



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją leku  
Tecentriq (atezolizumab)  
we wskazaniu:**

„Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34)  
oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.1.35.2024

Data ukończenia: 12 lipca 2024 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>2)</sup>.

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i, art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>2)</sup>.

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

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

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (AstraZeneca AB, Merck Sharp & Dohme B.V., Regeneron Ireland Designated Activity Company, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Roche Polska Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (AstraZeneca AB, Merck Sharp & Dohme B.V., Regeneron Ireland Designated Activity Company, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Roche Polska Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i, art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>2)</sup>.

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (AstraZeneca AB, Merck Sharp & Dohme B.V., Regeneron Ireland Designated Activity Company, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Roche Polska Sp. z o.o.).

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

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

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

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

1) podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)

2) podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm)

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ADRs</b>	działania niepożądane (adverse drug reactions)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (adverse events)
<b>AESI</b>	zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>ALK</b>	kinaza chłoniaka anaplastycznego
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>ATEZO</b>	atezolizumab
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CARBO</b>	karboplatyna
<b>CAV</b>	schemat cyklofosamid, doksorubicyna, winkrystyna
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CHT</b>	chemioterapia
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
<b>CER</b>	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
<b>DDP</b>	cisplatyna
<b>DRP</b>	drobnokomórkowy rak płuca
<b>DURWA</b>	durwalumab
<b>EGFR</b>	gen EGFR jest czynnikiem wzrostu wytwarzanym przez komórki nabłonkowe
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HCC</b>	rak wątrobowokomórkowy
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)

<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICI</b>	inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>I.V.</b>	podanie dożylnie
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
<b>LY</b>	lata życia (life years)
<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NDRP</b>	niedrobnokomórkowy rak płuca
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
<b>NOS</b>	niesklasyfikowany (z ang. Not Otherwise Specified)
<b>NVB</b>	winorelbina
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>OS</b>	przeżycie całkowite
<b>pCODR</b>	pan-Canadian Oncology Drug Review
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PD-L1</b>	Ligand receptora programowanej śmierci 1
<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	Placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PS</b>	poziom sprawności w skali ECOG
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>rHuPH20</b>	rekombinowana ludzka hialuronidaza
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 1 marca 2023 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2023 poz. 545)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)

<b>RB</b>	korzyść względna (relative benefit)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>ROS1</b>	protoonkogenna kinaza tyrozynowa ROS1
<b>RR</b>	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>SAE</b>	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (standard error)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>S.C.</b>	Podanie podskórne
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TKI</b>	inhibitory kinazy tyrozynowej
<b>TNBC</b>	potrójnie ujemny rak piersi
<b>TNM</b>	Klasyfikacja zaawansowania nowotworu
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późne. zm)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 146)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści.....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie.....	9
2.2. Kompletność dokumentacji.....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe.....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	15
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	15
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	16
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	19
3.2. Problem zdrowotny .....	19
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	22
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	25
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	25
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych.....	31
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	35
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	36
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>38</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	38
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	38
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania.....	40
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	40
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	41
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	45
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	46
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	47
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	47
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	47
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	52
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	53
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	53

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	54
4.3.	Komentarz Agencji.....	54
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>55</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	55
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy .....	55
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	56
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	59
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	59
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	62
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	63
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	65
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	66
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	67
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	68
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji.....	68
5.4.	Komentarz Agencji.....	68
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>70</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	70
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	70
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	71
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	74
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	76
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	77
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	79
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji.....	81
6.4.	Komentarz Agencji.....	81
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę.....</b>	<b>83</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>84</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych .....</b>	<b>85</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>87</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski.....</b>	<b>88</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych.....</b>	<b>92</b>
<b>13.</b>	<b>Źródła .....</b>	<b>93</b>
<b>14.</b>	<b>Załączniki .....</b>	<b>95</b>

## 1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 10.05.2024 r.  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.867.2024.19.MKO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
  - Tecentriq (atezolizumabum), roztwór do wstrzykiwań, 1875 mg, 15 ml, GTIN: 07613326061872
- Wnioskowane wskazanie:

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

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

–

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK     NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

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

Wnioskodawca

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



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 10.05.2024 r., znak PLR.4500.867.2024.19.MKO, Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Tecentriq (atezolizumab), roztwór do wstrzykiwań, 1875 mg, 15 ml, GTIN: 07613326061872

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

W ramach programu B.6 refundowany jest obecnie produkt leczniczy Tecentriq (atezolizumab) podawany dożylnie (IV), wniosek dotyczy dodatkowego objęcia refundacją wymienionej wyżej postaci do podawania podskórnego (SC). Kryteria włączenia do leczenia atezolizumabem w programie B.6 i pozostałe zapisy nie ulegają zmianom względem zapisów aktualnie refundowanego atezolizumabu podawanego dożylnie.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 14.06.2024 r., znak OT.423.1.35.2024.2.AKP. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 10.05.2024 r. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych zamieszczono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKTOWANE], TECENTRIQ® (atezolizumab) roztwór do wstrzykiwań podskórnych w leczeniu raka płuca. Analiza problemu decyzyjnego 1.0, Aestimo s.c., Kraków 2024
- [REDAKTOWANE] TECENTRIQ® (atezolizumab) roztwór do wstrzykiwań podskórnych w leczeniu raka płuca. Analiza efektywności klinicznej 1.0, Aestimo s.c., Kraków 2024
- [REDAKTOWANE], TECENTRIQ® (atezolizumab) roztwór do wstrzykiwań podskórnych w leczeniu raka płuca. Analiza ekonomiczna, Aestimo s.c. 1.0, Kraków 2024
- [REDAKTOWANE] TECENTRIQ® (atezolizumab) roztwór do wstrzykiwań podskórnych w leczeniu raka płuca. Analiza wpływu na budżet, Aestimo s.c. 1.0, Kraków 2024
- Odpowiedź na pismo nr OT.423.1.35.2024.2.AKP, Roche Polska Sp. z o.o., Warszawa 2024

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Tecentriq (atezolizumabum), roztwór do wstrzykiwań, 1875 mg, 15 ml, GTIN: 07613326061872
<b>Kod ATC</b>	L01FF05 Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
<b>Substancja czynna</b>	Atezolizumab
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	<p>W populacji dorosłych (z ECOG 0-1 oraz brakiem obecności mutacji aktywujących w genie <i>EGFR</i> oraz rearanżacji w genach <i>ALK</i> i <i>ROS1</i> w przypadku NDRP niepłaskonabłonkowego) chorych na:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) po radykalnej resekcji i pooperacyjnej chemioterapii opartej na pochodnych platyny, o wysokim ryzyku wznowy, z ekspresją PD-L1 na komórkach guza <math>\geq 50\%</math>, w monoterapii;</li> <li>Niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) w stadium uogólnienia IV lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego, w leczeniu 1-szej linii (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia), o typie płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym z ekspresją PD-L1 <math>\geq 50\%</math>, w monoterapii;</li> <li>Niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) w stadium uogólnienia IV lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego, w leczeniu kolejnej linii, we wszystkich typach niedrobnokomórkowego raka płuca (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia), w monoterapii;</li> <li>Drobnokomórkowego raka płuca (DRP), w leczeniu 1-szej linii, w stadium choroby rozległej (ES, z ang. <i>extensive-stage</i>), w skojarzeniu z CTH (karboplatyna i etopozyd).</li> </ul>
<b>Dawkowanie</b>	<p><u>Monoterapia</u> Zalecana dawka produktu leczniczego Tecentriq w postaci roztworu do wstrzykiwań wynosi 1875 mg podawana co trzy tygodnie.</p> <p><u>Leczenie skojarzone</u> Fazy leczenia indukcyjnego i podtrzymującego: 1875 mg co 3 tygodnie. Produkt leczniczy Tecentriq powinien być podawany w pierwszej kolejności, jeśli jest podawany tego samego dnia. Faza leczenia indukcyjnego produktami leczniczymi stosowanymi w terapii skojarzonej (cztery cykle): Karboplatyna, a następnie etopozyd są podawane w 1. dniu; etopozyd jest także podawany w dniach 2. i 3. każdego 3-tygodniowego cyklu.</p>
<b>Droga podania</b>	podanie podskórne
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Atezolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 (IgG1), o zmodyfikowanym regionie Fc, które wiążąc się bezpośrednio z PD-L1 zapewnia podwójną blokadę dla receptorów PD-1 i B7.1 i uwalnia zahamowaną odpowiedź immunologiczną występującą za pośrednictwem PD-L1/PD-1, w tym reaktywację przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej bez wywoływania działań cytotoksycznych zależnych od przeciwciał. Atezolizumab nie wpływa na interakcję PD-L2/PD-1, co pozwala na utrzymywanie się sygnałów hamujących występujących za pośrednictwem PD-L2/PD-1.

Źródło: ChPL Tecentriq, Wniosek refundacyjny dla Tecentriq

W obrocie znajdują się również prezentacje leku Tecentriq w postaci koncentratu do sporządzania infuzji (podanie dożylnie):

- Tecentriq, atezolizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 840 mg, 1 fiol. 14 ml,
- Tecentriq, atezolizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiol. 20 ml.

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	EU/1/17/1220/003 Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21.09.2017 r. (i.v) Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25.04.2022 r. Rejestracja nowej postaci (s.c.): 11.01.2024 r. (EMA).
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<p><b>Rak urotelialny</b> – w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami: po wcześniejszej chemioterapii zawierającej związek platyny lub u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia cisplatiną i u których ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi <math>\geq 5\%</math>.</p> <p><b><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) we wczesnym stadium</u></b></p> <p><b>W monoterapii jest wskazany jako leczenie adiuwantowe 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 <math>\geq 50\%</math> na komórkach guza (ang. tumour cells, TC) oraz u których nie wykryto mutacji EGFR ani rearanżacji ALK.</b></p> <p><b><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) z przerzutami</u></b></p> <p>W skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatiną, jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niepłaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z przerzutami. U pacjentów z NDRP z mutacją EGFR lub z ALK-dodatnim NDRP produkt leczniczy Tecentriq w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatiną jest wskazany dopiero po niepowodzeniu odpowiednich terapii ukierunkowanych molekularnie.</p> <p>W skojarzeniu z nab-paklitakselem i karboplatiną jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP z przerzutami, u których nie wykryto mutacji EGFR ani rearanżacji ALK.</p> <p><b>W monoterapii jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z NDRP z przerzutami, z ekspresją PD-L1 <math>\geq 50\%</math> na komórkach guza (TC) lub <math>\geq 10\%</math> na komórkach immunologicznych naciekających guz (ang. immune cells, IC) oraz u których nie wykryto mutacji EGFR ani rearanżacji ALK.</b></p> <p><b>W monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z NDRP miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po wcześniejszej chemioterapii. Pacjenci z NDRP z mutacją EGFR lub ALK-dodatnim NDRP przed leczeniem produktem Tecentriq powinni otrzymać również terapie ukierunkowane molekularnie.</b></p> <p><b><u>Drobnokomórkowy rak płuca (DRP)</u></b></p> <p><b>W skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w chorobie rozległej (ang. extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC).</b></p> <p><b><u>Potrójnie ujemny rak piersi (ang. triple-negative breast cancer, TNBC)</u></b></p> <p>Produkt leczniczy Tecentriq w skojarzeniu z nab-paklitakselem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym potrójnie ujemnym rakiem piersi, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z ekspresją PD-L1 na komórkach immunologicznych naciekających guz (IC) <math>\geq 1\%</math>, którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii z powodu choroby rozsianej.</p> <p><b><u>Rak wątrobowokomórkowy (ang. hepatocellular carcinoma, HCC)</u></b></p> <p>Produkt leczniczy Tecentriq, w skojarzeniu z bewacyzumabem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub nieresekcyjnym rakiem wątrobowokomórkowym, którzy wcześniej nie otrzymywali leczenia systemowego.</p>
<b>Status leku sierocego</b>	Nie dotyczy
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Źródło: ChPL Tecentriq

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

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Tecentriq w postaci roztworu do wstrzykiwań (podanie podskórne, s.c.) nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji. Natomiast postać koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji (podanie dożylnie, i.v.) była wielokrotnie oceniana, w tym we wskazaniach ocenianych obecnie. W poniższej tabeli przedstawiono rekomendacje Agencji dotyczące wskazań:

- leczenie uzupełniające po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza,
- 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,
- kolejne linie leczenia we wszystkich typach niedrobnokomórkowego raka płuca, stopień zaawansowania klinicznego IV lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego,
- pierwsza linia leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca (w skojarzeniu z karboplatiną oraz etopozydem w fazie indukcji).

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące atezolizumabu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<b>Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca - terapia adjuwantowa</b>	
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości</b> nr 39/2023 z dnia 3 kwietnia 2023 r. (nr zlecenia w BIP Agencji: 4/2023)</p>	<p>Rada Przejrzystości <b>uznaje za zasadne</b> objęcie refundacją produktów leczniczych: Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 840 mg, 1 fiol. 14 ml, kod GTIN: 07613326025546, Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiol. 20 ml, kod GTIN: 05902768001167, w monoterapii jako leczenia uzupełniającego po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi <math>\geq 50\%</math> na komórkach guza oraz u których nie wykryto mutacji EGFR ani rearanżacji ALK, w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzyzłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.</p> <p>Rada Przejrzystości zgłasza konieczność pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), celem zapewnienia lepszej efektywności kosztowej terapii.</p> <p>Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.</p> <p><u>Główne argumenty decyzji</u></p> <p>udowodniona skuteczność kliniczna schematu leczenia z zastosowaniem leku Tecentriq (atezolizumab).</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 39/2023 z dnia 7 kwietnia 2023 r. (nr zlecenia w BIP Agencji: 4/2023)</b></p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje</b> 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 międzyzłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” pod warunkiem [redacted]</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>[redacted]</p> <p>Obecnie w tym wskazaniu jest praktykowana obserwacja (brak zastosowania aktywnego leczenia przeciwnowotworowego) i najlepsza opieka medyczna (BSC).</p> <p>Pod uwagę wzięto wyniki analizy klinicznej, w której uwzględniono 1 badanie RCT IMpower010 (...). 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 <math>\geq 50\%</math> 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%.</p> <p>W analizie bezpieczeństwa wyniki wskazują, że zastosowanie ATEZO vs BSC w populacji pacjentów w stadium II-IIIa z ekspresją PD-L1 <math>\geq 50\%</math> (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.</p> <p>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, umożliwiając 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</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	<p>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.</p> <p>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). (...)</p> <p>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.</p>
<b>Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca I linia</b>	
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 50/2022 z dnia 23 maja 2022 r. (nr zlecenia w BIP Agencji: 28/2022)</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za <b>zasadne</b> objęcie refundacją produktów leczniczych: Tecentriq (atezolizumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 840 mg, 1, fiol. 14 ml, kod EAN: 07613326025546; Tecentriq (atezolizumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1, fiol. 20 ml, kod EAN: 05902768001167; w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, w ramach istniejącej grupy limitowej (1183.0 Atezolizumab) i wydawanie go bezpłatnie.</p> <p>Rada Przejrzystości zgłasza konieczność pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), celem zapewnienia [redacted]</p> <p>Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.</p> <p><u>Główne argumenty decyzji:</u></p> <p>Wyniki badań klinicznych przemawiają za równorzędną skutecznością atezolizumabu w porównaniu do komparatora, a jego refundacja może korzystnie wpłynąć na budżet płatnika.</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 49/2022 z dnia 27 maja 2022 r. (nr zlecenia w BIP Agencji: 28/2022)</b></p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje</b> objęcie refundacją produktów leczniczych: Tecentriq, atezolizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 840 mg, 1, fiol. 14 ml, GTIN: 07613326025546; Tecentriq, atezolizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1, fiol. 20 ml, GTIN: 05902768001167 w programie lekowym „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, pod warunkiem: [redacted]</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Produkt leczniczy Tecentriq (atezolizumab; ATEZO); koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiol. à 20 ml, jest aktualnie finansowany w programie lekowym (PL) B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” w drugiej linii leczenia u chorych po niepowodzeniu chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii w stadium rozsianym, niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) o typie płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym, po wykluczeniu obecności mutacji w genie EGFR oraz rearanzacji genu ALK, niezależnie od ekspresji PD-L1 oraz w pierwszej linii leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca (w skojarzeniu z karboplatiną oraz etopozydem w fazie indukcyj).</p> <p>Wnioskowane wskazanie dla ATEZO będzie stanowić kolejną opcję leczenia [redacted]</p> <p>(...) Podsumowując, wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ATEZO vs PEMBRO w odniesieniu do badanych punktów końcowych: przeżycie całkowite pacjentów, progresję choroby, uzyskiwanie odpowiedzi na leczenie i jakości życia.</p> <p>Profil bezpieczeństwa ATEZO i PEMBRO, oceniany na podstawie porównania pośredniego był zbliżony, a różnice nie były istotne statystycznie w zakresie częstości: zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ogółem (TRAEs); ciężkich zdarzeń niepożądanych; zdarzeń niepożądanych związanych z układem odpornościowym w 3 lub wyższym stopniu nasilenia. (...) Należy zaznaczyć, że porównanie pośrednie metodą Buchera, z uwagi na charakter samej metody, nie jest równorzędne z porównaniem terapii w ramach badań head-to-head. W związku z tym brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy porównywanymi technologiami nie świadczy o ich równorzędności, na co zwróciło także uwagę NICE w rekomendacji refundacyjnej. (...)</p> <p>Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej wnioskodawcy stosowanie ATEZO w miejsce PEMBRO jest [redacted]. Niepewność wnioskowania na podstawie analizy ekonomicznej wynika w szczególności z ograniczeń wskazanych w analizie weryfikacyjnej. (...) Analiza wpływu na budżet Wnioskodawcy wykazała, że wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Tecentriq, spowoduje [redacted]</p> <p>[redacted] (...)</p>
<b>Leczenie miejscowo zaawansowanego lub rozsianego NDRP po wcześniejszej terapii</b>	
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 22/2018 z dnia 20 marca 2018 r. (nr</b></p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiol. 20 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)” <b>pod warunkiem</b> pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), celem zapewnienia efektywności kosztowej terapii.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p><b>zlecenia w BIP Agencji: 16/2018)</b></p>	<p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>W ramach analizy klinicznej odnaleziono dwa badania kliniczne porównujące wnioskowaną technologię medyczną z docetakselem. Wyniki wskazują na istotnie statystyczną różnicę na korzyść atezolizumabu w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego. Różnica w medianach czasu przeżycia całkowitego pomiędzy ocenianymi grupami wynosiła 4,2 miesiąca w badaniu OAK i 2,9 miesiąca w badaniu POPLAR. W zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby nie uzyskano różnic znamienych statystycznie. Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że wnioskowana technologia jest droższa i skuteczniejsza, zarówno dla porównania z docetakselem, jak i pemetreksedem.</p> <p>Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztu użyteczności dla porównania z docetakselem przewyższa ustalony próg opłacalności (również po uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka). Warto także wskazać, że rozbieżności w zakresie kryteriów zakończenia terapii opisane w analizie klinicznej mają również przełożenie na wyniki analizy ekonomicznej.</p> <p>Zgodnie z analizą wpływu na budżet, objęcie refundacją wnioskowanej technologii wiązać się będzie z dodatkowym obciążeniem budżetu płatnika publicznego. Istotnym ograniczeniem analizy są oszacowania dotyczące liczebności populacji docelowej. Podkreślić należy fakt, iż RSS w obecnym kształcie nie spełnia swojej roli, tj. nie zabezpiecza w odpowiedni sposób budżetu płatnika na refundację wnioskowanej technologii i nie uwzględnia niepewności związanej z liczebnością populacji docelowej. Instrument nie zapewnia też użyteczności kosztowej wnioskowanej technologii.</p> <p>Z uwagi na powyższe, konieczna jest modyfikacja i pogłębienie zaproponowanego mechanizmu np. poprzez wprowadzenie progu, powyżej którego wnioskodawca pokrywałby koszt leczenia pacjentów.</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 23/2018 z dnia 19 marca 2018 r. (nr zlecenia w BIP Agencji: 16/2018)</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za <b>niezasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego: Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiol. 20 ml, kod EAN: 5902768001167, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)”.</p> <p>Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za <b>zasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiol. 20 ml, kod EAN: 5902768001167, w ramach istniejącego programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie, <b>pod warunkiem</b> zaproponowania korzystniejszego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) i obniżenia ceny leku. Rada uważa, że zapisy programu lekowego powinny uwzględniać stosowanie atezolizumabu u wybranych pacjentów po progresji, zgodnie z wynikami prac oryginalnych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Rada uznaje za dobrze udokumentowaną skuteczność atezolizumabu w niedrobnokomórkowym raku płuc. Jednocześnie proponowana cena technologii, mechanizm dzielenia ryzyka i wskaźniki opłacalności kosztowej przemawiają przeciwko jej akceptacji w polskim systemie refundacyjnym. Zasadne jest zatem istotne obniżenie ceny leku oraz wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka istotnie ograniczającego wydatki płatnika publicznego (np. capping).</p> <p>W przypadku podjęcia decyzji refundacyjnej konieczne jest ujednoczenie schematów leczenia poprzez włączenie terapii atezolizumabem do istniejącego ogólnego programu lekowego terapii niedrobnokomórkowego raka płuc.</p>
<b>Drobnokomórkowy rak płuca</b>	
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 33/2020 z dnia 30 czerwca 2020 r. (nr zlecenia w BIP Agencji: 31/2020)</b></p>	<p><b>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” na dotychczas proponowanych warunkach.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii na dotychczas proponowanych warunkach.</p> <p>W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy przedstawiono jedno badanie RCT o akronimie IMpower133 bezpośrednio oceniające efektywność atezolizumabu (ATEZO) w skojarzeniu z chemioterapią (karboplatyna+etopozyd) w porównaniu do stosowania standardowej chemioterapii w postaci karboplatyna+etopozyd (CHT) w populacji dorosłych pacjentów, chorych na raka drobnokomórkowego płuc w stadium rozległym. Zgodnie z wynikami badania zarówno w populacji ogólnej badania, jak i wśród chorych bez przerzutów do mózgu odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść ocenianej technologii w porównaniu z komparatorem w zakresie przeżycia całkowitego oraz przeżycia bez progresji. Wartość mediany czasu przeżycia całkowitego w grupie pacjentów stosujących atezolizumab była wyższa niż w grupie placebo o ok. 2,2 m-ca. Natomiast wartość mediany przeżycia bez progresji była wyższa o ok. 1 miesiąc w porównaniu do grupy kontrolnej. Natomiast w przypadku punktów końcowych dotyczących odpowiedzi na leczenie w większości nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ATEZO i PLC z wyjątkiem pacjentów, u których odpowiedź na leczenie utrzymywała się w momencie odcięcia danych.</p> <p>Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego ze schematem chemioterapii cisplatyna i etopozyd (CPE) wskazuje na istotne statystycznie różnice na korzyść ATEZO+CHT vs CPE m.in. w punktach końcowych odnoszących się do przeżycia wolnego od progresji.</p> <p>Wzięto pod uwagę także wyniki oceny profilu bezpieczeństwa, w której wykazano, że oceniana technologia powoduje większe istotne statystycznie ryzyko wystąpienia, m.in. działań niepożądanych ogółem i działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia w porównaniu z komparatorem.</p> <p>Główne ograniczenia przeprowadzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa ATEZO są związane z faktem, iż odnaleziono tylko jedno badanie bezpośrednio porównujące ocenianą technologię ze standardową chemioterapią</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	<p>oraz z kwestią, że populacja włączona do badania uwzględnionego w analizie jest szersza w porównaniu z populacją wnioskowanego programu lekowego. Przedmiotowe ograniczenie wpływa na niepewność oszacowań dotyczących efektu zdrowotnego zastosowania ocenianej technologii lekowej.</p> <p>Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie terapii ATEZO+KPE w miejsce zarówno KPE, jak i CPE wiąże się z uzyskaniem wyższych efektów zdrowotnych oraz [REDAKTOWANE]. Ze względu na wątpliwości dotyczące przyjętych do modelu założeń, wyniki oceny opłacalności mogą stanowić wartość zaniżoną.</p> <p>Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego z perspektywy NFZ wykazała [REDAKTOWANE].</p> <p>Odnalezione rekomendacje refundacyjne nie są jednoznaczne co do zasadności finansowania ocenianej technologii. Wobec wątpliwości względem uzyskiwanego efektu zdrowotnego oraz potencjalnie wysokich kosztów technologii, Prezes Agencji uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”.</p> <p>Mając jednak na względzie brak finansowania celowanej terapii w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca oraz istotność problemu zdrowotnego, Prezes Agencji <b>uznaje za zasadne finansowanie</b> ze środków publicznych produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” pod warunkiem [REDAKTOWANE].</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 33/2020 r. (nr zlecenia w BIP Agencji: 31/2020)</b></p>	<p><b>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1, fiol. 20 ml, EAN: 05902768001167, w ramach programu lekowego „Leczenie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34), w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.</p> <p>Rada Przejrzystości zgłasza następujące uwagi do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>[REDAKTOWANE]</li> </ul> <p>Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.</p> <p><u>Główne argumenty decyzji</u></p> <p>Wyniki analizy klinicznej wskazują na istotnie statystyczną różnicę na korzyść zastosowania w terapii skojarzonej atezolizumabu w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji u pacjentów z rozległą postacią DRP. Korzyści kliniczne przeważają nad ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Wyniki analizy ekonomicznej wskazują jednak, że oszacowany inkrementalny współczynnik użyteczności kosztowej (ICUR) ocenianej terapii, w porównaniu ze standardową terapią, [REDAKTOWANE].</p> <p>Podkreślić należy fakt, iż RSS w obecnym kształcie nie spełnia swojej roli, tj. nie zabezpiecza w odpowiedni sposób budżetu płatnika na refundację wnioskowanej technologii i nie zapewnia też [REDAKTOWANE]. Z uwagi na powyższe, konieczna jest modyfikacja i pogłębienie zaproponowanego mechanizmu dzielenia ryzyka.</p>

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[REDAKTOWANE]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa 1183.0 Atezolizumab
Proponowany instrument dzielenia ryzyka*	[REDAKTOWANE]

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

\* [Redacted]

3.1.2.2. **Wnioskowane wskazanie**

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	W ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”
---	---



<p><b>Kryteria kwalifikacji</b></p>	<p><b>1.4. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po radykalnej resekcji i pooperacyjnej chemioterapii z ekspresją PD-L1 na komórkach guza z zastosowaniem <u>atezolizumabu</u></b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) rozpoznanie histologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca;</li> <li>2) zaawansowanie pooperacyjne wg 8. wersji klasyfikacji TNM:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) IIA i IIB oraz IIIA,</li> <li>b) pT3pN2;</li> </ol> </li> <li>3) wcześniejsza radykalna (cecha R0) resekcja guza płuca i limfadenektomia węzłów chłonnych śródpiersia;</li> <li>4) przebyta chemioterapia uzupełniająca oparta na pochodnych platyny, zgodnie z wytycznymi postępowania, w okresie do 8 tygodni przed zakwalifikowaniem do leczenia;</li> <li>5) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 <math>\geq 50\%</math> w materiale pooperacyjnym potwierdzony na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;</li> <li>6) brak obecności mutacji aktywujących w genie EGFR oraz rearanżacji w genach ALK i ROS1 w przypadku raków innych niż płaskonabłonkowy, potwierdzonej na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;</li> <li>7) wykluczenie wcześniejszego leczenia wstępnego (neoadjuwantowego);</li> <li>8) wiek powyżej 18 roku życia;</li> <li>9) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;</li> <li>10) czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z ChPL;</li> <li>11) czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</li> <li>12) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;</li> <li>13) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa;</li> <li>14) nieobecność przeciwwskazań do stosowania atezolizumabu określonych w ChPL;</li> <li>15) wykluczenie jednoczesnego stosowania leków ukierunkowanych molekularnie;</li> <li>16) ustąpienie lub zmniejszenie do 1. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem (wyjątek: utrata owłosienia);</li> <li>17) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem;</li> </ol> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p><b>1.6. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia pierwszej linii (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia) z wykorzystaniem substancji czynnej pembrolizumab albo <u>atezolizumab</u> albo cemiplimab albo niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy z ekspresją PD-L1 <math>\geq 50\%</math> – pembrolizumab albo atezolizumabem albo cemiplimab w monoterapii,</li> <li>- rak niepłaskonabłonkowy z ekspresją PD-L1 <math>&lt; 50\%</math> – pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny,</li> <li>- rak płaskonabłonkowy lub NOS z ekspresją PD-L1 <math>&lt; 50\%</math> – pembrolizumab w skojarzeniu z paklitaksemem i karboplatiną,</li> <li>- rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy lub NOS z ekspresją PD-L1 <math>&lt; 50\%</math> – niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca;</li> <li>2) ocena ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 50% lub większy – kryterium kwalifikacji do stosowania pembrolizumabu albo atezolizumabu albo cemiplimabu w monoterapii,</li> <li>b) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 poniżej 50% – kryterium kwalifikacji do stosowania pembrolizumabu albo niwolumabu i ipilimumabu w skojarzeniu z chemioterapią;</li> </ol> </li> <li>3) wykluczenie obecności mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genów ALK i ROS1 w przypadku raka gruczołowego, wielkokomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS (w przypadku rozpoznania raka płaskonabłonkowego wykonanie testów molekularnych nie jest wymagane);</li> <li>4) stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia);</li> <li>5) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. response evaluation criteria in solid tumours) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;</li> <li>6) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia);</li> <li>7) wiek powyżej 18 roku życia;</li> <li>8) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;</li> </ol>
-------------------------------------	--

	<p>9) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;</p> <p>10) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy, łuszczycy i bielactwa;</p> <p>11) czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>12) czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>13) nieobecność przeciwwskazań do stosowania pembrolizumabu, atezolizumabu, cemiplimabu, niwolumabu i ipilimumabu, pemetreksedu, paklitakselu, pochodnych platyny określonych w odpowiednich ChPL;</p> <p>14) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p><b>1.7. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia kolejnej linii z zastosowaniem niwolumabu albo atezolizumabu we wszystkich typach niedrobnokomórkowego raka płuca (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia)</b></p> <p>1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca (wszystkie typy);</p> <p>2) wykluczenie mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK i ROS1 w przypadku raka gruczołowego, wielkomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS;</p> <p>3) stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia);</p> <p>4) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. response evaluation criteria in solid tumours) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;</p> <p>5) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia);</p> <p>6) wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>7) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;</p> <p>8) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;</p> <p>9) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy, łuszczycy i bielactwa;</p> <p>10) czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>11) czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>12) nieobecność przeciwwskazań do stosowania niwolumabu lub atezolizumabu określonych w ChPL;</p> <p>13) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p><b>1.11. Chorych na drobnokomórkowego raka płuca do leczenia pierwszej linii z zastosowaniem atezolizumabu (w skojarzeniu z karboplatiną oraz etopozydem w fazie indukcji) albo durwalumabu (w skojarzeniu z pochodną platyny (cisplatyna lub karboplatyna) i etopozydem w fazie indukcji)</b></p> <p>1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne drobnokomórkowego raka płuca;</p> <p>2) zaawansowanie kliniczne: stadium choroby rozległej (ang. extensive stage) wg klasyfikacji VASLG lub IV stopień zaawansowania wg klasyfikacji TNM;</p> <p>3) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. response evaluation criteria in solid tumours) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;</p> <p>4) wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>5) stopień sprawności 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;</p> <p>6) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;</p> <p>7) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyjątkiem cukrzycy, niedoczynności tarczycy, łuszczycy, wyprysku, liszaja płaskiego i bielactwa;</p> <p>8) nieobecność przeciwwskazań do zastosowania chemioterapii w tym odpowiednia czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>9) czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>10) nieobecność przeciwwskazań do stosowania atezolizumabu albo durwalumabu określonych w ChPL;</p> <p>11) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem;</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>
--	--

Skróty: ChPL – charakterystyka produktu leczniczego, ECOG – skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group, PD-L1 – przeciwciała anti-PD-L1, TNM – klasyfikacji do określania stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu: tumour – guz (pierwotny), node – węzeł (chłonny), metastasis – przerzut (odległy)

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

#### Wnioskowane wskazanie

Wskazania zarejestrowane dla leku Tecentriq w postaci roztworu do wstrzykiwań są w pełni zgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi dwóch postaci leku w formie koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

Wnioskowane wskazania dla leku Tecentriq w postaci do podania podskórnego również są zgodne ze wskazaniami odnoszącymi się do leczenia niedrobnokórkowego i drobnokomórkowego raka płuc, w których Tecentriq w postaci przeznaczonej do infuzji jest już refundowany.

#### Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

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

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

#### Grupa limitowa

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Tecentriq zakładają finansowanie w ramach istniejącej grupy limitowej 1183.0 Atezolizumab. Aktualnie obie prezentacje leku przeznaczone do podania w formie infuzji (w dawkach 840 mg oraz 1200 mg) są refundowane w ramach PL B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” w ww. grupie limitowej zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 17 czerwca 2024 r.<sup>1</sup>.

#### Instrument dzielenia ryzyka

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

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

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

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

- *niedrobnokomórkowego raka płuc (NDRP) – grupa nowotworów płuca rozpoznawana u 80-85% przypadków:*
  - *rak płaskonabłonkowy (ok. 30% przypadków),*
  - *rak gruczołowy (ok. 40% przypadków),*
  - *rak wielkomórkowy;*
- *drobnokomórkowego raka płuc (DRP) – nowotwory płuca rozpoznawane w 15% przypadków;*
- *rzadkie postacie nabłonkowe i nienabłonkowe nowotwory płuca (<5%).*

*DRP nie posiada odrębnego kodu ICD-10, a pacjenci są kwalifikowani do kodu C34: nowotwory złośliwe oskrzela i płuca. Pojęciem choroby rozległej określane są nowotwory, który przekraczał jedną połowę klatki piersiowej.*

<sup>1</sup> <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2024-r>

*Drobnokomórkowy rak płuca różni się od innych typów histologicznych pod względem wielu cech biologicznych oraz klinicznych – charakteryzuje się m.in. wysokim wskaźnikiem proliferacji, krótkim czasem podwojenia masy guza, wysoką skłonnością do wczesnego tworzenia przerzutów, chemiowrażliwością i względną promieniowrażliwością.*

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

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

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

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

Guz pierwotny (T)	
M1a	odrębne ognisko lub ogniska raka w drugim płucu ogniska raka w opłucnej lub w osierdziu lub wysięk nowotworowy w jamie opłucnej lub jamie osierdzia <sup>c</sup>
M1b	pojedyncze przerzuty odległe (poza klatką piersiową) <sup>d</sup>
M1c	mnoгие przerzuty odległe (poza klatką piersiową) w jednym lub wielu narządach

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

<sup>b</sup> Pojedynczy gruczolakorak ≤3 cm, głównie tapetujący przegrody międzypęcherzykowe, z naciekiem ≤5 mm w jednym z ognisk.

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

<sup>d</sup> Dotyczy także pojedynczego, odległego (nieregionalnego) węzła chłonnego.

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

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

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

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

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

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

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

## Rokowanie

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

Ogólnie rokowanie w DRP jest gorsze niż w NDRP (Krzakowski 2019). Z uwagi na fakt, że nowotwór ten charakteryzuje się wybitną skłonnością do rozsiewu u około 70% chorych już w momencie rozpoznania stwierdza się uogólnioną postać choroby. Wskaźniki przeżyć 3-letnich w stadium choroby rozległej wynosi  $\leq 2\%$ . Mediana przeżycia chorych nieleczonych wynosi 12 tygodni u pacjentów z postacią ograniczoną DRP i 6 tygodni u chorych z chorobą uogólnioną (dane historyczne).

Źródło: AWA Tecentriq 2022, AWA Tecentriq 2023, AWA Tecentriq 2020

## 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

### Dane epidemiologiczne

Według danych KRN w 2021 r. odnotowano 20 572 zachorowań na raka płuca w Polsce.

### Opinie ekspertów

W ramach prac otrzymano opinię od prof. dr. hab. n. med. Macieja Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, dr. n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż, Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie onkologii klinicznej oraz [REDACTED]

Populacja spełniająca kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego, u których atezolizumab byłby stosowany po objęciu go refundacją wynosi wg ekspertów od 1 040 do 4 970. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9 Opinia ekspercka w zakresie danych epidemiologicznych

Wskazanie	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej		Dr. n. med. Emilia Filipczyk-Cisarz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej		[REDAKTOWANE]	
	Obecna liczba chorych w Polsce	Odsetek osób, u których Tecentriq <b>w podaniu podskórnym</b> byłby stosowany po objęciu refundacją	Obecna liczba chorych w Polsce	Odsetek osób, u których Tecentriq <b>w podaniu podskórnym</b> byłby stosowany po objęciu refundacją	Obecna liczba chorych w Polsce	Odsetek osób, u których Tecentriq <b>w podaniu podskórnym</b> byłby stosowany po objęciu refundacją
<b>Chorzy z NDRP po radykalnej resekcji i pooperacyjnej chemioterapii opartej na pochodnych platyny, o wysokim ryzyku wznowy, z ekspresją PD-L1 na komórkach guza <math>\geq 50\%</math> - leczenie atezolizumabem</b>						
Liczba chorych z powyższym wskazaniem	300	-	ok. 1 255	-	400	-
Liczba chorych kwalifikujących się do PL B.6	400	-	ok. 878	-	250	-
Liczba chorych kwalifikujących się do leczenia atezolizumabem w ramach PL B.6	400	80%	ok. 220	100%	185	90%
<b>Chorzy z NDRP w stadium uogólnienia IV lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego, w leczeniu 1-szej linii (u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia), rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy z ekspresją PD-L1 <math>\geq 50\%</math> – leczenie pembrolizumabem albo atezolizumabem albo cemiplimabem</b>						
Liczba chorych z powyższym wskazaniem	800	-	ok. 18 000	-	2 500	-
Liczba chorych kwalifikujących się do PL B.6	800	-	12 000	-	1 900	-
Liczba chorych kwalifikujących się do leczenia atezolizumabem w ramach PL B.6	800	80%	3 500	100%	320	90%
<b>Chorzy z NDRP w stadium uogólnienia IV lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego, w leczeniu kolejnej linii z zastosowaniem niwolumabu albo atezolizumabu (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia)</b>						
Liczba chorych z powyższym wskazaniem	400	-	6 000	-	200	-
Liczba chorych kwalifikujących się do PL B.6	400	-	Ok. 3 000	-	130	-

Wskazanie	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej		Dr. n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej		[REDACTED]	
	Obecna liczba chorych w Polsce	Odsetek osób, u których Tecentriq <b>w podaniu podskórnym</b> byłby stosowany po objęciu refundacją	Obecna liczba chorych w Polsce	Odsetek osób, u których Tecentriq <b>w podaniu podskórnym</b> byłby stosowany po objęciu refundacją	Obecna liczba chorych w Polsce	Odsetek osób, u których Tecentriq <b>w podaniu podskórnym</b> byłby stosowany po objęciu refundacją
Liczba chorych kwalifikujących się do leczenia atezolizumabem w ramach PL B.6	400	80%	750	100%	50	90%
<b>Chorzy z DRP do leczenia 1 linii z zastosowaniem atezolizumabu (w skojarzeniu z karboplatiną oraz etopozydem w fazie indukcji) albo durwalumabu (w skojarzeniu z pochodną platyny (cisplatyna lub karboplatyna) i etopozydem w fazie indukcji)</b>						
Liczba chorych z powyższym wskazaniem	1 000	-	2 160	-	2 600	-
Liczba chorych kwalifikujących się do PL B.6	800	-	1 080	-	1 800	-
Liczba chorych kwalifikujących się do leczenia atezolizumabem w ramach PL B.6	800	80%	500	100%	600	90%



## Dane NFZ

Według danych NFZ liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C34 – rak płuca wyniosła w latach 2021 – 2023 odpowiednio: 75 070 pacjentów w 2021 r., 77 714 w 2022 r., 81 774 w 2023 r.

Natomiast liczba pacjentów otrzymujących leki refundowane w programie lekowym B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” wyniosła odpowiednio: 5 970 w 2021 r., 7 638 w 2022 r. i 10 052 pacjentów w 2023 roku.

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów z rozpoznaniem C34 oraz leczonych w programie B.6 w latach 2018 – 2023 w oparciu o dane NFZ.

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

Rok	Populacja pacjentów		
	Z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C34	Sprawozdanych w programie B.6	Otrzymujących lek w programie B.6
2018	77 639	1 321	1 262
2019	78 498	3 272	3 249
2020	74 497	4 166	4 143
2021	75 070	6 017	5 970
2022	77 714	7 675	7 638
2023	81 774	10 092	10 052

Zgodnie z opinią NFZ z dnia 23.04.2024 r. przesłaną do projektu opisu programu lekowego B.6 w leczeniu chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej, liczba pacjentów leczonych atezolizumabem w 2023 r. wyniosła 1 702 pacjentów, a łączna kwota refundacji tego leku w 2023 r. wyniosła [redacted]. Zgodnie z informacją w piśmie NFZ, dane za rok 2023 mogą ulegać zmianie wraz z kolejnymi aktualizacjami systemów informatycznych NFZ.

## 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 4.07.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia pacjentów chorych na niedrobnokomórkowego i drobnokomórkowego raka płuca. Przeszukano następujące źródła:

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

Do analizy włączono opracowania najnowszych wytycznych opublikowanych od początku 2024 r. Należy podkreślić, że produkt leczniczy Tecentriq w postaci do podania podskórnego został zarejestrowany przez EMA 11.01.2024 r. Do analizy ostatecznie włączono dokumenty 3 organizacji: NCCN 7.2024 dotyczące leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca, NCCN 3.2024 odnoszące się do leczenia drobnokomórkowego raka płuca, NCI 2024 odnoszące się zarówno do raka niedrobnokomórkowego, jak i drobnokomórkowego oraz NICE 2024, w których przedstawiono ścieżki leczenia pacjentów z rakiem niedrobnokomórkowym.

W wytycznych zalecane jest stosowanie atezolizumabu w analizowanych wskazaniach, jednak nie odniesiono się do możliwości stosowania produktu podskórnie.

W ramach terapii adjuwantowej poza atezolizumabem wytyczne NCCN 7.2024 oraz NCI NDRP zalecają stosowanie: alektynibu, ozymetrynibu, pembrolizumabu.

W I linii terapii NDRP wytyczne NCCN 7.2024 u chorych na raka płaskonabłonkowego rekomendują obok atezolizumabu w monoterapii: pembrolizumab, pembrolizumab stosowany w skojarzeniu, cemiplimab w monoterapii lub w skojarzeniu. NCI NDRP w przypadku wysokiej ekspresji PDL-L1 zalecają stosowanie atezolizumabu w monoterapii. Ponadto wytyczne w zależności od istniejących mutacji wymieniają możliwość stosowania: pembrolizumabu w monoterapii lub skojarzeniu, cemiplimabu w monoterapii lub skojarzeniu, tramelimumabu z durwalumabem oraz skojarzenie niwolumabu z ipilimumabem. W wytycznych NICE 2024 w leczeniu raka płaskonabłonkowego i niepłaskonabłonkowego z PD-L1  $\geq$  50% obok atezolizumabu w monoterapii zalecane jest stosowanie pembrolizumabu w monoterapii lub w skojarzeniu.

W kolejnej linii leczenia pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym, gruczołowym, wielkokomórkowym lub NOS wytyczne NCCN.7.2024 oprócz atezolizumabu zalecają jako opcje preferowane niwolumab i pembrolizumab. W wytycznych NICE 2024 u chorych na raka płaskonabłonkowego z PD-L1 < 50%: po leczeniu CTH dwulekową związkami platyny, z progresją po leczeniu docetakselem zalecane są: pembrolizumab (PD-L1 > 1%), atezolizumab (bez względu na PD-L1), niwolumab (bez względu na PD-L1). U chorych na raka niepłaskonabłonkowego z PD-L1 < 50% po leczeniu CTH dwulekową związkami platyny, pemetrekselem + karboplatiną, pemetrekselem + cisplatiną lub leczeniu podtrzymującym pemetrekselem zalecane jest stosowanie: pembrolizumabu (PD-L1 > 1%), atezolizumabu (bez względu na PD-L1), niwolumabu (bez względu na PD-L1) lub docetakselu lub nintedanibu + docetaksel.

Terapie systemowe zalecane w wytycznych NCCN 3.2024 w I linii leczenia chorych z DRP obejmują skojarzenia atezolizumabu z karboplatiną i etopozydem oraz terapię skojarzoną z durwalumabem. Również wytyczne NCI DRP 2024 wymieniają przede wszystkim skojarzenia atezolizumabu i durwalumabu.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 11. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca - terapia adjuwantowa</b>	
<p><b>NCCN 7.2024 (USA)</b> <i>Konflikt interesów: brak informacji</i> <i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> </ul> <p><u>Adjuwantowe terapie systemowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• alektynib – zalecany u pacjentów po całkowitej resekcji w stadium II-IIIa, stadium IIIB (T3, N2) z obecnością rearanżacji genu ALK [1];</li> <li>• ozymertynib – zalecany u pacjentów po całkowitej resekcji w stadium IB–IIIA lub stadium IIIB (T3, N2) z mutacją genu EGFR (delecją w eksonie 19 lub substytucją L858R), którzy otrzymali wcześniejszą chemioterapię adjuwantową lub nie kwalifikują się do otrzymywania chemioterapii opartej na platynie [2A];</li> <li>• <b>atezolizumab</b> – 840 mg co 2 tyg., 1200 mg co 3 tyg., 1680 mg co 4 tyg. do 1 roku – 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 <math>\geq</math>1% oraz ujemnymi wynikami dla delecji 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 (ang. immune checkpoint inhibitors) [2A];</li> <li>• pembrolizumab <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 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 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]. Korzyść dla pacjentów z PD-L1 &lt;1% jest niejasna</li> <li>○ dla pacjentów po całkowitej resekcji w stadium IB–IIIA lub stadium IIIB (T3, N2), którzy otrzymali wcześniejszą neoadjuwantową terapię pembrolizumabem + chemioterapią [1].</li> </ul> </li> </ul> <p>Zmiana immunoterapii nie jest rekomendowana.</p>

<p><b>NCI NDRP 2024 (USA)</b>  <u>Konflikt interesów: brak informacji</u>  <u>Źródło finansowania: brak informacji</u></p>	<p><u>Chemioterapia adjuwantowa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>oparta na cisplatynie może być korzystna u chorych w stadium II po całkowitej resekcji [A1];</li> </ul> <p><u>Terapie adjuwantowe systemowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>terapia celowana ozymertynibem – zalecana u pacjentów w stadium IB-IIIa z mutacją w genie <i>EGFR</i> (delecja w eksonie 19 lub mutacja L858R w eksonie 21) [A1];</li> <li>pembrolizumab – zalecany u pacjentów w stadium IB-IIIa po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na platynie [B1]</li> <li><b>atezolizumab</b> – zalecany u pacjentów w stadium IIA-IIB z ekspresją PD-L1 &gt;1% [B1].</li> </ul>
<b>Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca – I linia</b>	
<p><b>NCCN 7.2024 (USA)</b>  <u>Konflikt interesów: brak informacji</u>  <u>Źródło finansowania: brak informacji</u></p>	<p><u>Pacjenci bez mutacji kierujących, z ekspresją PD-L1 ≥50%</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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"> <li>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];</li> <li>opcje alternatywne: <b>atezolizumab</b> + 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]</li> <li>przydatne w szczególnych sytuacjach klinicznych: niwolumab + ipilimumab [kategoria 1];</li> </ul> </li> <li>Chorzy na raka płaskonabłonkowego, PS 0-2, bez przeciwwskazań do inhibitorów PD-1/PD-L1: <ul style="list-style-type: none"> <li>preferowane: <b>atezolizumab</b> w monoterapii [kategoria 1] lub pembrolizumab [kategoria 1] lub pembrolizumab + (nab-)paklitaksel [kategoria 1] lub cemiplimab [kategoria 1] lub cemiplimab + pemetreksed + (karboplatyna/cisplatyna) [kategoria 1];</li> <li>opcje alternatywne: niwolumab + ipilimumab + paklitaksel + karboplatyna [kategoria 1] lub tremelimumab + durwalumab + karboplatyna + nab-paklitaksel [kategoria 2B] lub tremelimumab + durwalumab + (karboplatyna/cisplatyna) + pemetreksed [kategoria 2B];</li> <li>przydatne w szczególnych sytuacjach klinicznych: niwolumab + ipilimumab [kategoria 1];</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Pacjenci bez mutacji kierujących, z ekspresją PD-L1 &gt;1% i &lt;50%</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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"> <li>preferowane: pembrolizumab + pemetreksed + (karboplatyna/cisplatyna) [kategoria 1] lub cemiplimab + pemetreksed + (karboplatyna/cisplatyna) [kategoria 1];</li> <li>opcje alternatywne: <b>atezolizumab</b> + bewacyzumab + karboplatyna + paklitaksel [kategoria 1] lub <b>atezolizumab</b> + 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];</li> <li>przydatne w szczególnych sytuacjach klinicznych: pembrolizumab [kategoria 2B];</li> </ul> </li> <li>Chorzy na raka płaskonabłonkowego, PS 0-2, bez przeciwwskazań do inhibitorów PD-1/PD-L1: <ul style="list-style-type: none"> <li>preferowane: pembrolizumab + karboplatyna + (nab-)paklitaksel [kategoria 1] lub cemiplimab + pemetreksed + (karboplatyna/cisplatyna) [kategoria 1];</li> <li>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];</li> <li>przydatne w szczególnych sytuacjach klinicznych: pembrolizumab [kategoria 2B];</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Pacjenci bez mutacji kierujących, z ekspresją PD-L1 &lt;1% lub niezależnie od ekspresji PD-L1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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 &lt; 1%: <ul style="list-style-type: none"> <li>preferowane: pembrolizumab + (karboplatyna/cisplatyna) + pemetreksed [kategoria 1] lub cemiplimab + pemetreksed + (karboplatyna/cisplatyna) [kategoria 1];</li> <li>opcje alternatywne: <b>atezolizumab</b> + karboplatyna + paklitaksel + bewacyzumab [kategoria 1], <b>atezolizumab</b> + 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];</li> </ul> </li> <li>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 &lt; 1%: <ul style="list-style-type: none"> <li>przydatne w szczególnych sytuacjach klinicznych: bewacyzumab + karboplatyna + paklitaksel [kategoria 1], bewacyzumab + karboplatyna + pemetreksed [kategoria 2A], bewacyzumab + cisplatyna + pemetreksed</li> </ul> </li> </ul>

	<p>[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];</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chorzy na raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego lub NOS, PS 2, z ekspresją PD-L1 &lt; 1%: <ul style="list-style-type: none"> <li>• preferowane: karboplatyna + pemetreksed [kategoria 2A];</li> <li>• opcje alternatywne: karboplatyna + (nab-)paklitaksel [kategoria 2A], karboplatyna + docetaksel [kategoria 2A], karboplatyna + etopozyd [kategoria 2A], karboplatyna + gemcytabina [kategoria 2A];</li> <li>• 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];</li> </ul> </li> <li>• Chorzy na raka płaskonabłonkowego, PS 0-1, bez przeciwwskazań do terapii inhibitorami PD-L1/PD-1, z ekspresją PD-L1 &lt; 1%; <ul style="list-style-type: none"> <li>• preferowane: pembrolizumab + karboplatyna/ cisplatyna + (nab-)paklitaksel [kategoria 1] lub cemiplimab + pemetreksed + (karboplatyna/cisplatyna) [kategoria 1]; cemiplimab _ paklitaksel (karboplatyna lub cisplatyna) [kategoria 1];</li> <li>• 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];</li> </ul> </li> <li>• Chorzy na raka płaskonabłonkowego, PS 0-1, z przeciwwskazaniami do terapii inhibitorami PD-L1/PD-1, z ekspresją PD-L1 &lt; 1%; <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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];</li> </ul> </li> <li>• Chorzy na raka płaskonabłonkowego, PS 2, bez p/wskazań do terapii inhibitorami PD-L1/PD-1, z ekspresją PD-L1 &lt; 1%; <ul style="list-style-type: none"> <li>• preferowane: karboplatyna + (nab-)paklitaksel [kategoria 2A], karboplatyna + gemcytabina [kategoria 2A], karboplatyna + paklitaksel [kategoria 2A];</li> <li>• opcje alternatywne: karboplatyna + docetaksel [kategoria 2A], karboplatyna + etopozyd [kategoria 2A];</li> <li>• 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];</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>NCI NDRP 2024 (USA)</b>  <i>Konflikt interesów: brak informacji</i>  <i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>	<p><u>Inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych</u>  FDA dopuściło do obrotu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• skojarzenie pembrolizumab + pemetreksed + karboplatyna (u chorych na raka niepłaskonabłonkowego niezależnie od ekspresji PD-L1) jako I linię terapii,</li> <li>• pembrolizumab w monoterapii (u chorych z ekspresją PD-L1 &gt;1%) jako I linię leczenia,</li> <li>• skojarzenie cemiplimab + chemioterapia oparta na pochodnych platyny dla dorosłych pacjentów z nie drobnokomórkowym rakiem płuc i bez aberracji EGFR, ALK lub ROS1;</li> <li>• cemiplimab w monoterapii u chorych z miejscowo zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc z ekspresją PD-L1 &gt;50%, bez aberracji EGFR, ALK lub ROS1, którzy nie są kandydatami do resekcji chirurgicznej,</li> <li>• skojarzenie tremelimumab + durwalumab i chemioterapii opartej na związkach platyny dla dorosłych pacjentów z przerzutowym NDRP bez aberracji EGFR lub ALK.</li> <li>• monoterapię <b>atezolizumabem</b> u chorych w I linii terapii z wysoką ekspresją PD-L1 ≥ 50%,</li> <li>• atezolizumab w skojarzeniu z karboplatyną i nab-paklitakselem u chorych na raka przerzutowego niepłaskonabłonkowego bez aberracji EGFR lub ALK,</li> <li>• atezolizumab w skojarzeniu z karboplatyną, paklitakselem i bewacyzumabem w I linii leczenia chorych na przerzutowego raka niepłaskonabłonkowego bez aberracji EGFR lub ALK,</li> <li>• skojarzenie niwolumab + ipilimumab w 1. linii leczenia u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem z ekspresją PD-L1 wynoszącą mniej niż 1% i bez aberracji EGFR lub ALK.</li> </ul>
<p><b>NICE 2024 (Wielka Brytania)</b>  <i>Konflikt interesów: brak informacji</i>  <i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>	<p><u>Chorzy na raka płaskonabłonkowego z PD-L1 &lt; 50%:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pembrolizumab + karboplatyna + paklitaksel;</li> <li>• chemioterapia dwuskładnikowa oparta o związki platyny;</li> <li>• lub terapie stosowane przy istnieniu specyficznych mutacji: selperkaptynib (RET), tepotynib (METex14), dabrafenib i trametynib (BRAF V600)</li> </ul> <p><u>Chorzy na raka płaskonabłonkowego z PD-L1 ≥ 50%:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pembrolizumab + karboplatyna + paklitaksel (tylko w przypadku konieczności pilnej interwencji);</li> <li>• pembrolizumab</li> <li>• <b>atezolizumab</b></li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• lub terapie stosowane przy istnieniu specyficznych mutacji: selperkaptynib (RET), tepotynib (METex14), dabrafenib i trametynib (BRAF V600)</li> </ul> <p><u>Chorzy na raka niepłaskonabłonkowego z PD-L1 &lt; 50%:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chemioterapia dwuskładnikowa oparta o związki platyny z terapią podtrzymującą pemetreksesem,</li> <li>• pemetrekse + cisplatyna z terapią podtrzymującą pemetreksesem,</li> <li>• pemetrekse i karboplatyna z terapią podtrzymującą pemetreksesem,</li> <li>• atezolizumab + bewacyzumab + karboplatyna + paklitaksel,</li> <li>• pembrolizumab + pemetrekse + chemioterapia oparta o związki platyny,</li> <li>• lub terapie stosowane przy istnieniu specyficznych mutacji: selperkaptynib (RET), tepotynib (METex14), dabrafenib i trametynib (BRAF V600)</li> </ul> <p><u>Chorzy na raka niepłaskonabłonkowego z PD-L1 ≥ 50%:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pembrolizumab + pemetrekse + chemioterapia oparta o związki platyny, pembrolizumab,</li> <li>• <b>atezolizumab;</b></li> <li>• lub terapie stosowane przy istnieniu specyficznych mutacji: selperkaptynib (RET), tepotynib (METex14), dabrafenib i trametynib (BRAF V600)</li> </ul>
<b>Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca w kolejnej linii leczenia</b>	
<p><b>NCCN 7.2024 (USA)</b></p> <p><u>Konflikt interesów: brak informacji</u></p> <p><u>Źródło finansowania: brak informacji</u></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"> <li>• Chorzy na NDRP płaskonabłonkowy, PS 0-1, bez przeciwwskazań do terapii inhibitorami PD-L1/PD-1 <ul style="list-style-type: none"> <li>• preferowane: pembrolizumab + karboplatyna + paklitaksel [1]; pembrolizumab + karboplatyna + nab-paklitaksel [1]; cemipilimab + paklitaksel + (karboplatyna/cisplatyna) [1];</li> <li>• opcje alternatywne: niwolumab + ipilimumab [2A]; niwolumab + ipilimumab + paklitaksel + karboplatyna [1]; tremelimumab + durwalumab + karboplatyna + nab-paklitaksel [1]; tremelimumab + durwalumab + (karboplatyna/cisplatyna) + gemcytabina [1];</li> </ul> </li> <li>• Chorzy na NDRP płaskonabłonkowy, PS 0-1, z przeciwwskazaniami do terapii inhibitorami PD-L1/PD-1 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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];</li> </ul> </li> <li>• Chorzy na NDRP płaskonabłonkowy, PS 2 <ul style="list-style-type: none"> <li>• preferowane: karboplatyna + nab-paklitaksel [2A]; karboplatyna + gemcytabina [2A]; karboplatyna + paklitaksel [2A];</li> <li>• opcje alternatywne: karboplatyna + docetaksel [2A]; karboplatyna + etopozyd [2A];</li> <li>• przydatne w szczególnych sytuacjach klinicznych: nab-paklitaksel [2A]; docetaksel [2A]; gemcytabina [2A]; gemcytabina + docetaksel [2A]; gemcytabina + winorelbina [2A]; paklitaksel [2A];</li> </ul> </li> <li>• Chorzy na NDRP płaskonabłonkowy, PS 3-4: BSC</li> <li>• Chorzy na raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego lub NOS, PS 0-2, kolejna linia leczenia <ul style="list-style-type: none"> <li>• preferowane [jeśli nie stosowano wcześniej ICI]: niwolumab [1]; <b>atezolizumab</b> [1]; pembrolizumab [1];</li> <li>• inne rekomendowane: docetaksel [2A]; pemetrekse [2A]; gemcytabina [2A]; ramucyrumab + docetaksel [2A]; nab-paklitaksel [2A]; fam-trastuzumab derukstekan-nxki [2A];</li> </ul> </li> <li>• Chorzy na NDRP płaskonabłonkowy, PS 0-2, kolejna linia leczenia <ul style="list-style-type: none"> <li>• preferowane [jeśli nie stosowano wcześniej ICI]: niwolumab [1]; <b>atezolizumab</b> [1]; pembrolizumab [1];</li> <li>• inne rekomendowane: docetaksel [2A]; gemcytabina [2A]; ramucyrumab + docetaksel [2A]; nab-paklitaksel [2A]; fam-trastuzumab derukstekan-nxki [2A];</li> </ul> </li> <li>• Chorzy na raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego lub NOS, PS 3-4, kolejna linia leczenia: BSC</li> <li>• Chorzy na raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego lub NOS, progresja <ul style="list-style-type: none"> <li>• PS 0-2: niwolumab [2A]; pembrolizumab [2A]; <b>atezolizumab</b> [2A]; docetaksel [2B]; pemetrekse [2B]; gemcytabina [2B]; ramucyrumab + docetaksel [2B]; nab-paklitaksel [2B];</li> <li>• PS 3-4: BSC</li> <li>• w przypadku dalszej progresji: BSC lub udział w badaniach klinicznych</li> </ul> </li> <li>• Chorzy na płaskonabłonkowego NDRP, progresja: <ul style="list-style-type: none"> <li>• niwolumab [2A]; pembrolizumab [2A]; <b>atezolizumab</b> [2A]; docetaksel [2B]; gemcytabina [2B]; ramucyrumab + docetaksel [2B]; nab-paklitaksel [2B];</li> <li>• PS 3-4: BSC</li> <li>• w przypadku dalszej progresji: BSC lub udział w badaniach klinicznych</li> </ul> </li> </ul>

<p><b>NCI 2024 (USA)</b> <u>Konflikt interesów: brak informacji</u> <u>Źródło finansowania: brak informacji</u></p>	<p>Terapie wskazane w dokumencie jako możliwe do zastosowania u chorych bez mutacji kierujących: docetaksel, docetaksel + ramucyrumab, pemtreksed, niwolumab, pembrolizumab, <b>atezolizumab</b>.</p> <p>W odniesieniu do atezolizumabu odniesiono się do wyników dwóch badań klinicznych OAK i POLAR dotyczących łącznie 1137 pacjentów z NDRP, którzy wcześniej otrzymali terapię opartą na związkach platyny (poziom dowodów A1).</p>
<p><b>NICE 2024 (Wielka Brytania)</b> <u>Konflikt interesów: brak informacji</u> <u>Źródło finansowania: brak informacji</u></p>	<p><u>Chorzy na raka płaskonabłonkowego z PD-L1 &lt; 50%:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>po leczeniu CTH dwulekową związkami platyny, z progresją po leczeniu docetakselem:</u> pembrolizumab (PD-L1 &gt; 1%), <b>atezolizumab</b> (bez względu na PD-L1), niwolumab (bez względu na PD-L1)</li> <li>• <u>po leczeniu CTH dwulekową związkami platyny, z progresją po leczeniu <b>atezolizumabem</b>/pembrolizumabem/niwolumabem:</u> docetaksel</li> <li>• <u>z progresją po leczeniu pembrolizumabem w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem:</u> docetaksel</li> </ul> <p><u>Chorzy na raka płaskonabłonkowego z PD-LA ≥ 50%:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>z progresją po leczeniu CTH dwulekową związkami platyny:</u> docetaksel</li> <li>• <u>z progresją po leczeniu pembrolizumabem w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem:</u> docetaksel</li> <li>• <u>z progresją po leczeniu pembrolizumabem lub atezolizumabem:</u> CTH dwulekowa związkami platyny</li> </ul> <p><u>Chorzy na raka niepłaskonabłonkowego z PD-L1 &lt; 50%,</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>po leczeniu CTH dwulekową związkami platyny, pemtreksedem + karboplatiną, pemtreksedem + cisplatiną lub leczeniu podtrzymującym pemtreksedem:</u> pembrolizumab (PD-L1 &gt; 1%), <b>atezolizumab</b> (bez względu na PD-L1), niwolumab (bez względu na PD-L1) lub docetaksel lub nintedanib + docetaksel</li> <li>• <u>z progresją po leczeniu atezolizumabem/pembrolizumabem/niwolumabem:</u> docetaksel lub nintedanib + docetaksel</li> <li>• <u>z progresją po leczeniu atezolizumabem + bewacyzumabem, karboplatiną + paklitakselem, pembrolizumabem + pemtreksedem i CTH związkami platyny:</u> docetaksel lub nintedanib + docetaksel</li> </ul> <p><u>Chorzy na raka niepłaskonabłonkowego z PD-L1 ≥ 50%</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>z progresją po leczeniu pembrolizumabem, pemtreksedem i CTH związkami platyny:</u> docetaksel lub nintedanib + docetaksel</li> <li>• <u>z progresją po leczeniu pembrolizumabem/atezolizumabem:</u> CTH dwulekowa związkami platyny, pemtreksed + cisplatina, pemtreksed + karboplatyna</li> <li>• <u>z progresją po leczeniu CTH dwulekową związkami platyny, pemtreksedem + karboplatiną lub leczeniu podtrzymującym pemtreksedem:</u> docetaksel lub docetaksel + nintedanib</li> </ul>
<b>Drobnokomórkowy rak płuca</b>	
<p><b>NCCN 3.2024 (USA)</b> <u>Konflikt interesów: brak informacji</u> <u>Źródło finansowania: brak informacji</u></p>	<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"> <li>• preferowane: <ul style="list-style-type: none"> <li>• karboplatyna AUC 5 dzień 1 + etopozyd 100 mg/m<sup>2</sup> dni 1, 2, 3 + atezolizumab 1200 mg dzień 1 co 21 dni przez 4 cykle, a następnie terapia podtrzymująca <b>atezolizumabem 1200 mg</b> dzień 1 co 21 dni [1 dla wszystkich]<sup>b,d</sup></li> <li>• karboplatyna AUC 5 dzień 1 + etopozyd 100 mg/m<sup>2</sup> dni 1, 2, 3 + atezolizumab 1200 mg dzień 1 co 21 dni przez 4 cykle, a następnie terapia podtrzymująca <b>atezolizumabem 1680 mg</b> dzień 1 co 28 dni [2A]<sup>b,d</sup></li> <li>• karboplatyna AUC 5–6 dzień 1 + etopozyd 80–100 mg/m<sup>2</sup> 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]<sup>b,c,d</sup></li> <li>• cisplatiną 75–80 mg/m<sup>2</sup> dzień 1 + etopozyd 80–100 mg/m<sup>2</sup> 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]<sup>b,c,d</sup></li> </ul> </li> </ul> <p>a – jeżeli cisplatiną 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"> <li>• inne zalecane schematy leczenia <ul style="list-style-type: none"> <li>• karboplatyna AUC 5–6 dzień 1 + etopozyd 100 mg/m<sup>2</sup> dni [2A]</li> <li>• cisplatiną 75 mg/m<sup>2</sup> dzień 1 + etopozyd 100 mg/m<sup>2</sup> dni [2A]</li> <li>• cisplatiną 80 mg/m<sup>2</sup> dzień 1 + etopozyd 80 mg/m<sup>2</sup> dni [2A]</li> <li>• cisplatiną 25 mg/m<sup>2</sup> dni 1, 2, 3 + etopozyd 100 mg/m<sup>2</sup> dni [2A]</li> </ul> </li> <li>• przydatne w pewnych okolicznościach: <ul style="list-style-type: none"> <li>• karboplatyna AUC 5 dzień 1 + irynotekan 50 mg/m<sup>2</sup> dni 1, 8, 15 [2A]</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>cisplatyna 60 mg/m<sup>2</sup> dzień 1 + irynotekan 60 mg/m<sup>2</sup> dni 1, 8, 15 [2A]</li> <li>cisplatyna 30 mg/m<sup>2</sup> dni 1, 8 + irynotekan 65 mg/m<sup>2</sup> dni 1, 8 [2A]</li> </ul>
<b>NCI DRP 2024 (USA)</b> <i>Konflikt interesów: brak informacji</i> <i>Źródło finansowania: brak informacji</i>	<p>W wytycznych jako opcje leczenia ES-SCLC wymieniono atezolizumab, durwalumab, schematy chemioterapii i radioterapię.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Atezolizumab</b> 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 znamiennego wydłużenia OS w badaniu fazy III KEYNOTE-604 (NCT03066778). [poziom dowodu B1]</li> <li>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 + etopozyd + winkrystyna cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna,</li> </ul> <p>Dawki i schematy obecnie stosowanych skojarzeń chemioterapii charakteryzuje odsetek odpowiedzi w zakresie do 50% do 80%, przy czym odsetek odpowiedzi całkowitych wynosi od 0 do 30%.</p>

Siła i jakość zaleceń NCCN:

1 – rekomendacja oparta o dowody wysokiej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji

2A – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji

2B – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, wypracowano konsensus co do słuszności interwencji

3 – rekomendacja oparta o dowody każdej jakości, brak konsensusu co do słuszności interwencji

Poziom dowodów NCI:

A1 – randomizowane badania kliniczne (podwójnie zaślepione lub nie) oceniające przeżycie całkowite, całkowite przeżycie od określonego czasu, śmiertelność całkowitą lub śmiertelność z określonej przyczyny.

B1 - randomizowane badanie kliniczne (podwójnie zaślepione lub nie) z oceną przeżycia wolnego od zdarzeń, przeżycia wolnego od choroby lub różnic w czasie przeżycia wolnego od progresji choroby.

C3 - seria przypadków lub inny projekt badania obserwacyjnego, w tym badania, do których nie włączano kolejno pacjentów, których punktem końcowym był wskaźnik odpowiedzi na leczenie lub pomiar jakości życia.

Siła zaleceń NICE: nie podano

Skróty: PD-L1 – Ligand receptora programowanej śmierci 1, ROS1 – protoonkogenna kinaza tyrozynowa ROS1 (ang. *proto-oncogene tyrosine-protein kinase*), ALK – kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. Anaplastic Lymphoma Kinase); CHT – chemioterapia; ICI – inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych (ang. immune checkpoint inhibitors); NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca; PS – poziom sprawności w skali ECOG (ang. performance score), OS – przeżycie całkowite, EGFR – gen EGFR jest czynnikiem wzrostu wytwarzanym przez komórki nabłonkowe, TNM – klasyfikacja zaawansowania nowotworu, tumour – guz (pierwotny), NOS – niesklasyfikowany (z ang. Not Otherwise Specified), TKI – inhibitory kinazy tyrozynowej

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 4 ekspertów klinicznych. Otrzymało opinie od prof. dr. hab. n. med. Macieja Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, dr. n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej oraz [REDACTED]

[REDACTED] Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. Szczegółowe informacje zawarto w poniższej tabeli.

**Tabela 12** Opinie ekspertów klinicznych

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr. n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	[REDACTED]
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	Niedostateczna wykonalność oceny ekspresji PD-L1 oraz niedostateczna umiejętność postępowania podczas powikłań immunoterapii.	Często u pacjentów istnieją problemy z dostępem do żył co daje większy dyskomfort dla pacjenta jak również dla personelu, ponadto wydłuża czas do podawania danego preparatu. Pacjenci zdecydowanie z tego powodu preferuje formy podskórne leków.	Aktualnie stosowane dożylnie immunoterapeutyki podawane są w trybie hospitalizacji jednodniowej lub czasem nawet kilkudniowej. Zwiększa to koszty terapii oraz obniża komfort pacjentów.
Rozwiązania systemowe, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów	Ośrodki kompetencji (Lung Cancer Init).	Wszystko co ogranicza ilość leków podawanych dożylnie ma wpływ nie tylko na komfort pacjenta, ale również personelu podającego lek ze skróceniem	Przejsie do terapii podskórnej atezolizumabem w trybie ambulatoryjnym może znacznie zwiększyć jakość życia chorych oraz obniżyć koszty ich leczenia w

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr. n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	
w omawianym wskazaniu		czasu, co jest też aspektem ekonomicznym.	porównaniu do dożylniej immunoterapii stosowanej w ramach hospitalizacji jedno- lub kilkudniowej.
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	Niedostateczna umiejętność postępowania w przypadku powikłań immunoterapii.	Nie widzę	Wprowadzenie trybu ambulatoryjnego z procedurą podskórnego podawania atezolizumabu do szpitali posiadających Program Lekowy B.6. Inne problemy zostały opisane w punkcie niżej.
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	Nie dostrzegam.	Jasno określone kryteria włączenia do programu lekowego nie umożliwiają nadużycia.	Tryb ambulatoryjny nie sprzyja przeprowadzeniu dokładnej oceny stanu zdrowia chorego, w tym wystąpienia toksyczności. W przypadku toksyczności musi istnieć procedura umożliwiająca natychmiastową hospitalizację chorego. Chory musi mieć aktualne wyniki badań laboratoryjnych w momencie zgłaszania się do ambulatorium celem podania leczenia. Wymaga to wcześniejszego wypisania skierowania na odpowiednie badania laboratoryjne i wykonanie tych badań przez chorego poza szpitalem lub w dniu podania w laboratorium działającym przy poradniach szpitala. Nie wszystkie szpitale posiadające PL B.6 mogą wprowadzić tryb ambulatoryjny i procedurę podskórnego podawania atezolizumabu. U chorych na NDRP leczonych immunoterapią I linii i w terapii adjuwantowej konieczne jest wcześniejsze określenie czynników predykcyjnych: nie tylko ekspresji PD-L1, ale u chorych na NDRP o typie innym niż płaskonabłonkowy, także mutacji w genie EGFR i rearanżacji w genach ALK i ROS1. Szybki dostęp do tej diagnostyki jest w Polsce wciąż utrudniony, a czas od pobrania materiału do uzyskania wyników kwalifikujących do leczenia przekracza 1 miesiąc (często jest to ponad 3 miesiące). Dlatego istnieją problemy w zaplanowaniu daty rozpoczęcia odpowiedniego leczenia, co dodatkowo wydłuża czas oczekiwania na tę terapię. W tym czasie dochodzą kolejne problemy (np. brak wyników aktualnych badań obrazowych i konieczność ich powtarzania).
Subpopulacja pacjentów, która mogłaby <u>bardziej skorzystać</u> na stosowaniu ocenianej technologii	Nie	Chorzy z utrudnionym dostępem do żył	Nie. Kwalifikacja do leczenia będzie opierać na zapisach Programu Lekowego B.6.
Subpopulacja pacjentów, która <u>nie skorzysta</u> ze stosowania+ ocenianej technologii	Nie	Nie widzę	Nie. Kwalifikacja do leczenia będzie opierać na zapisach Programu Lekowego B.6.



Poniżej zaprezentowano informacje o aktualnie stosowanych technologiach oraz o technologiach, które będą stosowane w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii na podstawie opinii ekspertów.

- Chorzy z NDRP po radykalnej resekcji i pooperacyjnej chemioterapii opartej na pochodnych platyny, o wysokim ryzyku wznowy, z ekspresją PD-L1 na komórkach guza  $\geq 50\%$  - leczenie atezolizumabem

Według ekspertów dotychczasowe postępowanie w przypadku objęcia refundacją atezolizumabu w postaci podania podskórnego nie ulegnie zmianie.

- Chorzy z NDRP w stadium uogólnienia IV lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego, w leczeniu 1-szej linii (u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia), rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$  – leczenie pembrolizumabem albo atezolizumabem albo cemiplimabem

W terapii 1-linii niedrobnokomórkowego raka płuca eksperci wskazują na zastosowanie pembrolizumabu, atezolizumabu, w mniejszym stopniu cemiplimabu i chemioterapii. Po rozpoczęciu terapii atezolizumabem w formie do podania podskórnego eksperci, poza dr Emilią Filipczyk-Cisarż, wskazują na zmniejszenie wykorzystania pembrolizumabu i atezolizumabu w formie do podania dożylnego.

- Chorzy z NDRP w stadium uogólnienia IV lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego, w leczeniu kolejnej linii z zastosowaniem niwolumabu albo atezolizumabu (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia)

W leczeniu kolejnej linii eksperci wskazali na zastosowanie niwolumabu, atezolizumabu, pembrolizumabu, cemiplimabu i chemioterapii. Jednocześnie 2 ekspertów wskazało na zmniejszenie wykorzystania niwolumabu w przypadku rozpoczęcia refundacji terapii atezolizumabem SC (dr Emilia Filipczyk-Cisarż nie wskazała zmian w wykorzystaniu poszczególnych terapii).

- Chorzy z DRP do leczenia 1 linii z zastosowaniem atezolizumabu (w skojarzeniu z karboplatiną oraz etopozydem w fazie indukcji) albo durwalumabu (w skojarzeniu z pochodną platyny (cisplatyna lub karboplatyna) i etopozydem w fazie indukcji)

Według ekspertów pacjenci z drobnokomórkowym rakiem płuca mają obecnie do dyspozycji terapię atezolizumabem, durwalumabem oraz chemioterapią. W przypadku rozpoczęcia refundacji atezolizumabem SC eksperci, poza dr Emilią Filipczyk-Cisarż, wskazują na zmniejszenie wykorzystania terapii durwalumabem.

Należy również zauważyć, iż ██████████ podkreślił, że 90% pacjentów dotychczas stosujących dożylną postać atezolizumabu rozpocznie leczenie postacią podskórną bez względu na wskazanie.

**Tabela 13 Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych**

Ekspert	Technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących	
		Aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii
<b>Chorzy z NDRP po radykalnej resekcji i pooperacyjnej chemioterapii opartej na pochodnych platyny, o wysokim ryzyku wznowy, z ekspresją PD-L1 na komórkach guza <math>\geq 50\%</math> - leczenie atezolizumabem</b>			
Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Nie dotyczy	-	-
Dr. n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	DDP +NVB	20%	20%
	DDP+NVB +ATEZO	80%	80%
██████████ ██████████ ██████████	Chemioterapia pooperacyjna, a następnie atezolizumab	50%	50% (90% chorych z tej grupy będzie stosować atezolizumab podskórnym)
	Chemioterapia pooperacyjna	40%	40%
	Obserwacja	10%	10%
<b>Chorzy z NDRP w stadium uogólnienia IV lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego, w leczeniu 1-szej linii (u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia), rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy z ekspresją PD-L1 <math>\geq 50\%</math> – leczenie pembrolizumabem albo atezolizumabem albo cemiplimabem</b>			

Ekspert	Technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących	
		Aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii
Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	<i>Pembrolizumab</i>	70%	30%
	<i>Atezolizumab</i>	30%	60%
	<i>Cemiplimab</i>	10%	10%
Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	<i>DDP + NVB</i>	20%	20%
	<i>DDP+NVB + ATEZO</i>	70%	70%
	<i>CARBO</i>	10%	10%
[REDAKTOWANE]	<i>Pembrolizumab</i>	50%	40%
	<i>Atezolizumab</i>	15%	25% (90% chorych z tej grupy będzie stosować atezolizumab podskórnie)
	<i>Cemiplimab</i>	5%	5%
	<i>Chemioterapia</i>	15%	15%
	<i>Obserwacja</i>	15%	15%
<b>Chorzy z NDRP w stadium uogólnienia IV lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego, w leczeniu kolejnej linii z zastosowaniem niwolumabu albo atezolizumabu (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia)</b>			
Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	<i>Niwolumab</i>	50%	20%
	<i>Atezolizumab</i>	50%	80%
Dr. n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	<i>Pembro</i>	-	-
	<i>ATEZO</i>	-	-
	<i>Cemiplimab</i>	-	-
[REDAKTOWANE]	<i>Niwolumab</i>	20%	15%
	<i>Atezolizumab</i>	25%	30% (90% chorych z tej grupy będzie stosować atezolizumab podskórnie)
	<i>Chemioterapia (docetaksel lub pemetreksed)</i>	30%	30%
	<i>Docetaksel w połączeniu z nintedanibem</i>	5%	5%
	<i>Obserwacja</i>	20%	20%
<b>Chorzy z DRP do leczenia 1 linii z zastosowaniem atezolizumabu (w skojarzeniu z karboplatiną oraz etopozydem w fazie indukcji) albo durwalumabu (w skojarzeniu z pochodną platyny (cisplatyna lub karboplatyna) i etopozydem w fazie indukcji)</b>			
Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	<i>Atezolizumab</i>	70%	95%
	<i>Durwalumab</i>	30%	5%
Dr. n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	<i>CARBO+VP-16 +ATEZO</i>	50%	50%
	<i>DURWA+DDP/CARBO+VP-16</i>	50%	50%
[REDAKTOWANE]	<i>Atezolizumab w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem</i>	25%	30% (90% chorych z tej grupy będzie stosować atezolizumab podskórnie)
	<i>Durwalumab w skojarzeniu z karboplatiną lub cisplatyną i etopozydem</i>	30%	25%
	<i>Chemioterapia oparta o związki platyny i etopozyd</i>	20%	20%
	<i>Chemioterapia wg schematu CAV</i>	5%	5%
	<i>Inny schemat chemioterapii</i>	2%	2%
	<i>Obserwacja</i>	18%	18%

Skróty: DDP – cisplatyna, VP-16 etopozyd, ATEZO – atezolizumab, DURWA – durwalumab, CARBO – carboplatyna, CAV – cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, NVB - winorelbina

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2024 r. Poz. 44), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu ICD10: C34 (rak płuca) są:

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

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 14. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Tecentriq IV monoterapia w NDRP i w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w DRP	<p><i>Wnioskowana technologia medyczna, tj. terapia produktem leczniczym Tecentriq (atezolizumab SC) w postaci roztworu do wstrzyknięć podskórnych, w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej, będzie stanowił 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 dożylnej, stosowanego w monoterapii lub skojarzeniu z chemioterapią. Obecnie wykaz leków refundowanych obejmuje dwa produkty lecznicze zawierający atezolizumab, w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji dożylnych w dawkach 840 mg i 1 200 mg (Tecentriq IV), które są objęte refundacją m.in. w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C 34) oraz międzybłonniaka opłucnej (ICD-10: C45)” (załącznik B.6 do Obwieszczenia MZ 11/12/2023).</i></p> <p><b>Wobec powyższego za komparator właściwy dla wnioskowanej terapii lekiem Tecentriq SC uznano leczenie atezolizumabem tj. preparat atezolizumab do podawania dożylnego (Tecentriq IV) stosowany w monoterapii w NDRP lub skojarzeniu z chemioterapią, identyczną do zdefiniowanej dla wnioskowanej interwencji (tj. karboplatiną i etopozydem w leczeniu pierwszego rzutu, u dorosłych pacjentów z DRP, w chorobie rozległej).</b></p>	<p>Analitycy Agencji zgadzają się z wyborem komparatora dokonany przez wnioskodawcę. Biorąc jednak pod uwagę opinie ekspertów klinicznych można spodziewać się, że refundacja leku Tecentriq w postaci do podania podskórnego może również wpłynąć na zmniejszenie wykorzystania leków podawanych dożylnie dostępnych w ramach programu B.6. Dwóch ekspertów ankietowanych przez Agencję wskazało, że w populacji pacjentów z NDRP zmniejszy się przede wszystkim wykorzystanie: pembrolizumabu w terapii 1. linii, niwololumabu w terapii kolejnej linii, a także durwalumabu w 1. linii leczenia DRP.</p> <p>Opinie ekspertów zaprezentowano poniżej oraz w rozdziale 3.4.2.</p>

W ramach pisma dotyczącego niespełnienia przez analizy wnioskodawcy wymagań minimalnych dla leku Tecentriq zwrócono uwagę, że w analizach wnioskodawcy brakuje wystarczającego uzasadnienia dla braku uwzględnienia innych terapii alternatywnych dostępnych w ramach programu B.6, biorąc pod uwagę, że forma podskórna atezolizumabu może być preferowana wśród części pacjentów, którzy nie stosowali do tej pory atezolizumabu w postaci dożylnej.

Za uwzględnieniem innych technologii jako komparatorów dla produktu Tecentriq SC przemawiają częściowo stanowiska otrzymane od ekspertów klinicznych. Zgodnie z opinią prof. Macieja Krzakowskiego w przypadku objęcia refundacją atezolizumabu podawanego podskórnie w ramach programu lekowego B.6, przejmie on udziały od wszystkich leków we wszystkich wskazaniach. ██████████ wskazał, że *istnieje możliwość, że atezolizumab przejmie udziały od innych immunoterapeutyków stosowanych w poszczególnych, refundowanych wskazaniach (z wyjątkiem terapii adjuwantowej, w przypadku której atezolizumab jest obecnie jedyną refundowaną immunoterapią). W przypadku chorych na NDRP w stadium III i IV leczonych w pierwszej linii immunoterapią najwięcej udziału może stracić pembrolizumab, choć możliwość stosowania tego leku co 6 tygodni jest też bardzo wygodną formą. W II linii leczenia chorych na NDRP, udziały w rynku powinien stracić niwololumab, który dodatkowo stosowany jest bardzo często (co 2 tygodnie), co obniża komfort terapii pacjentów. U chorych na DRP nieznacznie udziały w rynku może stracić durwalumab, którego zaletą jest możliwość kojarzenia karboplatiną i cisplatiną, a nie tylko samą cisplatiną. Jedynie dr. Emilia Filipczyk-Cisarż zaznaczyła, że w jej opinii atezolizumab SC przejmie udziały jedynie od atezolizumabu podawanego dożylnie w ramach programu lekowego B6.*

W ramach uzupełnień wymagań minimalnych wnioskodawca wskazał, że *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 dożylnej 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 dawkowania, 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. Niedalekie 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 do 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,

## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena farmakokinetyki, skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) w postaci roztworu do wstrzyknięć podskórnych, stosowanego w ramach programu lekowego, w populacji dorosłych (z ECOG 0-1 oraz brakiem obecności mutacji aktywujących w genie *EGFR* oraz rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* w przypadku NDRP niepłaskonabłonkowego) chorych na:

- Niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) po radykalnej resekcji i pooperacyjnej chemioterapii opartej na pochodnych platyny, o wysokim ryzyku wznowy, z ekspresją PD-L1 na komórkach guza  $\geq 50\%$ , w monoterapii;
- Niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) w stadium uogólnienia IV lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego, w leczeniu 1-szej linii (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia), o typie płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ , w monoterapii;
- Niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) w stadium uogólnienia IV lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego, w leczeniu kolejnej linii, we wszystkich typach niedrobnokomórkowego raka płuca (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia), w monoterapii;
- Drobnokomórkowego raka płuca (DRP), w leczeniu 1-szej linii, w stadium choroby rozległej (ES, z ang. *extensive-stage*), w skojarzeniu z CTH (karboplatyna i etopozyd).

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

Tabela 15. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek powyżej 18 roku życia</li> <li>• ECOG 0-1</li> <li>• <b>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) po radykalnej resekcji (cecha R0) guza płuca i limfadenektomii węzłów chłonnych śródpiersia i pooperacyjnej chemioterapii opartej na pochodnych platyny zgodnie z wytycznymi postępowania, w okresie do 8 tygodni przed zakwalifikowaniem do leczenia, o wysokim ryzyku wznowy</b> (z zaawansowaniem pooperacyjnym wg 8. wersji klasyfikacji TNM IIA i IIB oraz IIIA lub pT3pN2), i z odsetkiem komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 <math>\geq 50\%</math> w materiale pooperacyjnym na komórkach guza oraz brakiem obecności mutacji aktywujących w genie <i>EGFR</i> oraz rearanżacji w genach <i>ALK</i> i <i>ROS1</i> w przypadku raków innych niż płaskonabłonkowy, u których nie stosowano wcześniejszego leczenia wstępnego (neo adiuwantowego); lub</li> <li>• <b>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) w stadium uogólnienia IV lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego</b> (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia), w</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• populacje inne niż określone</li> <li>• dopuszczano włączenie badań prowadzonych w szerszej populacji chorych pod względem obecności mutacji aktywujących w genie <i>EGFR</i> oraz rearanżacji w genach <i>ALK</i> i <i>ROS1</i> poszukując wyników w populacji docelowej</li> <li>• obecność przeciwskażeń określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego</li> </ul>	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<p><b>leczeniu 1-szej linii</b> (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia), rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy z odsetkiem komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 <math>\geq 50\%</math> oraz brakiem obecności mutacji aktywujących w genie EGFR oraz rearanżacji w genach ALK i ROS1 w przypadku raków innych niż płaskonabłonkowy, z obecnością zmian chorobowych umożliwiających ocenę odpowiedzi z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST, z nieobecnością objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia); lub</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) w stadium uogólnienia IV lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego</b> (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia), <b>w leczeniu kolejnej linii</b> (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia), <b>we wszystkich typach NDRP</b>, po wykluczeniu mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK i ROS1 w przypadku raka gruczołowego, wielkokomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS, z obecnością zmian chorobowych umożliwiających ocenę odpowiedzi z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST, z nieobecnością objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia); lub</li> <li><b>Drobnokomórkowy rak płuca (DRP) w leczeniu 1-szej linii, w stadium choroby rozległej wg klasyfikacji VASLG lub IV stopień zaawansowania wg klasyfikacji TNM</b>, z obecnością zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST lub obecnością policzalnych zmian niemierzalnych.</li> </ul>		
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> <li>atezolizumab roztwór do wstrzykiwań podskórnych, stosowany zgodnie z aktualną ChPL, w monoterapii [w leczeniu NDRP] lub skojarzeniu z chemioterapią [tj. karboplatiną i etopozydem w leczeniu DRP]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie skojarzone z udziałem leków/terapii eksperymentalnych</li> <li>dawkowanie lub schemat podawania niezgodne z zaleceniami ChPL</li> </ul>	Brak uwag.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> <li>atezolizumab roztwór do infuzji dożylnych, stosowany zgodnie z aktualną ChPL, w monoterapii [w leczeniu NDRP] lub skojarzeniu z chemioterapią [tj. karboplatiną i etopozydem w leczeniu DRP]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie skojarzone z udziałem leków/terapii eksperymentalnych</li> <li>dawkowanie lub schemat podawania niezgodne z zaleceniami ChPL</li> </ul>	Brak uwag.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>farmakokinetyka</li> <li>skuteczność kliniczna: <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie całkowite / śmiertelność (OS);</li> <li>przeżycie wolne od wznowy choroby (DFS) [leczenie adiuwantowe NDRP];</li> <li>przeżycie wolne od progresji (PFS);</li> <li>odpowiedź kliniczna;</li> <li>jakość życia;</li> </ul> </li> <li>bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> <li>zdarzenia niepożądane;</li> <li>immunogenność;</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności, bezpieczeństwa, profilu farmakokinetycznego ani oceny drogi podania)</li> </ul>	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena drogi podania:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ korzyści pozakliniczne z perspektywy pacjentów (wszystkie wyniki raportowane w badaniach);</li> <li>○ korzyści pozakliniczne z perspektywy personelu medycznego (wszystkie wyniki raportowane w badaniach);</li> </ul> </li> </ul>		
Typ badań	Badania pierwotne: <ul style="list-style-type: none"> <li>• badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji i obserwacyjne z lub bez grupy kontrolnej, w tym badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych, opublikowane w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań pełnotekstowych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania przedkliniczne (modele zwierzęce, in vitro)</li> <li>• opisy przypadków;</li> <li>• analizy ekonomiczne;</li> <li>• badania nieopublikowane w pełnym tekście;</li> <li>• opracowania wtórne</li> </ul>	Brak uwag.
	Opracowania wtórne <ul style="list-style-type: none"> <li>• raporty HTA i przeglądy systematyczne*</li> </ul>	-	Brak uwag.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• publikacje w języku polskim lub angielskim</li> </ul>	-	Brak uwag.

\*pod warunkiem, że ich autorzy określili metodkę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy.

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dokonano przeszukania baz Medline przez PubMed, EMBASE, the Cochrane Library, rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu), referencji odnalezionych doniesień. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań.

Przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych: European Society For Medical Oncology (ESMO); American Society of Clinical Oncology (ASCO); World Conference on Lung Cancer (WCLC); American Association for Cancer Research (AACR); North America Conference on Lung Cancer (NACLC); European Lung Cancer Virtual Congress; European Lung Cancer Congress (ELCC).

Wyszukiwanie przeprowadzono 6 marca 2024 r. (aktualizacja 21 czerwca 2024 r.).

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

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono badanie RCT – IMscin001 fazy Ib/III, oceniające farmakokinetykę i efektywność kliniczną atezolizumabu w podaniu podskórnym w porównaniu do atezolizumabu w podaniu dożylnym u chorych na nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), po niepowodzeniu chemioterapii opartej na związkach platyny (publikacje *Burotto 2023*, *Felip 2021* oraz doniesienie konferencyjne *Burotto 2023a*).

W AKL wnioskodawcy uwzględniono również wyniki opublikowane dla badania IMscin001 na stronie internetowej bazy danych dla badań w toku *clinicaltrials.gov* – CT 2023, a także dodatkowe wyniki oceny farmakokinetycznej opublikowane na stronie organizacji EMA – dokument EPAR 2023. Odnaleziono także (i uwzględniono w raporcie) plakat konferencyjny Liu 2023, w którym prezentowano analizę ekspozycji na atezolizumab po zmianie z podawania dożylnego na podskórne.

Należy zauważyć, że badanie IMscin001 obejmowało dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP w stadium IIIB do IV, z progresją choroby lub nawrotem w trakcie lub po leczeniu schematem zawierającym platynę miejscowo zaawansowanego, niesekcyjnego/nieoperacyjnego



lub przerzutowego NDRP (atezolizumab stosowany był w ramach 2 lub późniejszej linii leczenia). Tym samym, badanie IMscin001 obejmowało tylko jedną z subpopulacji pacjentów z rakiem płuca objętych przedmiotowym wnioskiem.

W związku z powyższym wnioskodawca wskazuje, że (...) mając na uwadze brak możliwości porównania atezolizumabu w postaci podskórnej z lekiem w postaci dożylniej we wszystkich zakładanych populacjach na podstawie badań klinicznych (dostępne badanie IMscin001 dla roztworu do wstrzyknięć podskórnych obejmuje dalsze linie zaawansowanego/przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca, nie ma możliwości zatem odnieść jego wyników dotyczących skuteczności klinicznej do wyników postaci dożylniej w innych typach i liniach raka płuca), postanowiono poszerzyć niniejszą analizę o zestawienie wyników oceny farmakokinetycznej atezolizumabu podawanego podskórnie (wyniki badania IMscin001) z wynikami oceny farmakokinetyki atezolizumabu podawanego dożylnie. Wyniki oceny farmakokinetycznej dla badań rejestracyjnych dotyczących oceny atezolizumabu stosowanego dożylnie w zakładanych populacjach chorych zaczerpnięto z dokumentów EPAR, dostępnych w sieci Internet (zidentyfikowanych w wyniku przeglądu stron organizacji EMA w poszukiwaniu dodatkowych materiałów istotnych dla niniejszej analizy): EPAR 2021 oraz EPAR 2022.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnego przeglądu systematycznego dotyczącego atezolizumabu w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych w docelowych populacjach.

Dodatkowo w odpowiedzi na pismo w sprawie spełnienia wymagań minimalnych przedstawiono wyniki zawarte w doniesieniu konferencyjnym Cappuzzo 2024, w którym przedstawiono wyniki badania IMscin002 (badanie w toku). Powyższe badanie stanowi wielośrodkowe, fazy II, randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą cross-over. Celem ww. badania była ocena proporcji pacjentów, którzy preferowali ATEZO SC vs ATEZO IV w 6 cyklu leczenia. W badaniu udział wzięli pacjenci wcześniej nieleczeni z NDRP w IV stopniu zaawansowania oraz pacjenci z NDRP po resekcji (stadium II, IIIA lub wybrani IIIB), którzy przeszli chemioterapię i nie wystąpił u nich nawrót.

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Badanie IMscin001 składa się z dwóch części: części 1 (fazy Ib) i części 2 (fazy III). Celem części 1 było określenie dawki atezolizumabu podawanego podskórnie, która zapewniłaby ekspozycję porównywalną z ekspozycją po podaniu dożylnym (minimalne stężenie w surowicy,  $C_{trough}$ ). Celem części 2 badania było wykazanie, że ATEZO SC jest nie gorszy (*non-inferiority*) niż ATEZO IV w zakresie ocenianych punktów końcowych –  $C_{trough}$  w cyklu 1 i modelowane  $AUC_{0-21d}$ . Dodatkowo porównywano także skuteczność kliniczną, immunogenność i bezpieczeństwo oraz punkty końcowe oceniane przez pacjentów (funkcjonowanie pacjentów i ogólny stan zdrowia za pomocą kwestionariusza EORTC IL57) i personel medyczny (kwestionariusz satysfakcji z terapii nowotworowej, CTSQ). Do 2. części badania do grupy ATEZO SC włączono 247 pacjentów, a 124 do grupy ATEZO IV.

Populację włączoną do badania stanowili dorośli pacjenci z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), w stadium IIIB do IV według klasyfikacji TNM 8 edycji, udokumentowanym histologicznie lub cytologicznie. Włączano chorych z progresją choroby lub nawrotem w trakcie lub po leczeniu schematem zawierającym platynę miejscowo zaawansowanego, nieresekcyjnego/nieoperacyjnego lub przerzutowego NDRP. Do badania włączano pacjentów w stanie zdrowia ocenionym na 0 lub 1 według ECOG.

*Prawie wszyscy chorzy mieli przerzutowego NDRP (95% vs 92%), u pozostałych rak był miejscowo zaawansowany, nieoperacyjny (3% vs 8%) lub wznowa miejscowa (2% vs 0%). Ponad 60% pacjentów miała niepłaskonabłonkowy typ NDRP (67% vs 61%, odpowiednio w grupach ATEZO SC i IV), a pozostali mieli nowotwór o typie płaskonabłonkowym (33% vs 39%). W momencie diagnozy najwięcej chorych było w stadium nowotworu IVA (37% vs 42%) lub IVB (28% vs 24%), stadium IIIA do IIIC stwierdzono u około jednej trzeciej (28% vs 23% (...)). Około 80% pacjentów było wcześniej leczonych jedną linią terapii (81% vs 78%), a 2 linie terapii otrzymało 17% pacjentów.*

W tabeli poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę badania IMscin001 oraz IMscin002. Szczegółowa charakterystyka badania znajduje się w rozdz.5. Analizy Klinicznej wnioskodawcy.

Tabela 16. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>IMscin001</b> (NCT03735121, BP40657; publikacje Burotto 2023, Felip 2021, doniesienie konferencyjne Burotto 2023a [abstrakt i plakat])* <u>Źródło finansowania:</u> F. Hoffmann-La Roche Ltd</p>	<p><u>Typ badania:</u> wielośrodkowe, międzynarodowe fazy Ib/III, otwarte, randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą grup równoległych Badanie składa się z 2 części: części 1 (fazy Ib) i części 2 (fazy III): Część 1. - wykazanie, że ATEZO SC w dawce 1875 mg co 3 tyg. (Q3W) zapewnia podobną ekspozycję na lek jak zatwierdzony schemat dawkowania IV wynoszący 1200 mg Q3W; Część 2. - wykazanie, że ATEZO SC jest nie gorszy niż ATEZO IV w zakresie ocenianych punktów końcowych <u>Hipoteza:</u> non-inferiority <u>Randomizacja:</u> 2:1, cross-over zabroniony <u>Analiza danych:</u> analiza farmakokinetyki – populacja ITT; analiza skuteczności i bezpieczeństwa - populacja FAS (populacja chorych poddanych randomizacji, zgodnie z przydzielonym leczeniem) <u>Mediana czasu obserwacji:</u> Część 1.: włączenie do badania od 27.12.2018 r. Data odcięcia danych: 10.03.2020 r. Część 2.: 4,7 mies. (zakres: 0,1-16,7). Data odcięcia danych: 26.04.2022 r. Aktualizacja wyników: 9,5 mies.; data odcięcia danych: 16.01.2023 r. <u>Interwencja badana:</u> <b>Część 1.:</b> ATEZO SC był mieszany z rHuPH20 2000 U/ml przez farmaceutę w ośrodku badawczym.  <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Kohorta 1:</b> ATEZO SC w dawce 1800 mg, w udo, w 1 cyklu.</li> <li><b>Kohorta 2:</b> ATEZO SC w dawce 1200 mg, w udo, co 2 tygodnie, przez 3 cykle.</li> <li><b>Kohorta 3:</b> ATEZO SC w dawce 1800 mg, Q3W, przez 3 cykle, w brzuch w 1 cyklu, w udo w 2 i 3 cyklu.</li> </ul> </p>	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>Miejscowo zaawansowany lub przerzutowy NDRP (np. stadium IIIB nie kwalifikujący się do radykalnej chemioradioterapii do stadium IV wg klasyfikacji TNM 8 edycji), udokumentowany histologicznie lub cytologicznie;</li> <li>Brak stosowania wcześniej immunoterapii przeciwnowotworowej;</li> <li>Po nieskuteczności terapii pierwszego rzutu opartej na platynie;</li> <li>Oczekiwana długość życia <math>\geq 12</math> tygodni;</li> <li>Choroba mierzalna wg RECIST v. 1.1;</li> <li>ECOG 0 lub 1</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Objawowe, nieleczone lub aktywnie progresujące przerzuty do OUN;</li> <li>Wcześniejsza immunoterapia przeciwnowotworowa;</li> <li>Stosowanie ogólnoustrojowych produktów immunostymulujących lub immunosupresyjnych;</li> <li>Aktywna lub przebyta choroba autoimmunologiczna lub niedobór odporności</li> <li>Zwłóknienie płuc, zapalenie płuc;</li> <li>Progresja choroby w trakcie lub po leczeniu lub nietolerancja terapii celowanej u pacjentów z mutacją aktywującą (sensitizing) w genie EGFR lub rearanżacją w genie ALK.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u> Część 1: 60 Część 2.: ATEZO SC: 247; ATEZO IV: 124</p> <p><u>Charakterystyka pacjentów ogółem włączonych do badania:</u> <b>ATEZO SC</b> - Status ECOG: 0 -67 (27%); 1 - 180 (73%); - Używanie nikotyny: w przeszłości : 136 (55%); aktualnie - 40 (16%); nigdy - 71 (29%); - Typ histologiczny NDRP: niepłaskonabłonkowy - 165 (67%); płaskonabłonkowy - 82 (33%) - Stadium nowotworu w momencie diagnozy: IA -4 (2%); IB; 3 (1%); IIA - 3 (1%); IIB - 9 (4%); IIIA - 32 (13%); IIIB- 25 (10%); IIIC - 9 (4%); IVA - 92 (37%); IVB - 70 (28%); - Aktualny status choroby: wznowa miejscowa - 4 (2%); miejscowo zaawansowany, nieoperacyjny - 8 (3%); przerzutowy - 235 (95%). - Przerzuty do mózgu: tak - 42 (17%); nie - 205 (83%)</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u> - Farmakokinetyka  <ul style="list-style-type: none"> <li>Najniższe stężenie w surowicy (<math>C_{trough}</math>)</li> <li>Modelowane (<i>model-predicted</i>) pole pod krzywą od dnia 0 do 21 (<math>AUC_{0-21 d}</math>)</li> </ul> <u>Drugorzędowe:</u> - Farmakokinetyka  <ul style="list-style-type: none"> <li>Modelowane <math>C_{trough}</math> w cyklu 1 (<math>C_{trough}</math> cykl 1)</li> <li>Modelowane <math>C_{trough}</math> w stanie równowagi (<i>steady state</i>) (<math>C_{trough, ss}</math>)</li> <li>AUC w stanie równowagi (<math>AUC_{SS}</math>) obserwowane w cyklu 1 (przed podaniem dawki 2 cyklu)</li> </ul> - Skuteczność  <ul style="list-style-type: none"> <li>Odpowiedź obiektywna (ORR)</li> <li>Czas trwania odpowiedzi (DoR, z ang. <i>duration of response</i>)</li> <li>Przeżycie całkowite (OS)</li> <li>Przeżycie wolne od progresji choroby oceniane przez badacza (PFS)</li> </ul> - Bezpieczeństwo, - Immunogenność:  <ul style="list-style-type: none"> <li>Rozpowszechnienie/częstość występowania (prevalence) i zapadalność/zachorowalność (incidence) przeciwciał przeciwleukowych (ADAs) przeciw atezolizumabowi (obie ręce) i rHuPH20 (tylko ręka SC).</li> </ul> </p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>W kolejnych cyklach pacjenci ze wszystkich kohort otrzymywali ATEZO IV w dawce 1200 mg co 3 tygodnie, aż do wystąpienia progresji choroby, utraty korzyści klinicznej, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody.</p> <p><b>Część 2.:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ATEZO SC: 1875 mg Q3W, w monoterapii.</li> <li>• ATEZO IV: 1200 mg Q3W, w monoterapii.</li> </ul> <p>- Leki podawane w 1. dniu każdego 21-dniowego cyklu, do momentu wystąpienia progresji choroby (PD) wg kryteriów RECIST v. 1.1, utraty korzyści klinicznej lub nieakceptowalnej toksyczności.</p> <p>- Atezolizumab SC (15 ml) podawany był jako gotowa do użycia formuła w dawce 1875 mg atezolizumabu (125 mg/ml) i 30000 jednostek rHuPH20 (2000 U/ml)</p>	<p>- Liczba miejsc przerzutów: mediana (zakres) 3,0 (1-8)</p> <p>- Liczba wcześniejszych terapii: 1 - 200 (81%); 2 - 41 (17%); 3 - 6 (2%); 4 - 0 (0%)</p> <p>- Status mutacji genu EGFR: dodatni - 11 (4%); ujemny - 198 (80%); niemożliwy do oceny - 2 (&lt;1%); nie wykonano oceny - 33 (13%); nieznany - 3 (1%)</p> <p>- status rearanżacji genu EML4-ALK: dodatni: 4 (2%); ujemny - 196 (79%), niemożliwy do oceny - 3 (1%); nie wykonano oceny - 44 (18%)</p> <p><b>ATEZO IV</b></p> <p>- Status ECOG: 0 - 28 (23%); 1 - 96 (77%); - Używanie nikotyny; w przeszłości - 64 (52%); aktualnie - 20 (16%); nigdy - 40 (32%)</p> <p>- Typ histologiczny NDRP: niepłaskonabłonkowy - 76 (61%); płaskonabłonkowy - 48 (39%)</p> <p>- Stadium nowotworu w momencie diagnozy: IA - 2 (2%); IB - 3 (2%); IIA - 2 (2%); IIB - 6 (5%); IIIA - 10 (8%); IIIB - 14 (11%); IIIC - 9 - -5 (4%); IVA - 52 (42%); IVB - 30 (24%)</p> <p>- Aktualny status choroby: wznowa miejscowa - 0 (0%); miejscowo zaawansowany, nieoperacyjny - 10 (8%); przerzutowy - 114 (92%)</p> <p>- Przerzuty do mózgu: tak - 19 (15%); nie - 105 (85%)</p> <p>- Liczba miejsc przerzutów: mediana (zakres) - 3,0 (1-7)</p> <p>- Liczba wcześniejszych terapii: 1 - 97 (78%); 2 - 21 (17%); 3 - 5 (4%); 4 - 1 (&lt;1%)</p> <p>- Status mutacji genu EGFR: dodatni - 8 (6%); ujemny - 95 (77%); niemożliwy do oceny - 2 (2%); nie wykonano oceny - 16 (13%); nieznany - 3 (2%)</p> <p>- Status rearanżacji genu EML4-ALK: dodatni - 2 (2%); ujemny - 100 (81%); niemożliwy do oceny - 3 (2%); nie wykonano oceny - 19 (15%)</p>	
<p><b>IMscin002</b> (NCT05171777, doniesienie konferencyjne Cappuzzo 2024 [abstrakt i prezentacja]) <u>Źródło finansowania:</u> F. Hoffmann-La Roche Ltd</p>	<p><u>Typ badania:</u> wieloośrodkowe, fazy II, randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą cross over</p> <p>Badanie składa się z 2 części: części 1 (cross over) i części 2 (faza kontynuacji):</p> <p><u>Część 1. – cross over</u></p> <p>- grupa ATEZO SC/IV – ATEZO SC w dawce 1875 mg co 3 tyg. (Q3W) stosowany przez 3 cykle, a następnie ATEZO IV w dawce 1200 mg co 3 tyg. (Q3W) przez 3 cykle</p> <p>- grupa ATEZO IV/SC – ATEZO IV w dawce 1200 mg co 3 tyg. (Q3W) stosowany przez 3 cykle, a następnie ATEZO SC w dawce 1875 mg co 3 tyg. (Q3W) przez 3 cykle</p> <p><u>Część 2. – faza kontynuacji</u> – wybór pacjenta</p> <p><u>Hipoteza:</u> nie wskazano – niemniej jako pierwszorzędowy punkt końcowy wybrano proporcję pacjentów, która preferuje ATEZO</p>	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>• Pacjenci z PD-L1+ (<math>\geq 1\%</math>) NDRP po resekcji (stadium II, IIIA lub wybrani IIIB; wg klasyfikacji TNM 8 edycji (T3N3)), którzy przeszli chemioterapię i nie wystąpił u nich nawrót i pacjenci nieleczeni w stadium IV zaawansowania PD-L1+ (<math>\geq 50\%</math>) NDRP bez mutacji w genie EGFR/ALK (<i>EGFR/ALK wild type</i>);</li> <li>• ECOG 0 lub 1</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie przedstawiono</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u> 179 (117 pacjentów w IV stadium NDRP i 62 pacjentów po resekcji)</p> <p><u>Charakterystyka pacjentów ogółem włączonych do badania:</u></p> <p><b>ATEZO SC/ IV – (n=90)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- mediana wieku (lata, zakres) 69 (39-91)</li> <li>- płeć (mężczyźni/ kobiety, %): 64/36</li> <li>- rasa biała: 82%</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- preferencje pacjentów dla ATEZA SC vs ATEZO IV w 6 cyklu leczenia oceniane za pomocą kwestionariusza</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- bezpieczeństwo</li> <li>- satysfakcja z leczenia raportowana przez pacjentów</li> <li>- wybór leczenia dokonany przez pacjentów (w tym bezpieczeństwo zmiany formulacji)</li> </ul> <p><u>Pozostałe (w trakcie oceny):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>preferencje lekarzy;</li> <li>jakość życia;</li> <li>przeżycie całkowite (OS)</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	SC vs IV <u>Randomizacja:</u> 1:1, cross-over <u>Mediana czasu obserwacji:</u> Część 1.: ocena po 6 cyklach leczenia Część 2.: prowadzona do $\geq 16$ cykli u pacjentów z resekcyjnym NDRP w stadium II-III B lub do momentu utraty korzyści klinicznej ocenionej przez badacza u pacjentów w IV stadium zaawansowania. <u>Data odcięcia danych:</u> 9.11.2023 r.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- status ECOG (%): 0 -44; 1 - 56;</li> <li>- wcześniejsze terapie układowe (tak, nie, %): 40/60</li> <li>- używanie nikotyny: w przeszłości (nigdy/ obecnie/ w przeszłości, %): 12/24/63</li> <li>- stadium choroby podczas włączania do badania: II, III, IV, %: 17/19/64</li> <li>- obraz histologiczny podczas wstępnej diagnozy (niepłaskonabłonkowy/ płaskonabłonkowy, %): 50/50</li> <li>- rodzaj operacji (brak operacji/ pneumonektomia/ inna operacja, %): 57/10/33</li> </ul> <b>ATEZO IV/ SC – (n=89)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- mediana wieku (lata, zakres) 66 (39-87)</li> <li>- płeć (mężczyźni/ kobiety, %): 69/32</li> <li>- rasa biała: 84%</li> <li>- status ECOG (%): 0 -46; 1 - 54;</li> <li>- wcześniejsze terapie układowe (tak, nie, %): 40/60</li> <li>- używanie nikotyny: w przeszłości (nigdy/ obecnie/ w przeszłości, %): 6/30/64</li> <li>- stadium choroby podczas włączania do badania: II, III, IV, %: 15/19/66</li> <li>- obraz histologiczny podczas wstępnej diagnozy (niepłaskonabłonkowy/ płaskonabłonkowy, %): 76/24</li> <li>- rodzaj operacji (brak operacji/ pneumonektomia/ inna operacja, %): 58/10/32</li> </ul>	

\* W AKL wnioskodawcy uwzględniono również wyniki opublikowane dla badania IMscin001 na stronie internetowej bazy danych dla badań w toku [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) – CT 2023, a także dodatkowe wyniki oceny farmakokinetycznej opublikowane na stronie organizacji EMA – dokument EPAR 2023.

Skróty: rHuPH20 - rekombinowana ludzka hialuronidaza, ang. recombinant human hyaluronidase; Q3W – co 3 tygodnie

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu IMscin001 przeprowadzono za pomocą narzędzia Risk of Bias (ROB2), według wytycznych zamieszczonych w Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Ogółem ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniu IMscin001 oceniono jako średnie dla obiektywnych punktów końcowych (farmakokinetyka, PFS, OS, ORR, immunogenność) i wysokie dla subiektywnych punktów końcowych (punkty oceniane przez pacjentów i pracowników medycznych, bezpieczeństwo).

Szczegóły oceny przeprowadzonej przez wnioskodawcę przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 17. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniu IMscin001 według narzędzia RoB2**

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
Farmakokinetyka	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie
PFS	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie
OS	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie
ORR	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie
Immunogenność	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie
Punkty oceniane przez pacjentów i pracowników medycznych	Średnie	Niskie	Niskie	Wysokie	Niskie	Wysokie
Bezpieczeństwo	Średnie	Niskie	Niskie	Wysokie	Niskie	Wysokie

Ponadto, jakość badania IMscin001 oceniono na 3 z możliwych 5 punktów w skali Jadad – punktacja obniżona ze względu na brak zaślepienia stosowanych interwencji.

Wyniki przeprowadzonej oceny jakości badań są zgodne z oceną analityków Agencji.

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- *Badanie IMscin001 było próbą ukierunkowaną na ocenę biorównoważności podskórnej i dożylniej formy leku, i choć oceniano w nim punkty końcowe związane ze skutecznością kliniczną, to nie były one testowane w kierunku non-inferiority (jak główne punkty końcowe oceny farmakokinetycznej); badanie ograniczało się więc w zasadzie do oceny statystycznej różnic w farmakokinetyce ocenianych leków. Niemniej jednak, z uwagi na fakt, że testowano tą samą substancję czynną, a różnice wynikały jedynie z drogi podania, to odnotowanie braku różnic w ekspozycji na lek i stężeniu leku w stanie równowagi dodatkowo potwierdza obserwowany brak różnic w skuteczności klinicznej;*
- *W badaniu IMscin001 dopuszczono ograniczony udział populacji z potwierdzoną mutacją EGFR, który osiągnął 4-6% w zależności od ramienia, zgodnie z zapisami programu lekowego w przypadku niepłaskonabłonkowego NDRP należy wykluczyć jego obecność, dopuszczenie udziału tej populacji może powodować, że obserwowane efekty kliniczne będą miały charakter konserwatywny, niemniej obciążenie to dotyczy obu porównywanych ramion;*
- *Ograniczeniem badania IMscin001, wskazanym przez autorów publikacji prezentującej jego wyniki, była również stosunkowa niedojrzałość danych dla oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa, z uwagi na dość krótki okres obserwacji w badaniu (mediana 4,4 miesiąca w przypadku okresu obserwacji dla bezpieczeństwa);*
- *W badaniu IMscin001 obserwowano wyższą zmienność parametrów farmakokinetycznych w grupie otrzymującej leczenie podskórne, w porównaniu z grupą otrzymującą leczenie dożylnie – autorzy jednak argumentowali, że biorąc pod uwagę podobne wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa, szerokie okno terapeutyczne dla leku podawanego dożylnie, oraz brak różnic w relacji ekspozycja-odpowiedź po podaniu podskórnym, nie należy spodziewać się, by ta obserwowana zmienność miała wpływ na skuteczność leczenia atezolizumabem w postaci podskórnej.*

**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- Wyniki badania IMscin002 dostępne są jedynie w postaci doniesienia konferencyjnego (abstrakt i prezentacja). Badanie nie zostało jeszcze zakończone i dla części punktów końcowych, w tym punktów dotyczących skuteczności, brak wyników.
- W badaniu IMscin001 część 2. brak informacji, czy zaobserwowane u części pacjentów przeciwciała przeciw atezolizumabowi powstałe w wyniku leczenia (ATE s.c. 19,5%, ATE i.v. 13,9%, różnica nieistotna statystycznie) były przeciwciałami neutralizującymi (Inoue 2024).

**4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy****Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

- *W ramach przeprowadzonego wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych zidentyfikowano jedno badanie przedstawiające porównanie atezolizumabu w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych z roztworem do wlewów dożylnych – IMscin001; w populacji pacjentów z zaawansowanym, nieoperacyjnym lub przerzutowym NDRP, po niepowodzeniu leczenia opartego na platynach, a więc tylko jedną z populacji docelowych. Z tego powodu rozbudowano przedstawione jako część badania IMscin001 porównanie parametrów farmakokinetycznych dla atezolizumabu w postaci roztworu do wstrzyknięć podskórnych z atezolizumabem we wlewie dożylnym na podstawie badań rejestracyjnych (i opracowań EMA), prowadzonych w populacjach docelowych w niniejszej analizie – ograniczenie stanowił jedynie orientacyjny charakter tego zestawienia. Nie było możliwe poszerzenie tej oceny o skuteczność kliniczną, ponieważ badania były prowadzone w różnych typach raka płuca i w różnych liniach leczenia. Dane wykorzystane do porównania parametrów farmakokinetycznych mogły pochodzić z pełnej populacji badań rejestracyjnych z różnym stopieniem ekspresji PD-L1, ale jest to predyktor wielkości efektu leczenia i nie ma znaczenia przy ocenie farmakokinetyki;*
- *W badaniu IMscin001 oceniano minimalne stężenie leku w 1. cyklu leczenia tuż przed podaniem dawki leku w 2. cyklu ( $C_{trough}$ ), podczas gdy w badaniach rejestracyjnych dla atezolizumabu IV przedstawiono wartości stężenia minimalnego leku w 1. cyklu leczenia ( $C_{min}$ ).  $C_{trough}$  i  $C_{min}$  to dwa różne parametry farmakokinetyczne, które są mierzone w różnych momentach po podaniu leku.  $C_{trough}$  to minimalne stężenie leku w osoczu krwi mierzone tuż przed kolejnym podaniem leku, natomiast  $C_{min}$  to minimalne stężenie leku w osoczu krwi mierzone w dowolnym momencie między kolejnymi podaniami leku. Mimo iż w teorii są to inne parametry, w praktyce można oczekiwać, iż stężenie leku będzie najmniejsze tuż przed podaniem kolejnej dawki leku, więc w praktyce można przyjąć, że powyższe parametry będą sobie odpowiadały – na tej podstawie w niniejszym zestawieniu porównywano ze sobą wartości  $C_{trough}$  z badania IMscin001 z wartościami  $C_{min}$  z pozostałych badań;*
- *W ramach analizy nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych, w ramach których bezpośrednio analizowano by równoważność podskórnego i dożylnego podania atezolizumabu w rozpatrywanych populacjach; nie odnaleziono również przeglądów systematycznych oceniających podskórne podawanie atezolizumabu.*

**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- Badania dotyczące ATEZO SC obejmują jedynie pacjentów z NDRP, nie obejmują pacjentów z DRP, z czego dowody dotyczące skuteczności dostępne są tylko dla jednej subpopulacji – w badaniu IMscin001 pacjenci z NDRP w stadium uogólnienia IV lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego, w leczeniu kolejnej linii. W przypadku badania IMscin002, obejmującego pozostałe wnioskowane subpopulacje NDRP, wyniki skuteczności nie są jeszcze dostępne.
- Brak badań dotyczących skuteczności praktycznej dla ATEZO SC.
- Brak badań długoterminowych (najdłuższy okres obserwacji z badania IMscin001 to 9,5 mies.).
- Brak porównania efektywności klinicznej ATEZO SC z lekami podawanymi dożylnie dostępnymi w ramach programu B.6: dla pacjentów z NDRP.
- Wnioskodawca nie przeprowadził oceny jakości badania IMscin002.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie IMscin001 składa się z dwóch części: części 1 (fazy Ib) i części 2 (fazy III). Celem części 1 było określenie dawki atezolizumabu podawanego podskórnym, która zapewniłaby ekspozycję porównywalną z ekspozycją po podaniu dożylnym. Celem części 2 badania było wykazanie, że ATEZO SC jest nie gorszy (non-inferiority) niż ATEZO IV w zakresie ocenianych punktów końcowych –  $C_{trough}$  w cyklu 1 i modelowane  $AUC_{0-21 d}$ . Dodatkowo porównywano także skuteczność kliniczną, immunogenność i bezpieczeństwo oraz punkty końcowe oceniane przez pacjentów (funkcjonowanie pacjentów i ogólny stan zdrowia za pomocą kwestionariusza EORTC IL57) i personel medyczny (kwestionariusz satysfakcji z terapii nowotworowej, CTSQ).

Biorąc pod uwagę, że przedmiotem zlecenia jest atezolizumabum w podaniu podskórnym w dawce 1875 mg, w niniejszej analizie prezentację wyników ograniczono do części drugiej badania IMscin001. Przedstawiono również dane dotyczące skuteczności klinicznej, immunogenności i bezpieczeństwa oraz punkty końcowe oceniane przez pacjentów i personel medyczny.

Wyniki części 1 badania IMscin001 oraz wyniki w zakresie immunogenności zawierają się odpowiednio w rozdziałach 5.4 i 5.5.3 AKL Wnioskodawcy.

Wyniki przedstawiono dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji dla danego punktu końcowego. Wyniki, które osiągnęły istotność statystyczną oznaczono pogrubioną czcionką.

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

##### **Badanie IMscin001 - część 2.**

##### Ocena farmakokinetyki (PK) – I rzędowy punkt końcowy

*W badaniu testowano hipotezę nie mniejszej skuteczności (noninferiority) ATEZO SC od IV. Dolną granicę 90% przedziału ufności (CI) dla stosunku średniej geometrycznej (GMR) pomiędzy ramionami SC i IV dla obu głównych punktów końcowych ( $C_{trough, SC}/C_{trough, IV}$  i  $AUC_{0-21 d, SC}/AUC_{0-21 d, IV}$ ) porównano z predefiniowanym marginesem noninferiority wynoszącym 0,8 – który stanowi dolną granicę zakresu biorównoważności zalecanego przez wytyczne FDA i EMA (EMA 2010, FDA 2022c).*

*Po podaniu pojedynczej dawki atezolizumabu średnia geometryczna  $C_{trough}$  w cyklu 1 (przed podaniem dawki 2 cyklu) wyniosła 89  $\mu g / ml$  (CV 43%) dla atezolizumabu SC i 85  $\mu g / ml$  (CV: 33%) dla atezolizumabu IV. Oszacowany przez autorów badania stosunek średnich geometrycznych był bliski jedności, co wskazuje na podobieństwo obu postaci leku i brak istotnych różnic między nimi,  $GMR = 1,05$  (90% CI: 0,88; 1,24). Z kolei średnia geometryczna dla modelowanego  $AUC_{0-21 d}$  w cyklu 1 (przed podaniem dawki 2 cyklu) wyniosła 2907  $\mu g \cdot d / ml$  (CV: 32%) dla atezolizumabu SC w porównaniu z 3328  $\mu g \cdot d / ml$  (CV: 20%) dla atezolizumabu IV,  $GMR = 0,87$  (90% CI: 0,83; 0,92). W przypadku obu parametrów dolne granice 90% przedziału ufności dla GMR były wyższe od 0,8 (predefiniowana wartość non-inferiority margin), co oznacza statystyczne potwierdzenie, że stężenie atezolizumabu podawanego w postaci podskórnej (ATEZO SC) jest nie mniejsze, niż w przypadku stosowania postaci dożylnej (ATEZO IV).*

*Na podstawie uzyskanych wyników można stwierdzić, że ekspozycja na stosowane obie drogi podawania atezolizumabu była zbliżona, co potwierdzają wartości GMR zbliżone do 1 dla parametrów  $AUC_{0-21}$  i  $AUC_{SS}$ .*

Szczegółową ocenę przedstawiono w rodz. 5.5.1. AKL wnioskodawcy.

##### Skuteczność kliniczna

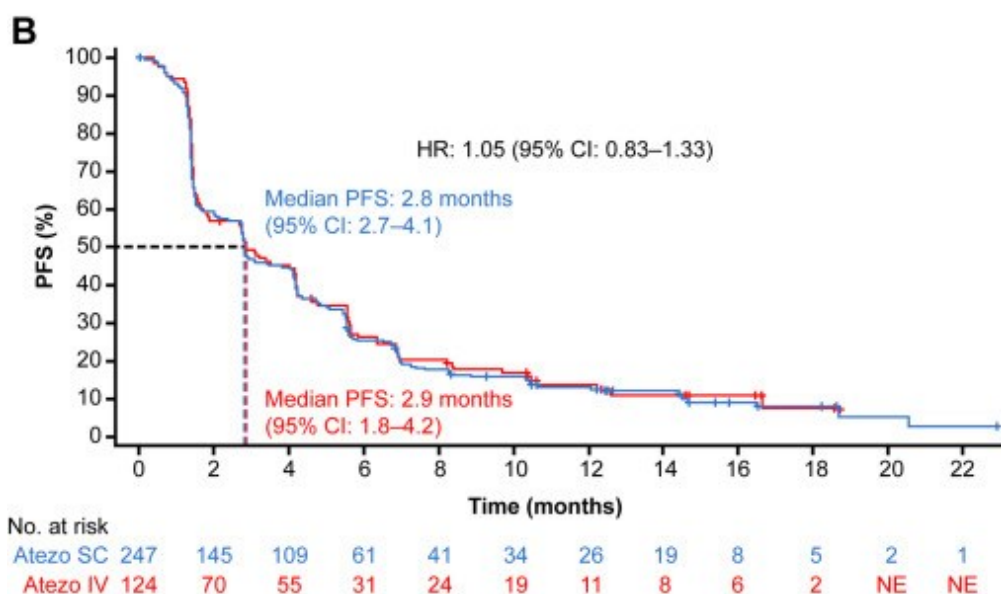
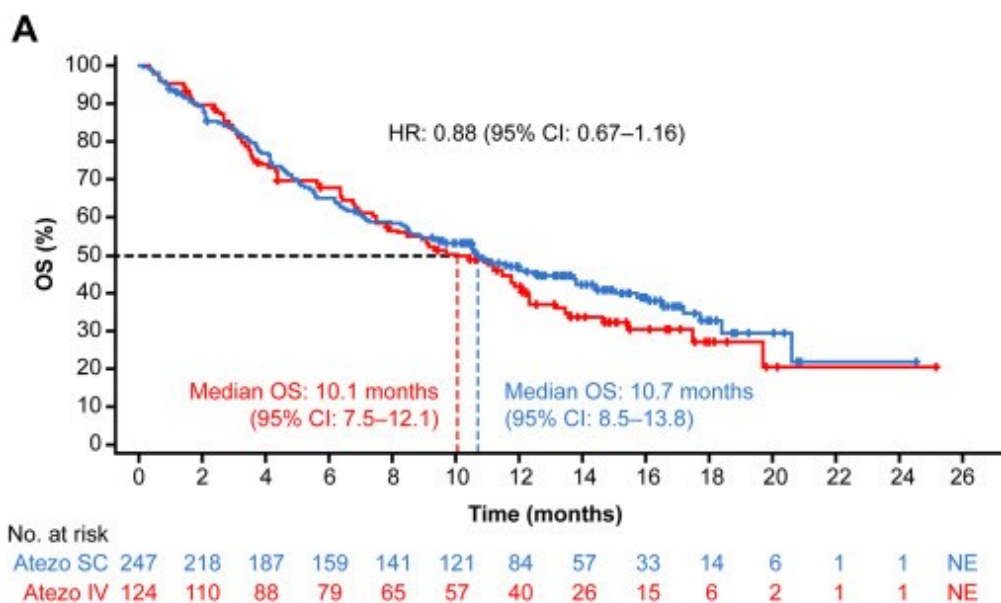
##### **Przeżycie całkowite (OS); przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)**

W badaniu IMscin001 dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 9,5 mies. w grupie ATEZO SC w porównaniu do ATEZO IV nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w zakresie ryzyka zgonu (HR = 0,88 (95%CI: 0,67; 1,16) oraz wpływu na czas przeżycia wolnego od progresji choroby (HR=1,05; 95%CI: 0,83; 1,33). Mediany OS wyniosły 10,7 i 10,1 miesiące, natomiast mediany PFS 2,8 i 2,9 miesiące odpowiednio w grupach ATEZO SC i ATEZO IV. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli i wykresie.

Tabela 18. Przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); ATEZO SC vs ATEZO IV; badanie IMscin001 część 2

Punkt końcowy	Data odcięcia danych [źródło]	Okres obs. [mediana]	ATEZO SC N = 247	ATEZO IV N = 124	ATEZO SC N = 247	ATEZO IV N = 124	HR (95% CI)
			Liczba zdarzeń		Mies.		Mediana (95% CI)
OS [mies.]	16.01.2023 [Burotto 2023a]	9,5 mies.	58%	64%	10,7 (8,5; 13,8)	10,1 (7,5; 12,1)	0,88 (95% CI: 0,67; 1,16)
PFS [mies.]			88,7%*	86,3%*	2,8 (2,7; 4,1)	2,9 (1,8; 4,2)	1,05 (95% CI: 0,83; 1,33)

\*wynik na podstawie raportu EPAR 2023



Rysunek 1. Krzywe przeżywalności dla OS i PFS w badaniu IMscin001 – porównanie atezolizumab s.c. (kolor niebieski) vs atezolizumabu i.v. (kolor czerwony)



### Odpowiedź na leczenie (ORR)

Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 9,5 mies. nie wykazano IS różnic między grupami w prawdopodobieństwie uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR). Obliczona przez autorów badania różnica odsetków między grupami wyniosła 0,54 (95% CI: -6,56; 7,63) p.p.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 19. Obiektywna odpowiedź na leczenie; ATEZO SC vs ATEZO IV; badanie IMscin001 część 2**

Punkt końcowy	Data odcięcia danych [źródło]	Okres obs. [mediana]	Liczba zdarzeń (%) (95% CI)		ATEZO SC vs ATEZO IV		
			ATEZO SC, N = 245	ATEZO IV, N = 124	efekt (95% CI) <sup>^</sup>	RB (95% CI) <sup>*</sup>	RD (95% CI) <sup>*</sup>
ORR	16.01.2023 [Burotto 2023a]	9,5 mies.	27* (11,0%) (7,4; 15,6)	13* (10,5%) (5,7; 17,3)	0,54 (-6,56; 7,63) [p.p.]	1,05 (0,56; 1,96) p = 0,8757	0,01 (-0,06; 0,07) p = 0,8747

\*obliczono przez wnioskodawcę na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup>efekt obliczony przez autorów badania jako różnica odsetków pomiędzy grupami wyrażona w punktach procentowych.

### Czas trwania odpowiedzi (DoR)

Dla mediany okresu obserwacji 9,5 miesiąca, mediana czasu trwania odpowiedzi w grupie ATEZO SC wyniosła 15,1 miesiący (95% CI: 5,6; NO) i 11,2 miesiący (95% CI: 4,2; NO) w grupie ATEZO IV. Autorzy badania nie oceniali istotności różnic między grupami.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 20. Czas trwania odpowiedzi; ATEZO SC vs ATEZO IV; badanie IMscin001 część 2**

Punkt końcowy	Data odcięcia danych [źródło]	Okres obs. [mediana]	ATEZO SC N = 247	ATEZO IV N = 124	ATEZO SC vs ATEZO IV
			Mediana (95% CI)		HR (95% CI)
DoR	16.01.2023 [Burotto 2023a]	9,5 mies.	15,1 (5,6; NO)	11,2 (4,2; NO)	B=bd*

\*Ocena DoR wykonywana w nierandomizowanej podgrupie pacjentów (w obrębie pacjentów, którzy uzyskali obiektywną odpowiedź na leczenie), dlatego autorzy badania nie przeprowadzali formalnego testowania hipotezy dla tego punktu końcowego

### Ocena immunogenności

W grupie otrzymującej ATEZO SC u 19,5% (43/221) chorych stwierdzono obecność przeciwciał przeciw atezolizumabowi powstałych w wyniku leczenia, w grupie leczonej atezolizumabem IV u 13,9% (15/108), różnica nie osiągnęła istotności statystycznej.

Szczegółowe wyniki dotyczące immunogenności przedstawiono w poniższej tabeli

**Tabela 21. Ocena immunogenności; ATEZO SC vs ATEZO IV; badanie IMscin001 część 2**

Data odcięcia danych [źródło]	Parametr	ATEZO SC	ATEZO IV	RB (95% CI) <sup>*</sup>	RD (95% CI) <sup>*</sup>
<b>Wyjściowa częstość występowania ADA przeciwko atezolizumabowi</b>					
Początek badania [Burotto 2023 suplement]	Dodatni wynik testu na pocz. bad.	7/241 (2,9%)	3/115 (2,6%)	1,11 (0,29; 4,23) p = 0,8746	0,00 (-0,03; 0,04) p = 0,8721
	Brak dodatniego wyniku testu na pocz. bad.	234/241 (97,1%)	112/115 (97,4%)	1,00 (0,96; 1,03) p = 0,8721	0,00 (-0,04; 0,03) p = 0,8721
<b>Obecność przeciwciał przeciw atezolizumabowi powstałych w wyniku leczenia</b>					
26.04.2022 [Burotto 2023]	Dodatni wynik testu na obecność ADA powstałych w wyniku leczenia	43/221 (19,5%)	15/108 (13,9%)	1,40 (0,82; 2,41) p = 0,2218	0,06 (-0,03; 0,14) p = 0,1914
	▪ ADA wywołane leczeniem	42/43 (97,7%)	15/15 (100%)	1,00 (0,90; 1,11) p = 0,9559	-0,02 (-0,12; 0,08) p = 0,6509
	▪ ADA zwiększone przez leczenie	1/43 (2,3%)	0	1,09 (0,05; 25,43) p = 0,9568	0,02 (-0,08; 0,12) p = 0,6509

Data odcięcia danych [źródło]	Parametr	ATEZO SC	ATEZO IV	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	Ujemny wynik testu na obecność ADA powstałych w wyniku leczenia	178/221 (80,5%*)	93/108 (86,1%*)	0,94 (0,85; 1,03) p = 0,1887	-0,06 (-0,14; 0,03) p = 0,1914
	Leczenie niezakłócone	5/178 (2,8%)	3/93 (3,2%)	0,87 (0,21; 3,56) p = 0,8474	0,00 (-0,05; 0,04) p = 0,8505
16.01.2023 [Burotto 2023a]	Liczba zdarzeń (%) (95% CI)	47 (20,6%)	16 (14,3%)	1,44 (0,85; 2,41) p = 0,1718	0,06 (-0,02; 0,15) p = 0,1415
<b>Wyjściowa częstość występowania ADA przeciwko rHuPH20</b>					
Początek badania [Burotto 2023 suplement]	Dodatni wynik testu na pocz. bad.	27/237 (11%)	–	–	–
	Brak dodatniego wyniku testu na pocz. bad.	210/237 (89%)	–	–	–
<b>Obecność przeciwciał przeciw rHuPH20 powstałych w wyniku leczenia</b>					
26.04.2022 [Burotto 2023]	Dodatni wynik testu na obecność ADA powstałych w wyniku leczenia	12/224 (5,4%)	–	–	–
	ADA wywołane leczeniem	9/224 (4,0%)	–	–	–
	ADA zwiększone przez leczenie	3/224 (1,3%)	–	–	–
	Ujemny wynik testu na obecność ADA powstałych w wyniku leczenia	212	–	–	–
	Leczenie niezakłócone	20 (9,4%)	–	–	–

ADA - Przeciwciała przeciwko lekowi (z ang. Anti-Drug-Antibodies); rHuPH20 - rekombinowana ludzka hialuronidaza

#### Punkty końcowe oceniane przez pacjentów i pracowników medycznych

*Funkcjonowanie pacjentów i ogólny stan zdrowia na przestrzeni czasu oceniano według kwestionariusza EORTC IL57. Średnia zmiana wyników w stosunku do wyników wyjściowych była podobna w czasie, zmiany mieściły się w granicach 10% w poszczególnych ramionach w zakresie ogólnego stanu zdrowia (ang. global health status), funkcjonowania fizycznego (ang. physical functioning) i roli społecznych (ang. role functioning) oraz zadowolenia z terapii w 14 cyklu.*

*W badaniu ocenę wykonywali również pracownicy medyczni (HCP, z ang. health-care professionals) oceniający sposób podawania leku. 75% respondentów zgodziło się, że podawanie ATEZO SC może zaoszczędzić czas personelu w porównaniu ze stosowaniem ATEZO IV. Ponadto, 79% respondentów uważało, że stosowanie ATEZO SC jest wygodne, 85% było zadowolonych/bardzo zadowolonych ze stosowania ATEZO SC, a 90% uważało podawanie ATEZO SC za całkiem łatwe/bardzo łatwe.*

Szczegółową ocenę przedstawiono w rodz. 5.5.4. AKL wnioskodawcy.

#### Ekspozycja na lek – porównanie z danymi literaturowymi

*Celem porównania ogólnoustrojowej ekspozycji na lek po podaniu atezolizumabu SC w leczeniu drugiej linii u pacjentów z NDRP w badaniu IMScin001 z innymi zatwierdzonymi wskazaniami atezolizumabu IV, autorzy badania IMScin001 wykonali porównanie równorzędnych pierwszorzędowych punktów końcowych (obserwowane  $C_{trough}$  i modelowane  $AUC_{0-21d}$  w cyklu 1) z obserwowanymi i modelowanymi danymi PK z 11 badań rejestracyjnych (label-enabling studies). Indywidualne modelowane dane PK w 11 badaniach porównawczych zostały wyznaczone przez autorów badania na podstawie wcześniej opublikowanego populacyjnego modelu PK (...).*

*Autorzy stwierdzili, że ogólnoustrojowa ekspozycja na lek po podaniu atezolizumabu podskórnego była zgodna z ekspozycją atezolizumabu dożylnego w innych zatwierdzonych badaniach klinicznych.*

Szczegółową ocenę przedstawiono w rodz. 5.5.5. AKL wnioskodawcy.

### **Badanie IMscin002 (doniesienie konferencyjne Cappuzzo 2024)**

Badanie *IMscin002* stanowi randomizowaną, wielośrodową próbę 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.

Do badania włączono pacjentów z PD-L1 dodatnim, poddanych resekcji NDRP w stadium II, IIIA lub wybranym IIIB, którzy przeszli wcześniej chemioterapię i nie wykazywali oznak nawrotu, oraz pacjentów nieleczonych z wysoką ekspresją PD-L1, z NDRP w stadium zaawansowania IV.

*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 poddanych 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.*

Szczegółowy opis przedstawiono w piśmie stanowiącym odpowiedź na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych.

### **ATEZO SC vs ATEZO IV – porównanie farmakokinetyki na podstawie badań rejestracyjnych**

*W badaniu IMscin001 obecna była populacja chorych na nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP, po niepowodzeniu terapii opartej na platynach (druga i dalsze linie leczenia), a więc bezpośrednie porównanie ATEZO SC z ATEZO IV dostępne było tylko dla jednego z rozpatrywanych w raporcie wskazań. W związku z tym podjęto próbę profilu farmakokinetyki PK formy podskórnej (na podstawie wyników badania IMscin001) z formą dożylną – z wynikami PK dostępnymi dla opublikowanych badań rejestracyjnych dla dożylnego atezolizumabu we wnioskowanych w niniejszym raporcie wskazaniach.*

*Wyniki oceny farmakokinetycznej atezolizumabu w formie dożylniej zaczerpnięto z dokumentów EPAR dla poszczególnych zarejestrowanych wskazań atezolizumabu dożylnego, m.in. dla których wnioskowane jest poszerzenie dostępu o formę podskórną atezolizumabu. Porównanie profilu PK atezolizumabu SC (wyniki badania IMscin001, grupa ATEZO SC) z atezolizumabem IV wykonano na podstawie danych z badań w populacjach raka płuca dla zatwierdzonych wskazań atezolizumabu IV: IMscin001 (grupa ATEZO IV), IMpower010, IMpower110, OAK, POPLAR, BIRCH, IMpower133. Wszystkie badania, z wyjątkiem BIRCH, były randomizowanymi próbami klinicznymi prowadzonymi w układzie grup równoległych. Populacje włączone do poszczególnych badań dotyczyły różnych typów histologicznych i postaci raka płuca – do większości badań włączano chorych na NDRP, a w badaniu IMpower133 włączano chorych na DRP. Ponadto w przypadku NDRP, w badaniach oceniano leczenie atezolizumabem na różnych etapach choroby – we wczesnym stadium w leczeniu adiuwantowym, w leczeniu pierwszej linii oraz w leczeniu drugiej i kolejnych linii. Porównanie farmakokinetyki jest zasadne, gdyż jest mało prawdopodobne, by rodzaj nowotworu mocno wpływał na farmakokinetykę leku. Zrezygnowano z porównania skuteczności leczenia atezolizumabu SC z IV w populacjach na różnych etapach leczenia raka płuca i różnych typach histologicznych, ponieważ skuteczność takiej terapii będzie się różniła w zależności od etapu zaawansowania choroby.*

*Należy zaznaczyć, że w badaniu IMscin001 oceniano minimalne stężenie leku w 1. cyklu leczenia tuż przed podaniem dawki leku w 2. cyklu ( $C_{trough}$ ), podczas gdy w badaniach rejestracyjnych dla atezolizumabu IV przedstawiono wartości stężenia minimalnego leku w 1. cyklu leczenia ( $C_{min}$ ).  $C_{trough}$  i  $C_{min}$  to dwa różne parametry farmakokinetyczne, które są mierzone w różnych momentach po podaniu leku.  $C_{trough}$  to minimalne stężenie leku w osoczu krwi mierzone tuż przed kolejnym podaniem leku, natomiast  $C_{min}$  to minimalne stężenie leku w osoczu krwi mierzone w dowolnym momencie między kolejnymi podaniami leku. Mimo iż w teorii są to inne parametry, w praktyce można oczekiwać, iż stężenie leku będzie najmniejsze tuż przed podaniem kolejnej dawki leku, więc w praktyce można przyjąć, że powyższe parametry będą sobie odpowiadały.*

*Jak zaznaczono w EPAR 2021, zarówno oszacowane wartości wskaźników PK oceniane w cyklu 1, jak i w stanie równowagi, były podobne w innych badaniach z zastosowaniem atezolizumabu w monoterapii co 3 tygodnie u chorych na NDRP w pierwszej jak i drugiej linii, a także u chorych na DRP. Wartości obserwowane w badaniu IMscin001 mieściły się w zakresie wartości obserwowanych w pozostałych badaniach. Na tej podstawie można stwierdzić, że wyniki PK badania IMscin001 były podobne do wyników pozostałych badań.*

*Na podstawie wyników PK dostępnych w badaniu IMscin001 oraz zaprezentowanych w dokumentach EPAR dla badań rejestracyjnych ATEZO IV w rozpatrywanych w niniejszym raporcie wskazaniach obliczono stosunek*

średnich geometrycznych (GMR) w grupach ATEZO SC względem ATEZO IV. We wszystkich analizowanych punktach końcowych –  $C_{min}$  w cyklu 1 (przed podaniem dawki w drugim cyklu), modelowane  $AUC_{0-21d}$  w cyklu 1 (przed podaniem dawki w drugim cyklu), modelowane  $C_{min,ss}$  w stanie równowagi, modelowane  $AUC_{ss}$  w stanie równowagi – dolne przedziały ufności 90% CI dla GMR obliczonych dla porównania ATEZO SC vs ATEZO IV nie przekroczyły przyjętego progu non-inferiority wynoszącego 0,8. Na tej podstawie można wnioskować, że podskórna postać atezolizumabu jest nie gorsza niż postać dożylna tego leku w zakresie ocenianych punktów końcowych dotyczących farmakokinetyki, we wszystkich rozpatrywanych wskazaniach rejestracyjnych leku, tj. na poszczególnych etapach leczenia NDRP oraz DRP.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w rodz. 6. AKL wnioskodawcy.

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

##### Badanie IMscin001 - część 2.

Populacja poddana ocenie bezpieczeństwa obejmowała 371 pacjentów z populacji FAS (ang. *full analysis set*), 247 w grupie ATEZO SC i 124 w grupie ATEZO IV.

Dla większości analizowanych kategorii zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami ATEZO SC i ATEZO IV. Przy medianie okresu obserwacji 9,5 mies., brak IS różnic odnotowano w odniesieniu do: AEs ogółem, AEs związanych z leczeniem, AEs zakończonych zgonem, AEs związanych z leczeniem zakończonych zgonem, ciężkich AEs, ciężkich AEs związanych z leczeniem, AEs o nasileniu 3-4 stopnia związane z leczeniem, AEs prowadzących do zakończenia leczenia atezolizumabem, AEs prowadzących do czasowego wstrzymania podawania leku, AEs specyficznych dla atezolizumabu (AESI), AESI o nasileniu 3-4 stopnia, AESI o nasileniu 5 stopnia (zgon).

AEs o nasileniu 3-4 stopnia występowały statystycznie rzadziej w grupie ATEZO SC niż ATEZO IV, 20,6% vs 31,5%, RR = 0,66 (95% CI: 0,46; 0,94), NNT = 10 (95% CI: 5; 84), p = 0,0208.

W grupie stosującej ATEZO SC występowały reakcje w miejscu iniekcji (ATEZO S.C. vs ATEZO IV: 4,5% vs 0% dla porównania ATEZO S.C. vs ATEZO IV), w grupie ATEZO IV – reakcje związane z wlewem (ATEZO S.C. vs ATEZO IV: 0% vs 3,2%)

W badaniu nie obserwowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 22. Ocena bezpieczeństwa; ATEZO SC vs ATEZO IV; badanie IMscin001 część 2**

AE	ATEZO SC, N=247	ATEZO IV, N=124	RR (95% CI)	RD (95% CI)
<b>Mediana okresu obserwacji 9,5 miesiąca [Burotto 2023a, Burotto 2024]</b>				
AEs ogółem	218 (88,3%)	104 (83,9%)	1,05 (0,96; 1,15) p = 0,2646	0,04 (-0,03; 0,12) p = 0,2589
AEs związane z leczeniem	104 (42,1%)	51 (41,1%)	1,02 (0,79; 1,32) p = 0,8577	0,01 (-0,10; 0,12) p = 0,8571
AEs zakończone zgonem	16 (6,5%)	8 (6,5%)	1,00 (0,44; 2,28) p = 0,9923	0,00 (-0,05; 0,05) p = 0,9923
AEs związane z leczeniem zakończone zgonem	2 (0,8%)	0	2,52 (0,12; 52,09) p = 0,5497	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3403
Ciężkie ( <i>serious</i> ) AEs	48 (19,4%)	34 (27,4%)	0,71 (0,48; 1,04) p = 0,0779	-0,08 (-0,17; 0,01) p = 0,0914
Ciężkie ( <i>serious</i> ) AEs związane z leczeniem	5 (2,0%)	4 (3,2%)	0,63 (0,17; 2,30) p = 0,4813	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,5097
AEs o nasileniu 3-4 stopnia	51 (20,6%)	39 (31,5%)	<b>0,66 (0,46; 0,94)</b> p = 0,0208	<b>-0,11 (-0,20; -0,01)</b> NNT = 10 (5; 84) p = 0,0275
AEs o nasileniu 3-4 stopnia związane z leczeniem	11 (4,5%)	7 (5,6%)	0,79 (0,31; 1,99) p = 0,6145	-0,01 (-0,06; 0,04) p = 0,6271
AEs prowadzące do zakończenia leczenia	9 (3,6%)	9 (7,3%)	0,50 (0,20; 1,23) p = 0,1327	-0,04 (-0,09; 0,02) p = 0,1673
AEs prowadzące do czasowego wstrzymania podawania leku	81 (32,8%)	39 (31,5%)	1,04 (0,76; 1,43) p = 0,7951	0,01 (-0,09; 0,11) p = 0,7936
AESI	76 (30,8%)	35 (28,2%)	1,09 (0,78; 1,53) p = 0,6161	0,03 (-0,07; 0,12) p = 0,6107

AE	ATEZO SC, N=247	ATEZO IV, N=124	RR (95% CI)	RD (95% CI)
AESI o nasileniu 3-4 stopnia	10 (4,0%)	5 (4,0%)	1,00 (0,35; 2,87) p = 0,9940	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9940
AESI o nasileniu 5 stopnia (zgon)	1 (0,4%)	0	1,51 (0,06; 36,85) p = 0,7997	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5889
Reakcje związane z wlewem	0	4 (3,2%)	0,06 (0,00; 1,03) p = 0,0525	-0,03 (-0,07; 0,00) p = 0,0564
Reakcje w miejscu iniekcji	11 (4,5%)	0	11,59 (0,69; 195,12) p = 0,0889	<b>0,04 (0,02; 0,07)</b> <b>p = 0,0021</b>

AESI - Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (z ang. Adverse Events of Special Interest)

### **Badanie IMscin002 (doniesienie konferencyjne Cappuzzo 2024)**

Badanie nie wykazało żadnych nowych sygnałów związanych z bezpieczeństwem stosowania atezolizumabu w formie podskórnej, ani związanych ze zmianą metod podawania leku. Prawdopodobieństwo, że pacjent doświadczy reakcji w miejscu iniekcji albo reakcji związanej z wlewem nie uległa zwiększeniu podczas zmiany terapii pomiędzy ATEZO SC i ATEZO IV lub na odwrót.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem zakończone zgonem wystąpiły u 1 pacjenta w czasie pierwszych trzech cykli leczenia w ramieniu ATEZO SC/IV.

Zdaniem autorów publikacji Profil bezpieczeństwa ATEZO SC był zgodny z wcześniejszymi raportami.

Szczegóły zaprezentowano w tabeli poniżej.

**Tabela 23. Ocena bezpieczeństwa; badanie IMscin002**

AE	Cross-over ATEZO SC/IV		Cross-over ATEZO IV/SC		Wszyscy pacjenci
	C1-C3 (n=86)	C4-C6 (n=71)	C1-C3 (n=89)	C4-C6 (n=69)	
≥AEs	47 (54,7)	38 (53,5)	56 (62,9)	27 (39,1)	121 (69,1)
AEs związane z leczeniem	31 (36,0)	22 (31,0)	28 (31,5)	21 (30,4)	81 (46,3)
AEs zakończone zgonem	3 (3,5)	0	1 (1,1)	1 (1,4)	5 (2,9)
AEs związane z leczeniem zakończony zgonem	1 (1,2)	0	0	0	1(0,6)
Ciężkie ( <i>serious</i> ) AEs	11 (12,8)	4 (5,6)	11 (12,4)	2 (2,9)	28 (16,0)
Ciężkie ( <i>serious</i> ) AEs związane z leczeniem	4 (4,7)	2 (2,8)	4 (4,5)	2 (2,9)	12 (6,9)
AEs o nasileniu 3-4 stopnia	13 (15,1)	7 (9,9)	15 (16,9)	0	34 (19,4)
AEs o nasileniu 3-4 stopnia związane z leczeniem	5 (5,8)	1 (1,4)	6 (6,7)	0	12 (6,9)
AEs prowadzące do zakończenia leczenia	5 (5,8)	2 (2,8)	7 (7,9)	2 (2,9)	16 (9,1)
AEs prowadzące do czasowego wstrzymania podawania leku	9 (10,5)	7 (9,9)	7 (7,9)	2 (2,9)	24 (13,7)

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.

#### Hadfield 2024

W przypadku inhibitorów punktów kontrolnych (ang. immune checkpoint inhibitors) podawanych podskórnie (SC) obserwuje się znaczące różnice w biodostępności i absorpcji leku między poszczególnymi pacjentami. Leki podawane podskórnie są wchłaniane z pewnym opóźnieniem w porównaniu do leków podawanych dożylnie i są w większym stopniu zależne od takich czynników jak miejsce wstrzyknięcia, temperatura ciała, ciśnienia krwi, czy

też otyłość pacjenta. W przypadku atezolizumabu SC zaobserwowano szeroką zmienność międzyosobniczą w zakresie biodostępności, która wahała się od 37% do 98% w przypadku wstrzyknięć w udo i od 30% do 96% w przypadku wstrzyknięć w brzuch w porównaniu z podaniem dożylnym (Felip 2021). Natomiast fakt, że przy podaniu atezolizumabu podskórnie (1875 mg) w porównaniu z podaniem dożylnym (1200 mg) stosuje się większą dawkę, prawdopodobnie znosi te różnice w biodostępności leku. Niemniej jednak wskazane wydają się dalsze badania w tym rzeczywistej skuteczności praktycznej, szczególnie w subpopulacjach pacjentów, dla których szeroki zakres biodostępności może mieć znaczenie (np. osoby starsze).

Ponadto podanie podskórne leków przeciwnowotworowych jest związane z większym ryzykiem immunogenności (tj. produkcji przeciwciał skierowanych przeciwko danemu lekowi) w porównaniu z lekami podawanymi dożylnie. Potencjalnie może to dawać szerokie spektrum manifestacji klinicznych, włączając utratę skuteczności i pogorszenie profilu bezpieczeństwa. Badania dotyczące atezolizumabu podawanego dożylnie wykazywały stosunkowo wysoki poziom przeciwciał skierowanych przeciwko lekowi, z czym wiązało się występowanie niekorzystnych efektów klinicznych w porównaniu do niskiego poziomu przeciwciał. Wyższa immunogenność formy leku podawanego podskórnie może wzmocnić ten efekt.

Dlatego też niezbędne jest lepsze ilościowe określenie tego efektu w przyszłych badaniach typu non-inferiority i w trakcie monitorowania bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych (pharmacovigilance).

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

##### Informacje na podstawie ChPL

Bezpieczeństwo stosowania atezolizumabu w monoterapii określono w oparciu o zbiorcze dane pochodzące od 4 739 pacjentów z różnymi rodzajami guzów, którym podawano atezolizumab dożylnie i 247 pacjentów z NDRP, którym podawano atezolizumab podskórnie. Do najczęstszych działań niepożądanych (>10%) należało uczucie zmęczenia (29,9%), zmniejszony apetyt (20,0%), wysypka (20,0%), nudności (19,4%), biegunka (18,4%), gorączka (18,3%), kaszel (18,1%), bóle stawów (16,6%), duszność (16,4%), świąd (13,7%), osłabienie (12,9%), ból pleców (12,5%), wymioty (11,9%), zakażenia układu moczowego (11,1%) i ból głowy (10,5%).

Bezpieczeństwo stosowania atezolizumabu podawanego dożylnie w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi było oceniane u 4 535 pacjentów z wieloma typami guzów. Do najczęstszych działań niepożądanych (≥20%) należały: niedokrwistość (36,8%), neutropenia (36,6%), nudności (35,5%), uczucie zmęczenia (33,1%), łysienie (28,1%), wysypka (27,8%), biegunka (27,6%), małopłytkowość (27,1%), zaparcie (25,8%), zmniejszony apetyt (24,7%), neuropatia obwodowa (24,4%). 0

Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Tecentriq roztwór do wstrzykiwań był podobny do znanego profilu bezpieczeństwa postaci do podawania dożylnego, z dodatkowym działaniem niepożądanym obejmującym reakcję w miejscu wstrzyknięcia (4,5% w grupie otrzymującej produkt leczniczy Tecentriq we wstrzyknięciu podskórnym w porównaniu z 0% w grupie otrzymującej atezolizumab dożylnie).

##### EMA, FDA, URPL

Na stronach URPL, EMA oraz FDA nie odnaleziono informacji o bezpieczeństwie, których nie zawarto w ChPL Tecentriq. Szczegółowe informacje zawiera rozdział 9 AKL wnioskodawcy.

### 4.3. Komentarz Agencji

Dowody dotyczące stosowania atezolizumabu podawanego podskórnie (ATEZO SC) w leczeniu raka płuca są ograniczone i dotyczą tylko niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), brak jest dowodów dotyczących drobnokomórkowego raka płuca (DRP). Ponadto dowody dotyczące skuteczności obejmują tylko jedną subpopulację - pacjentów z NDRP w stadium uogólnienia IV lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego, w leczeniu kolejnej linii, uwzględnioną w badaniu IMscin001. W przypadku badania IMscin002, w którym wykazano, że ponad dwie trzecie pacjentów preferowało podskórną drogę podania atezolizumabu względem drogi dożylniej, wyniki skuteczności nie są jeszcze dostępne.

Wyniki badania IMscin001 wskazują, że forma podskórna atezolizumabu jest nie gorsza niż forma podawana dożylnie, a zarówno w badaniu IMscin001 jak i IMscin002 nie zaobserwowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa. Dalszych badań wymaga jednak, w tym badań skuteczności praktycznej, kwestia immunogenności, potencjalnie wyższej w przypadku leków podawanych podskórnie względem leków podawanych dożylnie i jej wpływu na efekt kliniczny leczenia, a także międzyosobniczych różnic w biodostępności leku.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

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

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności terapii produktem leczniczym Tecentriq (atezolizumab), roztwór do wstrzykiwań podskórnych (SC) stosowanym w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C 34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” zgodnie z obowiązującymi już warunkami refundacji określonymi dla produktu leczniczego Tecentriq podawanego w postaci infuzji dożylniej (IV).

##### Technika analityczna

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) oraz analizę kosztów konsekwencji (CCA) dla czterech subpopulacji, tj. dla chorych na:

- niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) po radykalnej resekcji i pooperacyjnej chemioterapii opartej na pochodnych platyny, o wysokim ryzyku wznowy, z ekspresją PD-L1 na komórkach guza  $\geq 50\%$ , w monoterapii;
- niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) w stadium uogólnienia IV lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego, w leczeniu 1-szej linii (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia), o typie płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ , w monoterapii;
- niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) w stadium uogólnienia IV lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego, w leczeniu kolejnej linii, we wszystkich typach niedrobnokomórkowego raka płuca (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia), w monoterapii;
- drobnokomórkowego raka płuca (DRP), w leczeniu 1-szej linii, w chorobie rozległej (ES, z ang. extensive-stage), w skojarzeniu z CTH (karboplatyna i etopozyd).

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił porównanie średnich kosztów stosowania wnioskowanej terapii oraz dodatkowych komparatorów (pembrolizumabu, cemiplimabu, niwolumabu oraz durwalumabu) w ww. subpopulacjach.

##### Porównane interwencje

Wnioskowany lek (ATEZO SC) porównano zarówno z pojedynczymi schematami ATEZO IV (1200 mg co 3 tyg.; 840 mg co 2 tyg.; 1680 mg co 4 tyg.), jak i komparatorem ważonym, tj. uśrednionym kosztem ww. schematów.

##### Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Z racji minimalnych kosztów ponoszonych przez pacjentów w trakcie terapii raka płuca wnioskodawca odstąpił od przedstawiania wyników z perspektywy wspólnej (pacjent + NFZ).

##### Horyzont czasowy

Przyjęto 10-letni horyzont czasowy dla wskazań, dla których czas leczenia w programie lekowym nie jest z góry ograniczony (tj. w leczeniu NDRP 1. i 2. linii oraz w terapii DRP) oraz 1 rok dla wskazania leczenia adiuwantowego NDRP, w którym pełny kurs terapii atezolizumabem wynosi 12 miesięcy).

##### Model analizy

Do przeprowadzenia analizy wnioskodawca wykorzystał kalkulator obliczeniowy, skonstruowany w programie Microsoft Excel 365. W modelu CMA wnioskodawcy przyjęto 1-tygodniową długość cyklu.

Ujęte w analizie koszty modelowano zgodnie ze wskazaniem wnioskowanym, które pokrywa się z zakresem refundowanych w ramach PL B.6 wskazań do stosowania produktu Tecentriq IV. Ze względu na różny rozkład czasu leczenia atezolizumabem w wyróżnionych czterech wskazaniach klinicznych, ocenę kosztów przeprowadzono oddzielnie dla każdego ze wskazań, a następnie obliczono średni koszt terapii, ważony udziałami liczby pacjentów leczonych wnioskowaną technologią w pierwszych czterech latach horyzontu analizy wpływu na budżet w każdym ze wskazań (wartości udziałów przedstawiono poniżej).

- w monoterapii NDRP jako leczenie adiuwantowe - 31,8%;
- w monoterapii NDRP z przerzutami, w leczeniu 1. linii - 26,3%;
- w monoterapii NDRP z przerzutami, w leczeniu 2. linii - 28,6%;
- w leczeniu DRP - 13,2%.

W analizie wnioskodawca przyjął założenie, że wnioskowany lek, tj. atezolizumab SC, po objęciu refundacją nie będzie zastępował innych niż atezolizumab IV immunoterapii dostępnych w ramach PL B.6.

## 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Skuteczność kliniczna

Z uwagi na charakter przyjętej techniki analitycznej (analiza minimalizacji kosztów), w analizie ekonomicznej przyjęto, w oparciu o przeprowadzoną analizę kliniczną (wyniki badania IMscin001), założenie braku istotnych różnic w efektywności klinicznej pomiędzy atezolizumabem stosowanym podskórnie w dawce 1875 mg co 3 tygodnie, a atezolizumabem podawanym we wlewie dożylnym w schemacie 1200 mg co 3 tygodnie.

Ponadto jak zaznaczył wnioskodawca: „w ocenie farmakokinetyki atezolizumabu (PK) przy użyciu modelowania populacyjnego stwierdzono, że pacjent może przejść z podawania atezolizumabu dożylnie na podawanie podskórne w dowolnym cyklu leczenia, niezależnie od początkowego schematu dawkowania (1200 mg co 3 tygodnie lub 840 mg co 2 tygodnie lub 1680 mg co 4 tygodnie), bez klinicznie znaczącej zmiany w ogólnoustrojowej ekspozycji na lek (utrzymana skuteczność). Dodatkowo w analizie klinicznej leku Tecentriq IV w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1 (AKL Tecentriq NDRP 2021) przedstawiono dowody na równoważność kliniczną schematów dawkowania atezolizumabu we wlewie dożylnym (1200 mg co 3 tyg., 840 mg co 2 tyg. i 1680 mg co 4 tyg.; Morrissey 2019).

Całkowity średni koszt leczenia 1 pacjenta obliczano jako sumę iloczynów kosztów leczenia w danym cyklu (tygodniu) oraz odsetka pacjentów pozostających na terapii do określonego cyklu (tygodnia). Rozkład czasu do zakończenia leczenia (TTOT) wnioskodawca wyznaczył w oparciu o dostępne dane dla immunoterapii podawanej dożylnie, korzystając: ze Statystyk NFZ (dla wskazań 1L NDRP i 2L NDRP) lub – w przypadku wskazań dla których brak jest odpowiednich danych rzeczywistych (tj. 1L DRP, leczenie adiuwantowe NDRP), z wcześniejszych analiz ekonomicznych dla formy dożylnej (AE Tecentriq NDRP 2022, AE Tecentriq DRP 2019).

Tabela 24. Średni czas leczenia w poszczególnych wskazaniach

Wskazanie	Średni czas leczenia
Leczenie adiuwantowe wczesnego NDRP	9,9 mies.
Leczenie 1. linii zaawansowanego NDRP	10,7 mies.
Leczenie 2. linii zaawansowanego NDRP	7,4 mies.
Leczenie 1. linii DRP	6,3 mies.

### Uwzględnione koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów różniących:

- koszty porównywanych interwencji (atezolizumab SC, atezolizumab IV); pominięto koszt chemioterapii, gdyż nie stanowi on kosztu różniącego między terapiami,
- koszty podania atezolizumabu,
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia.

Koszty zdarzeń niepożądanych nie zostały uwzględnione, ponieważ w analizie klinicznej wykazano podobny profil bezpieczeństwa atezolizumabu w postaci dożylnej i podskórnej.



## Koszt leków

W analizie przyjęto założenie, że atezolizumab SC po objęciu refundacją będzie finansowany w ramach programu lekowego w istniejącej grupie limitowej razem z atezolizumabem w postaci dożyłnej. Zaproponowany przez wnioskodawcę RSS

**Tabela 25. Wnioskowane warunki objęcia refundacją Tecentriq SC**

Składowa ceny	Lecz. adj. NDRP	1L NDRP	2L NDRP	1L DRP
<b>Wariant bez uwzględnienia RSS</b>				
Wysokość limitu finansowania				
<b>Wariant z uwzględnieniem RSS</b>				

Koszty komparatora (ATEZO IV) w modelu przyjęto w wariantcie bez uwzględnienia RSS, zgodnie z obowiązującymi limitami finansowania produktów Tecentriq IV 1200 mg i Tecentriq IV 840 mg, a w wariantcie z uwzględnieniem RSS zgodnie z instrumentem dzielenia ryzyka dla produktów Tecentriq 1200 mg i Tecentriq 840 mg, obowiązującym w programie B.6.

**Tabela 26. Przyjęte w analizie warunki objęcia refundacją Tecentriq IV**

Składowa RSS	Lecz. adj. NDRP	1L NDRP	2L NDRP	1L DRP
<b>Wariant bez uwzględnienia RSS</b>				
Wysokość limitu finansowania				
<b>Wariant z uwzględnieniem RSS</b>				

Przyjęte w analizie dawkowanie wnioskowanego leku oraz komparatora (wg ChPL Tecentriq) przedstawiono w tabeli poniżej. Ze względu na fakt, że w badaniach klinicznych dla dożyłnej postaci atezolizumabu, intensywność dawki ATEZO była zbliżona do dawki planowej, w analizie podstawowej nie uwzględniono ewentualnego opóźnienia lub pominięcia dawki stosowanych leków.

Tabela 27. Dawkowanie ocenianej interwencji i komparatora

Produkt leczniczy	Zawartość stosowanej fiołki	Dawkowanie		
		Liczba fiołek / cykl	dawka leku podawana w cyklu	Długość cyklu immunoterapii
Tecentriq SC	1875 mg	1	1875 mg	21 dni
Tecentriq IV	1200 mg	1	1200 mg	21 dni
	840 mg	1	840 mg	14 dni
	840 mg	2	1680 mg	28 dni

### Koszty podania leków

W analizie podstawowej wnioskodawcy przyjęto następujące założenia dotyczące podania leków:

- We wskazaniach leczenia NDRP, [ ] pacjentów leczonych atezolizumabem we wstrzyknięciu podskórnym będzie otrzymywać ATEZO SC w trybie ambulatoryjnym (u pozostałych [ ] rozliczane będzie świadczenie hospitalizacji jednodniowej);
- W przypadku leczenia chorych na DRP, atezolizumab stosowany jest w fazie indukcji (4 pierwsze cykle) w skojarzeniu z chemioterapią, która zwykle wymaga podania we wlewie dożylnym. W związku z tym przyjęto, że podanie ATEZO SC w trybie ambulatoryjnym będzie występować [ ] (u pozostałych [ ] rozliczane będzie świadczenie hospitalizacji jednodniowej);
- Odsetek pacjentów otrzymujących formę dożylną atezolizumabu (ATEZO IV) w ramach porady ambulatoryjnej przyjęto na poziomie 5% (na podstawie liczby zrealizowanych świadczeń ambulatoryjnych i hospitalizacji w programie B.6 w pierwszym półroczu 2023 r.).

Tabela 28. Odsetek podań atezolizumabu w trybie ambulatoryjnym

Wskazanie	ATEZO SC	ATEZO IV co 3 tyg.	ATEZO IV co 2 tyg.	ATEZO IV co 4 tyg.
Leczenie adiuwantowe wczesnego NDRP	[ ]	5%	5%	5%
Leczenie 1. linii zaawansowanego NDRP	[ ]	5%	5%	5%
Leczenie 2. linii zaawansowanego NDRP	[ ]	5%	5%	5%
Leczenie 1. linii DRP	[ ]	5%	5%	5%

Koszty podań przyjęto wg świadczeń związanych z podaniem leków stosowanych w ramach programu lekowego (NFZ 7/2024/DGL) oraz aktualnych wartości punktowych.

Tabela 29. Przyjęte w analizie koszty podań ATEZO SC oraz ATEZO IV

Wskazanie	ATEZO SC co 3 tyg.	ATEZO IV co 3 tyg.	ATEZO IV co 2 tyg.	ATEZO IV co 4 tyg.
Leczenie adiuwantowe wczesnego NDRP	[ ]	767,18 zł	767,18 zł	767,18 zł
Leczenie 1. linii zaawansowanego NDRP	[ ]	767,18 zł	767,18 zł	767,18 zł
Leczenie 2. linii zaawansowanego NDRP	[ ]	767,18 zł	767,18 zł	767,18 zł
Leczenie 1. linii DRP	[ ]	767,18 zł	767,18 zł	767,18 zł

### Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia

W analizie przyjęto, że wizyty monitorujące i skierowania na badania diagnostyczne mogą być rozliczane w ramach świadczenia związanego z podaniem leków zatem nie doliczono dodatkowych wizyt w ramach kosztu monitorowania leczenia w programie.

Zakres badań diagnostycznych wykonywanych podczas kwalifikacji oraz w ramach monitorowania leczenia atezolizumabem jest taki sam dla postaci dożylniej i podskórnej. W związku z tym, kwotę rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie przyjęto na jednakowym poziomie dla formy SC i IV, w wysokości wyceny aktualnego świadczenia: 5.08.08.0000011 „Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca”.

**Tabela 30. Koszt diagnostyki w programie lekowym**

Wskazanie refundacyjne	Koszt diagnostyki (ATEZO SC/ATEZO IV)
Leczenie adiuwantowe wczesnego NDRP	5 327,27 zł (jednorazowo)
Leczenie 1. linii zaawansowanego NDRP	123,43 zł (w każdym tygodniu pobytu w programie)
Leczenie 2. linii zaawansowanego NDRP	123,43 zł (w każdym tygodniu pobytu w programie)
Leczenie 1. linii DRP	123,43 zł (w każdym tygodniu pobytu w programie)

### Dyskontowanie

W ramach analizy uwzględniono roczną stopę dyskontowania kosztów na poziomie 5%.

Szczegółowy wykaz parametrów przyjętych w analizie przedstawiono w rozdz. 5.1 AE wnioskodawcy.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

**Tabela 31. Wyniki analizy podstawowej CMA (ATEZO SC vs ważony ATEZO IV)**

Parametr			Wariant bez RSS	
Koszt całkowity				
Koszt atezolizumabu				
Koszt podania				
Koszt diagnostyki	4718		4718	
Koszt inkrementalny			-7 139	

Skróty: KAN – atezolizumab, PLC – placebo

Zgodnie z oszacowaniami w wariantcie podstawowym analizy minimalizacji kosztów wnioskodawcy, średni całkowity koszt terapii w łącznym zakresie wnioskowanych wskazań refundacyjnych w wariantcie z RSS oszacowano na

Koszt leczenia produktem Tecentriq SC jest niższy o 7,1 tys. zł w porównaniu do terapii ATEZO IV w wariantcie bez RSS

Wyniki CMA względem uśrednionego komparatora w podziale na poszczególne wskazania refundacyjne przedstawiono w AE wnioskodawcy (rozdz. 7.1.1). Wg oszacowań wnioskodawcy koszty wnioskowanej technologii są

Ponieważ dowody dotyczące skuteczności dostępne dla ATEZO SC dotyczą tylko jednej z czterech wnioskowanych populacji - pacjenci z NDRP w stadium uogólnienia IV lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego, w leczeniu kolejnej linii w badaniu IMscin001 (w przypadku badania IMscin002 wyniki skuteczności nie są jeszcze dostępne – patrz. 4.1.3.1), w piśmie dotyczącym niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawcę poproszono o dodatkowe przedstawienie wyników analizy kosztów-konsekwencji (CCA) dla porównania ATEZO SC z komparatorami w pozostałych populacjach.

W przedłożonej przez wnioskodawcę analizie CCA przyjęto te same dane nt. konsekwencji zdrowotnych dla obu porównywanych terapii uzasadniając to zbliżonym profilem farmakokinetyki podskórnej i dożylniej postaci atezolizumabu w rozważanym wskazaniu (wg publikacji Burotto 2023) oraz równorzędnej skuteczności

we wskazaniu drugiej linii zaawansowanego NDRP. Wg wnioskodawcy: „w przypadku wskazań nie objętych badaniem rejestracyjnym, wnioskowanie o równorzędnej skuteczności postaci podskórnej i dożylną 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”.

Dane nt. konsekwencji zdrowotnych ocenianych w ramach CCA terapii zaczerpnięto z wcześniejszych wniosków refundacyjnych dla ATEZO IV (AE Tecentriq 2019, AE Tecentriq 2021, AE Tecentriq 2023). Szczegółowe wyniki analizy CCA dla każdej z ocenianej subpopulacji przedstawiono poniżej.

**Tabela 32. Wyniki analizy kosztów-konsekwencji dla wskazania: Leczenie adjuwantowe wczesnego NDRP**

Parametr	ATEZO SC	ATEZO IV	Źródło
<b>Zestawienie składowych kosztów</b>			
Koszt leku	[REDACTED]	[REDACTED]	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	
<b>Zestawienie konsekwencji/wyników zdrowotnych (modelowanie)</b>			
Lata życia skorygowane o jakość (QALY)	7,84	7,84	Model ekonomiczny (analiza podstawowa) dla produktu Tecentriq iv (AE Tecentriq 2023)
Lata życia (LY)	10,06	10,06	
Lata życia wolne od wznowy (DFLY)	9,22	9,22	
<b>Zestawienie współczynników CUR/CER</b>			
CUR (zł/QALY)	[REDACTED]	[REDACTED]	Koszt łączny / QALY
CER (zł/LY)	[REDACTED]	[REDACTED]	Koszt łączny / LY

**Tabela 33. Wyniki analizy kosztów-konsekwencji dla wskazania: Leczenie pierwszej linii zaawansowanego NDRP**

Parametr	ATEZO SC	ATEZO IV	źródło
<b>Zestawienie składowych kosztów</b>			
Koszt leku	[REDACTED]	[REDACTED]	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	
<b>Zestawienie konsekwencji/wyników zdrowotnych (modelowanie)</b>			
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 (AE Tecentriq 2021)
Lata życia (LY)	3,64 (3,14 – 4,02)	3,64 (3,14 – 4,02)	
<b>Zestawienie współczynników CUR/CER</b>			
CUR (zł/QALY)	[REDACTED]	[REDACTED]	Koszt łączny / QALY
CER (zł/LY)	[REDACTED]	[REDACTED]	Koszt łączny / LY

**Tabela 34. Wyniki analizy kosztów-konsekwencji dla wskazania: Leczenie pierwszej linii DRP**

Parametr	ATEZO SC	ATEZO IV	źródło
<b>Zestawienie składowych kosztów</b>			
Koszt leku	[redacted]	[redacted]	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	
<b>Zestawienie konsekwencji/wyników zdrowotnych (modelowanie)</b>			
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	
<b>Zestawienie współczynników CUR/CER</b>			
CUR (zł/QALY)	[redacted]	[redacted]	Koszt łączny / QALY
CER (zł/LY)	[redacted]	[redacted]	Koszt łączny / LY

**Porównanie ATEZO SC z dodatkowymi komparatorami (kalkulacja średnich kosztów)**

Ponadto w opinii analityków Agencji w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej atezolizumab podawany podskórnie w scenariuszu nowym może przejąć udziały również od innych immunoterapeutyków refundowanych we wnioskowanych wskazaniach w ramach PL B.6, w związku z czym w piśmie dotyczącym niespełnienia wymagań minimalnych poproszono wnioskodawcę o przedstawienie porównania z dodatkowymi komparatorami:

- pembrolizumabem i cemiplimabem (w monoterapii) we wskazaniu: leczenie pierwszej linii zaawansowanego NDRP z ekspresją PD-L1 $\geq$ 50%,
- niwolumabem (w monoterapii) we wskazaniu leczenia drugiej linii zaawansowanego NDRP,
- durwalumabem (w skojarzeniu z CTH w fazie indukcji, następnie w monoterapii) we wskazaniu: leczenie pierwszej linii DRP w chorobie rozległej.

W odpowiedzi wnioskodawca przedstawił jedynie kalkulację średnich kosztów terapii pacjenta dla ww. technologii opcjonalnych, przyjmując następujące założenia:

- 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 (wg średniego czasu leczenia w każdym ze wskazań - tabela 24).
- Odsetek pacjentów otrzymujących ATEZO SC w trybie ambulatoryjnym przyjęto zgodnie z wariatem opartym o historyczne dane rozliczeniowe dla TRAS SC w programie B.9 (15% we wskazaniach NDRP; dla DRP zachowano podstawową wartość [redacted]).
- 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).
- Dawkowanie leków określono zgodnie z programem B.6, tj. w oparciu o zapisy aktualnych na dzień wydania decyzji Charakterystyk Produktów Leczniczych;
- Ceny realne substancji czynnych dla płatnika określono w oparciu publicznie dostępne dane DGL NFZ oraz pomocniczo w celu potwierdzenia aktualności i precyzji oszacowań opartych na danych NFZ, wg aktualnych przetargów na dostawy leków, odnalezionych w serwisie platformazakupowa.pl

**Tabela 35. Przyjęte przez wnioskodawcę dawkowanie i koszt uwzględnionych komparatorów**

Substancja czynna	Schemat dawkowania w rozważanym wskazaniu	Średni koszt rozliczenia 1 miligrama
Pembrolizumab	200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni	69,36 zł
Niwolumab	240 mg co 2 tygodnie	38,26 zł
Cemiplimab	350 mg co 3 tygodnie	29,98 zł
Durwalumab	1 500 mg co 3 tygodnie przez pierwsze 4 cykle (łącznie 12 tyg.), następnie 1 500 mg co 4 tygodnie	11,25 zł

Wyniki porównania kosztowego przedstawiono w poniższych tabelach.

Oszacowany przez wnioskodawcę średni koszt 10,7-miesięcznego stosowania atezolizumabu SC w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$  jest [redacted] od kosztu komparatorów.

**Tabela 36. Średni koszt porównywanych terapii we wskazaniu: Leczenie pierwszej linii zaawansowanego NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$** 

Kategoria kosztu	ATEZO SC	ATEZO IV	Pembrolizumab co 3 tyg.	Pembrolizumab co 6 tyg.	Cemiplimab
<b>Koszty całkowite, w tym:</b>	[redacted]	[redacted]	230 213 zł	232 073 zł	178 353 zł
Substancja czynna	[redacted]	[redacted]	212 890 zł	220 428 zł	161 029 zł
Podanie leku w programie	10 820 zł	12 040 zł	11 773 zł	6 095 zł	11 773 zł
Diagnostyka w programie	5 551 zł	5 551 zł	5 551 zł	5 551 zł	5 551 zł

Oszacowany przez wnioskodawcę średni koszt 7,4-miesięcznego stosowania atezolizumabu SC w leczeniu drugiej i kolejnych linii zaawansowanego NDRP jest [redacted] od kosztu niwolumabu.

**Tabela 37. Średni koszt porównywanych terapii we wskazaniu: Leczenie drugiej linii zaawansowanego NDRP**

Kategoria kosztu	ATEZO SC	ATEZO IV	Niwolumab
<b>Koszty całkowite, w tym:</b>	[redacted]	[redacted]	163 945 zł
Substancja czynna	[redacted]	[redacted]	147 697 zł
Podanie leku w programie	7 691 zł	8 554 zł	12 341 zł
Diagnostyka w programie	3 907 zł	3 907 zł	3 907 zł

Oszacowany przez wnioskodawcę średni koszt 6,3-miesięcznego stosowania atezolizumabu SC w leczeniu pierwszej linii DRP w chorobie rozległej jest [redacted] od kosztu durwalumabu.

**Tabela 38. Średni koszt porównywanych terapii we wskazaniu: Leczenie pierwszej linii DRP w chorobie rozległej**

Kategoria kosztu	ATEZO SC	ATEZO IV	Durwalumab
<b>Koszty całkowite, w tym:</b>	[redacted]	[redacted]	145 513 zł
Substancja czynna	[redacted]	[redacted]	135 983 zł
Podanie leku w programie	6 962 zł	7 323 zł	6 183 zł
Diagnostyka w programie	3 347 zł	3 347 zł	3 347 zł

## 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Analizę progową dla ceny zbytu netto jednostkowych opakowań produktu Tecentriq SC 1875 mg, tj. ceny zrównującej koszt terapii atezolizumabem we wstrzyknięciu podskórnym z kosztem terapii komparatora ATEZO IV, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39. Progowe ceny zbytu netto (analiza CMA)

Produkt	Cena zbytu netto [PLN]	
	Wariant z RSS	Wariant bez RSS
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Progowa cena zbytu netto produktu Tecentriq SC 1875 mg w porównaniu z ATEZO IV w analizie podstawowej [REDAKTOWANE].

Ponieważ w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji** w poniższej tabeli przedstawiono cenę zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której koszt stosowania leku wnioskowanego nie jest wyższy od kosztu technologii dotychczas refundowanej w analizowanym wskazaniu o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (CUR), tj. [REDAKTOWANE].

Tabela 40. Cena zgodna z art. 13 ust. 3

Produkt	Cena zbytu netto za opak. leku zgodna z art. 13 ust. 3 (PLN)	
	Wariant z RSS	Wariant bez RSS
Tecentriq, SC 1875 mg	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę deterministyczną. Testowane w ramach niej parametry przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41. Zestawienie parametrów testowanych w ramach analizy wrażliwości

Lp.	Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartość / założenie w analizie wrażliwości	Źródło oszacowania zmienności
1	bez dyskontowania kosztów	5% / rok	0% / rok	AOTMIT 2016
2	Minimalny odsetek podań ambulatoryjnych ATEZO SC	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	Zgodnie z minimalną prognozą Wnioskodawcy
3	Maksymalny odsetek podań ambulatoryjnych ATEZO SC	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	Zgodnie z maksymalną prognozą Wnioskodawcy
4	Alternatywny odsetek podań ambulatoryjnych ATEZO IV	5%	9%	Estymacja szacunkowa na podstawie danych NFZ za 2022 r. (UR NFZ 8/2023/IV)
5	Cena punktu za świadczenia w programie lekowym -10%	1,64 zł	$1,64 \text{ zł} \times 90\% = 1,476 \text{ zł}$	Założenie własne, w oparciu o arbitralnie ustalony zakres zmienności
6	Cena punktu za świadczenia w programie lekowym +10%	1,64 zł	$1,64 \text{ zł} \times 110\% = 1,804 \text{ zł}$	Założenie własne, w oparciu o arbitralnie ustalony zakres zmienności
7	RDI dla ATEZO = 95%	RDI = 100%	RDI = 95%	Średnia intensywność dawki ATEZO obserwowana w badaniach klinicznych (we wskazaniu NDRP – badanie <i>IMpower130</i> ; <i>PBAC 2020</i> oraz we wskazaniu DRP – badanie <i>IMpower133</i> ; <i>Horn 2018</i> ) Ze względu na fakt, że redukcja dawki ATEZO nie jest zalecana w ChPL, przyjęto, że intensywność dawki wynika w całości z pominięcia/opóźnienia dawek, tj. w modelu naliczono

Lp.	Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartość / założenie w analizie wrażliwości	Źródło oszacowania zmienności
				95% zaplanowanej liczby podań w pełnej dawce
8	Krzywa czasu leczenia ATEZO w 1L NDRP: log-logistyczna	Model Weibulla	Model log-logistyczny TTOT; parametry modelu: a = 0,148 (skala miesięczna), b = 1,169	Alternatywny model parametryczny o akceptowalnej jakości dopasowania do danych i realistycznej projekcji długookresowej
9	Krzywa czasu leczenia ATEZO w 1L NDRP: gamma	Model Weibulla	Model gamma TTOT; parametry modelu: a = -0,495 (skala miesięczna), b = -2,826	Alternatywny model parametryczny o akceptowalnej jakości dopasowania do danych i realistycznej projekcji długookresowej
10	Krzywa czasu leczenia ATEZO w 2L NDRP: log-logistyczna	Model Weibulla	Model log-logistyczny TTOT; parametry modelu: a = 0,161 (skala miesięczna), b = 1,350	Alternatywny model parametryczny o akceptowalnej jakości dopasowania do danych i realistycznej projekcji długookresowej
11	Krzywa czasu leczenia ATEZO w 2L NDRP: gamma	Model Weibulla	Model gamma TTOT; parametry modelu: a = -0,431 (skala miesięczna), b = -2,399	Alternatywny model parametryczny o akceptowalnej jakości dopasowania do danych i realistycznej projekcji długookresowej
12	Krzywa czasu leczenia ATEZO w 2L NDRP: wykładnicza składana	Model Weibulla	Model wykładniczy składany ( <i>piecewise exponential</i> ) w oparciu o dane z badania OAK	Podstawowy model przyjęty w AE Tecentriq NDRP 2018
13	Krzywa czasu leczenia ATEZO w 1L DRP: Weibulla	estymator Kaplana-Meiera + model uogólniony gamma	Model Weibulla TTOT; parametry modelu: a = 0,209 (skala miesięczna), b = 0,853	Alternatywny model parametryczny o akceptowalnej jakości dopasowania do danych i realistycznej projekcji długookresowej
14	Krzywa czasu leczenia ATEZO w 1L DRP: log-logistyczna	estymator Kaplana-Meiera + model uogólniony gamma	Model log-logistyczny TTOT; parametry modelu: a = 0,201 (skala miesięczna), b = 1,083	Alternatywny model parametryczny o akceptowalnej jakości dopasowania do danych i realistycznej projekcji długookresowej
15	Krzywa czasu leczenia ATEZO w lecz. adj. NDRP: KM, max 16 cykli	Estymator Kaplana-Meiera (do 18 cykli leczenia)	Estymator Kaplana-Meiera (do 16 cykli leczenia)	Zgodnie z badaniem <i>IMpower010</i> (pełnoroczna terapia = 16 cykli leczenia)
16	horyzont czasowy - 1 rok	10 lat	1 rok	Założenie własne (pośredni horyzont czasowy)
17	horyzont czasowy - 2 lata	10 lat	2 lata	Założenie własne (pośredni horyzont czasowy)
18	horyzont czasowy - 3 lata	10 lat	3 lata	Założenie własne (pośredni horyzont czasowy)
19	horyzont czasowy - 5 lat	10 lat	5 lat	Założenie własne (pośredni horyzont czasowy)
20	wagi do wskazania/komparatora: zastępowanie przez ATEZO SC wszystkich schematów proporcjonalnie do ich udziałów w sc. istn.	Zmienna tabelaryczna (struktura udziałów dostępna w wersji elektronicznej modelu)	Zmienna tabelaryczna (struktura udziałów dostępna w wersji elektronicznej modelu)	Wagi dla komparatora zbiorczego ustalone przy założeniu, że schemat dawkowania IV nie wpływa na poziom zastępowania przez postać SC
21	wagi do wskazania/komparatora jak w scen. Istn.	Zmienna tabelaryczna (struktura udziałów dostępna w wersji elektronicznej modelu)	Zmienna tabelaryczna (struktura udziałów dostępna w wersji elektronicznej modelu)	Alternatywny wariant ważenie, nie uwzględniający różnic w udziałach ATEZO SC ze względu na wskazanie i technologię zastępowaną

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza wrażliwości wykazała, iż w każdym testowanym scenariuszu leczenie z zastosowaniem preparatu Tecentriq SC



### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 42. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	Wg 2 z 3 ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych wnioskowany lek (ATEZO SC) w przypadku rozpoczęcia refundacji przejmie udziały nie tylko od ATEZO IV, ale także od innych leków refundowanych w ramach PL B.6 we wnioskowanych wskazaniach. W związku z powyższym jako potencjalne komparatory należało uwzględnić również pembrolizumab, cemiplimab, niwolumab oraz durwalumab. Wnioskodawca przedstawił jedynie zestawienie kosztów w ramach porównania wnioskowanej terapii z ww. technologiami, bez uwzględnienia ewentualnych różnic w ich skuteczności i bezpieczeństwie stosowania.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Przedstawiono analizę minimalizacji kosztów oraz analizę kosztów konsekwencji.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK/?	Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 badanie RCT – IMscin001, obejmujące dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP w stadium IIIB do IV, z progresją choroby lub nawrotem w trakcie lub po leczeniu schematem zawierającym platynę miejscowo zaawansowanego, nieresekcyjnego/nieoperacyjnego lub przerzutowego NDRP (atezolizumab stosowany był w ramach 2 lub późniejszej linii leczenia). Tym samym, badanie IMscin001 obejmowało tylko jedną z subpopulacji pacjentów z rakiem płuca objętych przedmiotowym wnioskiem. Dodatkowo do analizy włączono badanie IMscin002 (badanie w toku), w którym udział wzięli pacjenci wcześniej nieleczeni z NDRP w IV stopniu zaawansowania oraz pacjenci z NDRP po resekcji (stadium II, IIIA lub wybrani IIIB), którzy przeszli chemioterapię i nie wystąpił u nich nawrót. <i>W związku z powyższym w analizie wnioskodawcy poszerzono analizę o zestawienie wyników oceny farmakokinetycznej atezolizumabu podawanego podskórnym (wyniki badania IMscin001) z wynikami oceny farmakokinetyki atezolizumabu podawanego dożylnie.</i>
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto 10-letni horyzont czasowy dla wskazań, dla których czas leczenia w programie lekowym nie jest z góry ograniczony (tj. w leczeniu NDRP 1. i 2. linii oraz w terapii DRP) oraz 1 rok dla wskazania leczenia adiuwantowego NDRP, w którym pełny kurs terapii atezolizumabem wynosi 12 miesięcy).
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT uwzględniono roczną stopę dyskontowania kosztów na poziomie 5%.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	nie dotyczy	Nie przeprowadzono CUA.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	nie dotyczy	Nie przeprowadzono CUA.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę deterministyczną.

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

#### Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (AE Wnioskodawcy, rozdz. 10)

1. Ze względu na zbliżone koszty lekowe wnioskowanej technologii i komparatora, główną kategorią różniącą w analizie stanowi koszt podania atezolizumabu. Ogólnodostępne dane NFZ dotyczące liczby świadczeń rozliczanych w programach lekowych dotyczą łącznie wszystkich leków stosowanych w programie, bez możliwości wyszczególnienia poszczególnych substancji czynnych. W tej sytuacji, biorąc pod uwagę, że w większości programów onkologicznych stosowane są leki w różnych formach podania (doustne, dożylnie, podskórne), prognoza zwiększenia udziału świadczeń ambulatoryjnych po wprowadzeniu formy podskórnej na podstawie doświadczeń z innych programów lekowych jest trudna.

Przykładowo, w programie leczenia raka piersi (B.9), w którym najczęściej stosowanym lekiem (z prawie 40% udziałem w liczbie pacjentek) jest podskórna forma trastuzumabu, udział podań ambulatoryjnych jest istotnie wyższy niż w programie raka płuca (37% w liczbie pacjentek i 35% w liczbie świadczeń; UR NFZ 24/2023/IV), jednak efekt ten może częściowo wynikać z względnie wysokiego odsetka leczonych doustnie inhibitorami CDK4/6; z drugiej strony, trastuzumab SC wymaga u zdecydowanej większości pacjentek stosowania w skojarzeniu z lekiem dożylnym (pertuzumabem i/lub chemioterapią), co ogranicza możliwość podania w trybie ambulatoryjnym. Wnioskowana technologia (ATEZO SC) jest w dużej mierze pozbawiona ww. ograniczeń – w trzech z czterech rozważanych subpopulacji, atezolizumab jest podawany w monoterapii, jedynie w fazie indukcji (4 cykle) we wskazaniu leczenia raka drobnokomórkowego stosowane jest skojarzenie immunoterapii z CTH. Warto jednak podkreślić, że wykorzystane prognozy uwzględniają ww. czynnik – we wskazaniu leczenia DRP założono [redacted] podań ambulatoryjnych ATEZO SC. Przyjęte założenie wysokiego udziału podań ambulatoryjnych w pozostałych wskazaniach ([redacted]) jest także spójne z wcześniejszymi analizami dla innych leków biologicznych Wnioskodawcy w formie podskórnej – trastuzumabu (AE Herceptin SC 2017) i rytuksymabu (AE Mabthera SC 2014).

#### Komentarz analityków Agencji:

Należy zwrócić uwagę, że według danych Narodowego Funduszu Zdrowia, który przesłał swoją opinię do proponowanego programu lekowego B.6 w leczeniu chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej, dominującą formą podania innego immunoterapeutyka, trastuzumabu, stosowanego podskórnie 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 analitycy Agencji w piśmie o niespełnieniu wymagań minimalnych, zwrócili się z prośbą do wnioskodawcy o przedstawienie wyników scenariusza zakładającego, że podanie produktu leczniczego Tecentriq s.c. we wnioskowanym programie w 85% przypadków będzie odbywało się w ramach hospitalizacji jednodniowej. Wyniki takiego scenariusza przedstawiono w ramach analizy wrażliwości ([redacted]). W komentarzu do przedstawionego scenariusza wnioskodawca podkreślił, 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”.

2. Ze względu na brak danych dotyczących czasu trwania immunoterapii w rzeczywistych warunkach programu lekowego dla wskazań leczenia adiuwantowego wczesnego NDRP oraz leczenia pierwszego rzutu raka drobnokomórkowego, rozkład czasu leczenia ATEZO w tych subpopulacjach przyjęto w oparciu o dane z rejestracyjnych badań klinicznych dla atezolizumabu (IMpower010, IMpower133). Analiza wrażliwości z wykorzystaniem alternatywnych krzywych przeżycia we wskazaniu DRP nie wykazała jednak istotnego wpływu na wyniki analizy. Z kolei zmienność czasu leczenia adiuwantowego jest stosunkowo niewielka, gdyż maksymalny czas stosowania ATEZO jest ograniczony do jednego roku, a zdecydowana większość pacjentów kończy pełny kurs leczenia, w związku z czym wykorzystany

estymator Kaplana-Meiera z badania powinien dostatecznie odzwierciedlać rzeczywiste warunki leczenia w programie.

Pomimo wskazanych ograniczeń modelowania czasu leczenia należy zaznaczyć, że ze względu na założenie jednakowego czasu leczenia ATEZO SC i ATEZO IV (analiza minimalizacji kosztów), wybór rozkładu czasu leczenia wpływa proporcjonalnie na koszty obu immunoterapii, jak również na wysokość oszczędności / dodatkowych wydatków, jednak nie prowadzi do zmiany wnioskowania z analizy (kierunku wyników inkrementalnych).

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- Według 2 z 3 ekspertów klinicznych ankietowanych przez AOTMiT w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej atezolizumab podawany podskórnie w scenariuszu nowym przejmie udziały również od innych immunoterapeutyków stosowanych w poszczególnych, refundowanych wskazaniach (nie tylko od atezolizumabu podawanego dożylnie) w ramach PL B.6.

W opinii ██████████ „W przypadku chorych na NDRP w stadium III i IV leczonych w pierwszej linii immunoterapią najwięcej udziału może stracić pembrolizumab, choć możliwość stosowania tego leku co 6 tygodni jest też bardzo wygodną formą. W II linii leczenia chorych na NDRP, udziały w rynku powinien stracić niwolumab, który dodatkowo stosowany jest bardzo często (co 2 tygodnie), co obniża komfort terapii pacjentów. U chorych na DRP nieznacznie udziały w rynku może stracić durwalumab, którego zaletą jest możliwość kojarzenia karboplatiną i cisplatiną, a nie tylko samą cisplatiną.” W związku z powyższym, w opinii analityków Agencji, w ramach AE należałoby przeprowadzić porównanie nie tylko z ATEZO IV, ale także z pozostałymi komparatorami refundowanymi w analogicznych co atezolizumab wskazaniach, o co poproszono wnioskodawcę w piśmie o niespełnieniu wymagań minimalnych. W odpowiedzi wnioskodawca przedstawił kalkulację średnich kosztów wnioskowanego leku oraz technologii opcjonalnych, którą przedstawiono dodatkowo w ramach wyników analizy podstawowej (w rozdz. 5.2.1).

- W ramach AKL przedstawiono porównanie bezpośrednie atezolizumabu SC względem atezolizumabu IV w zakresie skuteczności jedynie dla jednego z rozpatrywanych w raporcie wskazań (w leczeniu kolejnych linii u pacjentów z przerzutowym lub zaawansowanym NDRP). Dla pozostałych wskazań na prośbę AOTMiT wnioskodawca przedstawił wyniki analizy kosztów konsekwencji, w której przyjął identyczne efekty zdrowotne zarówno dla atezolizumabu podawanego podskórnie, jak i dla atezolizumabu podawanego dożylnie. Wg wnioskodawcy: „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).

### **5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu**

#### **Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (AE Wnioskodawcy, rozdz. 4.7).**

1. Analizę kosztów przeprowadzono w oparciu o planowe dawkowanie leków, tj. bez uwzględnienia ewentualnego opóźnienia lub pominięcia dawki atezolizumabu. Zgodnie z ChPL Tecentriq SC oraz ChPL Tecentriq IV, redukcja dawki atezolizumabu nie jest zalecana, a w przypadku pominięcia dawki leku, pacjent powinien niezwłocznie zgłosić się na przyjęcie kolejnej dawki. Zakładając, że omawiana sytuacja występuje rzadko oraz wymaga ponownego podania jednakowej dawki preparatu, przeprowadzenie wyłącznie analizy w oparciu o planowe dawkowanie wydaje się wystarczające dla uchwycenia różnic w kosztach i nie stanowi istotnego ograniczenia analizy, tym bardziej, że brak jest dowodów na różnice w zakresie względnej intensywności dawki porównywanych postaci leku (SC i IV). Również w badaniach

*kluczowych dla dożyłnej postaci atezolizumabu, intensywność dawki ATEZO była zbliżona do dawki planowej.*

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

W oszacowaniach AE w wariancie bez RSS przyjęto koszt ATEZO IV

### **5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej**

#### **Walidacja wewnętrzna**

Model AE został poddany walidacji wewnętrznej w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu (wprowadzono zerowe, skrajne wartości wejściowe oraz testowano powtarzalność wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu).

Sprawdzono również czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelach stanach sumują się do wartości zgodnych z założeniami modeli.

#### **Walidacja zewnętrzna**

Wnioskodawca nie przeprowadził walidacji zewnętrznej ze względu na charakter niniejszej analizy (minimalizacja kosztów bez oceny wyników zdrowotnych).

#### **Walidacja konwergencji**

W ramach walidacji konwergencji wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych i nie odnalazł publikacji, które spełniałyby kryteria włączenia do przeglądu badań ekonomicznych. W jego opinii „może to wynikać z faktu, iż atezolizumab stosowany podskórnie jest dość nowym produktem leczniczym – Tecentriq 1875 mg roztwór do wstrzykiwań otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu przez Komisję Europejską w styczniu 2024 roku”.

### **5.3.4. Obliczenia własne Agencji**

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wskazała nieprawidłowości wymagających przeprowadzenia obliczeń własnych.

## **5.4. Komentarz Agencji**

W ramach AE wnioskodawcy przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) oraz analizę kosztów konsekwencji (CCA), w których atezolizumab podawany podskórnie porównano z atezolizumabem podawanym dożylnie stosowanym w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C 34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”. Dodatkowo wnioskodawca przedstawił kalkulację średnich kosztów terapii dla pozostałych technologii opcjonalnych refundowanych we wnioskowanych wskazaniach w ramach ww. programu lekowego, tj.:

- pembrolizumabu i cemiplimabu (w monoterapii) we wskazaniu: leczenie pierwszej linii zaawansowanego NDRP z ekspresją PD-L1 $\geq$ 50%,
- niwolumabu (w monoterapii) we wskazaniu: leczenie drugiej linii zaawansowanego NDRP,

- durwalumabu (w skojarzeniu z CTH w fazie indukcji, następnie w monoterapii) we wskazaniu: leczenie pierwszej linii DRP w chorobie rozległej.

Wg oszacowań wnioskodawcy w wariantcie podstawowym analizy minimalizacji kosztów, średni całkowity koszt terapii w łącznym zakresie wnioskowanych wskazań refundacyjnych w wariantcie z RSS oszacowano na

W wariantcie bez RSS

Koszt leczenia produktem Tecentriq SC jest niższy o 7,1 tys. zł w porównaniu do terapii ATEZO IV. W analizie CCA wnioskodawca przyjął te same dane nt. konsekwencji zdrowotnych dla obu porównywanych terapii uzasadniając to zbliżonym profilem farmakokinetyki podskórnej i dożylniej postaci atezolizumabu w rozważanym wskazaniu (wg publikacji Burotto 2023) oraz równorzędnej skuteczności we wskazaniu obejmujących drugą linię zaawansowanego NDRP.

Przedstawione przez wnioskodawcę porównanie średnich kosztów terapii stosowanych w poszczególnych wskazaniach wykazało, że oszacowany przez wnioskodawcę średni koszt stosowania atezolizumabu SC jest

Progowa cena zbytu netto produktu Tecentriq SC 1875 mg w porównaniu z ATEZO IV w analizie podstawowej. W opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji** a oszacowane ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie jest wyższy niż koszt technologii dotychczas refundowanej w analizowanym wskazaniu o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, tj.

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza wrażliwości wykazała, iż w każdym testowanym scenariuszu leczenie z zastosowaniem preparatu Tecentriq SC

Ograniczeniem analizy ekonomicznej wnioskodawcy jest przyjęcie założenia, że wnioskowany lek (ATEZO SC) przejmie udziały jedynie od atezolizumabu podawanego dożylnie w związku z czym w analizie kosztów konsekwencji uwzględniono jedynie ten komparator. Natomiast wg 2 z 3 ekspertów klinicznych ankietowanych przez AOTMiT w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej atezolizumab podawany podskórnie w scenariuszu nowym przejmie udziały również od innych immunoterapeutyków stosowanych w poszczególnych, refundowanych wskazaniach w ramach PL B.6.

Ponadto w ramach AKL przedstawiono porównanie bezpośrednie ATEZO SC względem ATEZO IV jedynie dla jednego z rozpatrywanych w raporcie wskazań (w leczeniu kolejnych linii u pacjentów z przerzutowym lub zaawansowanym NDRP). Dla pozostałych wskazań wnioskodawca przedstawił wyniki analizy kosztów konsekwencji, w której przyjął identyczne efekty zdrowotne zarówno dla atezolizumabu podawanego podskórnie, jak i dla atezolizumabu podawanego dożylnie. Wg wnioskodawcy: „*przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w całym zakresie wnioskowanych wskazań było zasadne. (...) 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.*”

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Tecentriq (atezolizumab), 1875 mg, roztwór do wstrzykiwań podskórnych (ATEZO SC) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”. w tym samym zakresie wskazań, w których aktualnie refundowany jest atezolizumab we wlewie dożylnym (ATEZO IV; produkty lecznicze: Tecentriq 1200 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji oraz Tecentriq 840 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji), tj. w populacji dorosłych (z ECOG 0-1 oraz brakiem obecności mutacji aktywujących w genie EGFR oraz rearanżacji w genach ALK i ROS1 w przypadku NDRP niepłaskonabłonkowego) chorych na:

- niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) po radykalnej resekcji i pooperacyjnej chemioterapii opartej na pochodnych platyny, o wysokim ryzyku wznowy, z ekspresją PD-L1 na komórkach guza  $\geq 50\%$ , w monoterapii;
- niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) w stadium uogólnienia IV lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego, w leczeniu 1-szej linii (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia), o typie płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ , w monoterapii;
- niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) w stadium uogólnienia IV lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego, w leczeniu kolejnej linii, we wszystkich typach niedrobnokomórkowego raka płuca (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia), w monoterapii;
- drobnokomórkowego raka płuca (DRP), w leczeniu 1-szej linii, w chorobie rozległej (ES, z ang. extensive-stage), w skojarzeniu z CTH (karboplatyna i etopozyd).

#### Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego – Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Z powodu minimalnych kosztów ponoszonych przez pacjentów w rozważanym stanie, w szczególności braku współpłacenia świadczeniobiorców za wnioskowaną interwencję, w analizie pominięto perspektywę wspólną płatnika publicznego i świadczeniobiorców, uznając ją za tożsamą z perspektywą NFZ.

#### Horizont czasowy

Analizę przeprowadzono w 4-letnim horyzoncie czasowym (od 1 stycznia 2025 r. do 31 grudnia 2028 r.). Wnioskowane warunki objęcia refundacją dotyczą okresu pierwszej decyzji refundacyjnej (tj. 2 lat), w związku z czym w trzecim i czwartym roku horyzontu BIA założono, że warunki te zostaną utrzymane przez okres obowiązywania drugiej decyzji.

#### Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

##### Scenariusz „istniejący”

W scenariuszu istniejącym lek Tecentriq (ATEZO SC) nie jest refundowany w ocenianych wskazaniach, natomiast stosowane są preparaty atezolizumabu podawanego dożylnie (ATEZO IV 1 200 mg i 840 mg), refundowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10 C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”.

##### Scenariusz „nowy”

W scenariuszu nowym założono finansowanie leku Tecentriq SC w ocenianych wskazaniach, co spowoduje zmiany w udziałach poszczególnych technologii medycznych wynikające ze stopniowego i częściowego

zastąpienia technologii opcjonalnych aktualnie stosowanych w rozważanym wskazaniu (ATEZO IV) przez terapię produktem leczniczym Tecentriq SC.

### Warianty analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z wariantu podstawowego, wariantów skrajnych (minimalnego i maksymalnego) oraz jednokierunkowej analizy wrażliwości.

### Instrument podziału ryzyka

Wnioskodawca zaproponował RSS, którego szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.1.2.

### Grupa limitowa

Wnioskodawca założył, że nowa postać leku (Tecentriq 1875 mg, roztwór do wstrzykiwań) zostanie dołączona do istniejącej grupy limitowej „1183.0, Atezolizumab”,

## 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Populacja – oszacowania epidemiologiczne

Populacja docelowa analizy w ocenie wnioskodawcy jest tożsama z populacją, w której obecnie refundowana jest terapia dożylna atezolizumabem w ramach programu lekowego „B.6”. Według wnioskodawcy refundacja produktu Tecentriq SC z uwagi na wygodniejszą formę podania leku doprowadzi do częściowego zastępowania postaci dożylnej ATEZO, przy czym nie wpłynie na liczbę pacjentów stosujących inne technologie opcjonalne, więc wydatki ponoszone na inne substancje czynne nie będą różniące w porównywanych scenariuszach.

Do oszacowań liczebności chorych na raka płuca, kwalifikujących się do zastosowania produktu leczniczego Tecentriq SC w ramach wnioskowanego programu lekowego, wykorzystano oszacowania liczebności populacji przeprowadzone w raportach AOTMiT do wcześniejszych wniosków refundacyjnych dla atezolizumabu IV w ocenianych wskazaniach: BIA Tecentriq NDRP 2022, BIA Tecentriq NDRP 2021, BIA Tecentriq NDRP 2018, BIA Tecentriq DRP 2019.

W celu aktualizacji oszacowań oraz zachowania spójności między przyjętymi źródłami epidemiologicznymi, oryginalne oszacowania z powyższych BIA przeliczono na lata horyzontu niniejszej analizy, na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) i rejestru Globocan (średnioroczna liczba nowych przypadków raka płuca w Polsce w latach 2024-2025 oszacowana jako średnia z prognozy w oparciu o dane KRN oraz Globocan).

Oszacowana roczna liczba pacjentów, którzy mogliby zostać włączeni do programu leczenia atezolizumabem we wstrzyknięciu podskórnym wyniesie ok. [redacted] w pierwszym roku refundacji. Wyniki oszacowań liczebności populacji przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 43. Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku, źródło BIA wnioskodawcy**

Wskazanie	Start refundacji ATEZO we wskazaniu	Aktualny rok (2024)	1. rok refundacji Tecentriq SC
2L NDRP	styczeń 2019 r	[redacted]	[redacted]
1L DRP	lipiec 2021 r.	[redacted]	[redacted]
1L NDRP	styczeń 2023 r.	[redacted]	[redacted]
Leczenie adiuwantowe NDRP	wrzesień 2023 r.	[redacted]	[redacted]
<b>Łączna liczebność populacji docelowej</b>		[redacted]	[redacted]

### Populacja – oszacowania na podstawie danych NFZ

Przeprowadzono próbę oszacowania na podstawie dostępnych danych NFZ, liczby pacjentów leczonych ATEZO IV w ramach PL B.6 w podziale na poszczególne wskazania. Publikowane dane DGL NFZ dotyczące liczby pacjentów leczonych w programie B.6 są dostępne w podziale na substancje czynne, jednak bez możliwości wyszczególnienia wskazania (w tym linii leczenia i typu raka płuca), z kolei w ocenie wnioskodawcy liczby leczonych ATEZO obserwowane w programie pozostają kilkukrotnie niższe od maksymalnego potencjału oszacowanego na podstawie danych epidemiologicznych.

Z uwagi na znaczne różnice pomiędzy oszacowaniami epidemiologicznymi i dostępnymi danymi NFZ dot. stosowania atezolizumabu w programie lekowym, przyszłą liczebność populacji oraz strukturę rynku atezolizumabu oparto na prognozach Wnioskodawcy, odzwierciedlających historyczne stosowanie atezolizumabu w programie jak również przewidywane zmiany rynku wynikające z niedawnych zmian w programie lekowym B.6.

### Populacja – oszacowania własne Wnioskodawcy

Liczby pacjentów rozpoczynających leczenie ATEZO IV przyjęto na podstawie prognoz własnych Wnioskodawcy i dostępnych danych refundacyjnych. Ze względu na założenie wnioskodawcy, iż ogólna liczba pacjentów leczonych atezolizumabem w programie nie zmieni się, prognozy liczby pacjentów rozpoczynających leczenie atezolizumabem (wszystkie formy) w horyzoncie analizy, oszacowane dla scenariusza istniejącego odnoszą się również do scenariusza nowego. Podsumowanie tych prognoz przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 44. Prognozowana liczba pacjentów rozpoczynających leczenie atezolizumabem w programie B.6 w ujęciu rocznym (scenariusz istniejący i scenariusz nowy; wariant podstawowy)**

Rok	Leczenie adiuwant. NDRP	1. linia leczenia NDRP	2. linia leczenia NDRP	1. linia leczenia DRP	Łącznie
2023	■	■	■	■	■
2024	■	■	■	■	■
<b>Horyzont analizy (stan po objęciu refundacją ATEZO SC)</b>					
Rok 1 (2025)	■	■	■	■	■
Rok 2 (2026)	■	■	■	■	■
Rok 3 (2027)	■	■	■	■	■
Rok 4 (2028)	■	■	■	■	■

### Pacjenci kontynuujący leczenie

Na podstawie liczby pacjentów inicjujących leczenie ATEZO w latach 2023-2024 oraz krzywych rozkładu czasu do zakończenia leczenia (ang. time to off treatment TTOT) dla poszczególnych wskazań obliczono prognozowaną liczbę pacjentów kontynuujących leczenie atezolizumabem (rozpoczęte przed 2025 r.) w pierwszym tygodniu horyzontu analizy (początek 2025 r.), która wyniosła ■.

### Udziały schematów dawkowania ATEZO IV – scenariusz istniejący

Na podstawie danych z raportów refundacyjnych DGL oszacowano udziały schematu ATEZO IV 1200 mg co 3 tyg. na 85%, natomiast udziały schematów z zastosowaniem fiolek 840 mg (co 2 i 4 tygodnie) przyjęto na podstawie estymacji Wnioskodawcy (odpowiednio 5% i 10%). Ponadto z uwagi na brak danych w podziale na poszczególne wskazania refundacyjne przyjęto, że udziały schematów dawkowania ATEZO będą jednakowe we wszystkich uwzględnionych subpopulacjach.

**Tabela 45. Struktura udziałów poszczególnych schematów dawkowania ATEZO IV w scenariuszu istniejącym**

Wskazanie refundacyjne / strategia leczenia	ATEZO IV, 1200 mg co 3 tyg.	ATEZO IV, 840 mg co 2 tyg.	ATEZO IV, 1680 mg co 4 tyg.
Leczenie adiuwant. NDRP	85%	5%	10%
1. linia leczenia NDRP	85%	5%	10%
2. linia leczenia NDRP	85%	5%	10%
1. linia leczenia DRP	85%	5%	10%

### Zastępowanie ATEZO IV przez ATEZO SC

Prognozę poziomu zastępowania dożylnego atezolizumabu przez wnioskowaną technologię (ATEZO SC) w scenariuszu nowym określono na podstawie prognoz własnych Wnioskodawcy, zgodnie z którymi ■



Prognozy udziałów ATEZO SC w wariantach podstawowym przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 46. Prognozowany poziom zastąpienia technologii opcjonalnych (ATEZO IV) przez wnioskowaną technologię (ATEZO SC) (scenariusz nowy; wariant podstawowy)**

Rok	Leczenie adiuwant. NDRP	1. linia leczenia NDRP	2. linia leczenia NDRP	1. linia leczenia DRP
Rok 1 (2025)	■	■	■	■
Rok 2 (2026)	■	■	■	■
Rok 3 (2027)	■	■	■	■
Rok 4 (2028)	■	■	■	■

W BIA uwzględniano także możliwość zamiany ATEZO IV na ATEZO SC u pacjentów, którzy kontynuowali leczenie formą dożylną rozpoczęte przed objęciem refundacją ATEZO S.C. Odsetek pacjentów przechodzących na postać podskórną przyjęto zgodnie z oszacowaniem udziału ATEZO SC w pierwszym roku. W celu uproszczenia założono, że zamiana na formę podskórną u tych pacjentów następuje natychmiast (w pierwszym miesiącu) po objęciu refundacją ATEZO SC oraz dotyczy tych pacjentów, u których dotychczasowy czas leczenia nie przekraczał 6 miesięcy<sup>2</sup>.

Na podstawie prognozy Wnioskodawcy przyjęto, że ATEZO SC może zastępować wszystkie dostępne schematy ATEZO IV,

Prognozy udziałów ATEZO SC w wariantach podstawowym przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 47. Prognozowany odsetek zastąpienia schematów ATEZO IV przez ATEZO SC (scenariusz nowy)**

Wskazanie	ATEZO iv co 3 tyg.	ATEZO iv co 2 tyg.	ATEZO iv co 4 tyg.
adj NDRP	■	■	■
1L NDRP	■	■	■
2L NDRP	■	■	■
1L DRP	■	■	■

Prognozowana w wariantach podstawowym, na podstawie powyższych założeń, liczba pacjentów rozpoczynających leczenie atezolizumabem w obu porównywanych scenariuszach (nowym i istniejącym) wynosi ■ w 2025 r. oraz ■ w latach 2026-2028, z czego liczba pacjentów nowowłączanych na leczenie ATEZO SC w scenariuszu nowym wynosi kolejno: ■ dodatkowo w pierwszym roku refundacji prognozuje się przełączenie ■ pacjentów w trakcie leczenia ATEZO IV (rozpoczętego przed wprowadzeniem ATEZO SC) na postać podskórną.

<sup>2</sup> W ocenie wnioskodawcy zasadność przełączania na formę podskórną u pozostałych pacjentów jest wątpliwa z uwagi na krótki oczekiwany dalszy czas leczenia

## Koszty

W modelu uwzględniono następujące koszty:

- koszty nabycia i podania atezolizumabu w postaci dożylniej oraz podskórnej (pominięto koszt chemioterapii, gdyż nie stanowi on kosztu różniącego między poszczególnymi strategiami leczenia);
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w programie lekowym.

W analizie wpływu na budżet skorzystano z obliczeń i założeń wykonanych w ramach przeprowadzonej analizy ekonomicznej. Wyznaczone w niej koszty w kolejnych tygodniach leczenia mnożono przez liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie w poszczególnych tygodniach oraz pacjentów kontynuujących leczenie, którzy rozpoczęli terapię wcześniej. W wariancie z uwzględnieniem RSS, [REDACTED]

Pominięto koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, ze względu na wyniki AKL wskazujące na co najmniej zbliżone bezpieczeństwo ATEZO SC względem postaci dożylniej.

Szczegółowe dane przedstawiono w rozdz. 5.1.2 niniejszej AWA.

### Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono oszacowania z uwzględnieniem wariantu minimalnego oraz maksymalnego opartego o założenia związane z prognozowanym udziałem rynkowym wnioskowanej interwencji oraz jednokierunkową analizę wrażliwości dla wybranych parametrów.

### Pozostałe założenia

Z uwagi na tygodniowy cykl obliczeniowy dla przepływu populacji, założono, że pacjenci są włączani do programu równomiernie w każdym tygodniu danego miesiąca. Przepływ pacjentów w modelu wykonano oddzielnie dla wyróżnionych wcześniej wskazań refundacyjnych, w oparciu o krzywe czasu leczenia atezolizumabem we wnioskowanych wskazaniach (założenia przedstawiono w AE, rozdz. 5.1.2).

Dla wszystkich schematów ATEZO SC i IV przyjęto taki sam rozkład czasu leczenia, uzasadniając to równoważnością kliniczną formy podskórnej i dożylniej oraz faktem, że leczenie atezolizumabem w programie jest kontynuowane do nawrotu (rak wczesny), progresji (rak zaawansowany) lub nieakceptowalnej toksyczności, tj. ściśle zależy od efektywności klinicznej terapii.

Na podstawie tygodniowych kosztów leczenia oszacowanych w AE oraz założonych rozkładów czasu trwania leczenia (TTOT, szczegóły rozdz. 5.1.2 AE) dla poszczególnych wskazań, w każdym cyklu obliczeniowym wyznaczano liczbę leczonych w programie oraz prognozy wydatków i zasobów.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Prognozowana liczba chorych rozpoczynających leczenie ATEZO SC w wariancie prawdopodobnym scenariusza nowego wynosi [REDACTED] pacjentów kolejno w czterech latach analizy.

Tabela 48. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok	III rok	IV rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0			
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

<sup>4</sup> W opinii Wnioskodawcy: [REDACTED]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariancie prawdopodobnym w przypadku objęcia refundacją produktu Tecentriq we wstrzyknięciu podskórnym w ramach wnioskowanego programu lekowego nastąpi spadek wydatków płatnika publicznego w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o [REDAKT] [REDAKT] rocznie w pierwszych czterech latach analizy w wariancie z uwzględnieniem RSS.

Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, wariant z RSS

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS)			
	I rok	II rok	III rok	IV rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty wnioskowanego leku	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]
Koszty pozostałe	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]
Koszty sumaryczne	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty wnioskowanego leku	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]
Koszty pozostałe	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]
Koszty sumaryczne	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty wnioskowanego leku	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]
Koszty pozostałe	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]
Koszty sumaryczne	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]

W wariancie bez uwzględnienia RSS oszczędności płatnika wyniosą ok. 1,8 mln zł, 2,0 mln zł, 2,8 mln zł oraz 3,2 mln zł w pierwszych czterech latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do programu. Uzyskane oszczędności dla płatnika w tym wariancie wynikają z tego, [REDAKT]

Tabela 50. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, wariant bez RSS

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS)			
	I rok	II rok	III rok	IV rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty wnioskowanego leku	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]
Koszty pozostałe	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]
Koszty sumaryczne	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty wnioskowanego leku	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]
Koszty pozostałe	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]
Koszty sumaryczne	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty wnioskowanego leku	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]
Koszty pozostałe	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]
Koszty sumaryczne	-1 777 397 zł	-2 007 711 zł	-2 807 589 zł	-3 178 793 zł

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 51. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE/?	Liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie ATEZO SC przyjęto na podstawie prognoz własnych Wnioskodawcy i dostępnych danych refundacyjnych. Populacja docelowa analizy w ocenie wnioskodawcy jest tożsama z populacją, w której obecnie refundowana jest terapia dożylna atezolizumabem w ramach programu lekowego „B.6”. Według 2 z 3 ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych wnioskowany lek (ATEZO SC) w przypadku rozpoczęcia refundacji przejmie udziały nie tylko od ATEZO IV, ale także od innych leków refundowanych w ramach PL B.6 we wnioskowanych wskazaniach. Komentarz przedstawiono w rozdz. 6.3.1.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca przedstawił wyniki w 4-letnim horyzoncie czasowym, co jest zgodne z Wytocznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań. Według Wnioskodawcy: <i>przeprowadzona estymacja rynku wskazuje na stabilizację zarówno liczby pacjentów włączanych na atezolizumab, jak i udziału postaci podskórnej od trzeciego roku refundacji, w związku z czym przyjęty horyzont uznano za wystarczający dla osiągnięcia stabilnej liczby leczonych pacjentów oraz wielkości sprzedaży wnioskowanej technologii.</i>
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Uwzględniono zapisy ustawy o refundacji z dnia 17 sierpnia 2023 r.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE/?	Prognozę poziomu zastępowania dożylnego atezolizumabu przez wnioskowaną technologię (ATEZO SC) w scenariuszu nowym określono na podstawie prognoz własnych Wnioskodawcy. Wg 2 z 3 ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych wnioskowany lek (ATEZO SC) w przypadku rozpoczęcia refundacji przejmie udziały nie tylko od ATEZO IV, ale także od innych leków refundowanych w ramach w ramach PL B.6 we wnioskowanych wskazaniach.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	■	Produkt leczniczy Tecentriq SC nie jest aktualnie objęty refundacją. Zgodnie z danymi przekazanymi w opinii NFZ do projektu programu lekowego, w 2023 r. leczonych atezolizumabem w ramach PL B.6 było 1 702 pacjentów, ■ Komentarz przedstawiono w rozdz. 6.3.1.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	■	■
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK/?	Przyjęty w analizie wnioskodawcy poziom odpłatności – bezpłatnie w ramach programu lekowego, spełnia kryteria, o których mowa w art. 14 ustawy o refundacji.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Tecentriq zakładają finansowanie w ramach istniejącej grupy limitowej 1183.0 Atezolizumab. Aktualnie obie prezentacje leku przeznaczone do podania w formie infuzji (w dawkach 840 mg oraz 1200 mg) są refundowane w ramach PL B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” w ww. grupie limitowej.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono oszacowania z uwzględnieniem wariantu minimalnego oraz maksymalnego opartego o założenia związane z prognozowanym udziałem rynkowym wnioskowanej interwencji oraz jednokierunkową analizę wrażliwości dla wybranych parametrów.

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

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

#### Ograniczenia analizy według wnioskodawcy (rozdz. 16 BIA wnioskodawcy):

- wprowadzenie refundacji produktu Tecentriq SC nie spowoduje zmiany ogólnej liczby leczonych w programie, lecz – z uwagi na wygodniejszą formę podania – doprowadzi do częściowego zastępowania standardowego leczenia atezolizumabem w infuzji dożylniej. Z tego względu oszacowanie epidemiologiczne maksymalnego potencjału dla wnioskowanej technologii oparto o dane z przeprowadzonych wcześniej opracowań dla leku Tecentriq w rozważanych wskazaniach, zaakceptowane przez AOTMiT (BIA Tecentriq NDRP 2022, BIA Tecentriq NDRP 2021, BIA Tecentriq NDRP 2018, BIA Tecentriq DRP 2019). Ostatecznie, ze względu na fakt, że oszacowanie epidemiologiczne nie odzwierciedla rzeczywistego zapotrzebowania na atezolizumab w programie lekowym, przyszłą strukturę rynku atezolizumabu oparto na prognozach własnych Wnioskodawcy i danych refundacyjnych. (...) W związku z dostępnością refundowanego leczenia z zastosowaniem tej samej substancji czynnej (atezolizumab w postaci dożylniej; ATEZO IV) zakłada się, że wprowadzenie refundacji produktu Tecentriq SC doprowadzi do częściowego zastępowania postaci dożylniej ATEZO przez wnioskowaną technologię, przy czym nie wpłynie na liczbę stosujących inne technologie opcjonalne (w szczególności inne immunoterapie).

**Komentarz analityków AOTMiT:** według 2 z 3 ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych wnioskowany lek (ATEZO SC) w przypadku rozpoczęcia refundacji przejmie udziały nie tylko od ATEZO IV, ale także od innych leków refundowanych w ramach PL B.6 we wnioskowanych wskazaniach. W piśmie dotyczącym niespełnienia wymagań minimalnych poproszono wnioskodawcę o przedstawienie porównania z dodatkowymi komparatorami. W odpowiedzi wnioskodawca podał, że 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. Przedstawiono jedynie kalkulację średnich kosztów terapii pacjenta dla ww. technologii opcjonalnych, szczegóły zawarto w rozdz. 5.2.1 AWA. Według Wnioskodawcy

- w ramach analizy kosztów uwzględniono koszty nabycia leków biologicznych, a także koszty diagnostyki i podania leków w ramach programu. Pominięto koszt chemioterapii, gdyż nie stanowi on kosztu różniącego między poszczególnymi strategiami leczenia (schemat dawkowania i czas stosowania CTH jest taki sam dla skojarzenia z ATEZO SC i IV) i występuje jedynie w fazie indukcji (4 cykle) we wskazaniu leczenia raka drobnokomórkowego (karboplatyna+etopozyd). Nie uwzględniono również kosztów zdarzeń niepożądanych ze względu na porównywalny profil bezpieczeństwa postaci dożylniej i podskórnej.
- pewnym ograniczeniem analizy jest oszacowanie tempa penetracji rynkowej przez produkt leczniczy Tecentriq SC oraz jego udział docelowy. Jest to istotny parametr analizy, którego oszacowanie a priori (przed faktyczną refundacją leku) jest bardzo trudne, ze względu na wiele czynników, które mogą mieć wpływ na udział rynkowy wnioskowanej technologii – przykładowo, zasadność zastosowania formy

podskórnej we wskazaniu leczenia raka drobnokomórkowego wydaje się niższa niż we wskazaniach NDRP ze względu na stosowanie atezolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią (w tym samym dniu co ATEZO, co ogranicza możliwość podania atezolizumabu w ramach porady ambulatoryjnej) oraz oczekiwany krótki czas leczenia wynikający z niekorzystnego rokowania w DRP. Z kolei ograniczenie do zastosowania postaci SC we wskazaniu leczenia adiuwantowego, gdzie spodziewana korzyść z podania podskórnego wydaje się największa (monoterapia, dobry stan sprawności chorych, wysoki odsetek pacjentów otrzymujących pełny zaplanowany kurs leczenia) może stanowić fakt, że szacunkowo u ok. 30% pacjentów leczonych długookresowo planuje się wykonanie wkłucia centralnego. Otrzymane od Wnioskodawcy estymacje udziałów, oparte m.in. na wywiadach z lekarzami, uwzględniają te oraz inne czynniki, zatem wydają się realistycznie odzwierciedlać zapotrzebowanie i ograniczenia formy podskórnej w poszczególnych wskazaniach klinicznych.

**Komentarz analityków AOTMiT.** Należy zauważyć, iż jeden z ekspertów ankietowanych przez AOTMiT podkreślił, że 90% pacjentów dotychczas stosujących dożylną postać atezolizumabu rozpocznie leczenie postacią podskórną bez względu na wskazanie. Według danych 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 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”). Jeden z ekspertów ankietowanych przez AOTMiT wskazał, że *nie wszystkie szpitale posiadające PL B.6 mogą wprowadzić tryb ambulatoryjny i procedurę podskórnego podawania atezolizumabu*. W związku z powyższym analitycy Agencji w piśmie o niespełnieniu wymagań minimalnych, zwrócili się z prośbą do wnioskodawcy o przedstawienie wyników scenariusza zakładającego, że podanie produktu leczniczego Tecentriq s.c. we wnioskowanym programie w 85% przypadków będzie odbywało się w ramach hospitalizacji jednodniowej. Wyniki takiego scenariusza przedstawiono w ramach analizy wrażliwości (

\_\_\_\_\_). W komentarzu do przedstawionego scenariusza wnioskodawca podkreślił, 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”. Ponadto w ocenie Wnioskodawcy, trastuzumab SC wymaga u zdecydowanej większości pacjentek stosowania w skojarzeniu z lekiem dożylnym (pertuzumabem i/lub chemioterapią), co ogranicza możliwość podania w trybie ambulatoryjnym. Wnioskowana technologia (ATEZO SC) jest w dużej mierze pozbawiona ww. ograniczeń – w trzech z czterech rozważanych subpopulacji, atezolizumab jest podawany w monoterapii, jedynie w fazie indukcji (4 cykle) we wskazaniu leczenia raka drobnokomórkowego stosowane jest skojarzenie immunoterapii z CTH. Warto jednak podkreślić, że wykorzystane prognozy uwzględniają ww. czynnik – we wskazaniu leczenia DRP założono \_\_\_\_\_ podać ambulatoryjnych ATEZO SC. Przyjęte założenie wysokiego udziału podań ambulatoryjnych w pozostałych wskazaniach (\_\_\_\_\_) jest także spójne z wcześniejszymi analizami dla innych leków biologicznych Wnioskodawcy w formie podskórnej – trastuzumabu (AE Herceptin SC 2017) i rytuksymabu (AE Mabthera SC 2014).

- w modelowaniu przełączenia pacjentów na postać podskórną w trakcie leczenia ATEZO IV zastosowano pewne uproszczenia wynikające ze złożoności obliczeniowej modelu – w szczególności zakładano, że switch na formę SC u pacjentów leczonych IV w momencie objęcia refundacją wnioskowanej technologii (tj. inicjujących ATEZO przed 2025 r.) odbywa się w jednym ustalonym punkcie czasowym (w wariantcie podstawowym – w pierwszym miesiącu po wprowadzeniu postaci SC), podczas gdy w rzeczywistości proces ten może być rozłożony na kilka pierwszych miesięcy horyzontu analizy. Ponadto w modelu nie uwzględniano możliwości zmiany leczenia na formę podskórną u pacjentów, którzy rozpoczynają leczenie ATEZO IV w okresie obecności wnioskowanej technologii w programie. Wydaje się jednak, że w praktyce opisana sytuacja będzie występować sporadycznie, głównie w początkowym okresie horyzontu analizy, kiedy w części ośrodków forma podskórna nie będzie dostępna od pierwszego miesiąca refundacji. Uwzględnienie przełączania pacjentów w trakcie leczenia wymagałoby również złożonych prognoz udziałów wnioskowanej technologii, z wyszczególnieniem poziomu zastępowania u pacjentów leczonych de novo oraz pacjentów w trakcie terapii IV, jak również konieczności poczynienia założeń nt. rozkładu czasu przejścia z postaci IV na SC. Wiarygodność tak złożonych prognoz byłaby ograniczona, w związku z czym zastosowane podejście można uznać za racjonalne i spójne z otrzymanymi estymacjami udziałów wnioskowanej technologii wyrażonych w ogólnej liczbie leczonych atezolizumabem.
- ze względu na brak danych dotyczących czasu trwania immunoterapii w rzeczywistych warunkach programu lekowego dla wskazań leczenia adiuwantowego wczesnego NDRP oraz leczenia pierwszego rzutu raka drobnokomórkowego, rozkład czasu leczenia ATEZO w tych subpopulacjach przyjęto w oparciu o dane z rejestracyjnych badań klinicznych dla atezolizumabu (IMpo-wer010, IMpower133).

Analiza wrażliwości z wykorzystaniem alternatywnych krzywych przeżycia we wskazaniu DRP nie wykazała jednak istotnego wpływu na wyniki analizy. Z kolei zmienność czasu leczenia adiuwantowego jest stosunkowo niewielka, gdyż maksymalny czas stosowania ATEZO jest ograniczony do jednego roku a zdecydowana większość pacjentów kończy pełny kurs leczenia, w związku z czym wykorzystany estymator Kaplana-Meiera z badania powinien dostatecznie odzwierciedlać rzeczywiste warunki leczenia w programie.

#### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Prognozowaną liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie atezolizumabem (zarówno SC jak IV) w ramach PL B.6 wnioskodawca oszacował odpowiednio na [redacted] chorych w kolejnych latach analizy, natomiast liczba pacjentów nowołączanych do leczenia ATEZO SC w scenariuszu nowym wynosi kolejno: [redacted] dodatkowo w pierwszym roku refundacji prognozuje się przełączenie [redacted] pacjentów w trakcie leczenia ATEZO IV (rozpoczętego przed wprowadzeniem ATEZO SC) na postać podskórną. Zgodnie z danymi przekazanymi w opinii NFZ do projektu programu lekowego, w 2023 r. leczonych atezolizumabem IV w ramach PL B.6 było 1 702 pacjentów, [redacted] Z kolei populacja spełniająca kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego, u której atezolizumab (w postaci podskórnej) byłby stosowany po objęciu go refundacją wynosi wg ekspertów ankietowanych przez AOTMiT od 1 040 do 4 970 pacjentów (eksperci nie są spójni w przedstawionych oszacowaniach). Z uwagi na [redacted] w opinii analityków AOTMiT założenia Wnioskodawcy mogą być [redacted], a tym samym również oszacowania w BIA. Z uwagi na to, iż liczebność populacji w oszacowaniach BIA wnioskodawcy opiera się na przyjętych założeniach dotyczących [redacted] na wnioskowane wskazania, analitycy AOTMiT nie przeprowadzili oszacowań własnych w tym zakresie.

- [redacted] Według Wnioskodawcy, [redacted]
- [redacted]

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

#### Wariant minimalny i maksymalny liczebności populacji docelowej

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, przyjmując wartości skrajne liczebności populacji, która stosuje ATEZO SC (wariant minimalny i maksymalny oparty o założenia związane z prognozowanym udziałem rynkowym wnioskowanej interwencji). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 52. Prognozowany poziom zastąpienia ATEZO IV przez ATEZO SC (scenariusz nowy; warianty skrajne: minimalny i maksymalny)

Rok	Leczenie adiuwant. NDRP	1. linia leczenia NDRP	2. linia leczenia NDRP	1. linia leczenia DRP	Łącznie liczba nowołączanych pacjentów
<b>Wariant minimalny</b>					
Rok 1 (2025)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Rok 2 (2026)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Rok 3 (2027)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Rok 4 (2028)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Wariant maksymalny</b>					

Rok	Leczenie adiuwant. NDRP	1. linia leczenia NDRP	2. linia leczenia NDRP	1. linia leczenia DRP	Łącznie liczba nowowłączonych pacjentów
Rok 1 (2025)	■	■	■	■	■
Rok 2 (2026)	■	■	■	■	■
Rok 3 (2027)	■	■	■	■	■
Rok 4 (2028)	■	■	■	■	■

Przyjęcie minimalnego udziału rynkowego ATEZO SC wiąże się ze spadkiem oszczędności NFZ względem analizy podstawowej o ok. 33% w I. roku, 29% w II roku, 23% w III roku i 22% w IV roku w wariacie z RSS. W wariacie bez RSS spadki oszczędności NFZ względem analizy podstawowej wyniosą odpowiednio ok. 32% w I. roku, 28% w II roku, 23% w III roku i 22% w IV roku.

Natomiast przyjęcie maksymalnego udziału rynkowego ATEZO SC wiąże się ze wzrostem oszczędności NFZ względem analizy podstawowej o ok. 20% w I. roku, 25% w II roku, 23% w III roku i 21% w IV roku w wariacie z RSS. W wariacie bez RSS spadki oszczędności NFZ względem analizy podstawowej wyniosą odpowiednio ok. 19% w I. roku, 24% w II roku, 23% w III roku i 21% w IV roku.

#### Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości uwzględniającą 24 parametry, które w największym stopniu, zdaniem wnioskodawcy, wpływają na wyniki analizy oraz cechujących się największą niepewnością. Zestawienie zmiennych testowanych w analizie wrażliwości wraz ze źródłami danych dla parametrów przedstawiono w BIA wnioskodawcy w rozdz. 12.

W każdym wariacie analizy wrażliwości wprowadzenie refundacji produktu Tecentriq SC wiązało się z oszczędnościami z perspektywy płatnika, wynoszącymi od [redacted]. Największy wpływ na wyniki BIA miała zmiana ceny efektywnej wnioskowanej technologii (obniżenie o 5%) oraz minimalny odsetek podań ambulatoryjnych ATEZO SC (70% w NDRP, 10% w DRP). Szczegóły prezentuje poniższa tabela.

**Tabela 53. Wyniki analizy wrażliwości.**

Wariant analizy	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4
<b>Wydatki inkrementalne płatnika [zł], wariant z RSS</b>				
Podstawowy	■	■	■	■
AW 1: cena Tecentriq sc 1875 mg: -5%	■	■	■	■
AW 8: Minimalny odsetek podań ambulatoryjnych ATEZO SC	■	■	■	■
<b>Wydatki inkrementalne płatnika [zł], wariant bez RSS</b>				
Podstawowy	■	■	■	■
AW 1: cena Tecentriq sc 1875 mg: -5%	■	■	■	■
AW 8: Minimalny odsetek podań ambulatoryjnych ATEZO SC	■	■	■	■

W piśmie dotyczącym niespełnienia wymagań minimalnych poproszono wnioskodawcę o, przedstawienie wyników scenariusza zakładającego, że podanie produktu leczniczego Tecentriq s.c. we wnioskowanym programie w 85% przypadków będzie odbywało się w ramach hospitalizacji jednodniowej. Według opinii Narodowego Funduszu Zdrowia, przesłanej do projektu opisu programu lekowego B.6 w leczeniu chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej, dominującą formą podania innego leku onkologicznego (trastuzumabu) stosowanego podskórnie 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*). Jeden z ankietowanych przez AOTMiT ekspertów podkreślił, że *nie wszystkie szpitale posiadające PL B.6 mogą wprowadzić tryb ambulatoryjny i procedurę podskórnego podawania atezolizumabu*.



Wnioskodawca przekazał wyniki dla scenariusza zakładającego 85% udział hospitalizacji jednodniowej w podaniu ATEZO SC we wskazaniach NDRP – adjuwantowe., 1 linia i 2 linia (i zachowując przyjęty w analizie podstawowej udział hospitalizacji we wskazaniu DRP). Wyniki przedstawionego scenariusza (wariant z uwzględnieniem RSS) wskazują [redacted]. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 54. Wyniki scenariusza alternatywnego, zakładającego 85% udział hospitalizacji jednodniowej w podaniu ATEZO S.C. (wariant z RSS)**

Wariant	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4
<b>Wydatki - scenariusz nowy</b>				
Analiza podstawowa	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
AW – 85% podań ATEZO SC w hospitalizacji	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Wydatki - scenariusz istniejący</b>				
Analiza podstawowa	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
AW – 85% podań ATEZO SC w hospitalizacji	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Inkrementalny wpływ na budżet</b>				
Analiza podstawowa	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
AW – 85% podań ATEZO SC w hospitalizacji	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

## 6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Tecentriq (atezolizumab), 1875 mg, roztwór do wstrzykiwań podskórnych (ATEZO SC) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”. w tym samym zakresie wskazań, w których aktualnie refundowany jest atezolizumab we wlewie dożylnym (ATEZO IV; produkty lecznicze: Tecentriq 1200 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji oraz Tecentriq 840 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji).

Prognozowana liczba pacjentów rozpoczynających leczenie atezolizumabem wynosi [redacted], z czego liczba pacjentów nowowłączanych na leczenie ATEZO SC w scenariuszu nowym wynosi kolejno: [redacted] dodatkowo w pierwszym roku refundacji prognozuje się przełączenie [redacted] pacjentów w trakcie leczenia ATEZO IV (rozpoczętego przed wprowadzeniem ATEZO SC) na postać podskórną.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariantcie podstawowym, w przypadku objęcia refundacją produktu Tecentriq we wstrzyknięciu podskórnym w ramach wnioskowanego programu lekowego nastąpi [redacted] płatnika publicznego w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o [redacted] rocznie w pierwszych czterech latach analizy w wariantcie z uwzględnieniem RSS.

W wariantcie bez uwzględnienia RSS oszczędności płatnika wyniosą ok. 1,8 mln zł, 2,0 mln zł, 2,8 mln zł oraz 3,2 mln zł w pierwszych czterech latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do programu. Uzyskane oszczędności dla płatnika w tym wariantcie wynikają z tego, iż koszt terapii ATEZO liczony po cenach urzędowych jest najwyższy dla schematów ATEZO IV z wykorzystaniem fiolek 840 mg, stąd zastępowanie ww. schematów przez formę SC generuje oszczędności.

W każdym wariancie analizy wrażliwości wprowadzenie refundacji produktu Tecentriq SC wiązało się z oszczędnościami z perspektywy płatnika. [REDACTED]

Jako ograniczenie analizy należy wskazać:

- założenie, że w przypadku rozpoczęcia refundacji Tecentriq SC przejmie udziały tylko od ATEZO IV (zdaniem 2 z 3 ankietowanych ekspertów udziały zostaną przejęte także od innych leków refundowanych w ramach PL B.6 we wnioskowanych wskazaniach);
- niepewność dotyczącą prognozowanego przejęcia udziałów ATEZO IV przez formę podskórną atezolizumabu, jeden z ekspertów ankietowanych przez AOTMiT podkreślił, że 90% pacjentów dotychczas stosujących dożylną postać atezolizumabu rozpocznie leczenie postacią podskórną bez względu na wskazanie;
- niepewność związaną z prognozowaną liczbą pacjentów rozpoczynających leczenie atezolizumabem (zarówno SC jak IV) w ramach PL B.6. Oszacowania wnioskodawcy są [REDACTED] niż dostępne dane NFZ;
- wątpliwości dotyczące formy podania atezolizumabu stosowanego podskórnym. Jeden z ekspertów ankietowanych przez AOTMiT wskazał, że nie wszystkie szpitale posiadające PL B.6 mogą wprowadzić tryb ambulatoryjny i procedurę podskórnego podawania atezolizumabu, również według NFZ dominującą formą podania będzie hospitalizacja w trybie jednodniowym.

## **7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę**

Nie dotyczy (zgodnie z art. 1 pkt 24 lit. d Ustawy z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw, Dz.U. 2023 poz. 1938).

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Zapisy analizowanego programu w zakresie wnioskowanej refundacji atezolizumabu podawanego podskórnie są w pełni zgodne z treścią obowiązującego programu B.6 dla aktualnie refundowanego atezolizumabu podawanego dożylnie.

### **Uwagi ekspertów klinicznych**

Eksperci kliniczni nie zgłosili uwag do treści PL.

### **Uwagi analityków Agencji:**

Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do wnioskowanej treści programu lekowego.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) we wnioskowanym wskazaniu przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 10.07.2024 r. przy użyciu słów kluczowych: Tecentriq, atezolizumab. Wyniki wyszukiwania ograniczono do rekomendacji dotyczących atezolizumabu podawanego podskórnym. Natomiast opis rekomendacji dotyczących atezolizumabu podawanego dożylnie przedstawiony został w analizie problemu decyzyjnego wnioskodawcy (rozdz. 6.2).

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje międzynarodowych agencji HTA: pozytywną francuskiej agencji HAS 2024 oraz negatywną irlandzkiej agencji NCPE 2024. Autorzy rekomendacji francuskiej (dotyczącej kilku wskazań) przyznali atezolizumabowi podawanemu podskórnym ocenę V co oznacza, że lek jest kolejną opcją terapeutyczną, lecz nie zapewnia wartości dodanej w porównaniu z dostępnymi już terapiami podawanymi dożylnie. Leki, które uzyskały kategorię ASMR V mogą być refundowane tylko wówczas, gdy ich cena jest niższa od ceny komparatora lub gdy stosowanie leku generuje oszczędności dla budżetu.

W irlandzkiej rekomendacji NCPE 2024, która dotyczyła tylko adjuwantowego leczenia pacjentów chorych na NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu, wskazano, że wnioskowana terapia nie powinna być refundowana dopóki nie zostanie zapewniona efektywność kosztowa wnioskowanego leku w porównaniu z komparatorami. Na stronie NCPE odnaleziono jednak informację, że w marcu 2024 roku po poufnych negocjacjach cenowych atezolizumab został włączony do refundacji w Irlandii.

Szczegóły poszczególnych rekomendacji przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 55. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Tecentriq SC**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<b>HAS 2024 (Francja)</b>	<p>Wskazania objęte już refundacją dla leku TECENTRIQ 840 mg, 1200 mg (koncentrat do infuzji):</p> <p>1) TECENTRIQ w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatiną jest wskazany jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych chorych na niepląskonabłonkowego 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;</p> <p>2) Monoterapia lekiem TECENTRIQ jest wskazana w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych na NDRP z przerzutami, u których w guzach ekspresja PD-L1 wynosi <math>\geq 50\%</math> w TC lub <math>\geq 10\%</math> w komórkach odpornościowych naciekających guz (IC) i u których nie wykazano mutacji genu <i>EGFR</i> lub rearanżacji genu <i>ALK</i>;</p> <p>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;</p>	<p><b>Rekomendacja pozytywna.</b></p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W ocenie SMR 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.</p> <p>W ocenie ASMR terapii przyznano stopień V - brak wartości dodanej (lek powoduje rozszerzenie dostępnych opcji terapeutycznych lecz nie zapewnia poprawy rzeczywistych korzyści w porównaniu z dostępnymi już lekami podawanymi dożylnie).</p> <p>Leki, które uzyskały kategorię ASMR V mogą być refundowane tylko wówczas, gdy ich cena jest niższa od ceny komparatora lub gdy stosowanie leku generuje oszczędności dla budżetu.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	<p>4) TECENTRIQ w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem jest wskazany jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozległym rakiem drobnokomórkowym płuc (ES-SCLC);</p> <p>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>	
<p><b>NCPE 2024 (Irlandia)</b></p>	<p>Leczenie adjuwantowe chorych na NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu, z ekspresją PD-L1 <math>\geq 50\%</math> i z brakiem mutacji genu EGFR lub rearanżacji genu ALK po całkowitej resekcji i po leczeniu chemioterapią opartą na pochodnych platyny</p>	<p><b>Rekomendacja negatywna warunkowa</b></p> <p>NCPE zalecił, aby nie uwzględniać atezolizumabu (produktu leczniczego Tecentriq) w programie refundacji, dopóki nie zostanie zapewniona efektywność kosztowa wnioskowanego leku w porównaniu z istniejącymi opcjami terapeutycznymi we ocenianym wskazaniu.</p> <p>Odnaleziono również informację, że po przeprowadzeniu poufnych negocjacji cenowych w 2024 roku zatwierdzono włączenie ww. leku na listę refundacyjną.</p>

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 56. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy lek jest refundowany?*	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	TAK		
Belgia	Nd		
Bułgaria	Nd		
<b>Chorwacja</b>	NIE		
<b>Cypr</b>	Nd		
<b>Czechy</b>	Nd		
Dania	TAK		
<b>Estonia</b>	TAK		
Finlandia	Nd		
Francja	Nd		
<b>Grecja</b>	Nd		
<b>Hiszpania</b>	Nd		
Holandia	Nd		
Irlandia	Nd		
Islandia	Nd		
Liechtenstein	Nd		
<b>Litwa</b>	Nd		
Luksemburg	Nd		
<b>Łotwa</b>	NIE		
Malta	Nd		
Niemcy	TAK		
Norwegia	Nd		
<b>Portugalia</b>	NIE		
<b>Rumunia</b>	Nd		
<b>Słowacja</b>	Nd		
<b>Słowenia</b>	NIE		
Szwajcaria	Nd		
Szwecja	Nd		
<b>Węgry</b>	Nd		
Włochy	Nd		

\* nie dotyczy odnosi się do braku dostępności w obrocie

Pogrzbioną czcionką zaznaczono państwa o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita wg danych za 2022 rok; (<https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/tec00114/default/table?lang=en>; dostęp: 15.06.2023 r.)

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę (stan na 28.06.2024), produkt leczniczy Tecentriq jest finansowany w 4 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 10.05.2024 r., znak PLR.4500.867.2024.19.MKO, Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Tecentriq (atezolizumab), roztwór do wstrzykiwań, 1875 mg, 15 ml, GTIN: 07613326061872

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

W ramach programu B.6 refundowany jest obecnie produkt leczniczy Tecentriq (atezolizumab) podawany dożylnie (IV), wniosek dotyczy dodatkowego objęcia refundacją wymienionej wyżej postaci do podawania podskórnego (SC). Kryteria włączenia do leczenia atezolizumabem w programie B.6 i pozostałe zapisy nie ulegają zmianom względem zapisów aktualnie refundowanego atezolizumabu podawanego dożylnie.

### Problem zdrowotny

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

*Odsetek 5-letnich przeżyć u pacjentów z NDRP 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.*

*Ogólnie rokowanie w DRP jest gorsze niż w NDRP (Krzakowski 2019). Z uwagi na fakt, że nowotwór ten charakteryzuje się wybitną skłonnością do rozsiewu u około 70% chorych już w momencie rozpoznania stwierdza się uogólnioną postać choroby. Wskaźniki przeżyć 3-letnich w stadium choroby rozległej wynosi  $\leq 2\%$ . Mediana przeżycia chorych nieleczonych wynosi 12 tygodni u pacjentów z postacią ograniczoną DRP i 6 tygodni u chorych z chorobą uogólnioną (dane historyczne).*

### Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparator dla wnioskowanej terapii lekiem Tecentriq SC przyjął leczenie atezolizumabem do podawania dożylnego (Tecentriq IV) stosowanym w monoterapii w NDRP lub skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w leczeniu pierwszego rzutu, u dorosłych pacjentów z DRP, w chorobie rozległej.

Analitycy Agencji zgadzają się z wyborem komparatora dokonany przez wnioskodawcę. Biorąc jednak pod uwagę opinie ekspertów klinicznych można spodziewać się, że refundacja leku Tecentriq w postaci do podania podskórnego może również wpłynąć na zmniejszenie wykorzystania leków podawanych dożylnie dostępnych w ramach programu B.6: dla pacjentów z NDRP w tym: pembrolizumabu w terapii 1. linii, niwolumabu w terapii kolejnej linii oraz durwalumabu w 1. linii leczenia DRP.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono badanie RCT – IMscin001 fazy Ib/III, oceniające farmakokinetykę i efektywność kliniczną (hipoteza non-inferioroty) atezolizumabu w podaniu podskórnym (ATEZO SC N = 247), w porównaniu do atezolizumabu w podaniu dożylnym (ATEZO IV, N = 124) u chorych na nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), po niepowodzeniu chemioterapii opartej na związkach platyny (publikacje Burotto 2023, Felip 2021, Burotto 2024 oraz doniesienie konferencyjne Burotto 2023a).

Dodatkowo w odpowiedzi na pismo w sprawie spełnienia wymagań minimalnych przedstawiono wyniki zawarte w doniesieniu konferencyjnym Cappuzzo 2024, w którym przedstawiono wyniki badania IMscin002 (badanie w toku). Powyższe badanie stanowi wieloośrodkowe, fazy II, randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą cross-over. Celem ww. badania była ocena proporcji pacjentów, którzy preferowali ATEZO SC vs ATEZO IV w 6 cyklu leczenia. W badaniu udział wzięli pacjenci wcześniej nieleczeni z NDRP w IV stopniu zaawansowania



oraz pacjenci z NDRP po resekcji (stadium II, IIIA lub wybrani IIIB), którzy przeszli chemioterapię i nie wystąpił u nich nawrót.

Według wyników badania IMscin001 ekspozycja na stosowane obie drogi podawania atezolizumabu (SC vs IV) była zbliżona, co potwierdzają wartości GMR zbliżone do 1 dla parametrów  $AUC_{0-21}$  i  $AUC_{SS}$ .

W badaniu IMscin001 dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 9,5 mies. w grupie ATEZO SC w porównaniu do ATEZO IV nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w zakresie przeżycia całkowitego (HR = 0,88 (95%CI: 0,67; 1,16) oraz wpływu na czas przeżycia wolnego od progresji choroby (HR=1,05; 95%CI: 0,83; 1,33). Mediany OS wyniosły 10,7 i 10,1 miesiący, natomiast mediany PFS 2,8 i 2,9 miesiący odpowiednio w grupach ATEZO SC i ATEZO IV.

Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 9,5 mies. nie wykazano IS różnic między grupami w prawdopodobieństwie uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR). Obliczona przez autorów badania różnica odsetków między grupami wyniosła 0,54 (95% CI: -6,56; 7,63) p.p.

W grupie otrzymującej ATEZO SC u 19,5% (43/221) chorych stwierdzono obecność przeciwciał przeciw atezolizumabowi powstałych w wyniku leczenia, w grupie leczonej atezolizumabem IV u 13,9% (15/108), różnica nie osiągnęła istotności statystycznej.

W badaniu IMscin002 (N=179) 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.

Dowody dotyczące stosowania atezolizumabu podawanego podskórnie (ATEZO SC) w leczeniu raka płuca są ograniczone i dotyczą tylko niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), brak jest dowodów dotyczących drobnokomórkowego raka płuca (DRP). Ponadto dowody dotyczące skuteczności obejmują tylko jedną subpopulację - pacjentów z NDRP w stadium uogólnienia IV lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego, w leczeniu kolejnej linii, uwzględnioną w badaniu IMscin001. W przypadku badania IMscin002, w którym wykazano, że ponad dwie trzecie pacjentów preferowało podskórną drogę podania atezolizumabu względem drogi dożylniej, wyniki skuteczności nie są jeszcze dostępne.

Dalszych badań, w tym badań skuteczności praktycznej, wymaga kwestia immunogenności, potencjalnie wyższej w przypadku leków podawanych podskórnie względem leków podawanych dożylnie i jej wpływu na efektu kliniczny leczenia, a także międzyosobniczych różnic w biodostępności leku.

### **Analiza bezpieczeństwa**

W badaniu IMscin001 populacja oceny bezpieczeństwa obejmowała 371 pacjentów z populacji FAS (ang. full analysis set), 247 w grupie ATEZO SC i 124 w grupie ATEZO IV.

Dla większości analizowanych kategorii zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami ATEZO SC i ATEZO IV. Przy medianie okresu obserwacji 9,5 mies., brak IS różnic odnotowano w odniesieniu do: AEs ogółem, AEs związanych z leczeniem, AEs zakończonych zgonem, AEs związanych z leczeniem zakończonych zgonem, ciężkich AEs, ciężkich AEs związanych z leczeniem, AEs o nasileniu 3-4 stopnia, AEs o nasileniu 3-4 stopnia związane z leczeniem, AEs prowadzących do zakończenia atezolizumabu, AEs prowadzących do czasowego wstrzymania podawania leku, AEs specyficznych dla atezolizumabu (AESI), AESI o nasileniu 3-4 stopnia, AESI o nasileniu 5 stopnia (zgon).

AEs o nasileniu 3-4 stopnia występowały statystycznie rzadziej w grupie ATEZO SC niż ATEZO IV, 20,6% vs 31,5%, RR = 0,66 (95% CI: 0,46; 0,94), NNT = 10 (95% CI: 5; 84), p = 0,0208.

W badaniach IMscin001 i IMscin002 nie zaobserwowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariantcie podstawowym analizy minimalizacji kosztów, średni całkowity koszt terapii w łącznym zakresie wnioskowanych wskazań refundacyjnych w wariantcie z RSS oszacowano na

W wariantcie z RSS koszt leczenia produktem Tecentriq SC jest

niższy o 7,1 tys. zł w porównaniu do terapii ATEZO IV. W analizie CCA wnioskodawca przyjął te same dane nt. konsekwencji zdrowotnych dla obu porównywanych terapii uzasadniając to zbliżonym profilem farmakokinetyki podskórnej i dożylniej postaci atezolizumabu w rozważanym wskazaniu (wg publikacji Burotto 2023) oraz równorzędnej skuteczności we wskazaniu obejmujących drugą linię zaawansowanego NDRP.

Przedstawione przez wnioskodawcę porównanie średnich kosztów terapii stosowanych w poszczególnych wskazaniach wykazało, że oszacowany przez wnioskodawcę średni koszt stosowania atezolizumabu SC jest [REDACTED].

Progowa cena zbytu netto produktu Tecentriq SC 1875 mg w porównaniu z ATEZO IV w analizie podstawowej [REDACTED]. W opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji** a oszacowane ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie jest wyższy niż koszt technologii dotychczas refundowanej w analizowanym wskazaniu o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, tj. [REDACTED].

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza wrażliwości wykazała, iż w każdym testowanym scenariuszu leczenie z zastosowaniem preparatu Tecentriq SC [REDACTED].

Ograniczeniem analizy ekonomicznej wnioskodawcy jest przyjęcie założenia, że wnioskowany lek (ATEZO SC) przejmie udziały jedynie od atezolizumabu podawanego dożylnie w związku z czym w analizie kosztów konsekwencji uwzględniono jedynie ten komparator. Natomiast wg 2 z 3 ekspertów klinicznych ankietowanych przez AOTMiT w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej atezolizumab podawany podskórnie w scenariuszu nowym przejmie udziały również od innych immunoterapeutyków stosowanych w poszczególnych, refundowanych wskazaniach w ramach PL B.6.

Ponadto w ramach AKL przedstawiono porównanie bezpośrednie ATEZO SC względem ATEZO IV jedynie dla jednego z rozpatrywanych w raporcie wskazań (w leczeniu kolejnych linii u pacjentów z przerzutowym lub zaawansowanym NDRP). Dla pozostałych wskazań wnioskodawca przedstawił wyniki analizy kosztów konsekwencji, w której przyjął identyczne efekty zdrowotne zarówno dla atezolizumabu podawanego podskórnie, jak i dla atezolizumabu podawanego dożylnie.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Tecentriq (atezolizumab), 1875 mg, roztwór do wstrzykiwań podskórnych (ATEZO SC) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”. w tym samym zakresie wskazań, w których aktualnie refundowany jest atezolizumab we wlewie dożylnym (ATEZO IV; produkty lecznicze: Tecentriq 1200 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji oraz Tecentriq 840 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji).

Prognozowana liczba pacjentów rozpoczynających leczenie atezolizumabem wynosi [REDACTED], z czego liczba pacjentów nowowłączanych na leczenie ATEZO SC w scenariuszu nowym wynosi kolejno: [REDACTED] dodatkowo w pierwszym roku refundacji prognozuje się przełączenie [REDACTED] pacjentów w trakcie leczenia ATEZO IV (rozpoczętego przed wprowadzeniem ATEZO SC) na postać podskórną.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariantcie podstawowym, w przypadku objęcia refundacją produktu Tecentriq we wstrzyknięciu podskórnym w ramach wnioskowanego programu lekowego nastąpi [REDACTED] płatnika publicznego w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o [REDACTED] rocznie w pierwszych czterech latach analizy w wariantcie z uwzględnieniem RSS. [REDACTED]

W wariantcie bez uwzględnienia RSS oszczędności płatnika wyniosą ok. 1,8 mln zł, 2,0 mln zł, 2,8 mln zł oraz 3,2 mln zł w pierwszych czterech latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do programu. Uzyskane [REDACTED] oszczędności dla płatnika w tym wariantcie wynikają z tego, iż koszt terapii ATEZO liczony po cenach urzędowych

jest najwyższy dla schematów ATEZO IV z wykorzystaniem fiolek 840 mg, stąd zastępowanie ww. schematów przez formę SC generuje oszczędności.

W każdym wariantcie analizy wrażliwości wprowadzenie refundacji produktu Tecentriq SC wiązało się z oszczędnościami z perspektywy płatnika.

Jako ograniczenie analizy należy wskazać:

- założenie, że w przypadku rozpoczęcia refundacji Tecentriq SC przejmie udziały tylko od ATEZO IV (zdaniem 2 z 3 ankietowanych ekspertów udziały zostaną przejęte także od innych leków refundowanych w ramach PL B.6 we wnioskowanych wskazaniach);
- niepewność dotyczącą prognozowanego przejęcia udziałów ATEZO IV przez formę podskórną atezolizumabu, jeden z ekspertów ankietowanych przez AOTMiT podkreślił, że 90% pacjentów dotychczas stosujących dożylną postać atezolizumabu rozpocznie leczenie postacią podskórną bez względu na wskazanie;
- niepewność związaną z prognozowaną liczbą pacjentów rozpoczynających leczenie atezolizumabem (zarówno SC jak IV) w ramach PL B.6. Oszacowania wnioskodawcy są [redacted] niż dostępne dane NFZ;
- wątpliwości dotyczące formy podania atezolizumabu stosowanego podskórnie. Jeden z ekspertów ankietowanych przez AOTMiT wskazał, że nie wszystkie szpitale posiadające PL B.6 mogą wprowadzić tryb ambulatoryjny i procedurę podskórnego podawania atezolizumabu, również według NFZ dominującą formą podania będzie hospitalizacja w trybie jednodniowym.

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

Zapisy analizowanego programu w zakresie refundacji atezolizumabu są w pełni zgodne z treścią obowiązującego programu B.6 dla atezolizumabu w postaci dożylniej. Eksperti kliniczni nie zgłosili uwag do treści programu.

#### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje międzynarodowych agencji HTA: pozytywną francuską HAS 2024 oraz negatywną irlandzką NCPE 2024. Autorzy rekomendacji francuskiej (dotyczącej NDRP i raka wątrobowokomórkowego) przyznali atezolizumabowi podawanemu podskórnie ocenę V co oznacza, że lek jest kolejną opcją terapeutyczną we wnioskowanych wskazaniach, lecz nie zapewnia wartości dodanej w porównaniu z dostępnymi już terapiami podawanymi dożylnie. Leki, które uzyskały kategorię ASMR V mogą być refundowane tylko wówczas, gdy ich cena jest niższa od ceny komparatora lub gdy stosowanie leku generuje oszczędności dla budżetu.

W irlandzkiej rekomendacji NCPE 2024 wskazano, że wnioskowana terapia nie powinna być refundowana w adjuwantowym leczeniu NDRP dopóki nie zostanie zapewniona efektywność kosztowa wnioskowanego leku w porównaniu z komparatorami. Na stronie NCPE odnaleziono jednak informację, że w marcu 2024 roku po poufnych negocjacjach cenowych atezolizumab trafił na listę refundacyjną.

#### **Uwagi dodatkowe**

brak

## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały części wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegóły wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 57. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>1. Analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, art. 25a pkt 14 lit. a i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy o refundacji, nie zawiera opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia)</p> <p>Według analiz wnioskodawcy: „Terapia produktem leczniczym Tecentriq (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 dożylnych, stosowanego w monoterapii lub skojarzeniu z chemioterapią” (APD s. 138).</p> <p>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 dożylnych 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 dożylnych (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.</p>	?	<p>Uzasadnienie przedstawione przez wnioskodawcę jest niewystarczające.</p> <p>Zdaniem dwóch z trzech otrzymanych przez Agencję stanowisk eksperckich, podskórna forma atezolizumabu może być preferowana wśród części pacjentów, którzy nie stosowali do tej pory atezolizumabu w postaci dożylnych i którzy mogliby stosować inne substancje czynne refundowane w populacjach docelowych w ramach programu lekowego B.6.</p>
<p>2. 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).</p> <p>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 liczby 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.</p>	NIE	<p>Wnioskodawca nie przedstawił oszacowań dodatkowego scenariusza „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”.</p> <p>„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”</p>

## 13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
<b>IMscin001</b>	
<b>Burotto 2023</b>	Burotto M, Zvirbule Z, Mochalova A, Runglodvatana Y, Herraез-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.
<b>Burotto 2023a</b>	Burotto M, Zvirbule Z, Alvarez R, Chewaskulyong B, Herraез 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). <i>Annals of Oncology</i> , Vol. 34, Supl 2, S823, Abstract No 1447P.
<b>Burotto 2023a poster</b>	Burotto M, Zvirbule Z, Alvarez R, Herraез Baranda LA, Shearer-Kang E, Liu X, Tosti N et al. IMscin001 Part 2 updated results: Efficacy, safety, immunogenicity, healthcare provider perspectives and patient-reported outcomes from the randomised Phase III study of atezolizumab subcutaneous vs intravenous in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer, Hematology/Oncology Pharmacy Association (HOPA) Annual Conference — April 3–6, 2024, Tampa, FL, USA, 1447P, poster
<b>IMscin002</b>	
<b>Cappuzzo 2024</b>	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. <i>ESMO Open.</i> 2024;9. doi:10.1016/j.esmoop.2024.102706 <a href="https://medically.gene.com/global/en/unrestricted/oncology/ELCC-2024/elcc-2024-presentation-federico-primary-results-from-im.html">https://medically.gene.com/global/en/unrestricted/oncology/ELCC-2024/elcc-2024-presentation-federico-primary-results-from-im.html</a>
<b>Pozostałe</b>	
<b>Liu 2022</b>	Liu SN, Marchand M, Liu X, et al. Extension of the alternative intravenous dosing regimens of atezolizumab into combination settings through modeling and simulation. <i>J Clin Pharmacol.</i> 2022;62(11):1393-1402.
<b>Liu 2023</b>	Liu SN, Chan P, Marchand M, Herraез-Baranda L, Bruno R, Chanu P, Wu B. Switching to Subcutaneous Atezolizumab After Intravenous Dosing: Evaluation of Atezolizumab Pharmacokinetics (PK) Using Population PK Modeling. Presented at the North America Conference on Lung Cancer; December 1-3, 2023; Chicago, IL, USA. PP01.99
<b>CT 2023</b>	A Study to Investigate Atezolizumab Subcutaneous in Patients With Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03735121; Study Results.
<b>Felip 2021</b>	Felip E, Burotto M, Zvirbule Z, Herraез-Baranda LA, Chanu P, Kshirsagar S, Maiya V, Chan P, Pozzi E, Marchand M, Monchalín M, Tanaka K, Tosti N, Wang B, Restuccia E. Results of a Dose-Finding Phase 1b Study of Subcutaneous Atezolizumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. <i>Clin Pharmacol Drug Dev.</i> 2021 Oct;10(10):1142-1155. doi: 10.1002/cpdd.936. Epub 2021 Mar 31. PMID: 33788415; PMCID: PMC8518371.
<b>Rekomendacje kliniczne i finansowe</b>	
<b>NCCN 7.2024</b>	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Non-Small Cell Lung Cancer, Version 7.2024 — June 26, 2024
<b>NCCN 3.2024</b>	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Small Cell Lung Cancer Version 3.2024 — June 11, 2024
<b>NCI 2024 NDRP</b>	<a href="https://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq">https://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq</a> (data dostępu 5.07.2024 r.)
<b>NCI 2024 DRP</b>	<a href="https://www.cancer.gov/types/lung/hp/small-cell-lung-treatment-pdq">https://www.cancer.gov/types/lung/hp/small-cell-lung-treatment-pdq</a> (data dostępu: 5.07.2024 r.)
<b>NICE 2024</b>	National Institute for Health and Care Excellence, Lung cancer: diagnosis and management, 2024
<b>HAS 2024</b>	TECENTRIQ (atezolizumab) - OPINIONS ON DRUGS - Posted on May 17 2024 <a href="https://www.has-sante.fr/jcms/p_3517160/en/tecentriq-atezolizumab-oncologie">https://www.has-sante.fr/jcms/p_3517160/en/tecentriq-atezolizumab-oncologie</a>
<b>NCPE 2024</b>	Atezolizumab (Tecentriq) for adjuvant treatment of NSCLC. HTA ID: 22036 <a href="https://www.ncpe.ie/atezolizumab-tecentriq-for-adjuvant-treatment-of-nsclc-hta-id-22036/">https://www.ncpe.ie/atezolizumab-tecentriq-for-adjuvant-treatment-of-nsclc-hta-id-22036/</a>

<b>Pozostałe publikacje</b>	
<b>AWA Tecentriq 2020</b>	Analiza weryfikacyjna AOTMiT, Tecentriq (atezolizumab) w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34) nr OT.4331.6.2020
<b>AWA Tecentriq 2022</b>	Analiza weryfikacyjna AOTMiT, Tecentriq (atezolizumab) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34), nr OT.4331.17.2022
<b>AWA Tecentriq 2023</b>	Analiza weryfikacyjna AOTMiT, Tecentriq (atezolizumab) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34), nr OT.423.1.2.2023
<b>ChPL Tecentriq</b>	<a href="https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 03.07.2024 r.)
<b>Hadfield 2024</b>	Hadfield MJ, Benjamin DJ, Krell J, Warner J, Lythgoe MP. The evolving posology and administration of immune checkpoint inhibitors: subcutaneous formulations. Trends Cancer. 2024;10(7):579-583. doi:10.1016/j.trecan.2024.03.006
<b>Inoue 2024</b>	Inoue Y. Subcutaneous delivery of immune checkpoint inhibitors: new route replacing intravenous administration?. Transl Lung Cancer Res. 2024;13(4):947-951. doi:10.21037/tlcr-24-63
<b>KRN 2021</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów, <a href="https://onkologia.org.pl/pl/nowotwory-pluca-i-oplucnej-czym-sa">https://onkologia.org.pl/pl/nowotwory-pluca-i-oplucnej-czym-sa</a> (data dostępu: 03.07.2024 r.)

## 14. Załączniki

- Załącznik 1. [REDAKTOWANE], TECENTRIQ® (atezolizumab) roztwór do wstrzykiwań podskórnych w leczeniu raka płuca. Analiza problemu decyzyjnego 1.0, Aestimo s.c., Kraków 2024
- Załącznik 2. [REDAKTOWANE] TECENTRIQ® (atezolizumab) roztwór do wstrzykiwań podskórnych w leczeniu raka płuca. Analiza efektywności klinicznej 1.0, Aestimo s.c., Kraków 2024
- Załącznik 3. [REDAKTOWANE], TECENTRIQ® (atezolizumab) roztwór do wstrzykiwań podskórnych w leczeniu raka płuca. Analiza ekonomiczna, Aestimo s.c. 1.0, Kraków 2024
- Załącznik 4. [REDAKTOWANE] TECENTRIQ® (atezolizumab) roztwór do wstrzykiwań podskórnych w leczeniu raka płuca. Analiza wpływu na budżet, Aestimo s.c. 1.0, Kraków 2024
- Załącznik 5. Odpowiedź na pismo nr OT.423.1.35.2024.2.AKP, Roche Polska Sp. z o.o., Warszawa 2024