A] lub niwolumab + ipilimumab + pemetreksed + (karboplatyna/cisplatyna) [kategoria 1] lub niwolumab + ipilimumab [kategoria 1] lub cemiplimab + paklitaksel + (karboplatyna/cisplatyna) [kategoria 1] lub tremelimumab + durwalumab + karboplatyna + nab-paklitaksel [kategoria 1] lub tremelimumab + durwalumab + (karboplatyna/cisplatyna) + pemetreksed [kategoria 1]; • przydatne w szczególnych sytuacjach klinicznych: pembrolizumab [kategoria 2B]; • Chorzy na raka płaskonabłonkowego, PS 0-2, bez przeciwwskazań do inhibitorów PD-1/PD-L1: <ul style="list-style-type: none"> • preferowane: pembrolizumab + karboplatyna + (nab-)paklitaksel [kategoria 1] lub cemiplimab + pemetreksed + (karboplatyna/cisplatyna) [kategoria 1]; • opcje alternatywne: niwolumab + ipilimumab + paklitaksel + karboplatyna [kategoria 1] lub niwolumab + ipilimumab [kategoria 1] lub cemiplimab + paklitaksel + (karboplatyna/cisplatyna) [kategoria 1] lub tremelimumab + durwalumab + karboplatyna + nab-paklitaksel [kategoria 2A] lub tremelimumab + durwalumab + (karboplatyna/cisplatyna) + gemcytabina [kategoria 2A]; <p><u>Pacjenci bez mutacji kierujących, z ekspresją PD-L1 <1% lub niezależnie od ekspresji PD-L1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Chorzy na raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego lub NOS, PS 0-1, bez przeciwwskazań do terapii inhibitorami PD-L1/PD-1, z ekspresją PD-L1 < 1%: <ul style="list-style-type: none"> • preferowane: pembrolizumab + (karboplatyna/cisplatyna) + pemetreksed [kategoria 1] lub cemiplimab + pemetreksed + (karboplatyna/cisplatyna) [kategoria 1]; • opcje alternatywne: atezolizumab + karboplatyna + paklitaksel + bewacyzumab [kategoria 1], atezolizumab + karboplatyna + nab-paklitaksel [kategoria 2A], niwolumab + ipilimumab [kategoria 2A], niwolumab + ipilimumab + pemetreksed + (karboplatyna/cisplatyna) [kategoria 1] lub cemiplimab + paklitaksel + (karboplatyna + cisplatyna) [kategoria 1], cemiplimab + pemetreksed + (karboplatyna/cisplatyna) [kategoria 1], tremelimumab + durwalumab + karboplatyna + nab-paklitaksel [kategoria 1], tremelimumab + durwalumab + (karboplatyna/cisplatyna) + pemetreksed [kategoria 1]; • Chorzy na raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego lub NOS, PS 0-1, z przeciwwskazaniami do terapii inhibitorami PD-L1/PD-1, z ekspresją PD-L1 < 1%: <ul style="list-style-type: none"> • przydatne w szczególnych sytuacjach klinicznych: bewacyzumab + karboplatyna + paklitaksel [kategoria 1], bewacyzumab + karboplatyna + pemetreksed [kategoria 2A], bewacyzumab + cisplatyna + pemetreksed [kategoria 2A], karboplatyna + (nab-)paklitaksel [kategoria 1], karboplatyna + docetaksel [kategoria 1], karboplatyna + etopozyd [kategoria 1], karboplatyna + gemcytabina [kategoria 1], karboplatyna + pemetreksed [kategoria 1], cisplatyna + docetaksel [kategoria 1], cisplatyna + etopozyd [kategoria 1], cisplatyna + gemcytabina [kategoria 1], cisplatyna + paklitaksel [kategoria 1], cisplatyna + pemetreksed [kategoria 1], gemcytabina + docetaksel [kategoria 1], gemcytabina + winorelbina [kategoria 1]; • Chorzy na raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego lub NOS, PS 2, z ekspresją PD-L1 < 1%: <ul style="list-style-type: none"> • preferowane: karboplatyna + pemetreksed [kategoria 2A]; • opcje alternatywne: karboplatyna + (nab-)paklitaksel [kategoria 2A], karboplatyna + docetaksel [kategoria 2A], karboplatyna + etopozyd [kategoria 2A], karboplatyna + gemcytabina [kategoria 2A]; • przydatne w szczególnych sytuacjach klinicznych: (nab-)paklitaksel [kategoria 2A], docetaksel [kategoria 2A], gemcytabina [kategoria 2A], gemcytabina + docetaksel [kategoria 2A], gemcytabina + winorelbina [kategoria 2A], pemetreksed [kategoria 2A]; • Chorzy na raka płaskonabłonkowego, PS 0-1, bez przeciwwskazań do terapii inhibitorami PD-L1/PD-1, z ekspresją PD-L1 < 1%; <ul style="list-style-type: none"> • preferowane: pembrolizumab + karboplatyna + (nab-)paklitaksel [kategoria 1] lub cemiplimab + pemetreksed + (karboplatyna/cisplatyna) [kategoria 1]; • opcje alternatywne: niwolumab + ipilimumab [kategoria 2A], niwolumab + ipilimumab + paklitaksel + karboplatyna [kategoria 1], tremelimumab + durwalumab + karboplatyna + nab-paklitaksel [kategoria 1], tremelimumab + durwalumab + (karboplatyna/cisplatyna) + gemcytabina [kategoria 1]; • Chorzy na raka płaskonabłonkowego, PS 0-1, z przeciwwskazaniami do terapii inhibitorami PD-L1/PD-1, z ekspresją PD-L1 < 1%; <ul style="list-style-type: none"> • przydatne w szczególnych sytuacjach klinicznych: karboplatyna + (nab-)paklitaksel [kategoria 1], karboplatyna + docetaksel [kategoria 1], karboplatyna + gemcytabina [kategoria 1], cisplatyna + docetaksel [kategoria 1], cisplatyna + etopozyd [kategoria 1], cisplatyna + gemcytabina [kategoria 1], cisplatyna + paklitaksel [kategoria 1], gemcytabina + docetaksel [kategoria 1], gemcytabina + winorelbina [kategoria 1]; |

| Dokument | Rekomendacja |
|--|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> Chorzy na raka płaskonabłonkowego, PS 2, bez p/wskazań do terapii inhibitorami PD-L1/PD-1, z ekspresją PD-L1 < 1%; <ul style="list-style-type: none"> preferowane: karboplatyna + (nab-)paklitaksel [kategoria 2A], karboplatyna + gemcytabina [kategoria 2A]; opcje alternatywne: karboplatyna + docetaksel [kategoria 2A], karboplatyna + etopozyd [kategoria 2A]; przydatne w szczególnych sytuacjach klinicznych: (nab-)paklitaksel [kategoria 2A], docetaksel [kategoria 2A], gemcytabina [kategoria 2A], gemcytabina + docetaksel [kategoria 2A], gemcytabina + winorelbina [kategoria 2A], paklitaksel [kategoria 2A]; |
| Terapie stosowane w leczeniu II linii leczenia chorych na NDRP | |
| <p><i>National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (NCCN NSCLC 6.2024)</i></p> | <p><u>Brak innych mutacji kierujących, ekspresja PD-L1 ≥1%, terapie zalecane w przypadku progresji / kolejnych linii</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Chorzy na NDRP płaskonabłonkowy, PS 0-1, bez przeciwwskazań do terapii inhibitorami PD-L1/PD-1 <ul style="list-style-type: none"> preferowane: pembrolizumab + karboplatyna + paklitaksel [1]; pembrolizumab + karboplatyna + nab-paklitaksel [1]; cemipilimab + paklitaksel + (karboplatyna/cisplatyna) [1]; opcje alternatywne: niwolumab + ipilimumab [2A]; niwolumab + ipilimumab + paklitaksel + karboplatyna [1]; tremelimumab + durwalumab + karboplatyna + nab-paklitaksel [1]; tremelimumab + durwalumab + (karboplatyna/cisplatyna) + gemcytabina [1]; Chorzy na NDRP płaskonabłonkowy, PS 0-1, z przeciwwskazaniami do terapii inhibitorami PD-L1/PD-1 <ul style="list-style-type: none"> przydatne w szczególnych sytuacjach klinicznych: karboplatyna + nab-paklitaksel [1]; karboplatyna + docetaksel [1]; karboplatyna + gemcytabina [1]; karboplatyna + paklitaksel [1]; cisplatyna + docetaksel [1]; cisplatyna + etopozyd [1]; cisplatyna + gemcytabina [1]; cisplatyna + paklitaksel [1]; gemcytabina + docetaksel [1]; gemcytabina + winorelbina [1]; Chorzy na NDRP płaskonabłonkowy, PS 2 <ul style="list-style-type: none"> preferowane: karboplatyna + nab-paklitaksel [2A]; karboplatyna + gemcytabina [2A]; karboplatyna + paklitaksel [2A]; opcje alternatywne: karboplatyna + docetaksel [2A]; karboplatyna + etopozyd [2A]; przydatne w szczególnych sytuacjach klinicznych: nab-paklitaksel [2A]; docetaksel [2A]; gemcytabina [2A]; gemcytabina + docetaksel [2A]; gemcytabina + winorelbina [2A]; paklitaksel [2A]; Chorzy na NDRP płaskonabłonkowy, PS 3-4: BSC Chorzy na raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego lub NOS, PS 0-2, kolejna linia leczenia <ul style="list-style-type: none"> preferowane [jeśli nie stosowano wcześniej ICI]: niwolumab [1]; atezolizumab [1]; pembrolizumab [1]; opcje alternatywne: docetaksel [2A]; pemetreksed [2A]; gemcytabina [2A]; ramucyrumab + docetaksel [2A]; nab-paklitaksel [2A]; fam-trastuzumab derukstekan-nxki [2A]; Chorzy na NDRP płaskonabłonkowy, PS 0-2, kolejna linia leczenia <ul style="list-style-type: none"> preferowane [jeśli nie stosowano wcześniej ICI]: niwolumab [1]; atezolizumab [1]; pembrolizumab [1]; opcje alternatywne: docetaksel [2A]; gemcytabina [2A]; ramucyrumab + docetaksel [2A]; nab-paklitaksel [2A]; fam-trastuzumab derukstekan-nxki [2A]; Chorzy na raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego lub NOS, PS 3-4, kolejna linia leczenia: BSC Chorzy na raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego lub NOS, progresja <ul style="list-style-type: none"> PS 0-2: niwolumab [2A]; pembrolizumab [2A]; atezolizumab [2A]; docetaksel [2B]; pemetreksed [2B]; gemcytabina [2B]; ramucyrumab + docetaksel [2B]; nab-paklitaksel [2B]; PS 3-4: BSC w przypadku dalszej progresji: BSC lub udział w badaniach klinicznych Chorzy na płaskonabłonkowego NDRP, progresja: |

| Dokument | Rekomendacja |
|--|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> niwolumab [2A]; pembrolizumab [2A]; atezolizumab [2A]; docetaksel [2B]; gemcytabina [2B]; ramucyrumab + docetaksel [2B]; nab-paklitaksel [2B]; PS 3-4: BSC w przypadku dalszej progresji: BSC lub udział w badaniach klinicznych |
| terapię stosowane w leczeniu I linii DRP | |
| <p>National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (NCCN SCLC 3.2024)</p> | <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z ES-SCLC bez przerzutów miejscowych lub przerzutów do mózgu: <ul style="list-style-type: none"> dobry stan ogólny (PS 0-2) lub zły stan ogólny (PS 3-4) z powodu SCLC: skojarzone leczenie systemowe, w tym leczenie wspomagające [2A]; zły stan ogólny (PS 3-4) niewynikający SCLC: postępowanie zindywidualizowane obejmujące, w tym leczenie wspomagające [2A]; Pacjenci z ES-SCLC i przerzutami miejscowymi: <ul style="list-style-type: none"> zespół górnej żyły głównej lub zwężenie dróg oddechowych na poziomie płata płuca (<i>lobar obstruction</i>) lub przerzuty do kości: leczenie systemowe ± RT do miejsc objawowych. Jeśli istnieje wysokie ryzyko złamania z powodu strukturalnego uszkodzenia kości należy rozważyć stabilizację ortopedyczną i paliatywną EBRT [2A]; kompresja rdzenia kręgowego: rozpoczęcie leczenia sterydami u pacjentów z objawową chorobą neurologiczną [2A]; leczenie systemowe + RT (zwykle sekwencyjne); w przypadku objawów neurologicznych zaleca się zastosowanie RT przed terapią systemową. Terapia systemowa może być rozpoczęta jako pierwsza, jeśli RT nie może być natychmiast zainicjowana lub jeśli kontrola objawów ogólnoustrojowych jest pilniejsza) [2A]; Pacjenci z ES-SCLC i przerzutami do mózgu: <ul style="list-style-type: none"> bezobjawowi: należy zastosować terapię systemową przed rozpoczęciem RT mózgu [2A] (MR mózgu [preferowany] lub TK z kontrastem powinna być powtarzana po każdym 2 cyklach terapii systemowej do czasu rozpoczęcia RT mózgu lub zakończenia terapii systemowej, w zależności od tego, które wystąpi wcześniej; jeśli przerzuty do mózgu postępują podczas terapii systemowej, zaleca się rozpoczęcie RT mózgu przed zakończeniem terapii systemowej); objawowi: należy zastosować RT mózgu przed rozpoczęciem terapii systemowej, chyba że istnieje natychmiastowe wskazanie do terapii systemowej [2A] (w przypadku objawów neurologicznych zaleca się zastosowanie RT przed terapią systemową. Terapia systemowa może być rozpoczęta jako pierwsza, jeśli RT nie może być natychmiast zainicjowana lub jeśli kontrola objawów ogólnoustrojowych jest pilniejsza); rozpoczęcie leczenia sterydami u pacjentów z objawową chorobą neurologiczną [2A]. <p>Terapie systemowe zalecane w wytycznych w I linii leczenia chorych z ES-SCLC [zaleca się przeprowadzenie czterech cykli terapii, ale niektórzy pacjenci mogą otrzymać do sześciu cykli w zależności od reakcji organizmu i tolerancji po czterech cyklach]:</p> <ul style="list-style-type: none"> preferowane: <ul style="list-style-type: none"> karboplatyna AUC 5 dzień 1 + etopozyd 100 mg/m² dni 1, 2, 3 + atezolizumab 1200 mg dzień 1 co 21 dni przez 4 cykle, a następnie terapia podtrzymująca atezolizumabem 1200 mg dzień 1 co 21 dni [1 dla wszystkich]^{b,d} karboplatyna AUC 5 dzień 1 + etopozyd 100 mg/m² dni 1, 2, 3 + atezolizumab 1200 mg dzień 1 co 21 dni przez 4 cykle, a następnie terapia podtrzymująca atezolizumabem 1680 mg dzień 1 co 28 dni [2A]^{b,d} karboplatyna AUC 5–6 dzień 1 + etopozyd 80–100 mg/m² dni 1, 2, 3 + durwalumab 1500 mg dzień 1 co 21 dni przez 4 cykle, a następnie terapia podtrzymująca durwalumabem 1500 mg dzień 1 co 28 dni [1 dla wszystkich]^{b,c,d} |

| Dokument | Rekomendacja |
|---|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • cisplatyna 75–80 mg/m² dzień 1 + etopozyd 80–100 mg/m² dni 1, 2, 3 + durwalumab 1500 mg dzień 1 co 21 dni przez 4 cykle, a następnie podtrzymująca terapia durwalumabem 1500 mg dzień 1 co 28 dni [1 dla wszystkich] ^{b,c,d} <p>a – jeżeli cisplatyna jest przeciwwskazana lub nie jest tolerowana; b – przeciwwskazania do leczenia inhibitorami PD-1/ PD-L1 mogą obejmować aktywną lub wcześniej udokumentowaną chorobę autoimmunologiczną i/lub współistnienie stosowania immunosupresantów. Ze względów bezpieczeństwa nie stosować ICIs u pacjentów, którzy niedawno otrzymywali inhibitory kinazy tyrozynowej (TKIs); c – obejmuje pacjentów z bezobjawowymi, nieleczonymi przerzutami do mózgu; d – podtrzymująca immunoterapia zarówno z atezolizumabem, jak i durwalumabem powinna trwać do wystąpienia progresji lub nietolerowalnej toksyczności; e – w przypadku transformacji do SCLC z NDRP rozważyć skierowanie do ośrodka z doświadczeniem.</p> <ul style="list-style-type: none"> • inne zalecane schematy leczenia <ul style="list-style-type: none"> • karboplatyna AUC 5–6 dzień 1 + etopozyd 100 mg/m² dni [2A] • cisplatyna 75 mg/m² dzień 1 + etopozyd 100 mg/m² dni [2A] • cisplatyna 80 mg/m² dzień 1 + etopozyd 80 mg/m² dni [2A] • cisplatyna 25 mg/m² dni 1, 2, 3 + etopozyd 100 mg/m² dni [2A] • przydatne w pewnych okolicznościach: <ul style="list-style-type: none"> • karboplatyna AUC 5 dzień 1 + irynotekan 50 mg/m² dni 1, 8, 15 [2A] • cisplatyna 60 mg/m² dzień 1 + irynotekan 60 mg/m² dni 1, 8, 15 [2A] • cisplatyna 30 mg/m² dni 1, 8 + irynotekan 65 mg/m² dni 1, 8 [2A] |
| <p><i>National Cancer Institute (NCI) (NCI 2024a)</i></p> | <ul style="list-style-type: none"> • Atezolizumab i durwalumab wydłużyły OS gdy były stosowane w skojarzeniu z platyną i etopozydem, w porównaniu z samą chemioterapią [poziom dowodu A1]. Leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią nie prowadziło do znamienego wydłużenia OS w badaniu fazy III KEYNOTE-604 (NCT03066778). [poziom dowodu B1] • W dokumencie wymieniono jako możliwe do zastosowania skojarzenia cisplatyna + etopozyd lub karboplatyna + etopozyd, cisplatyna + irynotekan, ifosfamid + cisplatyna + etopozyd, cyklofosfamid + doksorubicyna + etopozyd, cyklofosfamid + doksorubicyna + etopozyd + winkrystyna, cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna, cyklofosfamid + etopozyd + winkrystyna, |

Tabela 6. Aktualizacja rekomendacji refundacyjnych dotyczących rozpatrywanej populacji.

| Kraj | Organizacja (skrót nazwy) | Data | Wynik oceny | Wskazanie, szczegółowe informacje |
|----------|--|------|----------------------------|--|
| Irlandia | <p><i>National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)</i></p> | 2024 | negatywna, lek refundowany | <ul style="list-style-type: none"> • Wskazanie: 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. • Po przeprowadzeniu szybkiej oceny (<i>rapid review</i>) zdecydowano o konieczności przeprowadzenia pełnej oceny efektywności klinicznej i kosztowej (<i>full HTA</i>), która skutkowałą wydaniem oceny negatywnej związanej z brakiem efektywności kosztowej terapii. |

| Kraj | Organizacja (skrót nazwy) | Data | Wynik oceny | Wskazanie, szczegółowe informacje |
|---------|-------------------------------|------|-------------|---|
| | | | | <ul style="list-style-type: none"> Decyzją HSE od marca 2024 r. lek jest objęty refundacją we wnioskowanym wskazaniu. |
| Francja | Haute Autorité de santé (HAS) | 2024 | pozytywna | <ul style="list-style-type: none"> Wskazanie: we wskazaniach objętych już refundacją dla leku TECENTRIQ 840 mg, 1200 mg (atezolizumab) koncentrat do infuzji (IV): <ul style="list-style-type: none"> 1) TECENTRIQ w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatiną jest wskazany jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych chorych niepłaskonabłonkowego NDRP z przerzutami. U chorych na NDRP z rearanżacją genu <i>EGFR</i> lub <i>ALK</i>.TECENTRIQ w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatiną jest wskazany jedynie w przypadku niepowodzenia odpowiednich terapii celowanych; 2) Monoterapia lekiem TECENTRIQ jest wskazana w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych na NDRP z przerzutami, u których w guzach ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ w TC lub $\geq 10\%$ w komórkach odpornościowych naciekających guz (IC) i u których nie wykazano mutacji genu <i>EGFR</i> lub rearanżacji genu <i>ALK</i>; 3) Monoterapia lekiem TECENTRIQ jest wskazana w leczeniu dorosłych chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP, po wcześniejszej chemioterapii. Chorzy na NDRP z mutacją genu <i>EGFR</i> lub rearanżacją genu <i>ALK</i> muszą otrzymać terapię celowaną przed otrzymaniem leku TECENTRIQ; 4) TECENTRIQ w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem jest wskazany jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozległym rakiem drobnokomórkowym płuc (ES-SCLC); 5) TECENTRIQ w skojarzeniu z bewacyzumabem jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego (HCC), którzy nie otrzymali wcześniej leczenia ogólnoustrojowego. <p>W ocenie SMR przyznano wskazano, że rzeczywiste korzyści ze stosowania leku TECENTRIQ 1875 mg (atezolizumab) są znaczące we wskazaniach 2, 3, 4 i 5 oraz umiarkowane dla wskazania 1. W ocenie ASMR przyznano stopień V.</p> |

Zgodnie z prośbą Agencji podsumowano dwa dodatkowe źródła, wskazane w piśmie, opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w przedłożonych analizach: *Burotto 2024* oraz *Cappuzzo 2024*. W krótkim doniesieniu *Burotto 2024* przedstawiono uaktualnione wyniki badania *IMscin001*, natomiast publikacja *Cappuzzo 2024* była doniesieniem konferencyjnym prezentującym wyniki obecnie wciąż prowadzonego (w ramach analizy zidentyfikowanego jako badanie w toku) badania *IMscin002*.

Publikacja *Burotto 2024* była w zasadzie krótkim opracowaniem doniesienia konferencyjnego *Burotto 2023a*, które zostało już uwzględnione w prezentowanej analizie klinicznej. Raportowano w niej dokładnie te same dane co w doniesieniu, i nie przedstawiono żadnych nowych, dodatkowych informacji, które nie byłyby zaprezentowane w analizie skuteczności klinicznej.

Doniesienie *Cappuzzo 2024* prezentowało wyniki badania *IMscin002*, zidentyfikowanego w ramach analizy klinicznej jako badanie w toku o numerze NCT05171777 (EducaCT: 2021-004067-28). Badanie *IMscin002* jest randomizowaną, wieloośrodkową próbą kliniczną fazy II w układzie naprzemiennym (*cross-over*), mającą na celu ocenę preferencji pacjentów i personelu medycznego dotyczących podawania atezolizumabu w postaci podskórnej (SC) vs dożylniej (IV) u pacjentów z NDRP.

Uczestnikami badania byli pacjenci:

- z PD-L1 dodatnim, poddanym resekcji NDRP w stadium II, IIIA lub wybranym IIIB, którzy przeszli wcześniej chemioterapię i nie wykazywali oznak nawrotu, oraz
- nieleczeni pacjenci z wysoką ekspresją PD-L1, z NDRP w stadium zaawansowania IV.

Pacjenci musieli mieć co najmniej 18 lat i być wolni od mutacji EGFR i ALK. Uczestnicy zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej atezolizumab w formie podskórnej (dawka 1875 mg) lub dożylniej (dawka 1200 mg) co 3 tygodnie. Po trzech cyklach leczenia pacjenci przechodzili na alternatywną metodę podawania, a po sześciu cyklach wybierali preferowaną metodę dalszego podawania leku. Pacjenci z poddanym resekcji NDRP kontynuowali leczenie przez maksymalnie 16 cykli, podczas gdy pacjenci z zaawansowanym NDRP byli leczeni do momentu utraty korzyści klinicznej (w ocenie badacza). Głównym punktem końcowym badania była preferencja pacjentów co do metody podawania leku w 6. cyklu, oceniana za pomocą kwestionariuszy. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały ocenę bezpieczeństwa oraz wyniki zgłaszane przez pacjentów (ang. *patient-reported outcomes*).

W momencie odcięcia danych 9 listopada 2023 roku, randomizacji poddano łącznie 179 pacjentów, w tym 117 z NDRP w stadium zaawansowania IV, oraz 62 z NDRP poddanym resekcji. Ogółem, 97,6% (123/126) wypełniło kwestionariusz dotyczący preferencji odnośnie drogi podania leku. Wśród nich, 70,7% (95% CI: 61,9%-78,6%, 87 pacjentów) wyraziło preferencję dla podskórnego podawania leku, podczas gdy 21,1% (26 pacjentów) preferowało dożylnie podawanie, a 8,1% (10 pacjentów) nie miało preferencji. Główne powody wyboru formy podskórnej to skrócenie czasu spędzanego w ośrodku (64,4% pacjentów, 56/87) oraz większy komfort tej metody podawania (46,0% pacjentów, 40/87). Po szóstym cyklu większość pacjentów (79,4%) wybrała kontynuację leczenia w formie podskórnej.

W ocenie ogólnej, 85,8% pacjentów było bardzo zadowolonych lub zadowolonych z podskórnego podawania, w porównaniu do 75,2% pacjentów preferujących dożylnie podawanie leku.

Dodatkowo, badanie nie wykazało żadnych nowych sygnałów związanych z bezpieczeństwem stosowania atezolizumabu w formie podskórnej, ani związanych ze zmianą metod podawania leku. Profil bezpieczeństwa był zgodny z wcześniejszymi raportami, co potwierdza, że obie metody podawania są równie bezpieczne.

| | |
|-------------------|---|
| Cappuzzo 2024 | <i>Cappuzzo F, Zvirbule Z, Korbenfeld EP, Kolb-Sielecki J, Casado DI, Sanchez AYC, Bustillos A, Liu LX, Young F, Majem M. 244MO Primary results from IMscin002: A study to evaluate patient (pt)- and healthcare professional (HCP)-reported preferences for atezolizumab (atezo) subcutaneous (SC) vs intravenous (IV) for the treatment of NSCLC. ESMO Open. 2024;9. doi:10.1016/j.esmoop.2024.102706</i> |
| Burotto 2024 | <i>Burotto M, Zvirbule Z, Alvarez R, Chewaskulyong B, Herraes-Baranda LA, Shearer-Kang E, Liu X, Tosti N, Williams P, Castro Sanchez AY, Zanghi J, Felip E. Brief Report: Updated Data From IMscin001 Part 2, a Randomized Phase III Study of Subcutaneous Versus Intravenous Atezolizumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic NSCLC. Journal of Thoracic Oncology. Published online May 9, 2024. doi:10.1016/j.jtho.2024.05.005</i> |
| Burotto 2023a | <i>Burotto M, Zvirbule Z, Alvarez R, Chewaskulyong B, Herraes Baranda LA, Shearer-Kang E, Liu X, Tosti N, Castro Sanchez AY, Zanghi J, Felip E. IMscin001 part 2 updated results: Efficacy, safety, immunogenicity and patient-reported outcomes (PROs) from the randomised phase III study of atezolizumab (atezo) subcutaneous (SC) vs intravenous (IV) in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). Annals of Oncology, Vol. 34, Supl 2, S823, Abstract No 1447P. DOI:https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.09.2478</i> |
| NCCN NSCLC 6.2024 | <i>NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Non-Small Cell Lung Cancer Version 6.2024 — June 14, 2024</i> |
| NCCN SCLC 3.2024 | <i>NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Small Cell Lung Cancer. Version 3.2024 — June 11, 2024</i> |
| NCI 2024 | <i>National Cancer Institute. Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®)—Health Professional Version (updated 21/06/2024). Dostępne online pod adresem: https://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq#_484247_toc</i> |
| NCI 2024a | <i>National Cancer Institute. Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®)—Health Professional Version (updated 23/05/2024). Dostępne online pod adresem: https://www.cancer.gov/types/lung/hp/small-cell-lung-treatment-pdq#_124</i> |
| NCPE 2024 | <i>National Centre for Pharmacoeconomics. Atezolizumab (Tecentriq®) for adjuvant treatment of NSCLC. HTA ID: 22036. Dostępne online pod adresem: https://www.ncpe.ie/drugs/atezolizumab-tecentriq-for-adjuvant-treatment-of-nslc-hta-id-22036/</i> |
| HAS 2024 | <i>TECENTRIQ (atézolizumab) – Oncologie. AVIS SUR LES MÉDICAMENTS - Mis en ligne le 17 mai 2024. Dostępne online pod adresem: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3517160/fr/tecentriq-atezolizumab-oncologie</i> |

Aktualizacja informacji dotyczących refundacji w krajach UE i EFTA:

| Państwo | Dostępność w obrocie | Produkt refundowany | Wskazania w jakich jest refundowany | Warunki i ograniczenia refundacji | Instrumenty dzielenia ryzyka |
|----------------|----------------------|---------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|
| Austria | TAK | TAK | wszystkie zarejestrowane wskazania | pełna refundacja, bez ograniczeń | NIE |
| Belgia | NIE | nd | nd | nd | nd |

| Państwo | Dostępność w obrocie | Produkt refundowany | Wskazania w jakich jest refundowany | Warunki i ograniczenia refundacji | Instrumenty dzielenia ryzyka |
|----------------------|----------------------|---------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|
| Bułgaria | NIE | nd | nd | nd | nd |
| Chorwacja | TAK | NIE | nd | nd | nd |
| Cypr | NIE | nd | nd | nd | nd |
| Czechy | NIE | nd | nd | nd | nd |
| Dania | TAK | TAK | wszystkie zarejestrowane wskazania | pełna refundacja, bez ograniczeń | NIE |
| Estonia | TAK | TAK | wszystkie zarejestrowane wskazania | pełna refundacja, bez ograniczeń | NIE |
| Finlandia | TAK | nd | nd | nd | nd |
| Francja | NIE | nd | nd | nd | nd |
| Grecja | NIE | nd | nd | nd | nd |
| Hiszpania | NIE | nd | nd | nd | nd |
| Holandia | NIE | nd | nd | nd | nd |
| Irlandia | NIE | nd | nd | nd | nd |
| Islandia | NIE | nd | nd | nd | nd |
| Liechtenstein | NIE | nd | nd | nd | nd |
| Litwa | NIE | nd | nd | nd | nd |
| Luksemburg | NIE | nd | nd | nd | nd |
| Łotwa | TAK | NIE | nd | nd | nd |
| Malta | NIE | nd | nd | nd | nd |
| Niemcy | TAK | TAK | wszystkie zarejestrowane wskazania | pełna refundacja, bez ograniczeń | NIE |
| Norwegia | NIE | nd | nd | nd | nd |
| Portugalia | NIE | NIE | nd | nd | nd |
| Rumunia | NIE | nd | nd | nd | nd |
| Słowacja | NIE | nd | nd | nd | nd |
| Słowenia | TAK | NIE | nd | nd | nd |
| Szwajcaria | NIE | nd | nd | nd | nd |
| Szwecja | NIE | nd | nd | nd | nd |
| Węgry | NIE | nd | nd | nd | nd |
| Włochy | NIE | nd | nd | nd | nd |

Uwaga 2: Według analiz wnioskodawcy: „Terapia produktem leczniczym Tecentiq (atezolizumab SC) w postaci roztworu do wstrzyknięć podskórnych (...), będzie stanowić alternatywną drogę podania atezolizumabu dokładnie w tych samych wskazaniach, w których wymieniony lek jest obecnie refundowany w leczeniu raka płuca, tj. zgodnie z obecnymi wskazaniami refundacyjnymi dla atezolizumabu w postaci roztworu do infuzji dożylnych stosowanego w leczeniu raka płuca. Wobec tego terapia wnioskowanym lekiem będzie

zastępować wyłącznie terapię atezolizumabem prowadzoną z zastosowaniem obecnie refundowanego preparatu podawanego w postaci infuzji dożylniej, stosowanego w monoterapii lub skojarzeniu z chemioterapią” (APD s. 138).

Założenie to nie zostało wystarczająco uzasadnione, biorąc pod uwagę, że forma podskórna atezolizumabu może być preferowana wśród części pacjentów, którzy nie stosowali do tej pory atezolizumabu w postaci dożylniej i którzy mogliby stosować inne substancje czynne refundowane w populacjach docelowych w ramach programu lekowego B.6. Szczególnie biorąc pod uwagę, że potencjalne technologie alternatywne dostępne są tylko w postaci dożylniej (patrz też pkt 5). Proszę o przedstawienie szczegółowego uzasadnienia, dlaczego substancje te zostały pominięte wśród komparatorów lub o uzupełnienie wszystkich analiz o porównanie z dodatkowymi komparatorami.

Odpowiedź wnioskodawcy:

Atezolizumab podawany podskórnie, w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej, będzie stosowany według takich samych wskazań, jak obecnie stosowany preparat w formie podania dożylnego. Nie ma więc potwierdzonych przesłanek, aby sądzić, by lekarz preferujący daną immunoterapię (np. ze względu na własne doświadczenia w stosowaniu), po wprowadzeniu formy podskórnej atezolizumabu zmieniał obecne preferencje. Owszem, pacjenci mogą preferować leczenie podskórne, lecz z uwagi na szereg czynników pacjent może nie być w ogóle stawiany przed takim wyborem, choćby z powodu dostępności danego leczenia w konkretnym ośrodku, więc argument ten, pomimo teoretycznej zasadności, w praktyce może nie mieć większego znaczenia – wciąż najbardziej prawdopodobne wydaje się założenie, że atezolizumab w postaci podskórnej będzie opcją podania atezolizumabu, już po zapadnięciu decyzji leczenia tym konkretnym lekiem.

Atezolizumab podawany dożylnie jest lekiem o znanej skuteczności i bezpieczeństwie, który był porównywany z technologiami opcjonalnymi, w tym z innymi immunoterapiami, i jego refundacja została uznana za zasadną. Sama zmiana formy podania leku z dożylniej na podskórną nie zmienia nic w zakresie wzajemnej skuteczności atezolizumabu i pozostałych leków stosowanych w ramach tego samego programu lekowego, gdyż podanie podskórne jest równoważne formie dożylniej, co wykazano w badaniu *IMscin001*.

Takie podejście zdaje się uzasadniać np. decyzja NICE o nie prowadzeniu osobnej oceny (raportu „*technology appraisal*”), którą argumentują właśnie sytuacją, gdy zmiana jedynie dawki, formuły podania lub drogi administracji nie wpłynie istotnie na kliniczną i kosztową efektywność ocenianej terapii (NICE 2023). Za taką interpretacją przemawia również dostępność badań klinicznych – nie ma prób klinicznych, które porównywałyby podskórną postać atezolizumabu z dożylnie podawanymi lekami uznawanymi za komparator dla tego leku (np. z pembrolizumabem, niwolumabem itd.), a jedynie badania mające na celu wykazanie nie mniejszej skuteczności klinicznej i nie gorszego profilu bezpieczeństwa danego leku w nowej postaci względem leku w poprzednio zatwierdzonej formule, gdyż to wystarczy do przełożenia wyników wcześniejszych porównań leku z innymi immunoterapiami na porównanie z nową postacią.

Ponadto, obecnie wśród leków refundowanych w ramach programu lekowego B6, również prowadzone są badania nad ich postacią podskórną (opracowanie *Inoue 2024*): dla pembrolizumabu (NCT05722015, NCT04956692), durwalumabu (NCT04870112) oraz niwolumabu (NCT03656718). Autorzy opracowania *Inoue 2024* sugerują, że zatwierdzenie podskórnej postaci atezolizumabu przez podmioty w UK oraz EU będzie prowadziło do kolejnych zatwierdzeń, gdy wyniki badań dla pozostałych leków w formie podskórnej zostaną opublikowane. Niedawne wprowadzenie na rynek wersji podskórnych dostępnych leków (być może przyspieszone również faktem szybkiego pojawienia się leków biopodobnych dla dożylnych wersji stosowanych substancji) wyeliminuje całkowicie udział potencjalnych preferencji pacjenta odnośnie leczenia dożylnego/podskórnego w procesie decyzyjnym odnośnie zastosowania konkretnego leku, sprowadzając go jedynie do wyboru konkretnej postaci danego leku. W jakim zakresie jednak to nastąpi i w jakim czasie jak na razie jest jedynie możliwe w ramach oceny prawdopodobnych zmian na rynku, podobnie jak jedynie w ramach potencjalnej możliwości należy traktować argument o wpływie preferencji pacjenta na częstość przepisywania atezolizumabu w porównaniu z pozostałymi komparatorami podawanymi obecnie dożylnie.

Niemniej jednak, gdyby w sytuacji braku szczególnych preferencji lekarza dotyczących wyboru immunoterapii przeważały silne preferencje pacjenta co do podskórnej drogi podania, co spowodowałoby, że atezolizumab sc będzie zastępował inne niż atezolizumab iv immunoterapie,



| | |
|------------|--|
| Inoue 2024 | <i>Inoue Y. Subcutaneous delivery of immune checkpoint inhibitors: new route replacing intravenous administration? Translational Lung Cancer Research. 2024;13(4):947. doi:10.21037/tlcr-24-63</i> |
| NICE 2023 | https://www.nice.org.uk/guidance/discontinued/gid-ta11180 |

Uwaga 3) *Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).*

W ramach AKL przedstawiono porównanie bezpośrednie atezolizumabu s.c. względem atezolizumabu i.v. jedynie dla jednego z rozpatrywanych w raporcie wskazań (w leczeniu kolejnych linii u pacjentów z przerzutowym lub zaawansowanym NDRP).

W związku z brakiem możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego lub pośredniego w przypadku pozostałych wskazań (leczenie zaawansowanego NDRP w I linii leczenia, leczenie pooperacyjne NDRP oraz leczenie DRP) podstawę analizy ekonomicznej dla tych subpopulacji powinna stanowić analiza kosztów-konsekwencji.

Analizę minimalizacji kosztów można przeprowadzić jedynie w przypadku wykazania równej skuteczności porównywanych terapii.

Odpowiedź wnioskodawcy:

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie kosztów i konsekwencji w podziale na poszczególne wskazania. Koszty obliczono zgodnie z metodyką opisaną w analizie minimalizacji kosztów, natomiast konsekwencje zdrowotne zaczerpnięto z wcześniejszych wniosków refundacyjnych dla ATEZO IV (*AE Tecentriq 2019, AE Tecentriq 2021, AE Tecentriq 2023*). Jednocześnie, wnioskodawca podtrzymuje stanowisko, że przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w całym zakresie wnioskowanych wskazań było zasadne. Wytyczne *AOTMiT 2016* wskazują, że analiza minimalizacji kosztów jest przedstawiana, jeśli istniejące dowody naukowe potwierdzają, że wyniki zdrowotne (efektywność porównywanych technologii medycznych) są terapeutycznie równorzędne. W przypadku wskazań nie objętych badaniem rejestracyjnym, wnioskowanie o równorzędnej skuteczności postaci podskórnej i dożylniej atezolizumabu wynika z równoważnej skuteczności w wybranej populacji (druga linia leczenia zaawansowanego NDRP) przy jednoczesnym wykazaniu zbliżonego profilu farmakokinetyki atezolizumabu podskórnego z postacią dożylną tego leku we wszystkich wnioskowanych wskazaniach na podstawie badań rejestracyjnych (*Burotto 2023*). Wykazanie podobnej biodostępności jest podstawą uznania równoważności dróg podania i oczekiwanej identycznej skuteczności klinicznej bez względu na różnice wskazań np. linii leczenia czy nawet rodzaju nowotworu.

Również fakt zarejestrowania leku przez EMA w całym zakresie wnioskowanych wskazań potwierdza, że ATEZO SC został uznany za równie skuteczną alternatywę dla formy dożylniej ATEZO także we wskazaniach, dla których nie przeprowadzono bezpośredniej oceny skuteczności (nie tylko ogólnie w raku płuca, ale także w raku urotelialnym, raku piersi czy raku wątrobowokomórkowym). Istotnie, w podsumowaniu oceny skuteczności klinicznej ATEZO SC w dokumencie *EPAR 2023* (rozdział 2.6.7) wskazano, że „zaktualizowane dane dotyczące skuteczności z pojedynczego badania kluczowego dostarczają dowodów na nie gorszą skuteczność atezolizumabu SC w porównaniu do atezolizumabu dożylnego we wszystkich zatwierdzonych wskazaniach atezolizumabu IV”.

Tabela 7. Analiza kosztów-konsekwencji Leczenie adjuwantowe wczesnego NDRP.

| | ATEZO SC | ATEZO IV | Źródło |
|---|------------|------------|---|
| Zestawienie składowych kosztów | | | |
| Koszt leku | ██████████ | ██████████ | Zgodnie z założeniami opisanymi w analizie minimalizacji kosztów (analiza podstawowa) |
| Koszt podania leku | 3 553 zł | 11 640 zł | |
| Koszt diagnostyki i monitorowania | 5 327 zł | 5 327 zł | |
| Zestawienie konsekwencji/wyników zdrowotnych (modelowanie) | | | |
| Lata życia skorygowane o jakość (QALY) | 7,84 * | 7,84 | Model ekonomiczny (analiza podstawowa) dla produktu Tecentriq iv (<i>AE Tecentriq 2023</i>) |
| Lata życia (LY) | 10,06 * | 10,06 | |
| Lata życia wolne od wznowy (DFLY) | 9,22 * | 9,22 | |
| Zestawienie współczynników CUR/CER | | | |
| CUR (zł/QALY) | ██████████ | ██████████ | Koszt łączny / QALY |
| CER (zł/LY) | ██████████ | ██████████ | Koszt łączny / LY |
| Zestawienie konsekwencji/wyników zdrowotnych (badania kliniczne) | | | |
| 3-letnie przeżycie całkowite (OS), % | 89,1% * | 89,1% | <i>IMpower010</i> (populacja w stadium II-IIIa, z ekspresją PD-L1 na ≥50% TC z |

| | | | |
|--|---------|-------|--|
| | | | wykluczeniem mutacji/rearanżacji EGFR/ALK) (<i>Wakelee 2022</i>) |
| 5-letnie przeżycie całkowite (OS), % | 84,8% * | 84,8% | <i>IMpower010</i> (populacja w stadium II-IIIa, z ekspresją PD-L1 na $\geq 50\%$ TC z wykluczeniem mutacji/rearanżacji EGFR/ALK) (<i>Wakelee 2022</i>) |
| 2-letnie przeżycie bez wznowy (DFS), % | 74,6% * | 74,6% | <i>IMpower010</i> (populacja w stadium II-IIIa, z ekspresją PD-L1 na $\geq 50\%$ TC) (<i>Felip 2021</i>) |
| 3-letnie przeżycie bez wznowy (DFS), % | 60,0% * | 60,0% | <i>IMpower010</i> (populacja w stadium II-IIIa, z ekspresją PD-L1 na $\geq 50\%$ TC) (<i>Felip 2021</i>) |

* przyjęto jak dla ATEZO IV, co jest uzasadnione zbliżonym profilem farmakokinetyki podskórnej i dożylniej postaci atezolizumabu w rozważanym wskazaniu (*Burotto 2023*) oraz równorzędną skutecznością we wskazaniu drugiej linii zaawansowanego NDRP

Tabela 8. Analiza kosztów-konsekwencji Leczenie pierwszej linii zaawansowanego NDRP z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$.

| | ATEZO SC | ATEZO IV | źródło |
|---|-----------------------------|---------------------------|---|
| Zestawienie składowych kosztów | | | |
| Koszt leku | ██████████ | ██████████ | Zgodnie z założeniami opisanymi w analizie minimalizacji kosztów (analiza podstawowa) |
| Koszt podania leku | 3 675 zł | 12 040 zł | |
| Koszt diagnostyki i monitorowania | 5 551 zł | 5 551 zł | |
| Zestawienie konsekwencji/wyników zdrowotnych (modelowanie) | | | |
| Lata życia skorygowane o jakość (QALY) | 1,85 (1,49 – 2,36) * | 1,85 (1,49 – 2,36) | Średni efekt (zakres) z badań ekonomicznych włączonych do przeglądu w AE dla produktu Tecentriq iv (<i>AE Tecentriq 2021</i>) |
| Lata życia (LY) | 3,64 (3,14 – 4,02) * | 3,64 (3,14 – 4,02) | |
| Zestawienie współczynników CUR/CER | | | |
| CUR (zł/QALY) | ██████████ | ██████████ | Koszt łączny / QALY |
| CER (zł/LY) | ██████████ | ██████████ | Koszt łączny / LY |
| Zestawienie konsekwencji/wyników zdrowotnych (badania kliniczne) | | | |
| Mediana czasu przeżycia całkowitego (OS), mies. | 20,2 (95% CI: 17,2; 27,9) * | 20,2 (95% CI: 17,2; 27,9) | <i>IMpower110</i> (wysoka ekspresja PD-L1 wg testu SP142) (<i>Jassem 2021</i>) |
| | 20,6 (95% CI: 17,2; 27,1) * | 20,6 (95% CI: 17,2; 27,1) | <i>IMpower110</i> (wysoka ekspresja PD-L1 wg testu 22C3) (<i>Jassem 2021</i>) |
| | 20,2 (95% CI: 17,2; 25,6) * | 20,2 (95% CI: 17,2; 25,6) | <i>IMpower110</i> (wysoka ekspresja PD-L1 wg testu SP263) (<i>Jassem 2021</i>) |
| Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS), mies. | 8,2 (95% CI: 6,8; 11,4) * | 8,2 (95% CI: 6,8; 11,4) | <i>IMpower110</i> (wysoka ekspresja PD-L1 wg testu SP142) (<i>Jassem 2021</i>) |
| | 7,7 * | 7,7 | <i>IMpower110</i> (wysoka ekspresja PD-L1 wg testu 22C3) (<i>Jassem 2021</i>) |
| | 7,3 * | 7,3 | <i>IMpower110</i> (wysoka ekspresja PD-L1 wg testu SP263) (<i>Jassem 2021</i>) |
| Odsetek osób z obiektywną odpowiedzią na leczenie (ORR) | 40,2% | 40,2% | <i>IMpower110</i> (wysoka ekspresja PD-L1 wg testu SP142) (<i>Jassem 2021</i>) |

* przyjęto jak dla ATEZO IV, co jest uzasadnione zbliżonym profilem farmakokinetyki podskórnej i dożylniej postaci atezolizumabu w rozważanym wskazaniu (*Burotto 2023*) oraz równorzędną skutecznością we wskazaniu drugiej linii zaawansowanego NDRP

Tabela 9. Analiza kosztów-konsekwencji Leczenie pierwszej linii DRP w chorobie rozległej.

| | ATEZO SC | ATEZO IV | źródło |
|---|--------------------------------|------------------------------|---|
| Zestawienie składowych kosztów | | | |
| Koszt leku | ██████████ | ██████████ | Zgodnie z założeniami opisanymi w analizie minimalizacji kosztów (analiza podstawowa) |
| Koszt podania leku | 6 962 zł | 7 323 zł | |
| Koszt diagnostyki i monitorowania | 3 347 zł | 3 347 zł | |
| Zestawienie konsekwencji/wyników zdrowotnych (modelowanie) | | | |
| Lata życia skorygowane o jakość (QALY) | 1,33 * | 1,33 | Model ekonomiczny (analiza podstawowa) dla produktu Tecentriq iv (AE Tecentriq 2019) |
| Lata życia (LY) | 1,88 * | 1,88 | |
| Lata życia wolne od progresji (PFLY) | 0,58 * | 0,58 | |
| Zestawienie współczynników CUR/CER | | | |
| CUR (zł/QALY) | ██████████ | ██████████ | Koszt łączny / QALY |
| CER (zł/LY) | ██████████ | ██████████ | Koszt łączny / LY |
| Zestawienie konsekwencji/wyników zdrowotnych (badania kliniczne) | | | |
| Mediana czasu przeżycia całkowitego (OS), mies. | 12,3 (95% CI: 10,8; 15,9) * | 12,3 (95% CI: 10,8; 15,9) | IMpower133 (populacja ITT) (Horn 2018) |
| Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS), mies. | 5,2 (95% CI: 4,4; 5,6) * | 5,2 (95% CI: 4,4; 5,6) | IMpower133 (populacja ITT) (Horn 2018) |
| Odsetek osób z obiektywną odpowiedzią na leczenia (ORR) | 60,2% (95% CI: 53,1%; 67,0%) * | 60,2% (95% CI: 53,1%; 67,0%) | IMpower133 (populacja ITT) (Horn 2018) |

* przyjęto jak dla ATEZO IV, co jest uzasadnione zbliżonym profilem farmakokinetyki podskórnej i dożylniej postaci atezolizumabu w rozważanym wskazaniu (Burotto 2023) oraz równorzędną skutecznością w wskazaniu drugiej linii zaawansowanego NDRP.

| | |
|-------------------|---|
| AE Tecentriq 2019 | ██████████. Tecentriq® (atezolizumab) w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym. Analiza Ekonomiczna. Aestimo s.c. Kraków 2019. https://bip.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6582-31-2020-zlc |
| AE Tecentriq 2021 | ██████████. Tecentriq (atezolizumab) w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1. Analiza ekonomiczna. Aestimo s.c. Kraków, 2021. https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7693-28-2022-zlc |
| AE Tecentriq 2023 | ██████████. Tecentriq (atezolizumab) w monoterapii w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów w wczesnym stadium niedrobnokomórkowego raka płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny, u których w tkance nowotworowej stwierdza się ekspresję PD-L1. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.1, Aestimo s.c., Kraków 2023. https://bip.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/7955-4-2023-zlc |
| Burotto 2023 | Burotto M, Zvirbule Z, Mochalova A, Runglodvatana Y, Herraes-Baranda L, Liu SN, Chan P, Shearer-Kang E, Liu X, Tosti N, Zanghi JA, Leutgeb B, Felip E. IMscin001 Part 2: a randomised phase III, open-label, multicentre study examining the pharmacokinetics, efficacy, immunogenicity, and safety of atezolizumab subcutaneous versus intravenous administration in previously treated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer and pharmacokinetics comparison with other approved indications. <i>Ann Oncol.</i> 2023 Aug;34(8):693-702. doi: 10.1016/j.annonc.2023.05.009. Epub 2023 Jun 1. PMID: 37268157. |
| EPAR 2023 | Assessment report. Tecentriq; International non-proprietary name: Atezolizumab. 09 November 2023, EMA/537504/2023, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) |

| | |
|--------------|--|
| | https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-x-0076-epar-assessment-report-extension_en.pdf |
| Horn 2018 | Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, Huemer F, Losonczy G, Johnson ML, Nishio M, Reck M, Mok T, Lam S, Shames DS, Liu J, Ding B, Lopez-Chavez A, Kabbinar F, Lin W, Sandler A, Liu SV. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. <i>N Engl J Med</i> 2018; 379(23):2220-2229 |
| 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 |
| Jassem 2021 | Jassem J, de Marinis F, Giaccone G, Vergnenegre A, Barrios CH, Morise M, Felip E, Oprean C, Kim YC, Andric Z, Mocchi S, Enquist I, Komatsubara K, McClelland M, Kuriki H, Villalobos M, Phan S, Spigel DR, Herbst RS. Updated Overall Survival Analysis From IMpower110: Atezolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy in Treatment-Naive Programmed Death-Ligand 1-Selected NSCLC. <i>J Thorac Oncol</i> . 2021 Jul 12:S1556-0864(21)02286-3. doi: 10.1016/j.jtho.2021.06.019. Epub ahead of print. PMID: 34265434. |
| 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. <i>Abstrakt konferencyjny i prezentacja zaprezentowane na konferencji IASLC World Conference on Lung Cancer 2022.</i> |

Uwaga 4) Analiza podstawowa AE nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).

Według Narodowego Funduszu Zdrowia, który przesłał swoją opinię do projektu opisu programu lekowego B.6 w leczeniu chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej, dominującą formą podania innego leku onkologicznego (trastuzumabu) stosowanego podskórnym w ramach programu lekowego B.9 „Leczenie chorych na raka piersi” jest hospitalizacja w trybie jednodniowym (wg NFZ „taki sposób podania był sprawozdawany 5,6 razy częściej niż przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z podaniem leku”). W związku z powyższym, w opinii analityków Agencji, w ramach analizy wrażliwości AE oraz BIA należy przedstawić wyniki scenariusza zakładającego, że podanie produktu leczniczego Tecentriq s.c. we wnioskowanym programie w 85% przypadków będzie odbywało się w ramach hospitalizacji jednodniowej.

Odpowiedź wnioskodawcy:

Wyniki dodatkowego scenariusza (wariant z uwzględnieniem RSS), zakładającego 85% udział hospitalizacji jednodniowej w podaniu ATEZO SC we wskazaniach NDRP adj., 1 linia i 2 linia (i zachowując przyjęty w analizie podstawowej █████ udział hospitalizacji we wskazaniu DRP), przedstawiono w poniższych tabelach, kolejno dla AE i BIA. Jednocześnie wnioskodawca stoi na stanowisku, że w najbliższych latach należy spodziewać się wzrostu częstości ambulatoryjnego rozliczenia terapii podskórnych na wzór wprowadzonego modelu opieki ambulatoryjnej w programach

lekowych w chorobach autoimmunologicznych, z tego względu scenariusz zaproponowany przez AOTMiT należy traktować jako skrajnie konserwatywny.

Tabela 10. Scenariusz AW w analizie ekonomicznej (wariant z RSS).

| Wariant | Koszt – ATEZO SC | Koszt – ATEZO IV | Różnica kosztów | Progowa CZN Tecentriq sc 1875 mg |
|--|------------------|------------------|-----------------|----------------------------------|
| Komparator – ATEZO IV (ważony) | | | | |
| Analiza podstawowa | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ |
| AW: 85% podań ATEZO SC w hospitalizacji | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ |
| Komparator – ATEZO IV 1200 mg co 3 tyg. | | | | |
| Analiza podstawowa | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ |
| AW: 85% podań ATEZO SC w hospitalizacji | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ |
| Komparator – ATEZO IV 840 mg co 2 tyg. | | | | |
| Analiza podstawowa | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ |
| AW: 85% podań ATEZO SC w hospitalizacji | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ |
| Komparator – ATEZO IV 1680 mg co 4 tyg. | | | | |
| Analiza podstawowa | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ |
| AW: 85% podań ATEZO SC w hospitalizacji | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ |

Scenariusz z założeniem odsetka podań ambulatoryjnych ATEZO SC na poziomie trastuzumabu SC nie zmienia głównego wniosku z analizy – strategia ATEZO SC ██████████

Tabela 11. Scenariusz AW w analizie wpływu na budżet (wariant z RSS).

| Wariant | Rok 1 | Rok 2 | Rok 3 | Rok 4 |
|--|----------|----------|----------|----------|
| Wydatki - scenariusz nowy | | | | |
| Analiza podstawowa | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ |
| AW – 85% podań ATEZO SC w hospitalizacji | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ |
| Wydatki - scenariusz istniejący | | | | |
| Analiza podstawowa | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ |
| AW – 85% podań ATEZO SC w hospitalizacji | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ |
| Inkrementalny wpływ na budżet | | | | |
| Analiza podstawowa | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ |
| AW – 85% podań ATEZO SC w hospitalizacji | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ |

Scenariusz z założeniem odsetka podań ambulatoryjnych ATEZO SC na poziomie trastuzumabu SC nie zmienia głównego wniosku z analizy – objęcie refundacją formy podskórnej ██████████

Uwaga 5) BIA nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).

Według analiz wnioskodawcy: „Rozpatrywany wniosek nie wprowadza żadnych zmian w definicji docelowej populacji chorych podlegających kwalifikacji do refundowanej terapii atezolizumabem, w związku z czym nie zwiększa liczebności pacjentów poddawanych takiej terapii”. Założenie to zostało jednak niewystarczająco uzasadnione, biorąc pod uwagę, że w przypadku objęcia refundacją produktu Tecentriq podawanego podskórnie, będzie on jedynym lekiem o takiej drodze podania, możliwym do stosowania w populacjach docelowych w ramach programu lekowego B.6.

Proszę o przedstawienie dodatkowego scenariusza analizy wpływu na budżet, zakładającego przejęcie części udziałów od pozostałych leków dostępnych w ramach programu B.6 stosowanych w populacjach docelowych.

Odpowiedź wnioskodawcy:

Ze względu na brak danych umożliwiających wiarygodne prognozowanie liczby leczonych poszczególnymi terapiami opcjonalnymi w podziale na szczegółowe wskazania, jak również poziomu zastąpienia tych strategii przez wnioskowaną technologię, odstąpiono od pełnej kalkulacji wpływu na budżet w ramach proponowanego scenariusza. W celu oceny kierunku zmian wydatków płatnika publicznego przy założeniu przejęcia części udziałów od pozostałych leków dostępnych w ramach programu B.6, rozszerzono funkcjonalność modelu o kalkulację średnich kosztów terapii pacjenta dla technologii opcjonalnych, tj.:

- pembrolizumabu lub cemiplimabu (w monoterapii) we wskazaniu leczenia pierwszej linii zaawansowanego NDRP z ekspresją PD-L1 \geq 50%,
- niwolumabu (w monoterapii) we wskazaniu leczenia drugiej linii zaawansowanego NDRP,
- durwalumabu (w skojarzeniu z CTH w fazie indukcji, następnie w monoterapii) we wskazaniu leczenia pierwszej linii DRP w chorobie rozległej.

Zestawienie założeń przyjętych w obliczeniach przedstawiono w poniższych punktach.

- Dawkowanie leków określono zgodnie z programem B.6, tj. w oparciu o zapisy aktualnych na dzień wydania decyzji Charakterystyk Produktów Leczniczych (ChPL); zob. tabela poniżej.

Tabela 12. Schematy dawkowania immunoterapii.

| Substancja czynna | Schemat dawkowania w rozważanym wskazaniu |
|--------------------------|---|
| pembrolizumab | 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni |
| niwolumab | 240 mg co 2 tygodnie |
| cemiplimab | 350 mg co 3 tygodnie |
| durwalumab | 1 500 mg co 3 tygodnie przez pierwsze 4 cykle (łącznie 12 tyg.), następnie 1 500 mg co 4 tygodnie |

- Ceny realne substancji czynnych dla płatnika określono w oparciu publicznie dostępne dane DGL NFZ:
 - Załącznik do Uchwały Nr 5/2024/IV z dnia 02.04.2024 w sprawie przyjęcia okresowego Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r.
 - Raport refundacyjny z dnia 01.03.2024, dot. wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–grudzień 2023 r. (<https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8565.html>)

oraz – pomocniczo w celu potwierdzenia aktualności i precyzji oszacowań opartych na danych NFZ – aktualne przetargi na dostawy leków, odnalezione w serwisie platformazakupowa.pl. Przyjęte ceny za miligram substancji czynnej przedstawiono w tabeli poniżej; szczegółowe dane źródłowe są dostępne w zaktualizowanej wersji modelu elektronicznego, stanowiącej Załącznik 2 do niniejszego pisma.

Tabela 13. Koszt jednostkowy immunoterapii.

| Substancja czynna | Średni koszt rozliczenia 1 miligrama |
|-------------------|--------------------------------------|
| pembrolizumab | 69,36 zł |
| niwolumab | 38,26 zł |
| cemiplimab | 29,98 zł |
| durwalumab | 11,25 zł |

- Ze względu na brak dowodów na istotne różnice w skuteczności leczenia oraz biorąc pod uwagę, że leczenie jest kontynuowane do progresji choroby, czas trwania leczenia dla pozostałych immunoterapii przyjęto na jednakowym poziomie jak dla ATEZO SC.
- Odsetek pacjentów otrzymujących ATEZO SC w trybie ambulatoryjnym przyjęto konserwatywnie zgodnie z wariantem proponowanym przez AOTMIT (zob. Uwaga 4), opartym o historyczne dane rozliczeniowe dla TRAS SC w programie B.9 (15% we wskazaniach NDRP; dla DRP zachowano podstawową wartość █████).
- Odsetek pacjentów otrzymujących pozostałe immunoterapie w trybie ambulatoryjnym przyjęto jak dla ATEZO IV, co jest uzasadnione dożylną drogą podania pembrolizumabu, niwolumabu, cemiplimabu i durwalumabu.
- W porównaniu kosztów atezolizumabu i durwalumabu we wskazaniu DRP pominięto koszty chemioterapii, co nie stanowi jednak ograniczenia analizy, gdyż koszty te nie są różniące (obie immunoterapie stosuje się z chemioterapią indukcyjną opartą na skojarzeniu pochodnej platyny z etopozydem, podawaną przez 4 cykle).

Porównanie średnich kosztów leczenia jednego pacjenta z zastosowaniem ATEZO SC i opcjonalnej immunoterapii w poszczególnych wskazaniach zamieszczono w poniższych tabelach:

