



Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 74/2024 z dnia 22 lipca 2024 roku

w sprawie oceny leku Tecentriq (atezolizumab) we wskazaniu:

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

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumabum), roztwór do wstrzykiwań, 1875 mg, 15 ml, GTIN: 0761332606187, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

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

Odsetek 5-letnich przeżyć u pacjentów z NDRP po doszczętnej resekcji miąższu 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.

Dowody naukowe

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

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.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono badanie RCT – IMscin001 fazy Ib/III, oceniające farmakokinetykę i efektywność kliniczną (hipoteza non-inferiority) 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 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.

Według wyników badania IMscin001 ekspozycja na stosowane obie drogi podawania atezolizumabu (SC vs IV) była zbliżoną, 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 miesiące, natomiast mediany PFS 2,8 i 2,9 miesiące 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 dożylne 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.

Dla większości analizowanych kategorii zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami ATEZO SC i ATEZO IV. 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, w tym badań skuteczności praktycznej, wymaga 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.

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.

Problem ekonomiczny

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 [REDACTED]

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]

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 bezpośrednio 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.

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 oszczędności dla płatnika w tym wariantcie wynikają z tego, iż [REDACTED]

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

Główne argumenty decyzji:

- ograniczone dane dotyczące skuteczności i immunogenności leku,
- wątpliwe oszczędności w przypadku podawania leku w ramach hospitalizacji jednodniowej.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej 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)«”; data ukończenia 12.07.2024 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawiciela pacjentów przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

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.)¹⁾ 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.)²⁾.

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

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