



## Rekomendacja nr 77/2024

z dnia 23 lipca 2024 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego

**Tecentriq (atezolizumab)**

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

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumabum), roztwór do wstrzykiwań, 1875 mg, 15 ml, GTIN: 07613326061872 w programie lekowym „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.

### Uzasadnienie rekomendacji

Produkt leczniczy Tecentriq w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji (podanie dożylnie, i.v.) jest aktualnie refundowany w programie lekowym B.6 w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po radykalnej resekcji i pooperacyjnej chemioterapii z ekspresją PD-L1, chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w pierwszej i kolejnej linii oraz w leczeniu pierwszej linii w skojarzeniu z karboplatiną oraz etopozydem chorych na drobnokomórkowego raka płuca. Wniosek dotyczy objęcia refundacją kolejnej prezentacji atezolizumabu w postaci roztworu do wstrzykiwań (podanie podskórne, s.c.) w aktualnych wskazaniach refundacyjnych w ww. programie lekowym.

Pod uwagę wzięto wyniki badania IMscin001, 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. W ww. badaniu nie stwierdzono istotnej różnicy między metodami podania atezolizumabu.

Należy podkreślić, że odnalezione dowody dotyczące stosowania atezolizumabu podawanego podskórnie w leczeniu raka płuca są ograniczone. Badanie IMscin001 obejmuje tylko jedną subpopulację - pacjentów z NDRP w stadium uogólnienia IV lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego, w leczeniu kolejnej linii. Brak jest dowodów dotyczących drobnokomórkowego raka płuca (DRP).

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej wnioskodawcy koszt stosowania atezolizumabu s.c. w porównaniu do terapii atezolizumabu i.v. jest [redacted] bez względu na wariant. Przedstawione przez wnioskodawcę porównanie średnich kosztów terapii stosowanych w poszczególnych

wskazaniach wykazało, że oszacowany przez wnioskodawcę średni koszt stosowania atezolizumabu s.c. [REDACTED]

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują, że wprowadzenie do refundacji wnioskowanej technologii przy uwzględnieniu RSS spowoduje [REDACTED] wydatków płatnika publicznego o ok. [REDACTED] odpowiednio w I, II, III i IV roku refundacji. Należy mieć jednak na uwadze niepewność dotyczącą prognozowanego przejścia udziałów atezolizumabu i.v. przez formę podskórną atezolizumabu. Dodatkowo objęcie refundacją leku w formie podskórnej może skutkować przejściem udziałów również od innych immunoterapeutyków stosowanych w poszczególnych, refundowanych wskazaniach w ramach PL B.6.

### Przedmiot wniosku

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

- Tecentriq (atezolizumabum), roztwór do wstrzykiwań, 1875 mg, 15 ml, GTIN: 07613326061872, CZN: [REDACTED]

w programie lekowym B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek ma być stosowany w programie lekowym, w istniejącej grupie limitowej. [REDACTED]

### Problem zdrowotny

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

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

- niedrobnokomórkowy rak płuc (NDRP) – grupa nowotworów płuca rozpoznawana w 80-85% przypadkach [rak płaskonabłonkowy (ok. 30% przypadków), rak gruczolowy (ok. 40% przypadków), rak wielkokomórkowy];
- drobnokomórkowy rak płuc (DRP) – nowotwory płuca rozpoznawane w 15% przypadków;
- rzadkie postaci nabłonkowe i nienabłonkowe nowotwory płuca (<5%).

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów w Polsce w 2021 r. odnotowano 20 572 zachorowań na raka płuca w Polsce. Z danych NFZ wynika, że 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. W programie lekowym B.6 leczyło się odpowiednio: 5 970 w 2021 r., 7 638 w 2022 r. i 10 052 pacjentów w 2023 roku.

Odsetek 5-letnich przeżyć po doszczętniej 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. 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).

### Alternatywna technologia medyczna

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla atezolizumabu s.c u wskazał atezolizumab i.v. w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca oraz atezolizumab i.v. w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w leczeniu drobnokomórkowego raka płuc.

Obecnie w programie lekowym B.6. w analizowanych wskazaniach finansowane są:

- **atezolizumab** w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca po radykalnej resekcji i pooperacyjnej chemioterapii z ekspresją PD-L1 na komórkach guza;
- pembrolizumab albo **atezolizumab** albo cemiplimab w leczeniu pierwszej linii niedrobnokomórkowego raka płuca;
- niwolumab albo **atezolizumab** w leczeniu kolejnej linii niedrobnokomórkowego raka płuca;
- **atezolizumab** (w skojarzeniu z karboplatiną oraz etopozydem w fazie indukcji) albo durwalumab (w skojarzeniu z pochodną platyny (cisplatyna lub karboplatyna) i etopozydem w fazie indukcji) w leczeniu pierwszej linii drobnokomórkowy rak płuca

Biorąc pod uwagę technologie obecnie finansowane wybór komparatorów uznaje się za niewystarczający.

Należy jednak wskazać, że uwzględniając opinie ekspertów klinicznych można spodziewać się, że objęcie refundacją Tecentriq w postaci do podania podskórnego może również wpłynąć na zmniejszenie wykorzystania leków podawanych dożylnie dostępnych w ramach programu B.6., tj. w populacji pacjentów z NDRP pembrolizumabu w terapii 1. linii oraz niwolumabu w terapii kolejnej linii, a także durwalumabu w 1. linii leczenia DRP.

### Opis wnioskowanego świadczenia

Atezolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 (IgG1), o zmodyfikowanym regionie Fc, które wiążąc się bezpośrednio z PD-L1 zapewnia podwójną blokadę dla receptorów PD-1 i B7.1 i uwalnia zahamowaną odpowiedź immunologiczną występującą za pośrednictwem PD-L1/PD-1, w tym reaktywację przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej bez wywoływania działań cytotoksycznych zależnych od przeciwciała.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Tecentriq jest wskazany m.in.

- w monoterapii:
  - jako leczenie adiuwantowe po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca;
  - w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z NDRP z przerzutami, z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$  na komórkach guza (TC) lub  $\geq 10\%$  na komórkach immunologicznych naciekających guz (ang. immune cells, IC) oraz u których nie wykryto mutacji EGFR ani rearanżacji ALK;
  - w leczeniu dorosłych pacjentów z NDRP miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po wcześniejszej chemioterapii;
- w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w chorobie rozległej (ang. *extensive-stage small cell lung cancer*, ES-SCLC).

Wskazanie wnioskowane zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

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

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

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

Do przeglądu włączono randomizowane badanie 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. Do fazy III badania włączono 247 pacjentów do grupy ATEZO s.c. oraz 124 do grupy ATEZO i.v.

Dodatkowo przedstawiono wyniki niezakończonego wielośrodkowego, randomizowanego badania II fazy przeprowadzone metodą *cross-over* IMscin002 (abstrakt konferencyjny Cappuzzo 2024). Badanie oceniało preferencję pacjentów co do formy podania ATEZO w 6. cyklu leczenia. Do badania włączono 117 pacjentów wcześniej nieleczonych z NDRP w IV stopniu zaawansowania oraz 62 pacjentów z NDRP po resekcji (stadium II, IIIA lub wybrani IIIB), którzy przeszli chemioterapię i nie wystąpił u nich nawrót.

### Skuteczność

#### Badanie IMscin001

Wyniki badania IMscin001 dla I-rzędowego punktu końcowego, tj. oceny farmakokinetyki potwierdziły, że dla ocenianych parametrów ( $C_{trough, SC}/C_{trough, IV}^1$  i  $AUC_{0-21 d, SC}/AUC_{0-21 d, IV}^2$ ) stężenie atezolizumabu podawanego w postaci podskórnej (ATEZO SC) jest nie mniejsze, niż w przypadku stosowania postaci dożylnej (ATEZO IV).

Dla okresu mediany okresu obserwacji 9,5 miesiąca w grupie ATEZO SC w porównaniu do ATEZO IV nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w zakresie ryzyka zgonu (OS), czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), odpowiedzi na leczenie (ORR) oraz czasu trwania odpowiedzi (DoR).

Wyniki dotyczące immunogenności wykazały, że w grupie ATEZO SC u 19,5% (43/221) chorych stwierdzono obecność przeciwciał przeciw atezolizumabowi powstałych w wyniku leczenia, w grupie ATEZO IV u 13,9% (15/108). Wynik nie był IS.

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

Dostępne dane dotyczące preferencji drogi podania leku wykazały, że 70,7% (N=87) pacjentów preferowało podskórne podawanie leku, 21,1% (N=26) dożylne, a 8,1% (10 pacjentów) nie miało preferencji.

### Bezpieczeństwo

---

<sup>1</sup>  $C_{trough, SC}/C_{trough, IV}$  - stosunek stężenia leku podanego podskórnym do stężenia leku podanego dożylnym;

<sup>2</sup>  $AUC_{0-21 d, SC}/AUC_{0-21 d, IV}$  - stosunek stężenia leku w osoczu po podaniu podskórnym (SC) do stężenia leku w osoczu po podaniu dożylnym (IV) w okresie 0-21 dni.

Wyniki badania IMscin001 wykazały, że zdarzenia niepożądane (AEs) o nasileniu 3-4 stopnia występowały statystycznie znacznie rzadziej w grupie ATEZO s.c. (20,6%) niż ATEZO i.v., (31,5%), RR = 0,66 (95% CI: 0,46; 0,94).

W grupie stosującej ATEZO s.c. występowały reakcje w miejscu iniekcji (ATEZO s.c. 4,5% vs ATEZO i.v.: 0%), natomiast w grupie ATEZO i.v. reakcje związane z wlewem (ATEZO s.c. 0% vs ATEZO i.v. 3,2%).

Dla mediany okresu obserwacji 9,5 miesięcy nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w zakresie AEs ogółem (88,3% vs 83,9%), AEs związanych z leczeniem (42,1% vs 41,1%), AEs zakończonych zgonem (6,5% vs 6,5%), AEs związanych z leczeniem zakończonych zgonem (0,8% vs 0%), ciężkich AEs (19,4% vs 27,4%), ciężkich AEs związanych z leczeniem (2,0% vs 3,3%), AEs o nasileniu 3-4 stopnia związane z leczeniem (4,5% vs 5,6%).

### **Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie**

Zgodnie z ChPL Tecentriq wśród 4739 pacjentów stosujących atezolizumab dożylnie oraz 247 pacjentów stosujących atezolizumab podskórnie najczęstszymi działaniami niepożądanymi (>10%) przy stosowaniu atezolizumabu w monoterapii były: 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%).

Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Tecentriq roztwór do wstrzykiwań był podobny do 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).

### **Ograniczenia analizy**

Wśród ograniczeń analizy należy wskazać, że:

- nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ATEZO s.c. u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca (DRP). Dostępne wyniki badania IMscin001 dotyczą jedynie pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w stadium uogólnienia IV lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego, w leczeniu kolejnej linii;
- brak badań dotyczących skuteczności praktycznej dla ATEZO s.c.;
- brak jest danych w dłuższym horyzoncie czasowym (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 w populacji pacjentów z NDRP.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**



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

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

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

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

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

*Oszacowany próg opłacalności wynosi 190 380 PLN/QALY (3 x 63 460 PLN).*

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

Ocenę efektywności kosztowej przeprowadzono z wykorzystaniem analizy minimalizacji kosztów (CMA) oraz analizy kosztów konsekwencji (CCA) dla czterech subpopulacji chorych, tj.

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

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

Przyjęto 10-letni horyzont czasowy dla leczenia NDRP 1. i 2. linii i w terapii DRP oraz 1 rok dla leczenia adiuwantowego NDRP.

W analizie uwzględniono koszty porównywanych interwencji (atezolizumab s.c., atezolizumab i.v.), koszty podania atezolizumabu oraz koszty diagnostyki i monitorowania leczenia.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie atezolizumabu s.c. jest tańsze od terapii ATEZO i.v. Różnica kosztów wyniosła 7,1 tys. zł bez RSS oraz [redacted]

Wyniki CMA względem uśrednionego komparatora wykazały, że koszty wnioskowanej technologii są [redacted]

Zgodnie z analizą CCA oszacowany CUR wynosi:

- leczenie adiuwantowe wczesnego NDRP:
  - [redacted] – ATEZO s.c.;
  - [redacted] – ATEZO i.v.;
- leczenie I linii zaawansowanego NDRP:
  - [redacted] – ATEZO s.c.;
  - [redacted] – ATEZO i.v.;
- leczenie I linii DRP:
  - [redacted] – ATEZO s.c.;
  - [redacted] – ATEZO i.v.

Oszacowany średni koszt stosowania atezolizumabu s.c. jest [redacted] od kosztu komparatorów w leczeniu:

- I linii zaawansowanego NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ :

ATEZO s.c.	ATEZO i.v.	Pembrolizumab co 3 tyg	Pembrolizumab co 6 tyg	Cemiplimab
[redacted]	[redacted]	230 213 zł	232 073 zł	178 353 zł

– II linii zaawansowanego NDRP

ATEZO s.c.	ATEZO i.v.	Niwolumab
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	163 945 zł

– I linii DRP w chorobie rozległej

ATEZO s.c.	ATEZO i.v.	Durwalumab
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	145 513 zł

Cena zrównująca koszty Tecentriq s.c. 1875 mg w porównaniu z ATEZO i.v. wynosi [REDAKTOWANE]

Zgodnie z wynikami analizy wrażliwości nie odnotowano zmiany wnioskowania w żadnym ze scenariuszy. Niemniej, największy wpływ na wyniki miało przyjęcie założenia dotyczącego

*Ograniczenia analizy*

Ograniczeniem analizy jest przyjęcie założenia, że ATEZO s.c. przejmie udziały wyłącznie od atezolizumabu podawanego dożylnie. Uwzględniając opinie ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję 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. W związku z powyższym należy wskazać, że ww. założenie jest nieprawidłowe.

Należy również wskazać, że średni koszt komparatorów przyjęto wyłącznie na podstawie dostępnych danych NFZ, w związku z czym ceny te nie zawierają zawartych RSS polegających m.in. na zwrocie określonej kwoty w odniesieniu do poszczególnych opakowań (pay back) lub maksymalnej wielkości refundacji (CAP). Tym samym wnioskowanie o niższym koszcie terapii jest ograniczone.

Ponadto na ograniczenia analizy ekonomicznej wpływają ograniczenia przedstawionej analizy klinicznej.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930 z późn. zm.)**

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

Z uwagi na brak przedstawienia randomizowanego badania klinicznego wykazującego wyższość ocenianej technologii względem komparatorów zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.



Cena zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której koszt stosowania leku nie jest wyższy od kosztu technologii dotychczas refundowanej w analizowanym wskazaniu o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (CUR), tj. [REDACTED]

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

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

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

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

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

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

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanego leku przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w czteroletnim horyzoncie czasowym w populacji pacjentów analogicznie jak w analizie ekonomicznej.

W modelu uwzględniono koszty nabycia i podania atezolizumabu w postaci dożylny oraz podskórnej oraz koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w programie lekowym.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na [REDACTED] pacjentów odpowiednio w I., II., III. i IV. roku analizy w scenariuszu nowym.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Tecentriq spowoduje spadek wydatków płatnika publicznego [REDACTED] rocznie z uwzględnieniem RSS oraz 8 mln zł, 2,0 mln zł, 2,8 mln zł oraz 3,2 mln zł bez RSS w pierwszych czterech latach analizy.

Koszty refundacji leku Tecentriq odpowiednio w I, II, III i IV roku refundacji wyniosą:

- [REDACTED] uwzględnieniem RSS;
- 60 mln zł, 69 mln zł, 98 mln zł, 110 mln zł bez uwzględnienia RSS.

### **Ograniczenia**

Głównym ograniczeniem analizy jest przyjęte założenie odnośnie kształtowania się udziałów w rynku analizowanych leków oraz niepewność związana z prognozowaną liczbą pacjentów rozpoczynających leczenie atezolizumabem. Ponadto, modelowanie kosztów zostało oparte na wynikach analizy ekonomicznej, której ograniczenia stanowią również ograniczenia analizy wpływu na budżet.

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

[REDACTED]

## Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

## Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

Nie dotyczy.

## Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

### *Rekomendacje kliniczne*

Odnaleziono wytyczne kliniczne trzech organizacji (NCCN, NCI, NICE) odnoszące się do postępowania terapeutycznego u pacjentów z niedrobnokomórkowym (NDRP) i drobnokomórkowym rakiem płuca (DRP).

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

Wytyczne NCCN 7.2024 oraz NCI NDRP w terapii adjuwantowej poza atezolizumabem zalecają stosowanie alektynibu, ozymetrynibu, pembrolizumabu.

W I linii leczenia płaskonabłonkowego raka płuca wytyczne NCCN 7.2024 rekomendują obok atezolizumabu w monoterapii: pembrolizumab, pembrolizumab stosowany w skojarzeniu, cemiplimab w monoterapii lub w skojarzeniu. NCI w leczeniu NDRP z wysoką ekspresją PD-L1 zalecają stosowanie atezolizumabu w monoterapii. Ponadto wytyczne w zależności od istniejących mutacji wskazują na możliwość stosowania: pembrolizumabu w monoterapii lub skojarzeniu, cemiplimabu w monoterapii lub skojarzeniu, tramelimumabu z durwalumabem oraz skojarzenie niwolumabu z ipilimumabem. W dokumencie 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, wielkomórkowym 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 docetaksem 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.

Zalecane przez wytyczne terapie systemowe w I linii leczenia chorych z DRP obejmują skojarzenie atezolizumabu z karboplatiną i etopozydem oraz terapię skojarzoną z durwalumabem (NCCN 3.2024, NCI 2024).

### *Rekomendacje refundacyjne*

Odnaleziono jedną pozytywną (HAS 2024) oraz jedną negatywną warunkową (NCPE 2024) rekomendacje refundacyjne.

W pozytywnej rekomendacji HAS dotyczącej m.in. NDRP z przerzutami, wskazano, że atezolizumab podawany podskórnie lek stanowi kolejną opcją terapeutyczną, niemniej nie wykazano dodatkowej korzyści w porównaniu z dostępnymi już terapiami podawanymi dożylnie.

W negatywnej rekomendacji dotyczącej leczenia adjuwantowego NDRP podkreślano, że wnioskowana terapia nie powinna być refundowana dopóki nie zostanie zapewniona efektywność kosztowa wnioskowanego leku w porównaniu z komparatorami.

Informacje przedstawione przez wnioskodawcę wskazują, iż produkt leczniczy Tecentriq jest refundowany w 4 krajach UE i EFTA.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 10.05.2024 r. Ministra Zdrowia (PLR.4500.867.2024.19.MKO), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją leku Tecentriq (atezolizumab), roztwór do wstrzykiwań, 1875 mg, 15 ml, GTIN: 07613326061872, w ramach programu lekowego B. 6, „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”, na podstawie art. 35 ust. 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 74/2024 z dnia 22 lipca 2024 roku w sprawie oceny leku Tecentriq (atezolizumabum), w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45).

**PREZES**

**Daniel Rutkowski**

*/dokument podpisany elektronicznie/*

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 742024 z dnia 22 lipca 2024 roku w sprawie oceny leku Tecentriq (atezolizumabum), w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”;
2. Raport nr OT.423.1.35.2024. 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. Data ukończenia: 12 lipca 2024 r.