



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją leku
Tecentriq (atezolizumab i.v.)
we wskazaniu
leczenie 1. linii dorosłych z zaawansowanym
niedrobnokomórkowym rakiem płuca
w ramach programu lekowego
„Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10 C34)
oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C45)”
Analiza weryfikacyjna

DAS.423.1.9.2025

Data ukończenia: 03.12.2025 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 Roche Polska sp. z 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 2022r., 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 z późn. zm.), 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 2025 r., poz. 907 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.).

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 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.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Roche Polska sp. z o.o., Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG).

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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 z późn. zm.), 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 2025 r., poz. 907 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Roche Polska sp. z o.o., Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG.

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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 z późn. zm.), 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 2025 r., poz. 907 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AESI	niepożądane zdarzenia o szczególnym znaczeniu (adverse events of special interest)
APD	analiza problemu decyzyjnego
AKL	analiza kliniczna
ATE	atezolizumab (wnioskowana technologia medyczna)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CTH	chemioterapia
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DOR	czas odpowiedzi na leczenie
ECOG	skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (European Free Trade Association)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EORTC QLQ-C30	kwestionariusz dot. Oceny jakości życia European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-Ba	Der Gemeinsamer Bundesausschuss
GEM	gemcytabina
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICI	immunologiczne punkty kontrolne (immune checkpoint inhibitors)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
ITT	populacja zgodna z intencją leczenia
i.v.	podanie dożylnie
KK	Konsultant Krajowy
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
KW	Konsultant Wojewódzki
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
LY	lata życia (life years)
MCID	minimalna klinicznie istotna różnica
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
nd	nie dotyczy
NDRP/NSCLC	niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. non-small-cell lung carcinoma/cancer)

NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
ORR	obiektywna odpowiedź na leczenie
OS	przeżycie całkowite
PD-1	receptor programowanej śmierci komórki 1 (programmed death receptor 1)
PD-L1	ligand receptora programowanej śmierci komórki 1 (programmed death -ligand 1)
PFS	przeżycie wolne od progresji
PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
QoL	jakość życia
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumours
RR	ryzyko względne
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SAEs	ciężkie zdarzenie niepożądane
s.c.	podanie podskórne
SMC	Scottish Medicines Consortium
TC	komórki guza (tumour cells)
TEAEs	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (treatment-emergent adverse events)
Technologia	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
TRAEs	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (treatment-related adverse events)
TTCD	czas do potwierdzonego pogorszenia
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WIN	winorelbina
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	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

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Kluczowe informacje i wnioski	8
3. Problem decyzyjny	13
3.1. Technologia wnioskowana	13
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	21
4. Ocena analizy klinicznej	22
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	22
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	22
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
4.1.1.2. Ocena badań	25
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników	26
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	28
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności ATE vs CTH jednolekowa	28
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa ATE vs CTH jednolekowa	35
5. Ocena analizy ekonomicznej	38
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	38
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	38
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	38
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	38
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	38
5.2.2. Wyniki analizy progowej	39
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	39
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	40
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej	41
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	41
6. Ocena analizy wpływu na budżet	42
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	42
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	42
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	42
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	43
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej	43
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości	44
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	46
6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet	47
6.3.2. Obliczenia własne Agencji	47

7.	Uwagi do zapisu programu lekowego	48
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	49
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	51
10.	Źródła	52
11.	Załączniki.....	54

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z 23.09.2025
Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię PLR.4500.1120.2025.17.MKO/ PLR.4500.1106.2025.16.MKO
wniosku wraz z analizami

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkty lecznicze:
 - Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 840 mg, 1 fiol. à 14 ml, GTIN 07613326025546;
 - Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiol. à 20 ml, GTIN 05902768001167.
- Wnioskowane wskazanie:
 - leczenie 1. linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny, niezależnie od wartości ekspresji PD-L1, w ramach programu lekowego B.6 „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

Grupa limitowa:

- istniejąca: 1183.0, Atezolizumab

Proponowana cena zbytu netto:

- Tecentriq (atezolizumab i.v.), 840 mg, 1 fiol. à 14 ml: 11 435,42 zł
- Tecentriq (atezolizumab i.v.), 1200 mg, 1 fiol. à 20 ml: 16 336,32 zł

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

☒ TAK ☐ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

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

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab i.v.), we wskazaniu leczenie 1. linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny, niezależnie od wartości ekspresji PD-L1, w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10 C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C45)”.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Tecentriq (atezolizumab) jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa nie budzą zastrzeżeń.

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab i.v.)

Wariant	Opakowanie	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDS [PLN]
bez RSS	840 mg, 1 fiolka a 14 ml	16 336,32	17 643,23	18 701,82	18 701,81	bezpłatny	0
z RSS							
bez RSS	1200 mg, 1 fiolka a 20 ml	11 435,42	12 350,25	13 091,27	13 091,27	bezpłatny	0
z RSS							

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; PO – poziom odpłatności; WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

Problem zdrowotny

Zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) to najczęstszy typ raka płuca, stanowiący ok. 80-85% przypadków. Choroba zwykle rozpoznawana jest w późnym stadium (III-IV), kiedy leczenie radykalne nie jest możliwe, a celem terapii jest wydłużenie życia i poprawa jego jakości.

Kluczowym czynnikiem prognostycznym NDRP jest początkowy stopień zaawansowania nowotworu, natomiast w zaawansowanym stadium, istotne są też stan sprawności pacjenta i utrata masy ciała.

Rokowanie w późnym stadium choroby jest niekorzystne a w Polsce rak płuca pozostaje główną przyczyną zgonów onkologicznych, z ponad 20 tys. nowych zachorowań rocznie. Szacuje się, że ok. 50% nowo zdiagnozowanych pacjentów to osoby w wieku ≥ 65 lat.

Leczenie pierwszej linii obejmuje głównie chemioterapię opartą na platynie, immunoterapię (np. inhibitory PD-1/PD-L1) oraz terapie celowane w przypadku obecności mutacji (EGFR, ALK).

Alternatywne technologie medyczne

Wybrany komparatorem jest standardowa chemioterapia (CTH) jednolekowa. W analizach ograniczono wybór do leków stosowanych w badaniu IPSOS, tj. do monoterapii gemcytabiną lub winorelbina.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjentów

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinie Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, prof. Macieja Krzakowskiego, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej, dr. n. med. Wiesława Bala oraz organizacji pacjentów – Stowarzyszenia Ruch Onkologiczny PARS, przygotowaną przez Prezesa Stowarzyszenia, panią Elżbietę Kozik. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Eksperti szacują, że w przypadku wydania decyzji o refundacji, leczenie wnioskowaną technologią mogłoby rozpocząć 40-90% pacjentów z populacji z ocenianym wskazaniem. Konsultanci podają, że przy stosowaniu atezolizumabu należy zwrócić szczególną uwagę na umiejętność postępowania wobec powikłań immunoterapii oraz właściwą ocenę stanu sprawności chorych przy kwalifikacji do leczenia. Konsultant Wojewódzki podkreśla, że istotnym problemem nie jest brak opcji terapeutycznych, ale uzależnienie możliwości ich zastosowania

od ogólnego stanu i wydolności nerek pacjenta. Sytuację chorych mogłoby poprawić wprowadzenie programu wczesnego wykrywania raka płuca oraz ustanowienie ośrodków kompetencji.

Eksperti zaznaczają, że refundacja atezolizumabu w przedmiotowym wskazaniu umożliwi leczenie chorych z nieonkologicznymi przeciwwskazaniami do leczenia pochodnymi platyny, przy czym większe korzyści mogą odnieść pacjenci w dobrym lub bardzo dobrym stanie sprawności oraz bez przerzutów w wątrobie i ośrodkowym układzie nerwowym.

Jako cel leczenia Konsultanci podają opóźnienie wystąpienia progresji lub postępowanie paliatywne. Wśród klinicznie istotnych punktów końcowych dla określenia skuteczności terapii atezolizumabem eksperci wskazują: czas przeżycia całkowitego (OS; [minimalna istotna klinicznie różnica, MCID]: 4-5 mies.) i czas przeżycia wolnego od progresji (PFS; MCID: 2-3 mies.).

Stowarzyszenie Ruch Onkologiczny PARS popiera refundację wnioskowanego leku, wskazując, że istotnym problemem jest późne diagnozowanie raka płuca, a sytuację pacjentów mogłoby poprawić m.in. poszerzenie zakresu diagnostyki molekularnej oraz utworzenie ośrodków kompetencji. Stowarzyszenie podaje, że refundacja atezolizumabu w przedmiotowym wskazaniu mogłaby zwiększyć odsetki przeżycia oraz jakość życia pacjentów, w tym przez zmniejszenie częstotliwości podań leku.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Kluczowe wyniki analizy skuteczności klinicznej monoterapii atezolizumabem (ATE) w zakresie leczenia 1. linii zaawansowanego NDRP u dorosłych pacjentów niekwalifikujących się do leczenia platynami zostały przedstawione na podstawie: otwartego badania randomizowanego z grupą kontrolną – RCT IPSOS. Do ww. badania zrandomizowano 453 pacjentów (populacja ITT), odpowiednio do grupy interwencji ATE (1200 mg i.v. co 21 dni; n=302), lub do grupy kontrolnej chemioterapii (CTH) jednolekowej (winorelbina lub gemcytabina; n=151). Populacja była głównie w wieku ≥ 70 lat (mediana 75 lat), z przewagą ECOG 2 (ok. 75%) i licznymi chorobami współistniejącymi; ponad 86% chorych miało IV stadium choroby.

Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie całkowite (OS), a w wśród drugorzędowych punktów końcowych oceniano wskaźniki dot. odpowiedzi na leczenie (ORR, DOR), przeżycie wolne od progresji (PFS), jakość życia i bezpieczeństwo. Mediana obserwacji wyniosła 41 miesięcy. EMA przeprowadziła dodatkową analizę (ad hoc) w populacji „niekwalifikującej się do leczenia platyną” (ok. 89% uczestników, dalej zwaną populacją EMA, spełniającą bardziej restrykcyjne kryteria włączenia do leczenia niż pierwotnie w RCT IPSOS), aby zwiększyć reprezentatywność wyników.

W związku z tym, że RCT IPSOS dotyczyło ATE i.v. (brak odniesienia do podskórnego podawania leku [s.c.]), należy podkreślić, że w przypadku porównania ww. sposobów dawkowania ATE i.v. vs ATE s.c. nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie głównych punktów końcowych (wskaźniki przeżycia, odpowiedź na leczenie) w innym wskazaniu, tj. zaawansowanym lub przerzutowym NDRP, ale po nieskuteczności CTH opartej na platynach, w RCT IMscin001 (AWA Tecentriq 2024). W przedmiotowym wskazaniu nie odnotowano tego rodzaju badań.

Wskaźniki przeżycia (OS i PFS)

Monoterapia ATE wydłużyła medianę przeżycia całkowitego (OS) o ok. 1 miesiąc względem CTH jednolekowej (10,3 vs 9,2 mies.; HR=0,78 [95%CI: 0,63; 0,97], p=0,028) w populacji ITT, a wyniki w populacji EMA były zbliżone. Różnica ta nie osiągnęła szacowanego przez ekspertów progu istotności klinicznej (MCID ok. 4-5 mies.). Analizy podgrup wskazały na większą korzyść w wybranych grupach, m.in. wiek 70-79 lat, płeć męska, brak przerzutów do mózgu i wątroby. Krzywe Kaplana-Meiera (K-M) wykazały wczesne skrzyżowanie, co może wynikać z dynamiki działania immunoterapii; interpretacja HR wymaga ostrożności i uwzględnienia naruszenia proporcjonalności hazardu. Jednak analizy wrażliwości potwierdziły wyniki główne. W przypadku dłuższej obserwacji, odnotowano podwojenie odsetka 2-letniego OS w populacji ITT na korzyść ATE (różnica 11,9 p.p.), gdzie prawdopodobieństwo przeżycia przez co najmniej 24 mies. oszacowano na 24,3% dla grupy ATE vs 12,4% w grupie CTH jednolekowej.

Mediana PFS była zbliżona w obu grupach: 4,2 mies. dla ATE vs 4 mies. dla CTH (HR = 0,87 [95%CI: 0,70; 1,07], p=0,182), bez istotnych różnic statystycznych i klinicznych. Podobne wyniki uzyskano w populacji EMA. W analizach podgrup korzyść na rzecz ATE odnotowano jedynie dla mężczyzn, pacjentów bez przerzutów do wątroby oraz przy nieznanym poziomie PD-L1. Wczesne skrzyżowanie krzywych K-M wskazuje na specyfikę działania immunoterapii, a standardowa ocena PFS (RECIST v1.1) nie uwzględnia zjawiska pseudoprogresji, dlatego OS pozostaje preferowanym punktem końcowym w tego rodzaju badaniach. Prawdopodobieństwo PFS przez co najmniej 12 lub 24 miesięcy wynosiło odpowiednio 20 vs 14% i 9 vs 2% w grupach ATE vs CTH.

Wskaźniki dot. odpowiedzi na leczenie (ORR, DOR)

Monoterapia ATE istotnie statystycznie zwiększa odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) w porównaniu z CTH (RR=2,13 [95%CI: 1,17; 3,86], p=0,0135 w populacji ITT oraz RR=2,28 [95%CI: 1,22; 4,24], p=0,0094 w populacji EMA). Różnice dotyczą głównie odpowiedzi częściowej (PR), natomiast odpowiedź całkowita (CR) jest bardzo rzadka w obu grupach (ok. 1% w grupie ATE; 0% w grupie CTH).

Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) była ponad 2-krotnie dłuższa w grupie leczonej ATE w porównaniu do CTH jednolekowej – odpowiednio 14 mies. vs 7,8 mies. w populacji ITT (HR=0,40 [95%CI: 0,19; 0,85], p=0,014). Wartości te były porównywalne w populacji EMA.

Jakość życia

Zgodnie z wynikami EORTC QLQ-C30, po 48 tyg. leczenia poprawa ogólnej jakości życia (GHS/QoL) była większa w grupie ATE (6,44 pkt) niż w CTH (4,86 pkt), jednak zmiany nie osiągnęły progu istotności klinicznej (MCID ≥ 10 pkt). W grupie ATE utrzymano lub poprawiono wyniki w zakresie większości domen funkcjonalnych (fizyczne, emocjonalne), z wyjątkiem niewielkiego pogorszenia funkcji poznawczych (-1,89 pkt), podczas gdy w grupie CTH odnotowano pogorszenie w większości domen, w tym istotne klinicznie w funkcjonowaniu poznawczym (-11,11 pkt). ATE przyniósł poprawę w zakresie zmęczenia, bólu, duszności i innych objawów, z istotną klinicznie redukcją spadku apetytu (-10,85 pkt) i zaparć (-10,61 pkt). W ramach wyników z modułu QLQ-LC13, ATE istotnie zmniejszył kaszel (-15,91 pkt) i ból klatki piersiowej (-17,83 pkt). W CTH poprawa była ograniczona (istotna klinicznie poprawa odczuwanego bólu: -11,11 pkt), a odnotowano istotne pogorszenie przede wszystkim w łysieniu (13,89 pkt).

Brak różnic między grupami w czasie do potwierdzonego pogorszenia (TTCD) duszności czy zmęczenia, natomiast monoterapia ATE istotnie statystycznie wydłużała TTCD w klatce piersiowej (HR=0,51 [95%CI: 0,27; 0,97], p=0,036) oraz TTCD złożonego punktu końcowego (kaszel, duszność, ból klatki piersiowej) – mediana 8,3 mies. vs 4,2 mies. (HR=0,68 [95%CI: 0,46; 0,99], p=0,041).

Chociaż zmiany w większości domen EORTC QLQ-C30/QLQ-LC13 nie osiągnęły progu istotności klinicznej (MCID), ATE wykazał przewagę w ochronie przed pogorszeniem objawów – zwłaszcza bólu w klatce piersiowej i złożonego punktu końcowego (kaszel, duszność, ból), co może przekładać się na lepszy komfort pacjentów w dłuższym okresie.

Ograniczenia analizy

Analiza kliniczna oparta wyłącznie na jednym RCT IPSOS (brak zaślepienia, umiarkowana jakość badania, szerokie i częściowo subiektywne kryteria włączenia do leczenia rozwiązane dodatkową analizą EMA). Schemat leczenia w grupie interwencji w RCT IPSOS zakładał tylko jedną prezentację leku ATE i.v. w stałej dawce 1200 mg co 21 dni. Brak danych dla innych schematów lub możliwości modyfikacji dawki. Badanie zakładało porównanie wnioskowanej technologii z CTH jednolekową tylko w postaci monoterapii winorelbina lub gemcytabiną. Brak uwzględnienia innych obecnie refundowanych opcji jak docetaksel czy pemetreksed, może wiązać się z ograniczoną porównywalnością z praktyką w Polsce (mimo że wnioskodawca sygnalizuje, iż udział tych terapii jest znikomy).

Nie odnaleziono danych potwierdzających skuteczność praktyczną wnioskowanego leczenia ani odpowiednich przeglądów systematycznych.

Analiza bezpieczeństwa

Wyniki analizy bezpieczeństwa monoterapii ATE w zakresie leczenia 1. linii zaawansowanego NDRP u dorosłych pacjentów niekwalifikujących się do leczenia platynami zostały przedstawione zgodnie z RCT IPSOS dla wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali dowolną ilość leku (ATE, n=300 lub CTH, n=147).

Zgodnie z obliczeniami wnioskodawcy ryzyko występowania następujących kategorii AEs było istotnie statystycznie niższe w ATE niż w grupie CTH w zakresie: zdarzeń niepożądanych (AEs) ogółem (92% vs 97%), zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs; 57% vs 80%), TRAEs 3-4 stopnia (16% vs 33%), AEs prowadzących do czasowego przerwania leczenia lub modyfikacji dawkowania leku (32% vs 48%).

Dla następujących kategorii AEs odnotowano istotnie statystycznie wyższe ryzyko występowania zdarzenia w grupie ATE względem grupy CTH: ciężkie AEs (SAEs; 49% vs 36%), zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (AESI; 34% vs 18%), AESI wymagające stosowania kortykosteroidów (11% vs 5%). Jednocześnie nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami (ATE vs CTH), m.in. w zakresie AEs 3-4 stopnia, zgonów, SAEs związane z leczeniem, AEs prowadzące do zakończenia leczenia.

Dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAEs) nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami (ATE vs CTH), m.in. w zakresie zmęczenia, spadku apetytu, biegunki, gorączki, zaparć, astenii, bólu stawów, bólu pleców, bólu głowy, zapaleń dróg moczowych, zapaleń płuc, obrzęku obwodowego. Ryzyko występowania następujących TEAEs było istotnie statystycznie niższe w grupie interwencji (ATE)

względem grupy kontrolnej (CTH) w zakresie występowania: nudności (10,7% vs 23,1%), wymiotów (8,3% vs 15,6%), niedokrwistość (16,3% vs 33,3%), neutropenii (0,7% vs 12,9%), zmniejszenia liczby neutrofilów: (0,3% vs 11,6%), zmniejszenia liczby leukocytów (0,7% vs 9,5%), leukopenii (1,3% vs 7,5%).

Następujące TEAEs występowały znamienne częściej w grupie ATE niż w grupie CTH: kaszel: 19,7% vs 23,1%, duszność: 20,0% vs 10,9%, świąd: 7,7% vs 2,0%, wysypka: 10,0% vs 3,4%, niedoczynność tarczycy: 6,3% vs 0,0%.

Do ciężkich zdarzeń niepożądanych, odnotowanych u $\geq 2\%$ pacjentów włączonych do jednej z porównywanych grup (ATE vs CTH) należały: zapalenie płuc wywołane przez drobnoustroje chorobotwórcze (11,0% vs 7,5%), sepsa (0,0% vs 2,7%), zapalenie dolnych dróg oddechowych (1,7% vs 2,7%), wysięk opłucnowy (3,0% vs 1,4%), gorączka neutropeniczna (0,0% vs 2,0%) i inne. Dla wszystkich ocenianych SAEs nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka ich występowania.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie ChPL Tecentriq

Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Tecentriq roztwór do wstrzykiwań (podanie podskórne) 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). Reakcje w miejscu wstrzyknięcia określono jako częste działanie niepożądane, tj. występujące u $\geq 1/100$ do $< 1/10$ pacjentów.

Analiza ekonomiczna

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ATE w miejsce CTH jest droższe i wiąże się z większymi efektami zdrowotnymi. Oszacowany ICUR wyniósł 408 tys. zł bez uwzględniania zaproponowanego RSS [REDACTED]. Aktualna wysokość progu użyteczności kosztowej to 244 821 zł/QALY.

Wnioskodawca przedstawił RCT dowodzące wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanym komparatorem, zatem **nie zachodzą** okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR.

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. Analiza wrażliwości prawidłowa, wyniki stabilne.

W analizie deterministycznej przetestowano m.in. długość horyzontu czasowego, alternatywne wartości użyteczności oraz założenia dotyczące dalszego leczenia. [REDACTED]

[REDACTED] Z kolei w wariacie bez uwzględnienia RSS w żadnym scenariuszu nie doszło do zmiany wnioskowania.

Należy zaznaczyć, że w ramieniu CTH uwzględniono stosowanie wyłącznie winorelbiny i gemcytabiny (3.3 *Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę*).

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

W analizie przyjęto 4-letni horyzont czasowy obejmujący okres od 2026 roku. Liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym oszacowano na [REDACTED]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Tecentriq w wariacie podstawowym spowoduje [REDACTED]

[REDACTED]. W wariacie bez RSS wydatki NFZ wzrosną o 17,58 mln zł w I roku, o 34,08 mln zł w II roku, o 47,57 w III roku i o 52,04 w IV roku refundacji. Wnioskodawca nie ujął natomiast w analizie wpływu na budżet wszystkich refundowanych obecnie komparatorów.

Uwagi do zapisów programu lekowego

W procesie przygotowywania raportu otrzymano od Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej, dr. n. med. Wiesława Bala, uwagę do projektu programu lekowego dotyczącą niezasadności wykluczenia chorych z przerzutami do OUN i wątroby, jeśli kryterium to oparto na analizie podgrup w badaniu klinicznym.

Dodatkowe uwagi analityków Agencji:

W projekcie programu zakłada się uczestnictwo chorych dorosłych (od 18 r.ż.), którzy cechują się stopniem sprawności ECOG 0-2 czy np. nieobecnością przerzutów w OUN i wątrobie. Z kolei badanie IPSOS zakładało uczestnictwo dorosłych pacjentów (z wykluczeniem osób <70 r.ż. z ECOG 0-1), uwzględniając również osoby w gorszym stopniu sprawności, tj. ECOG 2 i 3, natomiast występowanie przerzutów w OUN (po spełnieniu pewnych warunków), czy w wątrobie nie było kryterium wykluczenia z badania. Należy też dodać, że do ww. badania włączano pacjentów, gdzie spodziewana długość życia wynosiła co najmniej 8 tygodni.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono trzy rekomendacje refundacyjne dla przedmiotowego wskazania: negatywne – francuską HAS 2025 i duńską Medicinradet 2025 oraz niemiecką G-Ba 2025, pozytywną dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 <50% TC, lecz negatywną dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥50% TC. W ww. rekomendacjach wskazuje się na brak danych wskazujących na korzyść kliniczną oraz zastrzeżenia dot. kryteriów włączenia do badania klinicznego. G-Ba uznaje równocześnie, że w populacji z ekspresją PD-L1 <50% TC stosowanie atezolizumabu wiąże się z niewielką dodatkową korzyścią kliniczną, uzasadniającą jego refundację w tej grupie chorych.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 2. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	- Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 840 mg, 1 fiol. à 14 ml, GTIN 07613326025546; - Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiol. à 20 ml, GTIN 05902768001167
Kod ATC	L01FF05 (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciał monoklonalnych, inhibitory PD-1/PD-L1 [białka programowanej śmierci komórki typu 1/liganda receptora programowanej śmierci komórki typu 1])
Droga podania	infuzja dożylna – i.v. (trwająca 1 godz.; zalecana dawka 840 mg co 2 tyg. lub 1200 mg co 3 tyg. lub 1680 mg co 4 tyg.)
Mechanizm działania na podstawie ChPL	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. Atezolizumab nie wpływa na interakcję PD-L2/PD-1, co pozwala na utrzymywanie się sygnałów hamujących występujących za pośrednictwem PD-L2/PD-1.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym / kryteria kwalifikacji do programu lekowego	W ramach programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10 C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C45)”: <u>Kryteria kwalifikacji dla chorych na NDRP do leczenia 1. linii, którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny (dot. wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia) niezależnie od wartości ekspresji PD-L1:</u> - rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne NDRP; - wykluczenie obecności mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genów ALK i ROS1 w przypadku raka gruczołowego, wielkomórkowego lub NDRP NOS (w przypadku rozpoznania raka płaskonabłonkowego wykonanie testów molekularnych nie jest wymagane); - stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia); - wiek ≥ 18 roku życia; - sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; - obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem aktualnych kryteriów oceny RECIST lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych; - obecność udokumentowanych przeciwwskazań do zastosowania pochodnych platyny zgodnie z wytycznymi postępowania; - nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym; - nieobecność przerzutów w wątrobie; - nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyl. cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy, łuszczycy i bielactwa; - czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL; - czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL; - nieobecność przeciwwskazań do stosowania atezolizumabu zgodnie z aktualną ChPL; - wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	tak, procedura scentralizowana z 21.09.2017 r. (ostatnie przedłużenie pozwolenia: 25.04.2022 r.) rozszerzenie wskazania o wnioskowane – decyzja EMA: 26.08.2024 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	- Rak urotelialny (UC): leczenie dorosłych pacjentów z UC miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami: (1) po wcześniejszej chemioterapii (CTH) zawierającej pochodne platyny lub (2) u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia cisplatyną i u których ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 5\%$; - NDRP we wczesnym stadium: monoterapia jako leczenie adiuwantowe po całkowitej resekcji i CTH opartej na pochodnych platyny u dorosłych pacjentów z NDRP o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza i u których nie wykryto mutacji EGFR ani rearanżacji ALK; - Zaawansowany NDRP: - w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatiną, w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP z przerzutami (u pacjentów z NDRP z mutacją EGFR/ALK-dodatnim wskazany dopiero po niepowodzeniu odpowiednich terapii ukierunkowanych molekularnie);

	○ w skojarzeniu z nab-paklitakselem i karboplatiną, w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP z przerzutami, u których nie wykryto mutacji EGFR ani rearanzacji ALK; ○ w monoterapii, w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z NDRP z przerzutami, z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ na komórkach guza lub $\geq 10\%$ na komórkach immunologicznych naciekających guz oraz u których nie wykryto mutacji EGFR ani rearanzacji ALK; ○ w monoterapii, w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych z zaawansowanym NDRP, którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny; ○ w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z NDRP miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po wcześniejszej CTH (pacjenci z NDRP z mutacją EGFR lub ALK-dodatnim NDRP przed leczeniem produktem Tecentriq powinni otrzymać również terapie ukierunkowane molekularnie). • Drobnokomórkowy rak płuca (DRP): w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem, w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych z DRP w chorobie rozległej (ang. extensive-stage small cell lung cancer); • Potrójnie ujemny rak piersi (TNBC): w skojarzeniu z nab-paklitakselem, w leczeniu dorosłych z nieoperacyjnym TNBC, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z ekspresją PD-L1 na komórkach immunologicznych naciekających guz $\geq 1\%$, którzy wcześniej nie otrzymywali CTH z powodu choroby rozsianej; • Rak wątrobowokomórkowy (HCC): w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub nieresekcyjnym HCC, którzy wcześniej nie otrzymywali leczenia systemowego.
Status leku sierocego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	• okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. periodic safety update reports, PSURs)
Aktualny status refundacyjny	B.5 Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego lub raka dróg żółciowych B.6 Leczenie chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka płucnej

Źródło: ChPL Tecentriq, Program lekowy

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Trip DataBase (<https://www.tripdatabase.com/>)
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK); <https://ptok.pl/>
- American Society of Clinical Oncology (ASCO); <https://www.asco.org/>
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN); <https://www.nccn.org/home>
- European Society of Medical Oncology (ESMO); <https://www.esmo.org/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 14.11.2025 r. w zakresie leczenia 1. linii dorosłych chorych z NDRP, ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów, u których nie jest możliwa do zastosowania chemioterapii (CTH) oparta na pochodnych platyny. W zestawieniu poniżej uwzględniono wytyczne opublikowane w ciągu ostatnich 3 lat.

Należy zwrócić uwagę, że rozszerzenie wskazania dla monoterapii wnioskowaną technologią o 1. linię leczenia zaawansowanego NDRP przy przeciwwskazaniach do CTH opartej na pochodnych platyny zostało zatwierdzone przez EMA w drugiej połowie 2024 r. (tj. 26.08.2024 r.).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2025 (Polska)	<u>Rekomendacje dot. leczenia chorych na NDRP w stadium IIIA (nieoperacyjnym), IIIB i IIIC:</u> • Leczeniem z wyboru chorych na miejscowo zaawansowanego NDRP niekwalifikujących się do zabiegu operacyjnego jest radykalna RCHT lub — w przypadku przeciwwskazań do CTH — wyłączna radioterapia (w obu sytuacjach dawka 60–66 Gy, z objęciem guza pierwotnego oraz węzłów chłonnych węłki i śródpiersia po stronie guza) [I, A]; • U chorych z nowotworem umiejscowionym w górnym otworze klatki piersiowej należy zastosować przedoperacyjną radiochemioterapię, a jeśli resekcja jest niemożliwa – wyłączną radiochemioterapię [III, A]; • Postępowaniem z wyboru jest jednoczesna radioterapia i CHT; sekwencyjne stosowanie tych metod jest dopuszczalne tylko w przypadku przeciwwskazań do ich równoczesnego stosowania [I, A]; • Schematy CTH stosowane w ramach skojarzonej radiochemioterapii powinny zawierać pochodne platyny [I, A]; • Nie ma uzasadnienia stosowanie CTH przed lub po zakończeniu radiochemioterapii [I, A]; • U chorych z odpowiedzią lub stabilizacją po zakończeniu równoczesnej radiochemioterapii wskazana jest konsolidująca immunoterapia durwalumabem [I, A]. <u>Rekomendacje dot. leczenia chorych na NDRP w stadium IV:</u> • U chorych na uogólnionego NDRP wybór leczenia zależy od charakterystyki klinicznej, patomorfologicznej i molekularnej nowotworu oraz stanu chorego [I, A]; • Chorzy z obecnością mutacji w genie EGFR w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać ozymertynib w monoterapii lub skojarzeniu z CTH wielolekową z udziałem pochodnej platyny [I, A]; • Chorzy z rearanżacją genu ALK w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać inhibitor kinazy tyrozynowej ALK drugiej lub trzeciej generacji [I, A]; • Chorzy z rearanżacją genu ROS1 w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać inhibitor kinazy tyrozynowej ROS1 [II, A]; • Chorzy z rearanżacją genu NTRK w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać larotrektynib lub entrektynib [II, A]; • Chorzy z obecnością ekspresji PD-L1 $\geq$ 50%, bez mutacji genu EGFR i rearanżacji genów ALK oraz ROS1 w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać monoterapię pembrolizumabem, atezolizumabem lub cemiplimabem. Cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią u chorych z ekspresją PD-L1 $\geq$ 50% można rozważyć w przypadku dużej masy lub dynamiki nowotworu [I, A]; • Chorzy z ekspresją PD-L1 $<$ 50%, bez obecności mutacji genu EGFR i rearanżacji genów ALK oraz ROS1 w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać pembrolizumab, niwolumab z ipilimumambem, cemiplimab lub durwalumab z tremelimumabem w skojarzeniu z CTH lub CTH (schematy dwulekowe z cisplatyną), lub — w uzasadnionych sytuacjach — z karboplatiną, lub CTH jednolekową [I, A]; • W drugiej linii leczenia można rozważyć CTH (docetaksel lub pemetreksed), docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem, inhibitory EGFR u chorych, którzy nie otrzymali wymienionych leków w pierwszej linii lub ozymertynib u chorych wcześniej leczonych inhibitorami EGFR pierwszej lub drugiej generacji (konieczne potwierdzenie mutacji T790M), inhibitory ALK przy rearanżacji genu ALK, immunoterapię (niwolumab lub atezolizumab), sotorasib przy mutacji G12C w genie KRAS, paliatywną radioterapię albo leczenie objawowe [I, A]; • W przypadku progresji w pojedynczej okolicy, przy jednoczesnej odpowiedzi w innych ogniskach nowotworu pod wpływem inhibitorów EGFR, ALK, ROS1, KRAS i NTRK oraz immunoterapii lub immunochemioterapii, można rozważyć kontynuowanie dotychczasowego leczenia w skojarzeniu z leczeniem miejscowym (resekcja lub radioterapia) [III, B].

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<u>Jakość naukowych dowodów</u> <i>I – dowody najwyższej jakości (randomizowane badania kliniczne, metaanalizy),</i> <i>II – dowody umiarkowane (badania kohortowe, kontrolowane bez randomizacji),</i> <i>III – dowody niższej jakości (serie przypadków, opinie ekspertów).</i> <u>Kategorie rekomendacji</u> <i>A – silna rekomendacja (korzyści zdecydowanie przewyższają ryzyko),</i> <i>B – umiarkowana (korzyści prawdopodobnie przewyższają ryzyko),</i> <i>C – słaba (niepewność co do przewagi korzyści nad ryzykiem).</i>
ESMO 2025 (Europa)	<u>Ogólne zalecenia w zakresie leczenia zaawansowanego NDRP:</u> - Strategia leczenia powinna uwzględniać histologię, patologię molekularną, wiek, sprawność ogólną (PS), choroby współistniejące oraz preferencje pacjenta [IV, A]; Terapia systemowa powinna być oferowana wszystkim chorym na NDRP w stopniu IV z PS 0-2 [I, A]; - Na każdym etapie leczenia NDRP należy stanowczo zalecać zaprzestanie palenia [II, A]; - Strategia leczenia pacjentów z chorobą oligometastatyczną powinna być omawiana z zespołem wielodyscyplinarnym [IV, A]; - Stosowanie pemetreksedu jest ograniczone do niepłaskonabłonkowego NDRP w każdej linii leczenia [I, A]; - Zaleca się wczesne wdrożenie opieki paliatywnej, równoległe ze standardową opieką onkologiczną [I, A]; U pacjentów, którzy zakończyli zaplanowaną immunoterapię (ICI) bez oznak progresji choroby, kontrolne badania TK powinny być wykonywane co 3-4 miesiące. Ten odstęp można wydłużyć u pacjentów, którzy są poza terapią przez 5 lat [IV, B]. Kontrola (follow-up) co 6-12 tygodni powinna być przeprowadzana, jeśli istnieje możliwość wdrożenia kolejnej linii leczenia [IV, B]. <u>Zalecenia dot. 1. linii leczenia zaawansowanego NDRP u starszych pacjentów:</u> - Zalecenia dotyczące leczenia starszych pacjentów z dobrą sprawnością ogólną (PS) i odpowiednią funkcją narządów są podobne do ogólnej populacji, chociaż korzyści z CTH i immunoterapii (ICI) są niejasne u pacjentów ≥ 75 lat [III, A]; - Należy omówić toksyczność terapii 2-lekowej opartej na platynie; a karboplatyna jest preferowaną opcją, gdy toksyczność jest uznana za możliwą do zaakceptowania [I, A]; Dla pacjentów niekwalifikujących się do 2-lekowej CTH, opcją jest <u>monoterapia atezolizumabem</u>. Alternatywą jest CTH jednoskładnikowa [I, B]; <u>Zalecenia dot. leczenia systemowego 1. linii u pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP, bez przeciwwskazań do ICI, z PS 0-1, niezależnie od ekspresji PD-L1:</u> - Połączenie CTH opartej na platynie z inhibitorami anty-PD-(L)1 jest preferowane w stosunku do samej CTH opartej na platynie [I, A]; - Można rozważyć ICI (inhibitory punktów kontrolnych) + CTH oparta na platynie, a następnie ICI [I, A]: - pembrolizumab + karboplatyna + (nab-)paklitaksel [ESMO-MCBS v1.1 wynik: 4/A]; cemiplimab + CTH oparta na platynie [ESMO-MCBS v1.1 wynik: 4]; sugemalimab + CTH oparta na platynie [ESMO-MCBS v1.1 wynik: 4] lub tislelizumab + karboplatyna + paklitaksel [ESMO-MCBS v1.1 wynik: 4]; - niwolumab + ipilimumab po 2 cyklach CTH opartej na platynie [ESMO-MCBS v1.1 wynik: 4] lub durwalumab + tremelimumab + CTH oparta na platynie [ESMO-MCBS v1.1 wynik: 4] – opcje niezależnie od typu histologicznego. - Można rozważyć monoterapię ICI (tylko dla PD-L1 $\geq 1\%$): niwolumab + ipilimumab [ESMO-MCBS v1.1 wynik: 4; zatwierdzone przez FDA, niezatwierdzone przez EMA] – opcja dla guzów z PD-L1 $\geq 1\%$, niezależnie od histologii [I, A]; - Czas trwania leczenia powinien być dostosowany do skuteczności klinicznej i tolerancji na lek/terapię [IV, B]; - W większości badań czas leczenia ICI był ograniczony do 2 lat, dlatego można rozważyć zakończenie terapii po 2 latach [I, B]; - Ze względu na ryzyko toksyczności, szczególnie niwolumab + ipilimumab należy zakończyć po 2 latach [I, A]. <u>Zalecenia dot. leczenia systemowego 1. linii u pacjentów z PS 0-1 i ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, bez przeciwwskazań do immunoterapii (ICI):</u> - Monoterapia inhibitorami punktów kontrolnych (ICI) jest uznawana za standard leczenia 1. linii; opcje to: pembrolizumab [ESMO-MCBS v1.1 wynik: 5/A]; atezolizumab (również jeśli komórki immunologiczne $\geq 10\%$) [ESMO-MCBS v1.1 wynik: 5]; cemiplimab [ESMO-MCBS v1.1 wynik: 4] [I, A]; - CTH + ICI, niwolumab + ipilimumab + 2 cykle CTH 2-lekowej opartej na platynie [ESMO-MCBS v1.1 wynik: 4] lub tislelizumab+pemetreksedu + CTH 2-lekowa oparta na platynie (dla raka niepłaskonabłonkowego) [ESMO-MCBS v1.1 wynik: 4] lub durwalumab+tremelimumab z CTH zamiast monoterapii anty-PD-(L)1 – to opcje dla pacjentów z PS 0-1 i PD-L1 $\geq 50\%$ [IV, B]; - Czas trwania leczenia powinien być dostosowany do skuteczności klinicznej i tolerancji [IV, A]; - W większości zarejestrowanych strategii, leczenie ICI ograniczono do 2 lat, dlatego można je zakończyć po tym czasie [I, A]; - Ze względu na ryzyko toksyczności, zwłaszcza w przypadku terapii podtrzymującej niwolumab+ipilimumab, należy zakończyć leczenie po 2 latach [I, A]; - Monoterapia ICI nie jest zalecana u pacjentów z ekspresją PD-L1 $< 50\%$ lub u osób, które nigdy nie paliły [I, D]; <u>Zalecenia dot. leczenia systemowego 1. linii chorych na zaawansowanego NDRP z PS ≥ 2:</u> - Monoterapia ICI może być rozważona u pacjentów z PS 2, których guzy wykazują ekspresję PD-L1 $\geq 50\%$ [II, B];

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• Monoterapia atezolizumabem [wynik ESMO-MCBS v1.1: 4; zatwierdzona przez EMA, niezatwierdzona przez FDA] może być rozważona u pacjentów niekwalifikujących się do CTH 2-lekowej zawierającej platynę z powodu PS ≥ 2 lub wieku >70 lat z chorobami współistniejącymi, niezależnie od statusu PD-L1 [I, B]; • CTH 2-lekowa zawierająca platynę powinna być rozważona u kwalifikujących się pacjentów z PS 2: ◦ preferowana jest karboplatyna [I, A]; ◦ preferowany jest pemetreksed [II, A] z pemetreksedem w leczeniu podtrzymującym, jeśli nastąpiła poprawa do PS 0-1 (ograniczone do niepłaskonabłonkowego NDRP); • Alternatywną opcją leczenia jest CTH jednym lekiem z zastosowaniem: ◦ gemcytabiny [II, B]; ◦ winorelbiny [II, B]; ◦ docetakselu [I, B]; ◦ pemetreksedu (ograniczone do niepłaskonabłonkowego NDRP) [II, B]; • Połączenie CTH + ICI nie zostało formalnie ocenione u pacjentów z PS 2 i nie może być zalecane; • Pacjentom z PS 3-4 należy zaoferować najlepszą opiekę wspomagającą (BSC), niezależnie od ekspresji PD-L1 w guzie [III, A]; Zalecenia dot. leczenia systemowego 1. linii chorych na niepłaskonabłonkowego NDRP, bez przeciwskażeń do ICI z PS 0-1, niezależnie od ekspresji PD-L1: • Skojarzenia CTH dubletami zawierającymi platynę + inhibitorów anty-PD-(L)1 są preferowane w stosunku do samej CTH dubletami zawierającymi platynę [I, A]; • ICI [anty-PD-(L)1 $\pm$ anty-CTLA-4] + CTH dubletem zawierającym platynę, a następnie ICI $\pm$ pemetreksed lub bewacyzumab [I, A]: ◦ opcje 1. linii CTH+ICI składają się ze skojarzeń pembrolizumab+pemetreksedu+platyna [ESMO-MCBS v1.1: wynik 4/A], atezolizumab+bewacyzumab+paklitaksel+karboplatyna [ESMO-MCBS v1.1: wynik 3], atezolizumab+karboplatyna+nab-paklitaksel [ESMO-MCBS v1.1: wynik 3], cemiplimab+dublet CTH zawierający platynę (z leczeniem podtrzymującym pemetreksedem dla niepłaskonabłonkowego NDRP) [ESMO-MCBS v1.1: wynik 4] lub sugemalimab+CTH oparta na platynie [ESMO-MCBS v1.1: wynik 4] ◦ niwolumab+ipilimumab plus dwa cykle CTH dubletem zawierającym platynę [ESMO-MCBS v1.1: wynik 4] lub durwalumab+tremelimumab+CTH dubletem zawierającym platynę [ESMO-MCBS v1.1: wynik 4]; • Dublet ICI (tylko dla PD-L1 $\geq 1\%$): ◦ niwolumab+ipilimumab jest opcją dla guzów z PD-L1 $\geq 1\%$ niezależnie od histologii [ESMO-MCBS v1.1: wynik 4; zatwierdzone przez FDA, niezatwierdzone przez EMA] [I, A]; • Czas trwania leczenia powinien być dostosowany do skuteczności klinicznej i tolerancji [IV, A]; • W większości zarejestrowanych strategii czas trwania leczenia ICI był ograniczony do 2 lat, dlatego te ICI mogą być przerwane po 2 latach [I, B]; • Ze względu na ryzyko toksyczności, zwłaszcza leczenie podtrzymujące niwolumab+ipilimumab powinno być przerwane po 2 latach [I, A]. <i>Poziom dowodu:</i> <i>I – dowody z co najmniej jednego dużego, randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędów) lub metaanalizy prawidłowo przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności;</i> <i>II – niewielkie badania randomizowane lub duże badania randomizowane, w których podejrzewa się obecność błędów systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań wykazujących heterogeniczność</i> <i>III – badania prospektywne kohortowe</i> <i>IV – badania retrospektywne kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne (ang. case-control)</i> <i>V – badania bez grup kontrolnych, raporty przypadków, opinie ekspertów</i> <i>Siła rekomendacji:</i> <i>A – silne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną, stanowczo rekomendowane</i> <i>B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie rekomendowane</i> <i>C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyść nie przeważają nad ryzykiem lub wadami (działania niepożądane, koszty itp.), rekomendowane opcjonalnie</i> <i>D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub na niekorzystny wynik, niekorzystny wynik, niekorzystny wynik, niekorzystny wynik</i> <i>E – silne dowody przeciwko skuteczności lub na niekorzystny wynik, stanowczo niekorzystny wynik, niekorzystny wynik</i> <i>ESMO-MCBS: Wynik 5 punktów w skali ESMO-MCBS to najwyższa ocena, jaką może uzyskać lek stosowany w przypadku chorób nieuleczalnych. Im niższy wynik tym niższa korzyść. MCBS 5–4 tj. wysoki priorytet (duża/bardzo duża korzyść kliniczna); MCBS 3 tj. średni priorytet (umiarkowana korzyść kliniczna); MCBS 2–1 tj. niski priorytet (mała/minimalna korzyść kliniczna). Terapia z wynikiem 4/A lub 5/A jest silnie rekomendowana, bo daje znaczącą poprawę wyników leczenia (np. wydłużenie przeżycia całkowitego, zmniejszenie toksyczności w porównaniu do standardu).</i>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NCCN 2025 (ver. 1 2026 – USA)	<u>Zalecenia dot. leczenia systemowego 1. linii chorych na NDRP z PD-L1 $\geq 50\%$ i PS 0-2:</u> - chorzy na gruczolakoraka, raka wielkokomórkowego, NDRP NOS: <u>opcie preferowane:</u> - pembrolizumab a następnie leczenie podtrzymujące pembrolizumabem [kategoria 1]; (karboplatyna lub cisplatyna)/pemetreksed + pembrolizumab, a następnie leczenie podtrzymujące pemetreksedem + pembrolizumabem [kategoria 1]; atezolizumab, a następnie leczenie podtrzymujące atezolizumabem [kategoria 1]; - cemiplimab-rwlc, a następnie leczenie podtrzymujące cemiplimabem [kategoria 1]; (karboplatyna lub cisplatyna)/pemetreksed + cemiplimab, a następnie leczenie podtrzymujące pemetreksedem + cemiplimabem [kategoria 1]; <u>inne zalecane opcje:</u> - schematy z dodatkiem bewacyzumabu lub durwalumabu w połączeniu z CTH i immunoterapią (np. atezolizumab + bewacyzumab + karboplatyna + paklitaksel a następnie leczenie podtrzymujące bewacyzumabem ± atezolizumab [kategoria 1]); - chorzy na raka płaskonabłonkowego: <u>opcie preferowane:</u> - pembrolizumab a następnie leczenie podtrzymujące pembrolizumabem [kategoria 1]; - karboplatyna / (paklitaksel lub paklitaksel związany z albuminą) + pembrolizumab, a następnie leczenie podtrzymujące pembrolizumabem [kategoria 1]; atezolizumab, a następnie leczenie podtrzymujące atezolizumabem [kategoria 1]; - cemiplimab-rwlc, a następnie leczenie podtrzymujące cemiplimabem [kategoria 1]; (karboplatyna lub cisplatyna) / paklitaksel + cemiplimab-rwlc, a następnie leczenie podtrzymujące cemiplimabem [kategoria 1]; <u>inne zalecane opcje:</u> - schematy z ipilimumabem + niwolumabem lub durwalumabem + tremelimumabem w połączeniu z CTH (np. niwolumab + ipilimumab + paklitaksel/karboplatyna, a następnie leczenie podtrzymujące niwolumab + ipilimumab [kategoria 1]; połączenia z durwalumabem i tremelimumabem [kategoria 2B]); <u>opcie w szczególnych okolicznościach:</u> - niwolumab + ipilimumab, a następnie leczenie podtrzymujące tą samą terapią [kategoria 1]. <u>Zalecenia dot. leczenia 1. linii chorych na NDRP z PD-L1 $\geq 50\%$ i PS 3-4:</u> - najlepsza opieka paliatywna / leczenie wspomagające (BSC); atezolizumab (PS 3), a następnie leczenie podtrzymujące atezolizumabem. <u>Zalecenia dot. leczenia systemowego 1. linii chorych na NDRP z PD-L1 1%-49% i PS 0-2:</u> - chorzy na gruczolakoraka, raka wielkokomórkowego, NDRP NOS: <u>opcie preferowane:</u> (karboplatyna lub cisplatyna)/pemetreksed + pembrolizumab, następnie leczenie podtrzymujące pemetreksedem + pembrolizumabem a później pemetreksedem [kategoria 1]; (karboplatyna lub cisplatyna)/pemetreksed + cemiplimab-rwlc, następnie leczenie podtrzymujące cemiplimabem ± pemetreksedem [kategoria 1]; <u>inne zalecane opcje:</u> - schematy z atezolizumabem + bewacyzumabem + CTH (np. karboplatyna/paklitaksel + bewacyzumab + atezolizumab a następnie leczenie podtrzymujące bewacyzumabem ± atezolizumab [kategoria 1]); - schematy skojarzone z ipilimumabem + niwolumabem lub durwalumabem + tremelimumabem lub cemiplimabem w połączeniu z CTH; - chorzy na raka płaskonabłonkowego: <u>opcie preferowane:</u> - karboplatyna / (paklitaksel lub paklitaksel związany z albuminą) + pembrolizumab, a następnie leczenie podtrzymujące pembrolizumabem [kategoria 1]; - cemiplimab-rwlc + paklitaksel / (karboplatyna lub cisplatyna), a następnie leczenie podtrzymujące cemiplimabem [kategoria 1]; <u>inne zalecane opcje:</u> - schematy z ipilimumabem + niwolumabem lub durwalumabem + tremelimumabem w połączeniu z CTH; <u>opcie w szczególnych okolicznościach:</u> - pembrolizumab¹ a następnie leczenie podtrzymujące pembrolizumabem [kategoria 2B]. <u>Zalecenia dot. leczenia 1. linii chorych na NDRP z PD-L1 1%-49% i PS 3-4:</u> - najlepsza opieka paliatywna / leczenie wspomagające (BSC); atezolizumab (PS 3), a następnie leczenie podtrzymujące atezolizumabem. ¹ Monoterapia pembrolizumabem może być rozważana, gdy istnieją przeciwwskazania do terapii skojarzonej. Jeśli nie wskazano inaczej, zalecenia są kategorii 2A. Sila rekomendacji: 1 – oparta na dowodach wysokiej jakości (≥ 1 randomizowane badania III fazy lub wysokiej jakości metaanalizy), jednogłośnie zgodność NCCN do zasadności rekomendacji 2A – oparta na dowodach niższej jakości, jednogłośnie zgodność NCCN do zasadności rekomendacji 2B – oparta na dowodach niższej jakości, zgodność NCCN do zasadności rekomendacji 3 – oparta na dowodach dowolnej jakości, znaczna niezgodność NCCN do zasadności stosowania interwencji

ASCO 2025 (Ameryka Płn.)	<u>Zalecenia ogólne w zakresie leczenia zaawansowanego NDRP – stopień IV, pacjenci w dobrym stanie sprawności:</u> • Każdy przypadek powinien być omawiany w zespole wielodyscyplinarnym. • Wybór leku i schematu powinien uwzględniać skuteczność, profil toksyczności oraz preferencje pacjenta. • Zaleca się wczesne włączenie opieki wspomagającej/paliatywnej. <u>Zalecenia dot. leczenia 1. linii chorych na NDRP – stopień IV, dobry stan sprawności:</u> • chorzy na niepłaskonabłonkowego NDRP, dowolna ekspresja PD-L1, TPS $\geq 50\%$: - o można zastosować ICI w monoterapii jak np.: atezolizumab, pembrolizumab, cemiplimab [jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna]; - o można również zastosować terapię skojarzoną pembrolizumab + karboplatyna + pemetreksed lub cemiplimab + karboplatyna + pemetreksed lub atezolizumab + karboplatyna + paklitaksel związany z albuminą (nab-paklitaksel) $\pm$ bewacyzumab lub niwolumab i ipilimumab $\pm$ CTH oparta na platynie lub durwalumab i tremelimumab z CTH opartą na platynie [jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba]. • chorzy na niepłaskonabłonkowego NDRP, dowolna ekspresja PD-L1, TPS 1-49%: - o można zastosować leczenie pembrolizumabem/cemiplimabem + karboplatyną + pemetreksedem [jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: silna]; - o można również zastosować terapię atezolizumab + karboplatyna + paklitaksel lub paklitaksel związany z albuminą (nab-paklitaksel) $\pm$ bewacyzumab; niwolumab i ipilimumab $\pm$ CTH oparta na platynie (dwa cykle) lub durwalumab i tremelimumab z CTH opartą na platynie [jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba]; - o u chorych, którzy nie kwalifikują się lub odmawiają terapii skojarzonej anty-PD-(L)1 + CTH (dublet z platyną), lekarze mogą zaproponować monoterapię anty-PD-1 [jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba]; • chorzy na niepłaskonabłonkowego NDRP z nieznaną lub ekspresją PD-L1 TPS $<1\%$: - o można zastosować tożsame terapie jak w przypadku niepłaskonabłonkowego NDRP, dowolna ekspresja PD-L1, TPS 1-49% [jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba]; • chorzy na płaskonabłonkowego (SCC, szczegóły na rysunku poniżej) NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$: - o można zastosować ICI w monoterapii: atezolizumab lub pembrolizumab lub cemiplimab [jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna]; - o podobnie jak w przypadku raka niepłaskonabłonkowego lekarze mogą oferować inne terapie jak pembrolizumab/ cemiplimab + karboplatyna + paklitaksel (lub paklitaksel związany z albuminą); czy niwolumab i ipilimumab $\pm$ CTH oparta na platynie (dwa cykle) lub durwalumab i tremelimumab z CTH opartą na platynie [jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba]; • chorzy na płaskonabłonkowego (SCC, szczegóły na rysunku poniżej) NDRP z ekspresją PD-L1 TPS 1-49%: - o można zastosować pembrolizumab/ cemiplimab + karboplatyna + paklitaksel (lub paklitaksel związany z albuminą); [jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: silna]; - o lekarze mogą oferować inne terapie jak niwolumab i ipilimumab $\pm$ CTH oparta na platynie (dwa cykle) lub durwalumab i tremelimumab z CTH opartą na platynie [jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba]; - o u chorych, którzy nie kwalifikują się lub odmawiają terapii skojarzonej anty-PD-(L)1 + CTH (dublet z platyną), lekarze mogą zaproponować monoterapię anty-PD-1 [jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba]; • chorzy na płaskonabłonkowego (SCC, szczegóły na rysunku poniżej) NDRP z nieznaną lub ekspresją PD-L1 TPS $<1\%$: - o można zastosować tożsame terapie jak w przypadku płaskonabłonkowego NDRP, z ekspresją PD-L1 TPS 1-49% [jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba]; • chorzy na NDRP NOS: - o pacjenci powinni być kierowani do interdyscyplinarnych zespołów opieki paliatywnej (konsultacja), które zapewniają opiekę wczesną w przebiegu choroby, równoległe z aktywnym leczeniem raka [jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna]; - o u chorych, którzy nie są kandydatami do terapii ICI, z zachowanym PS lekarze powinni oferować CTH 2-lekową opartą na platynie [jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna]; - o chorym z przeciwwskazaniami do chemioterapii opartej na platynie lekarze mogą oferować skojarzenia niezawierające platyny [jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba]; - o w przypadku przeciwwskazań do terapii z bewacyzumabem, należy unikać stosowania bewacyzumabu u chorych na raka płaskonabłonkowego, z klinicznie istotnym krwiopluciem, niewystarczającą funkcją narządów, ECOG PS >1, klinicznie istotnymi chorobami sercowo-naczyniowymi lub niekontrolowanym nadciśnieniem [jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna]; - o dla zastosowania leczenia podtrzymującego bewacyzumab + pemetreksedem nie wykazano poprawy przeżycia i znacząco zwiększonej toksyczności w porównaniu do leczenia podtrzymującego pemetreksedem lub bewacyzumabem w monoterapii [jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba].
---	---

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Patients with stage IV non-small cell lung cancer without targetable driver alterations Squamous cell carcinoma² PD-L1 expression TPS ≥ 50% PD-L1 expression TPS 1% - 49% Unknown or negative PD-L1 expression TPS < 1% Pembrolizumab S Atezolizumab S Cemiplimab S Pembrolizumab + carboplatin + paclitaxel (or nab-paclitaxel) W Cemiplimab + carboplatin + paclitaxel W Nivolumab + ipilimumab W Nivolumab + ipilimumab + two cycles of platinum-based chemotherapy W Durvalumab + tremelimumab + platinum-based chemotherapy W Pembrolizumab + carboplatin + paclitaxel (or nab-paclitaxel) S Cemiplimab + carboplatin + paclitaxel S Nivolumab + ipilimumab W Nivolumab + ipilimumab + two cycles of platinum-based chemotherapy W Durvalumab + tremelimumab + platinum-based chemotherapy W For patients who are ineligible for or decline the combination of doublet platinum + anti-PD-(L)1 Single-agent anti-PD-1 W Unknown or negative PD-L1 expression TPS < 1% Pembrolizumab + carboplatin + paclitaxel (or nab-paclitaxel) W Cemiplimab + carboplatin + paclitaxel W Nivolumab + ipilimumab W Nivolumab + ipilimumab + two cycles of platinum-based chemotherapy W Durvalumab + tremelimumab + platinum-based chemotherapy W Strength of Recommendation S Strong W Weak
	Rys. Opcje leczenia 1. linii dla pacjentów z NDRP w stopniu IV bez zmian molekularnych, rak płaskonabłonkowy W przypadku zaleceń obejmujących kilka opcji terapeutycznych o tej samej jakości dowodów i sile rekomendacji, wybór konkretnego leku powinien być dostosowany na podstawie rozmowy z pacjentem dot. skuteczności i toksyczności. NSCLC, niedrobnokomórkowy rak płuca (pol. NDRP); PS, stan sprawności (ang. performance status); SCC, rak płaskonabłonkowy; TPS, odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 (ang. tumor proportion score) <u>Sila rekomendacji:</u> <i>silna (ang. strong) – panel ekspertów jest przekonany, że korzyści przewyższają ryzyko; większość pacjentów powinna otrzymać zalecaną interwencję;</i> <i>słaba/warunkowa (ang. weak/conditional) – korzyści prawdopodobnie przewyższają ryzyko, ale istnieje niepewność lub zmienność preferencji pacjentów.</i> <u>Jakość dowodów:</u> <i>wysoka (ang. high) – bardzo duża pewność, że rzeczywisty efekt jest bliski oszacowanemu;</i> <i>umiarkowana (ang. moderate) – umiarkowana pewność; efekt prawdopodobnie jest zbliżony, ale może się różnić;</i> <i>niska (ang. low) – ograniczona pewność; efekt może znacząco odbiegać od oszacowanego;</i> <i>bardzo niska (ang. very low) – bardzo mała pewność; rzeczywisty efekt prawdopodobnie znacznie różni się od oszacowanego.</i>

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 4. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
standardowa chemioterapia (CTH) jednolekowa	TAK	„Zgodnie z wytycznymi ESMO (...), jeśli pacjent jest w wieku ≥ 75 lat lub pacjent nie kwalifikuje się do chemioterapii dwulekowej standardem opieki jest wnioskowana interwencja lub monoterapia cytostatykami: gemcytabiną, winorelbina, docetakselem lub pemetreksedem (jednak tylko w przypadku raka niepłaskonabłonkowego). W wytycznych włoskiego AIOT zaznaczono, że u pacjentów osłabionych lub przy wątpliwej tolerancji leczenia lub starszych z PS 2 monoterapia ICI jest rozsądnym i skutecznym wyborem. Również wytyczne PTOK i ASCO wskazują, że w wybranych sytuacjach klinicznych (np. w sytuacji braku możliwości zastosowania CTH dwulekowej zalecanym postępowaniem jest CTH jednolekowa). Wytyczne PTOK wskazują jednoznacznie, że w przypadku bezwzględnych przeciwwskazań do stosowania schematów dwulekowych z użyciem pochodnych platyny można rozważyć CTH jednolekową (np. winorelbina dożylnie lub doustnie). Wskazane chemioterapeutyki są refundowane w warunkach polskich w katalogu chemioterapii”.	Wybór komparatora w postaci jednolekowej CTH – prawidłowy i zgodny z aktualną praktyką kliniczną oraz rekomendacjami klinicznymi.

Wnioskodawca przyjął prawidłowy komparator, przy czym w analizach ograniczył wybór substancji czynnych w ramieniu komparatora do leków stosowanych w badaniu IPSOS, tj. do monoterapii gemcytabiną lub winorelbina. Zgodnie z aktualną praktyką kliniczną stosowane są również inne technologie lekowe jak docetaksel i pemetreksed (w niepłaskonabłonkowym NDRP), które nie zostały uwzględnione w ww. badaniu. Wnioskodawca zaznacza, że jedynym dostępnym we wnioskowanym wskazaniu badaniem bezpośrednio porównującym wnioskowaną technologię z komparatorem w postaci CTH jednolekowej było RCT IPSOS, które uwzględniało standardy obowiązujące w momencie projektowania badania (leczenie winorelbina lub gemcytabiną). Monoterapia pemetreksedem czy docetakselem miały znikome udziały w rzeczywistej praktyce klinicznej (3,2% na podstawie badania obserwacyjnego Camerini 2022) w porównaniu z ww. terapiami, a dodatkowo docetaksel charakteryzował się niekorzystnym profilem bezpieczeństwa w grupie osób starszych z gorszym stopniem sprawności. Wnioskodawca zwrócił również uwagę, że EMA, mimo początkowych zastrzeżeń dotyczących braku pemetreksedu i docetakselu, ostatecznie uznała komparator w badaniu IPSOS za metodologicznie akceptowalny.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 5. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	- wiek powyżej 18 roku życia; - ECOG 0-2; - rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca; - wykluczenie obecności mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genów ALK i ROS1 w przypadku raka gruczołowego, wielkomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS (w przypadku rozpoznania raka płaskonabłonkowego wykonanie testów molekularnych nie jest wymagane); - stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia); - obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych; - obecność przeciwwskazań do zastosowania pochodnych platyny	- populacja inna niż określona; - obecność przeciwwskazań określonych w ChPL; - obecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub wątrobie Dopuszczano także badania prowadzone w szerszej populacji w odniesieniu do kryteriów szczegółowych (jak ECOG lub wykluczenie specyficznych lokalizacji przerzutów) poszukując następnie wyników w podgrupach docelowych.	-
Interwencja	atezolizumab (ATE) w monoterapii stosowany w dawkowaniu zgodnym z aktualną ChPL	- leczenie skojarzone z udziałem leków/terapii eksperymentalnych; - dawkowanie lub schemat podawania niezgodne z ChPL	-
Komparatory	standardowa chemioterapia jednolekowa (CTH)	inne niż zdefiniowane	-
Punkty końcowe	Dot. skuteczności: - przeżycie całkowite (OS); - odpowiedź na leczenie (ORR); - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); - jakość życia; Dot. bezpieczeństwa, m.in.: - zdarzenia niepożądane (AEs); - ciężkie AEs; - AEs związane z leczeniem (TRAEs); - zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (AESI)	- farmakokinetyka/farmakodynamika; - 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)	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	• badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo; • raporty HTA i przeglądy systematyczne, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy	• badania wczesnej, I/II fazy; • badania in vitro; • badania na zwierzętach; • analizy ekonomiczne; • opisy przypadków, serie przypadków; • badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej	-
Inne kryteria	• brak ograniczeń czasowych; • publikacje w j. angielskim i polskim	• nie określono	-

ChPL, Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla **monoterapii atezolizumabem (ATE)** w zakresie leczenia 1. linii zaawansowanego NDRP u dorosłych pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny, do analizy klinicznej włączono:

- jedno randomizowane badanie kliniczne III fazy, tj. **RCT IPSOS** bezpośrednio porównujące stosowanie **monoterapii ATE z chemioterapią jednolekową (CTH; tj. monoterapią gemcytabiną [GEM] lub winorelbiną [WIN])**, w 1. linii leczenia pacjentów z zaawansowanym NDRP, którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazie MEDLINE (via PubMed) z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji (*atezolizumab, Tecentriq*) i wnioskowanego wskazania (*advanced non-small-cell lung cancer, NSCLC, first-line treatment, monotherapy*). Wyszukiwanie zostało przeprowadzone 20 listopada 2025 r.

W wyniku wyszukiwania weryfikacyjnego nie odnaleziono badań wpływających na zmianę wnioskowania przedstawionego w przeglądzie wnioskodawcy, w tym randomizowanych badań klinicznych.

Nie odnaleziono też badań obserwacyjnych dotyczących efektywności praktycznej (RWE/RWD) wnioskowanej monoterapii.

Tabela 6. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
RCT IPSOS <i>(NCT03191786 Lee 2023, EPAR Tecentriq 2024 oraz materiały konferencyjne)</i> <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> F Hoffmann-La Roche i Genentech Inc	Typ: otwarte, międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy, z grupą kontrolną (RCT) Liczba ośrodków: 91 ośrodków w 23 krajach Azji, Europy, Ameryki Płn. i Ameryki Płd., w tym w Polsce (2 ośrodki) Randomizacja: tak, 2:1 Zaslepienie: nie, badanie otwarte Typ hipotezy: <i>superiority</i> (wyzszości) Liczba ramion: 2 Mediana obserwacji: 41 mies. dla populacji ITT ^a oraz dla populacji „niekwalifikującej się do leczenia platyną” (dalej: populacja EMA ^a); data odcinka danych 30.04.2022 r.	Grupa interwencji: - atezolizumab (ATE) 1200 mg i.v. co 3 tyg. (tj. podawany w 1 dniu każdego 21-dniowego cyklu); populacja ITT^a n=302 (populacja EMA^a n=268); Grupa kontrolna: - chemioterapia (CTH) jednoskładnikowa, tj. winorelbina (WIN) doustna/i.v. lub gemcytabina (GEM) i.v. zgodnie z ChPL; populacja ITT^a n=151 (populacja EMA^a n=137) - stosowana w 3- lub 4-tyg. cyklach, zgodnie z lokalnie obowiązującymi zasadami. Mediana ekspozycji na leczenie: ATE 3,5 mies.; GEM 2,3 mies.; WIN 1,8 mies. Utracone obserwacje: < 3% w każdej z grup; ostatecznie n=9 w grupie ATE i n=3 w grupie CTH, z populacji ITT ^a	Kryteria włączenia: - wiek ≥18 lat - histologicznie/cytologicznie potwierdzony NDRP stadium IIIB/IV, niekwalifikujący się do CTH opartej na platynie (uznane przez badacza); - choroba mierzalna wg kryteriów RECIST 1.1; - ECOG 2-3 lub ≥70 lat z ECOG 0-1 i chorobami współistniejącymi; - spodziewana długość życia ≥ 8 tyg.; - odpowiednia czynność szpiku kostnego i innych kluczowych narządów, na podstawie wyników bad. laboratoryjnych uzyskanych w ciągu 14 dni przed randomizacją; - przerzuty do OUN, po spełnieniu odpowiednich warunków^b; - skuteczna antykoncepcja lub abstynencja seksualna, zakaz oddawania nasienia oraz negatywny wynik testu ciążowego przed rozpoczęciem badania. Kryteria wykluczenia, m.in.: - mutacje EGFR (L858R lub del19) lub rearanżacja ALK; - wcześniejsze leczenie systemowe zaawansowanego NDRP; - choroby autoimmunologiczne; - pacjenci młodszy <70 lat, z ECOG 0-1; - aktywne/nieleczone przerzuty do OUN^c, w badaniu TK lub MRI mózgowia podczas skryningu; - aktywne choroby zakaźne, zakażenia, reakcje alergiczne lub inne poważne schorzenia; - duże zabiegi chirurgiczne; allo-HSCT.	Pierwszorzędowy: - przeżycie całkowite (OS); Pozostałe (kluczowe): - przeżycie wolne od progresji (PFS); - odsetek odpowiedzi obiektywnej (ORR); - czas trwania odpowiedzi (DOR); - profil bezpieczeństwa; - jakość życia (EORTC QLQ-C30/LC13).

a) Populacja ITT obejmuje wszystkich randomizowanych pacjentów, niezależnie od tego, czy faktycznie otrzymali przypisane leczenie (wg Lee 2023; N=453). Populacja EMA, czyli populacja „niekwalifikująca się do leczenia platyną” wg EMA i przyjętych „twardych” kryteriów kwalifikacji do tej grupy, tj. wiek >80 lat lub ECOG 3 lub ECOG 2 + istotne choroby współistniejące lub wiek ≥70 lat + istotne choroby współistniejące (wg EPAR Tecentriq 2024, N=405).

b) Szczegółowe warunki do spełnienia: obecność choroby mierzalnej, poza OUN; przerzuty zlokalizowane są jedynie nadnamiotowo i/lub w mózdzku (tj. brak przerzutów do śródmózgowia, mostu, rdzenia przedłużonego i rdzenia kręgowego); obecnie, brak konieczności stosowania kortykosteroidów w leczeniu choroby OUN; dozwolone jest stosowanie leków przeciwdrgawkowych w stabilnej dawce; brak radioterapii stereotaktycznej w ciągu 7 dni przed randomizacją lub radioterapii całego mózgu w ciągu 14 dni przed randomizacją; brak dowodów na progresję choroby występującą pomiędzy zakończeniem terapii ukierunkowanej na OUN a badaniem obrazowym wykonywanym podczas skryningu. Pacjenci, u których podczas skryningu zostały wykryte nowe, bezobjawowe przerzuty do OUN, muszą zostać poddani radioterapii i/lub operacji ukierunkowanej na te zmiany. Po otrzymaniu odpowiedniego leczenia, pacjenci mogą być zakwalifikowani do badania, bez konieczności dodatkowego badania neuroobrazowego przed randomizacją, pod warunkiem spełnienia wszystkich pozostałych kryteriów włączenia, w tym brak dowodów na progresję choroby OUN.

c) we wcześniejszych badaniach neuroobrazowych: zespół ucisku rdzenia kręgowego, który nie został definitywnie wyleczony operacyjnie i/lub radioterapią lub wcześniej zdiagnozowany i leczony ucisk rdzenia kręgowego, bez dowodów na utrzymywanie się stabilnego stanu klinicznego przez >2 tygodnie przed randomizacją; zajęcie opon mózgowo-rdzeniowych; krwotok śródczaszkowy związany z przerzutami do OUN, w historii.

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania znajduje się w rozdziale 13.10 AKL wnioskodawcy.

4.1.1.2. Ocena badań

Ocena poprawności przeglądu systematycznego

W ramach przeglądu systematycznego dot. skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa dla monoterapii atezolizumabem w 1. linii leczenia zaawansowanego NDRP u dorosłych pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny wnioskodawca dokonał przeszukania dowodów naukowych w bazach głównych Medline (via PubMed), Embase (via Elsevier) oraz The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) z datą odcięcia: 15 maja 2025 r. Przeszukano również rejestry badań klinicznych, abstrakty z doniesień konferencyjnych odpowiednich towarzystw naukowych oraz bibliografię odnalezionych doniesień pierwotnych/wtórnych.

Wyszukiwanie dowodów naukowych zostało przeprowadzone zgodnie z wytycznymi HTA. Przedstawiona przez wnioskodawcę strategia wyszukiwania nie zawiera krytycznych błędów a jej konstrukcja oraz rzetelność przeprowadzenia były wystarczające do właściwej selekcji dowodów naukowych. Wyszukiwanie weryfikacyjne Agencji dodatkowo potwierdziło ww. wnioski.

Ocena jakości badań pierwotnych i wtórnych

Wnioskodawca dokonał oceny wiarygodności oraz jakości włączonych do analizy badań tj. RCT IPSOS za pomocą narzędzia Cochrane Risk of Bias-2 (RoB-2) oraz skali Jadad. Zgodnie z oceną wnioskodawcy wg Cochrane RoB-2, badania włączone do analizy charakteryzowały się niskim w zakresie domeny pierwszej dot. oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji lub średnim ryzykiem błędu w zakresie pozostałych domen. W wyniku skali Jadad, badanie to otrzymało 3 punkty, wskazując tym samym na umiarkowaną jakość metodologiczną (tj. spełnia podstawowe kryteria jakości, ale posiada pewne ograniczenia metodologiczne jak np. brak zaślepienia).

Analitycy Agencji zweryfikowali ww. ocenę wnioskodawcy w oparciu o aktualną wersję Cochrane RoB-2. Ocena ta pokrywa się z danymi wnioskodawcy. Ogólne ryzyko błędu systematycznego było średnie, tzn. odnotowano pewne zastrzeżenia (ang. some concerns) w kilku domenach. Główne zastrzeżenia dotyczyły braku zaślepienia (badanie *open-label*; co mogło wpłynąć na zgłaszanie zdarzeń niepożądanych, decyzje o przerwaniu leczenia i subiektywne oceny niektórych punktów końcowych), szerokich kryteriów kwalifikacji (co może wpływać na reprezentatywność populacji) oraz spadku liczby ocen jakości życia w dłuższym okresie czasu (co ogranicza wiarygodność długoterminowych analiz). Trzeba jednak podkreślić, że pierwszorzędowy punkt końcowy, tj. przeżycie całkowite (OS) jest obiektywny i mało podatny na ten rodzaj błędu związany z brakiem zaślepienia i interpretacją badacza.

Ograniczenia jakości badań pierwotnych według wnioskodawcy

Badanie IPSOS

- Nie wprowadzono zaślepienia pacjentów i badaczy względem stosowanej interwencji. Jednak główny punkt końcowy – przeżycie całkowite (OS) – oceniany był obiektywnie, więc brak zaślepienia nie powinien wpływać na jego wiarygodność.
- Zgodnie z kryteriami włączenia do badania, włączano pacjentów niekwalifikujących się do CTH dwulekowej opartej na platynie wg subiektywnej oceny badacza. Kryteria te były szerokie i nieprecyzyjne, co utrudniało weryfikację, czy pacjent rzeczywiście nie kwalifikował się do leczenia platyną. EMA uznała te kryteria za niewystarczająco ścisłe i zaleciła ich doprecyzowanie (np. wiek >80 lat, ECOG 3 lub ECOG 2 + określone choroby współistniejące; i/lub wiek ≥70 lat + określone choroby współistniejące). Po zastosowaniu nowych kryteriów, 89% pacjentów badania IPSOS spełniało je.
- Do wnioskowanego programu lekowego mają być włączani wyłącznie pacjenci bez przerzutów do OUN i wątroby, podczas gdy w IPSOS nie było takiego wymogu (choć większość pacjentów nie miała tych przerzutów).
- Do programu lekowego kwalifikują się pacjenci z ECOG 0-2, natomiast w IPSOS dopuszczano także ECOG 3 (niewielki odsetek badanych: 7,5%).
- Nie odnaleziono wyników dla niektórych punktów końcowych określonych w ramach protokołu badania (np. OS, PFS, ORR wg zmodyfikowanych RECIST, EQ-5D-5L), natomiast parametry te miały zostać ocenione w ramach analiz eksploracyjnych, uzupełniając ocenę dla najważniejszych punktów końcowych.
- Wraz z czasem trwania badania malała liczba pacjentów wypełniających kwestionariusze EORTC QLQ-C30 i QLQ-LC13, co ograniczało analizę jakości życia w dłuższej perspektywie.
- W IPSOS jako komparator zastosowano monoterapię winorelbiną lub gemcytabiną, zgodnie z ówczesnymi wytycznymi ESMO. Nie uwzględniono docetakselu i pemetreksedu, choć są one obecnie

refundowane. Docetaksel pominięto ze względu na gorszy profil bezpieczeństwa w tej populacji, a pemetreksed nie był jeszcze szeroko rekomendowany w momencie projektowania badania. EMA zaakceptowała taki wybór komparatora.

Komentarz analityków Agencji

Wskazane przez wnioskodawcę ograniczenia badania IPSOS są zgodne z ograniczeniami uwzględnionymi przez analityków Agencji, gdzie w szczególności należy podkreślić otwarty charakter badania (brak zaślepienia, istotny dla subiektywnych punktów końcowych np. związanych z bezpieczeństwem leku czy jakością życia chorych), szerokie i częściowo subiektywne kryteria kwalifikacji do badania (rozwiązane analizą ad hoc przez EMA dla bardziej restrykcyjnych kryteriów. EPAR Tecentriq 2024), spadek liczby pacjentów wypełniających kwestionariusze dot. oceny jakości życia oraz różnice w kontekście wnioskowanego programu lekowego (np. stan sprawności ECOG, występowanie przerzutów do OUN/wątroby).

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Ograniczenia syntezy według wnioskodawcy

- Odnaleziono tylko jedno badanie kliniczne, badanie IPSOS, oceniające ATE we wnioskowanym wskazaniu.
- Nie odnaleziono żadnego badania RWE oceniającego AE w docelowej populacji.
- W badaniu IPSOS, różnice w PFS nie osiągnęły znamienności statystycznej. Wnioskodawca podkreśla, że ograniczeniem zastosowania PFS jako punktu końcowego w ocenie terapii immunologicznych jest zjawisko pseudoprogresji, czyli pozornego powiększenia guza widocznego w badaniach obrazowych, które wynika z działania leczenia, a nie rzeczywistego postępu choroby. Dlatego też w takiej sytuacji PFS nie jest wystarczająco czułym wskaźnikiem w ocenie korzyści zdrowotnej (diagnozowana jest progresja choroby). Zaznacza też, że dokładna częstość występowania tego zjawiska nie jest dobrze udokumentowana, ale istnieją doniesienia o jego występowaniu u pacjentów leczonych inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego. Podkreśla, że należy pamiętać o ograniczeniu oceny PFS, wynikającym ze złożoności odpowiedzi immunologicznej, tj. możliwością wystąpienia długotrwałych efektów terapeutycznych, które pojawiają się po początkowym etapie progresji lub stabilizacji choroby.

Komentarz analityków Agencji

W ramach przedstawionej analizy klinicznej wnioskodawcy włączono tylko jedno RCT IPSOS dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej terapii względem analizowanego komparatora, tj. chemioterapii (CTH) jednolekowej. Badanie to charakteryzowało się pewnymi ograniczeniami, jak np. brak zaślepienia czy szerokie kryteria kwalifikacji, natomiast ostatecznie zostało ocenione jako badanie umiarkowanej jakości.

Należy podkreślić, że grupę interwencji stanowili pacjenci przyjmujący wnioskowany lek, tj. atezolizumab (ATE) tylko w formie dożylniej (i.v.) w stałej dawce 1200 mg (w 1. dniu każdego 21-dniowego cyklu), a redukcja stosowanej dawki ATE była niedopuszczalna. Badanie nie odnosi się zatem do innych schematów oraz sposobów dawkowania.

Dodatkowo kryteria włączenia do badania IPSOS oraz kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego B.6 nieznacznie się różnią. W projekcie programu zakłada się uczestnictwo chorych dorosłych (od 18 r.ż.), którzy cechują się stopniem sprawności ECOG 0-2 czy np. nieobecnością przerzutów w OUN i wątrobie. Z kolei badanie IPSOS zakładało uczestnictwo dorosłych pacjentów (z wykluczeniem osób <70 r.ż. z ECOG 0-1), uwzględniając również osoby w gorszym stopniu sprawności, tj. ECOG 2 i 3, natomiast występowanie przerzutów w OUN (po spełnieniu pewnych warunków), czy wątrobie nie było kryterium wykluczenia z badania. Należy też dodać, że do ww. badania włączano pacjentów, gdzie spodziewana długość życia wynosiła ≥ 8 tygodni.

Warto podkreślić, że w RCT IPSOS nie zastosowano ścisłych, jednoznacznych kryteriów określających, kto nie kwalifikuje się do leczenia opartego na pochodnych platyny. Decyzja o niekwalifikowaniu do leczenia platyną była często podejmowana przez badaczy na podstawie wieku (np. u starszych pacjentów z ECOG 0-1), chociaż sam wiek nie jest istotnym przeciwwskazaniem (wyjątek: chorzy >80 r.ż.). W praktyce, do badania rekrutowano pacjentów z gorszym stanem sprawności czy starszych pacjentów z istotnymi chorobami współistniejącymi lub przeciwwskazaniami do platyny, ale ostateczna decyzja była pozostawiona badaczowi (duża uznaniowość decyzji). Dodatkowo brak oceny ciężkości chorób współistniejących mógł mieć jakikolwiek wpływ na wyniki badania (różnorodność współistniejących schorzeń). Dlatego też w EPAR Tecentriq 2024, EMA uwzględniła analizę ad hoc dla bardziej restrykcyjnej populacji z jasno zdefiniowanymi kryteriami włączenia, tzw. populacji EMA „niekwalifikującej się do leczenia platyną”.

Wnioskodawca wskazuje, że ocena PFS w przypadku terapii immunologicznych (w tym wnioskowanego ATE), wiąże się z pewnymi ograniczeniami i preferowanym punktem końcowym badań w kontekście tej technologii jest OS. W literaturze naukowej w kontekście oceny immunoterapii zaleca się więc stosowanie zmodyfikowanych kryteriów (imRECIST, Immune-Modified RECIST) oraz interpretację wyników w szerszym kontekście klinicznym (Duchnowska 2017, Hodi 2018). W badaniu IPSOS zastosowano standardowe kryteria oceny odpowiedzi na leczenie onkologiczne (RECIST v1.1.), natomiast nie uwzględniają one zjawiska pseudo-progresji typowego dla immunoterapii (tj. sytuacji, gdy początkowo zmiany nowotworowe się powiększają, ale później następuje regresja).

Trzeba mieć na uwadze, że w badaniu IPSOS, w grupie komparatora tj. CTH jednolekowej zastosowano monoterapię winorelbina lub gemcytabiną, zgodnie z ówczesnymi wytycznymi ESMO. Z kolei, zgodnie z aktualną praktyką kliniczną stosowane są również docetaksel i pemetreksed (w niepłaskonabłonkowym NDRP), które nie były uwzględnione w badaniu. Może to ograniczać bezpośrednią porównywalność wyników badania z praktyką kliniczną w Polsce. Jednak wnioskodawca podkreśla, że jedynym badaniem bezpośrednio porównującym wnioskowaną technologię z komparatorem jakim jest CTH jednolekowa było RCT IPSOS, które uwzględniało standardy obowiązujące w momencie projektowania badania, tj. terapię winorelbina lub gemcytabiną. Monoterapia pemetreksedem czy docetakselem miały znikome odzwierciedlenie w rzeczywistej praktyce klinicznej w porównaniu z ww. terapiami, a dodatkowo docetaksel charakteryzował się niekorzystnym profilem bezpieczeństwa w grupie osób starszych z gorszym stopniem sprawności.

Nie odnaleziono też rzeczywistych danych klinicznych potwierdzających skuteczność praktyczną monoterapii ATE, jak również badań wtórnych (przeglądy systematyczne/metaanalizy) we wnioskowanym wskazaniu.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono kluczowe wyniki **analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa atezolizumabu w monoterapii (ATE)** względem chemioterapii jednolekowej (CTH) w ramach leczenia 1. linii zaawansowanego NDRP, u pacjentów którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny, na podstawie RCT IPSOS.

RCT IPSOS dotyczyło ATE podawanego drogą dożylną (i.v.), nie odniesiono się do innego sposobu dawkowania, jak np. podawanie podskórne (s.c.). Jednak należy podkreślić, że w przypadku porównania ww. sposobów dawkowania **ATE i.v. vs ATE s.c. nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie głównych punktów końcowych** (wskaźniki przeżycia, odpowiedź na leczenie) w innym wskazaniu, tj. zaawansowanym lub przerzutowym NDRP, ale po nieskuteczności CTH opartej na platynach, w RCT IMscin001 (AWA Tecentriq 2024).

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności ATE vs CTH jednolekowa

RCT IPSOS

Przedstawione poniżej dane pochodzą z publikacji głównej badania Lee 2023 i dokumentu EMA – EPAR Tecentriq 2024 (data odcięcia danych: 30.04.2022 r.) oraz dostępnych materiałów konferencyjnych i wyników dla NCT03191786 w ramach platformy ClinicalTrials.gov.

W okresie od 11 września 2017 r. do 23 września 2019 r. w badaniu IPSOS wzięło udział 453 chorych (populacja ITT), gdzie 302 pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej atezolizumab (ATE), a 151 do grupy kontrolnej otrzymującej chemioterapię jednolekową (CTH).

Grupa interwencji otrzymywała ATE 1200 mg i.v. w 1. dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia. Redukcja dawki nie była możliwa. Dwóch pacjentów nie otrzymało żadnego leczenia (wycofanie zgody i odstępstwo od protokołu). Ostatecznie jakiejkolwiek leczenie zastosowano w tej grupie u 300 pacjentów.

Standard ww. CTH stanowiła monoterapia winorelbina (WIN, doustnie/i.v.; n=84) lub monoterapia gemcytabiną (GEM i.v.; n=63). Czterech pacjentów z grupy kontrolnej nie otrzymało żadnego leczenia (wycofanie zgodny i progresja choroby). Ostatecznie jakiejkolwiek leczenie zastosowano w tej grupie u 147 pacjentów.

Trzeba mieć na uwadze, że w związku z tym, że kryteria włączenia do RCT IPSOS opierały się głównie na ocenie badacza, EMA wskazała na brak standaryzowanych kryteriów kwalifikacji do CTH opartej na platynach i obawy o reprezentatywność wyników. Uzgodniono nowe, bardziej jednoznaczne kryteria¹ dla analizy, dzięki którym wykonano analizę eksploracyjną skuteczności klinicznej ATE (n=268) vs CTH (n=137) w populacji „niekwalifikującej się do leczenia platyną” (dalej zwaną populacją EMA, zgodnie z EPAR Tecentriq 2024, n=405, tj. 89% wszystkich uczestników RCT IPSOS).

Ocenę skuteczności klinicznej przeprowadzono w ww. populacji ITT (zgodnie z wynikami Lee 2023), jak również przedstawiono dodatkowo wyniki dla populacji „niekwalifikującej się do leczenia platyną” (populacja EMA, wg EPAR Tecentriq 2024). Ocenę bezpieczeństwa przedstawiono dla wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali dowolną ilość leku (ATE lub CTH).

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był wskaźnik przeżycia, tj. przeżycie całkowite (OS) w populacji ITT. Wśród kluczowych drugorzędowych punktów końcowych analizowano odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) i czas jej trwania (DOR), przeżycie wolne od progresji (PFS) oraz, jakość życia pacjenta czy profil bezpieczeństwa.

Mediana okresu obserwacji w badaniu wyniosła 41 mies., niezależnie od analizowanej populacji.

Charakterystyka populacji

Charakterystyka kliniczna i demograficzna pacjentów na początku badania była w większości zrównoważona między grupami. Mediana wieku wynosiła 75 lat, przy czym większość badanych stanowili pacjenci między 70 a 79 r.ż. (ok. 41-43%), w populacji ITT. Podobnie w populacji EMA, najwyższy odsetek chorych stanowili pacjenci powyżej 70 r.ż. (ok. 75%) a mediana wieku wynosiła 76 lat. Większość uczestników było pochodzenia kaukaskiego oraz płci męskiej.

¹ Główne kryteria wskazane przez EMA to: wiek >80 lat lub ECOG 3 lub ECOG 2 + istotne choroby współistniejące lub wiek ≥70 lat + istotne choroby współistniejące. Choroby współistniejące uznane za istotne: zaburzenia serca, układu nerwowego, psychiczne, naczyniowe, nerek, metaboliczne, odżywiania, płuc.

Najwyższy odsetek uczestników badania stanowili chorzy z umiarkowanym ograniczeniem sprawności, tj. ECOG 2 (odpowiednio ok. 75-77% w populacji ITT i ok. 73% w populacji EMA). Do badania włączano również pacjentów z ECOG 3, tj. ze znacznym ograniczeniem sprawności, w grupie ATE ok. 6% badanych (n=18), natomiast w grupie kontrolnej CTH ok. 11% (n=16). W populacji EMA liczebności ww. grupy były tożsame. Zgodnie z jednoznacznymi kryteriami EMA, pacjenci w grupie 70 lat i więcej oraz w dobrym stopniu sprawności (ECOG 0-1) stanowili ok. 18% wszystkich badanych.

Ponad 86% badanych stanowili pacjenci w IV stadium NDRP (populacja ITT i populacja EMA). Najczęstszym typem histologicznym NDRP był rak niepłaskonabłonkowy. Przerzuty do mózgu obserwowano u ok. 9% badanych, zarówno w grupie ATE (n=27), jak i CTH (n=13), w populacji ITT (ok. 7% w populacji EMA). Przerzuty do wątroby obserwowano u ok. 15-17% pacjentów (ATE, n=44 vs CTH, n=26) w populacji ITT (a ok. 14% w populacji EMA). Ponad 97% badanych miało co najmniej jedną chorobę współistniejącą.

Poniżej przedstawiono kluczowe wyniki analizy skuteczności klinicznej pochodzące z ww. **RCT IPSOS**, zarówno dla populacji ITT (Lee 2023), jak i dla populacji EMA (EPAR Tecentriq 2024).

Wskaźniki przeżycia (OS i PFS)

Przeżycie całkowite (OS)² – pierwszorzędowy punkt końcowy

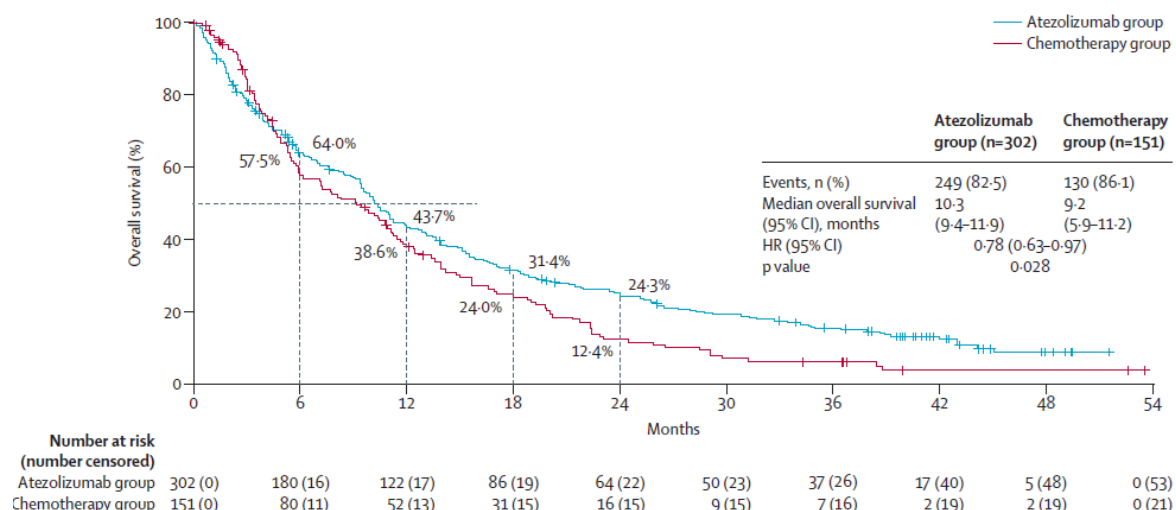
Analiza OS w populacji ITT oraz populacji EMA (analiza ad hoc) dla porównania ATE vs CTH jednolekowa

Monoterapia ATE **wydłuża istotnie statystycznie medianę przeżycia całkowitego (OS) o ok. 1 mies.** względem CTH jednolekowej (**odpowiednio 10,3 mies. vs 9,2 mies.; HR=0,78 [95%CI: 0,63; 0,97], p=0,028**) w populacji ITT. Wyniki dla populacji „niekwalifikującej się do leczenia platyną”, tj. populacji EMA są zbliżone do wyników w populacji ITT (odpowiednio 10,3 mies. vs 9,3 mies.; HR=0,79 [95%CI: 0,63; 0,99], p=0,041). Mając na uwadze opinie ekspertów klinicznych otrzymane w toku prac nad AWA, należy podkreślić, że **różnica ta nie była istotna klinicznie** (szacowany MCID: ok. 4-5 mies. dla OS).

Spójność wyników OS została zbadana w oparciu o oszacowania efektu leczenia w predefiniowanych podgrupach na podstawie kluczowych danych demograficznych i wyjściowych cech prognostycznych. Badanie IPSOS nie miało jednak mocy statystycznej pozwalającej na wykrycie różnic w większości ww. podgrup, a w niektórych z nich mała liczebność próby i szerokie przedziały ufności (95%CI) utrudniały wnioskowanie dot. spójności efektu leczenia. Odnotowano jednak istotną statystycznie przewagę na korzyść wnioskowanej technologii w przypadku takich podgrup jak np.: wiek 70-79 lat (HR=0,68 [95%CI: 0,49; 0,94]); wiek 65-74 lata (HR=0,60 [95%CI: 0,41; 0,87] wg EPAR Tecentriq 2024); płeć męska (0,76 [95%CI: 0,59; 0,98]); brak przerzutów do mózgu (HR=0,78 [95%CI: 0,62; 0,98]), brak przerzutów do wątroby (HR=0,77 [95%CI: 0,61; 0,98]) czy nieznany poziom ekspresji PD-L1 (w zależności od testu: niska liczebność próby, wynik na granicy istotności statystycznej).

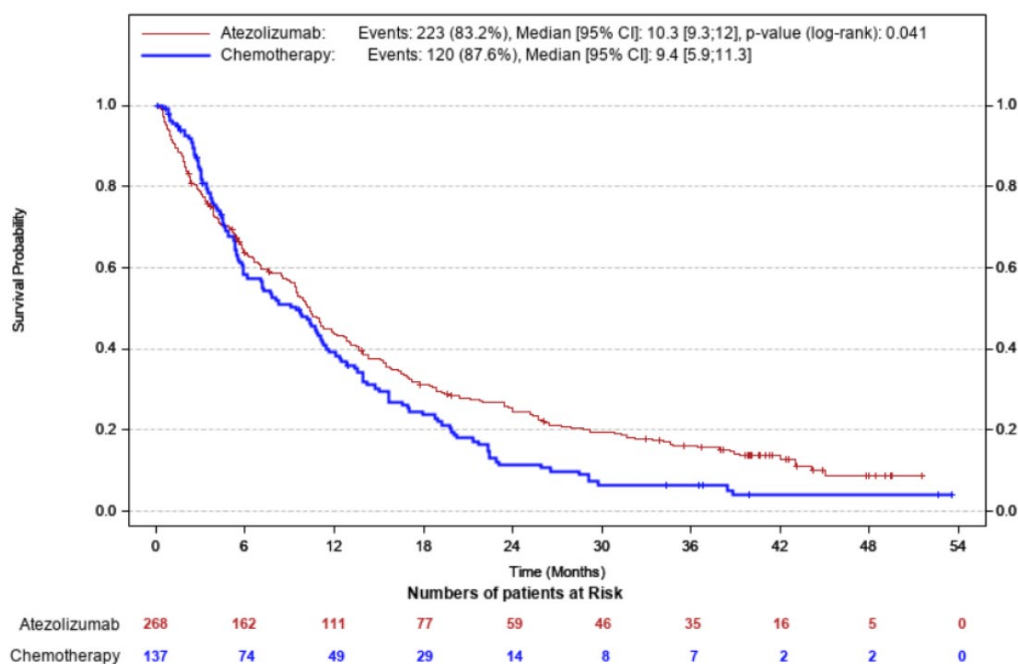
Na wykresach poniżej przedstawiających krzywe Kaplana-Meiera (K-M) dla OS w populacji ITT oraz w populacji EMA, zaobserwowano **wczesne skrzyżowanie krzywych K-M**. Przecięcie się krzywych na początku może wynikać z **różnic w mechanizmie działania i dynamice efektu immunoterapii** (tj. ATE) vs CTH. Ponadto w populacji starszej i z gorszym ogólnym stanem sprawności (np. uczestnicy badania z ECOG 3), część pacjentów może nie zdążyć odnieść korzyści z immunoterapii, jeśli choroba postępuje bardzo szybko. W analizach statystycznych należy uwzględniać **naruszenie założeń proporcjonalności hazardu**, gdyż efekt leczenia zmienia się wtedy w czasie. W takich przypadkach interpretacja HR powinna być ostrożna, a dodatkowo należy analizować wskaźniki przeżycia w określonych punktach czasowych, np. po 12 i 24 miesiącach. W badaniu IPSOS zastosowano więc **stratyfikowany model Cox’a do obliczenia HR**, jak również przedstawiono **wyniki analiz wrażliwości** dla analizowanych punktów końcowych. **Wyniki analiz wrażliwości były zbliżone do wyników uzyskanych w analizie głównej dla populacji ITT i potwierdzały zaobserwowane w niej zależności.**

² OS definiowane jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny.



Rysunek 1. Analiza OS w populacji ITT – krzywa Kaplana-Meiera, w RCT IPSOS

Wykres pochodzi z publikacji Lee 2023. Dane dla daty odcięcia: 30.04.2022 r. Przerywana linia pozioma przedstawia 50% OS. Liczba pacjentów „at risk” pod wykresem pokazuje ilu pacjentów pozostawało w obserwacji w kolejnych miesiącach. CI, przedział ufności; HR, hazard względny (stratyfikowany model Cox’a); ITT, populacja zgodna z intencją leczenia; OS, przeżycie całkowite



Rysunek 2. Analiza OS w populacji EMA, w ramach analizy ad hoc – krzywa Kaplana-Meiera, w RCT IPSOS

Wykres pochodzi z EPAR Tecentriq 2024. Dane dla daty odcięcia: 30.04.2022 r. „+” oznaczają dane cenzurowane. Liczba pacjentów „at risk” pod wykresem pokazuje ilu pacjentów pozostawało w obserwacji w kolejnych miesiącach.

CI, przedział ufności; HR, hazard względny (stratyfikowany model Cox’a); OS, przeżycie całkowite; populacja EMA, populacja „niekwalifikująca się do leczenia platyną” zgodnie z restrykcyjnymi kryteriami przyjętymi przez EMA

Dane dotyczące prawdopodobieństwa OS w określonych punktach czasowych były dostępne wyłącznie dla populacji ITT. Prawdopodobieństwo osiągnięcia 6-, 12- lub 18-mies. OS w grupie leczonej ATE było o kilka punktów procentowych (p.p.) wyższe w porównaniu do CTH jednolekowej (odpowiednio 6-mies. OS: 64 vs 57,5%, 12-mies. OS: 43,7 vs 38,6%, 18-mies. OS: 31,4 vs 24%). Z kolei, w przypadku dłuższej obserwacji, **zaobserwowano podwojenie odsetka 2-letniego OS na korzyść ATE** (różnica 11,9 p.p.), gdzie prawdopodobieństwo przeżycia przez co najmniej 24 mies. oszacowano na 24,3% dla grupy ATE vs 12,4% w grupie CTH jednolekowej.

Szczegółowe wyniki znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 7. Analiza OS w kolejnych punktach czasowych, w populacji ITT, w RCT IPSOS

Punkt końcowy	RCT IPSOS				
	ATE, N=302		CTH, N=151		ATE vs CTH
	n	% (95%CI)	n	% (95%CI)	różnica (95%CI) [p.p.]
6-mies. OS	180	64 (58,6; 69,5)	80	57,5 (49,4; 65,7)	6,5 (-3,3; 16,3)
12-mies. OS	122	43,7 (37,9; 49,4)	52	38,6 (30,5; 46,7)	5,1 (-4,9; 15)
18-mies. OS	86	31,4 (26; 36,8)	31	24 (16,8; 31,2)	7,4 (-1,6; 16,5)
24-mies. OS	64	24,3 (19,3; 29,4)	16	12,4 (6,7; 18)	11,9 (4,4; 19,5)

%, prawdopodobieństwo osiągnięcia OS w danym przedziale czasu; ATE, atezolizumab; CI, przedział ufności; CTH, chemioterapia jednolekowa; n, liczba pacjentów, którzy w danym punkcie czasowym (po 6-, 12-, 18-, 24-mies.) pozostają „zagrożeni” wystąpieniem zdarzenia, czyli zgonu; OS, przeżycie całkowite; p.p., punkty procentowe

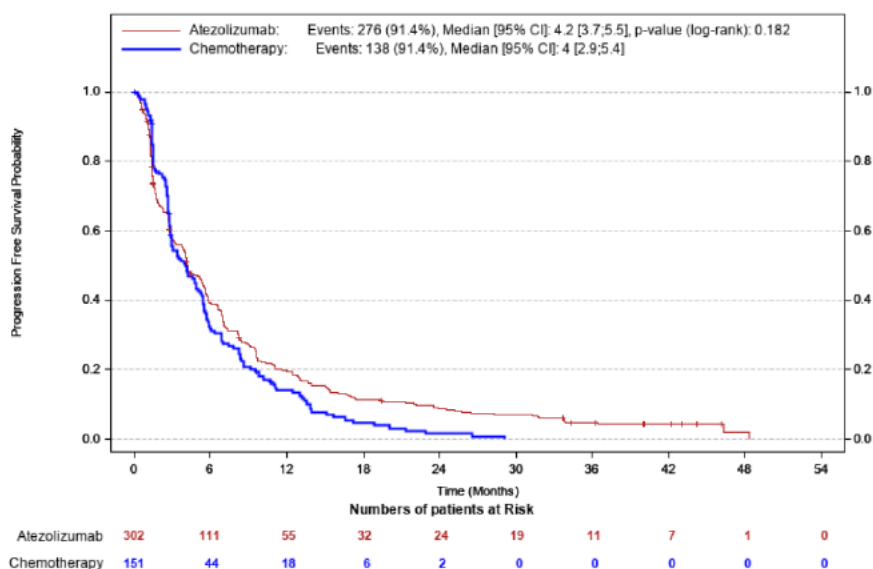
Pogrubioną czcionką oznaczono wyniki istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej terapii.

Przeżycie wolne od progresji (PFS)³ - drugorzędowy punkt końcowy

Wśród pacjentów w monoterapii ATE, mediana PFS wyniosła 4,2 mies. vs 4 mies. w grupie CTH jednolekowej. Nie odnotowano jednak istotnych statystycznie i klinicznie różnic pomiędzy badanymi grupami (HR = 0,87 [95%CI: 0,70; 1,07], p=0,182) w populacji ITT. Zbliżone wyniki odnotowano dla populacji EMA (mediana PFS: 4,7 mies. w grupie ATE vs 4,2 mies. w grupie CTH; HR=0,85 [95%CI: 0,68; 1,06], p=0,151). Prawdopodobieństwo PFS przez co najmniej 12 lub 24 miesiące wynosiło odpowiednio 20 vs 14% i 9 vs 2% w grupach ATE vs CTH.

Przedstawiono również analizę w podgrupach na podstawie cech demograficznych i klinicznych uczestników badania, jednak podobnie jak w przypadku OS nie wykazano istotnych statystycznie zmian w większości analizowanych podgrup, w zakresie ocenianego PFS. Istotny statystycznie HR na korzyść ATE odnotowano jedynie dla podgrupy: płeć męska, brak obecności przerzutów do wątroby (ryzyko progresji w grupie ATE jest o 23-24% niższe w danych podgrupach) oraz nieznaną poziom ekspresji PD-L1 (pomimo 59% redukcji ryzyka progresji, mała próba badawcza, wynik blisko granicy istotności).

Szczegółowe informacje dla populacji ITT znajdują się na wykresie poniżej. Należy zaznaczyć, że podobnie jak w przypadku OS, zaobserwowano wczesne skrzyżowanie krzywych K-M, co może wynikać z różnic w mechanizmie działania i dynamice efektu immunoterapii.



Rysunek 3. Analiza PFS w populacji ITT – krzywa Kaplana-Meiera, w RCT IPSOS

Wykres pochodzi z EPAR Tecentriq 2024. Dane dla daty odcięcia: 30.04.2022 r. Znaczniki „+” wskazują dane ocenzone. Liczba pacjentów „at risk” pod wykresem pokazuje ilu pacjentów pozostawało w obserwacji w kolejnych miesiącach. CI, przedział ufności; ITT, populacja zgodna z intencją leczenia; PFS, przeżycie wolne od progresji

³ PFS definiowano jako czas od randomizacji do pierwszego odnotowania progresji choroby, ocenianej przez badacza wg kryteriów RECIST 1.1 lub zgonu z dowolnej przyczyny (którekolwiek wystąpi wcześniej).

Wnioskodawca podkreśla jednak, że ocena PFS w przypadku terapii immunologicznych (w tym wnioskowanego ATE), wiąże się z pewnymi ograniczeniami, tj. nie uwzględnia w ocenie złożoności odpowiedzi immunologicznej a sama mediana PFS często nie odzwierciedla długotrwałych korzyści ze stosowania inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych, obejmujących wydłużenie przeżycia całkowitego, które mogą wystąpić pomimo początkowych oznak progresji. Dlatego też OS jest preferowanym punktem końcowym badań związanych z immunoterapią. Stwierdzenia te mają poparcie w literaturze naukowej, gdzie standardowa ocena PFS może być myląca w immunoterapii i zaleca się stosowanie zmodyfikowanych kryteriów (imRECIST) oraz interpretację wyników w szerszym kontekście klinicznym (Duchnowska 2017, Hodi 2018). W badaniu IPSOS zastosowano standardowe kryteria oceny odpowiedzi na leczenie onkologiczne (RECIST v1.1.), natomiast nie uwzględniają one zjawiska pseudo-progresji typowego dla immunoterapii (tj. sytuacji, gdy początkowo zmiany nowotworowe się powiększają, ale później następuje regresja).

Inne kluczowe drugorzędowe punkty końcowe

Odpowiedź na leczenie (ORR)⁴ i czas jej trwania (DOR)⁵

Monoterapia ATE istotnie statystycznie zwiększa odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) w porównaniu z CTH jednolekową, zarówno w populacji ITT, jak i w populacji EMA (RR=2,13 [95%CI: 1,17; 3,86], p=0,0135 w populacji ITT oraz RR=2,28 [95%CI: 1,22; 4,24], p=0,0094 w populacji EMA). Różnice dotyczą głównie odpowiedzi częściowej (PR), natomiast odpowiedź całkowita (CR) jest bardzo rzadka w obu grupach (ok. 1% w grupie ATE; 0% w grupie CTH).

Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) była ponad 2-krotnie dłuższa w grupie leczonej ATE w porównaniu do CTH jednolekowej – odpowiednio 14 mies. vs 7,8 mies. w populacji ITT. Różnica ta była istotna statystycznie (HR=0,40 [95%CI: 0,19; 0,85], p=0,014), a więc pacjenci odpowiadający na ATE utrzymywali korzyść z leczenia znacznie dłużej niż pacjenci w CTH. Wartości te były porównywalne w populacji EMA (14,5 mies. vs 8,2 mies.; HR=0,42 [95%CI: 0,19; 0,91], p=0,024).

Szczegółowe dane dot. odpowiedzi na leczenie zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 8. Zestawienie wyników w zakresie odpowiedzi na leczenie, w RCT IPSOS

Punkt końcowy	Populacja	RCT IPSOS			
		ATE	CTH	ATE vs CTH	
		n (%) ^a	n (%) ^a	różnica (95% CI) [p.p.]	RR (95%CI) ^b
obiektywna odpowiedź na leczenie – ORR	ITT ^c	51 (17)	12 (8)	8,9 (2,4; 15,5), p=0,010	2,13 (1,17; 3,86), p=0,0135
	EMA ^d	49 (18)	11 (8)	10,3 (3,2; 17,3), p=0,006	2,28 (1,22; 4,24), p=0,0094
odpowiedź całkowita – CR	ITT ^c	4 (1)	0	-	4,51 (0,24; 83,31), p=0,3109
	EMA ^d	4 (1)	0	-	4,62 (0,25; 85,14), p=0,3036
częściowa odpowiedź – PR	ITT ^c	47 (16)	12 (8)	-	1,96 (1,07; 3,58), p=0,0289
	EMA ^d	45 (17)	11 (8)	-	2,09 (1,12; 3,91), p=0,0210

a) Odsetki podawane w zaokrągleniu.

b) Obliczenia wykonane przez wnioskodawcę.

c) Populacja ITT: ATE, n=302 vs CTH, n=151.

d) Populacja EMA, czyli populacja „niekwalifikująca się do leczenia platyną” zgodnie z restrykcyjnymi kryteriami przyjętymi przez EMA: ATE, n=268 vs CTH, n=137.

⁴ ORR definiowano jako odsetek pacjentów z częściową lub całkowitą odpowiedzią, ocenianą przez badacza wg kryteriów RECIST 1.1.

⁵ DOR definiowano jako czas od wystąpienia udokumentowanej ORR do odnotowania progresji choroby, ocenianej przez badacza wg kryteriów RECIST 1.1, lub zgonu z dowolnej przyczyny (którekolwiek wystąpi wcześniej).

Jakość życia pacjenta

W analizowanym RCT IPSOS przedstawiono wyniki oceny jakości życia pacjentów w oparciu o kwestionariusz EORTC QLQ-C30⁶ (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30) i jego moduł dodatkowy, specyficzny dla raka płuca, tj. QLQ-LC13⁷.

Wyjściowo ww. kwestionariusze zostały wypełnione przez większość uczestników badania (ok. 97% pacjentów), a następnie te odsetki spadły, gdzie do 48 tyg. otrzymano odpowiedzi od >70% chorych z grupy ATE i od ok. 55% pacjentów z grupy CTH.

W ramach potencjalnych parametrów dot. oceny jakości życia analizowano: średnią zmianę wyniku punktowego dla danej domeny obserwowaną w trakcie leczenia względem wartości wyjściowej oraz czas do potwierdzonego pogorszenia⁸ (TTCD, z ang. time to confirmed deterioration).

Średnia zmiana punktowa po 48 tyg. względem wartości wyjściowej wg EORTC QLQ-C30

Ogólna jakość życia i stan zdrowia (GHS/QoL) uległa poprawie zarówno w grupie ATE, jak i CTH (średnia zmiana wyniku odpowiednio: 6,44 pkt i 4,86 pkt). **W grupie ATE odnotowano poprawę lub utrzymanie stanu wyjściowego dla większości domen funkcjonalnych** (m.in. funkcjonowanie fizyczne – średnia zmiana: 7,44 pkt czy emocjonalne – średnia zmiana: 5,04 pkt). Jedynie **w przypadku funkcjonowania poznawczego odnotowano niewielkie pogorszenie (średnia zmiana: -1,89 pkt)**. Żadna z tych zmian nie była jednak istotna klinicznie (MCID: ≥ 10 pkt). W grupie kontrolnej CTH odnotowano natomiast pogorszenie w większości domen funkcjonalnych (w tym istotną klinicznie średnią zmianę wyniku punktowego w zakresie funkcjonowania poznawczego: -11,11 pkt), z wyjątkiem poprawy w zakresie funkcjonowania fizycznego (średnia zmiana: 2,22 pkt.).

W przypadku **domen związanych z objawami choroby, ATE przyniósł poprawę** w zakresie zmęczenia, bólu, duszności, bezsenności, spadku apetytu i zaparc; pozostałe objawy bez istotnych zmian. **Jednak istotne klinicznie zmiany dotyczyły głównie poprawy w zakresie spadku apetytu (-10,85 pkt) i zaparc (-10,61 pkt)**. W grupie CTH obserwowano natomiast **większe wahania między poprawą a pogorszeniem wyników** w zakresie ocenianych domen objawowych, w trakcie realizowanego leczenia. **Istotną klinicznie poprawę odnotowano w przypadku bólu (-11,11 pkt)**.

Średnia zmiana punktowa po 48 tyg. względem wartości wyjściowej wg modułu QLQ-LC13

Istotne klinicznie zmiany odnotowano dla ATE w zakresie zmniejszenia nasilenia objawów specyficznych dla raka płuca jak **kaszel** (średnia zmiana: -15,91 pkt) i **ból klatki piersiowej** (-17,83 pkt). Poprawę odnotowano też w przypadku objawów takich jak: duszność, ból w obrębie jamy ustnej i języka, dysfagia, ból w innych lokalizacjach, krwiotłucie oraz ból ramienia i barku. W przypadku neuropatii obwodowej i łysienia odnotowano nieistotne klinicznie pogorszenie wyników. **W grupie CTH zaobserwowano jedynie istotną klinicznie poprawę w zakresie bólu w innych lokalizacjach** (średnia zmiana: -15,15 pkt). Odnotowano też poprawę w przypadku bólu ramienia i barku, krwiotłucia oraz bólu w obrębie jamy ustnej i języka. **Zaobserwowano też istotne klinicznie pogorszenie w zakresie łysienia (13,89 pkt)**, a wśród pozostałych zmian wyników nasilających się w wyniku CTH odnotowano neuropatię obwodową, ból w klatce piersiowej i duszności.

Czas do potwierdzonego pogorszenia (TTCD) objawów wg EORTC QLQ-C30

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ATE a CTH w TTCD w zakresie duszności (**HR=1,01 [95%CI: 0,57; 1,78], p=0,975**) i zmęczenia (**HR=0,89 [95%CI: 0,55; 1,42], p=0,620**).

Czas do potwierdzonego pogorszenia (TTCD) objawów wg modułu QLQ-LC13

Monoterapia ATE zapewniała lepszą ochronę przed pogorszeniem bólu w klatce piersiowej, TTCD tego objawu był istotnie statystycznie dłuższy niż w grupie CTH (**HR=0,51 [95%CI: 0,27; 0,97], p=0,036**).

⁶ EORTC QLQ-C30 to zwalidowane narzędzie do oceny jakości życia pacjentów onkologicznych, składające się z 30 pytań. Analizuje: 5 domen funkcjonalnych (fizyczne, społeczne, poznawcze, emocjonalne, pełnienie ról); 9 objawów chorobowych (np. duszność, ból, zmęczenie, nudności, bezsenność, zaparcia, spadek apetytu, biegunka, trudności finansowe); ogólną jakość życia/stan zdrowia (GHS/QoL). Wyniki przeliczane są na skalę 0–100 punktów: wyższy wynik w domenach funkcjonalnych i GHS/QoL = lepsza jakość życia a wyższy wynik w objawach = większe nasilenie objawów. Istotną klinicznie zmianę danego parametru definiuje się jako zmianę o ≥ 10 pkt

⁷ W ramach modułu EORTC QLQ-LC13 ocenia się występowanie następujących objawów: duszność, kaszel, krwiotłucie, ból w obrębie jamy ustnej i języka, dysfagia, łysienie, neuropatia obwodowa i dolegliwości bólowe (ból w klatce piersiowej, ból ramienia i barku, ból w innych lokalizacjach). Wyniki przekształca się na wynik w skali od 0 do 100 pkt, a wyższa punktacja oznacza większe nasilenie objawów. Istotną klinicznie zmianę danego parametru definiuje się jako zmianę o ≥ 10 pkt.

⁸ TTCD definiowany jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia istotnie klinicznego pogorszenia w zakresie funkcjonowania lub nasilenia objawów (zmiana o ≥ 10 pkt.), utrzymującego się w 2 kolejnych ocenach, albo istotnie klinicznego pogorszenia, ze zgonem z dowolnej przyczyny, następującym w ciągu 6 lub 9 tyg. po wykonaniu ostatniej oceny (6 tyg.: do 48 tyg. badania, 9 tyg.: po tym okresie).

Dla złożonego punktu końcowego obejmującego wystąpienie pogorszenia kaszlu, duszności i bólu w klatce piersiowej, w grupie ATE mediana TTCD była równa 8,3 mies. vs 4,2 mies. w grupie CTH, co przekładało się na istotną statystycznie przewagę ATE nad CTH w odniesieniu do ww. punktu końcowego (**HR=0,68 [95%CI: 0,46; 0,99], p=0,041**).

Szczegółowe informacje znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 9. Czas do potwierdzonego pogorszenia (TTCD) objawów (jakość życia) w RCT IPSOS

Analizowany parametr	RCT IPSOS		
	ATE, N=302	CTH, N=151	ATE vs CTH
	mediana TTCD (95% CI) [mies.]	mediana TTCD (95% CI) [mies.]	HR (95% CI), p
Kwestionariusz ogólny EORTC QLQ-C30			
duszność	n/o (19,0; NDO)	n/o (8,3; NDO)	1,01 (0,57; 1,78), p=0,975
zmęczenie	13,5 (8,3; NDO)	8,4 (5,6; NDO)	0,89 (0,55; 1,42), p=0,620
Moduł QLQ-LC13			
ból w klatce piersiowej	n/o (NDO; NDO)	NO (6,8; NDO)	0,51 (0,27; 0,97), p=0,036
kaszel	n/o (NDO; NDO)	21,4 (13,9; NDO)	1,16 (0,60; 2,26), p=0,653
duszność	17,3 (9,6; 34,2)	8,3 (5,5; NDO)	0,70 (0,45; 1,11), p=0,125
ból barku lub ramienia	21,3 (13,6; NDO)	13,9 (8,6; NDO)	0,75 (0,41; 1,39), p=0,362
złożone: kaszel, duszność i ból w klatce piersiowej	8,3 (5,5; 17,3)	4,2 (2,9; 5,6)	0,68 (0,46; 0,99), p=0,041

n/o, nie osiągnięto; NDO, niemożliwe do oceny

Źródło danych: publikacja Lee 2023 (+suplement) oraz wyniki opublikowane w ramach clinicaltrials.gov dla danego badania

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa ATE vs CTH jednolekowa

RCT IPSOS

Populacja oceniana pod kątem bezpieczeństwa obejmowała 447 pacjentów (n=300 ATE; n=147 CTH). Mediana czasu leczenia wynosiła 3,5 miesiąca (IQR 0,7–9,2) dla ATE, 2,3 miesiąca (IQR 1,1–3,4) dla GEM i 1,8 miesiąca (IQR 1,0–3,8) dla WIN. Mediana liczby cykli wyniosła kolejno 6,0 (IQR 2,0–14,0) dla ATE, 4,0 (IQR 2,0–5,0) dla GEM i 3,0 (IQR 2,0–6,0) dla WIN.

Jakiegolwiek AEs dowolnego stopnia wystąpiły u 92% pacjentów otrzymujących ATE oraz u 97% otrzymujących CTH. AEs 3.–4. stopnia wystąpiły u 45% w grupie ATE i u 48% w grupie CTH, a zgony związane z leczeniem kolejno u 12% i 9% pacjentów. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs) odnotowano u 57% pacjentów otrzymujących ATE, w tym u 16% miały ciężkość stopnia trzeciego lub czwartego. Zgony związane z leczeniem wystąpiły u 3 (1%) pacjentów otrzymujących atezolizumab. W grupie CTH TRAEs wystąpiły u 80% i miały ciężkość stopnia 3–4 u 33% pacjentów. Zgony związane z leczeniem wystąpiły u 3% w grupie CTH.

Niepożądane zdarzenia o szczególnym znaczeniu (AESI) wystąpiły u 34% otrzymujących ATE, w tym AEs o szczególnym znaczeniu stopnia 3–4 wystąpiły u 7%. U pacjentów otrzymujących CTH, AEs odpowiadające tym o szczególnym znaczeniu dla atezolizumabu wystąpiły u 18% pacjentów, w tym te stopnia 3–4 wystąpiły u trzech (2%) pacjentów.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych na podstawie badania IPSOS oraz wyniki obliczeń Wnioskodawcy – analizy różnic pomiędzy grupami, wyrażone jako wartości ryzyka względnego (RR) i różnicy ryzyka (RD).

Tabela 10. Zestawienie wyników w zakresie bezpieczeństwa w RCT IPSOS (Lee 2023)

AEs	ATE, N=300 n (%)	CTH, N=147 n (%)	ATE vs CTH	
			RR (95% CI)	RD (95% CI)
AEs ogółem	275 (92%)	143 (97%)	0,94 (0,90; 0,98), p = 0,0075	-0,06 (-0,10; -0,02), p = 0,0071
AEs 3-4 stopnia	136 (45%)	71 (48%)	0,94 (0,76; 1,16), p = 0,5511	-0,03 (-0,13; 0,07), p = 0,5550
zgony	35 (12%)	13 (9%)	1,32 (0,72; 2,42), p = 0,3696	0,03 (-0,03; 0,09), p = 0,3445
TRAEs	171 (57%)	118 (80%)	0,71 (0,63; 0,81), p < 0,0001	-0,23 (-0,32; -0,15), p < 0,0001
TRAEs 3-4 stopnia	49 (16%)	49 (33%)	0,49 (0,35; 0,69), p < 0,0001	-0,17 (-0,26; -0,08), p = 0,0001
Zgony spowodowane TRAEs	3 (1%) ¹	4 (3%) ²	0,37 (0,08; 1,62), p = 0,1861	-0,02 (-0,05; 0,01), p = 0,2384
SAEs	146 (49%)	53 (36%)	1,35 (1,06; 1,72), p = 0,0163	0,13 (0,03; 0,22), p = 0,0101
SAEs związane z leczeniem	35 (12%)	23 (16%)	0,75 (0,46; 1,21), p = 0,2382	-0,04 (-0,11; 0,03), p = 0,2587
AEs prowadzące do zakończenia leczenia	39 (13%)	20 (14%)	0,96 (0,58; 1,58), p = 0,8588	-0,01 (-0,07; 0,06), p = 0,8599
AEs prowadzące do czasowego przerwania leczenia lub modyfikacji dawkowania leku	96 (32%)	71 (48%)	0,66 (0,52; 0,84), p = 0,0006	-0,16 (-0,26; -0,07), p = 0,0009
AESI	102 (34%) ³	27 (18%) ⁴	1,85 (1,27; 2,69), p = 0,0013	0,16 (0,07; 0,24), p = 0,0002
AESI 3-4 stopnia	20 (7%)	3 (2%)	3,27 (0,99; 10,82), p = 0,0527	0,05 (0,01; 0,08) p = 0,0126
zgony spowodowane AESI	3 (1%) ⁵	0 (0%)	3,44 (0,18; 66,20), p = 0,4126	0,01 (-0,01; 0,03), p = 0,2002
AESI wymagające stosowania kortykosteroidów	34 (11%)	7 (5%)	2,38 (1,08; 5,24), p = 0,0313	0,07 (0,02; 0,12), p = 0,0096

¹ zgony z powodu ostrej niewydolności lewej komory serca (n=1), zapalenia wątroby o podłożu immunologicznym (n=1) i miastonii rzekomoporażnej (n=1);

² zgony z powodu sepsy (n=2), zapalenia płuc wywołanego przez drobnoustroje chorobotwórcze (n=1) i gorączki neutropenicznej (n=1);

³ najczęstsze AESI to: wysypka o podłożu immunologicznym (n=45, 15%), zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym (ustalone rozpoznanie i nieprawidłowości laboratoryjne, n=32, 11%), niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym (n=27, 9%);

⁴ najczęściej: wysypka (n=11, 7%) i zapalenie wątroby (ustalone rozpoznanie i nieprawidłowości laboratoryjne: n=9, 6%);

⁵ zgony z powodu: zapalenia płuc o podłożu immunologicznym (n=1), zapalenia wątroby o podłożu immunologicznym (n=1), i miastonii rzekomoporażnej (n=1).

AEs, zdarzenia niepożądane; AESI, niepożądane zdarzenia o szczególnym znaczeniu (ang. adverse events of special interest); RD, różnica ryzyka; RR, ryzyko względne; SAEs, ciężkie zdarzenia niepożądane; TRAEs, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Zgodnie z obliczeniami wnioskodawcy ryzyko występowania następujących kategorii AEs było istotnie niższe w ATE niż w grupie CTH:

- AEs ogółem: RR = 0,94 (95% CI: 0,90; 0,98), p = 0,0075, RD = -0,06 (95% CI: -0,10; -0,02),
- TRAEs: RR = 0,71 (95% CI: 0,63; 0,81), p < 0,000, RD = -0,23 (95% CI: -0,32; -0,15), p < 0,0001,
- TRAEs 3-4 stopnia: RR = 0,49 (95% CI: 0,35; 0,69), p < 0,0001, RD = -0,17 (95% CI: -0,26; -0,08), p = 0,0001,
- AEs prowadzące do czasowego przerwania leczenia lub modyfikacji dawkowania leku: RR = 0,66 (95% CI: 0,52; 0,84), p = 0,0006, RD = -0,16 (-0,26; -0,07), p = 0,0009.

Dla następujących kategorii AEs odnotowano istotnie wyższe ryzyko występowania zdarzenia w grupie ATE względem grupy CTH:

- SAEs: RR = 1,35 (95% CI: 1,06; 1,72), p = 0,0163, RD = 0,13 (95% CI: 0,03; 0,22), p = 0,0101,
- AESI: RR = 1,85 (95% CI: 1,27; 2,69), p = 0,0013, RD = 0,16 (95% CI: 0,07; 0,24), p = 0,0002,
- AESI wymagających stosowania kortykosteroidów: RR = 2,38 (95% CI: 1,08; 5,24), p = 0,0313; RD = 0,07 (95% CI: 0,02; 0,12), p = 0,0096.

Poszczególne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs), bez względu na stopień nasilenia

Dla części TEAEs nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami (ATE vs CTH), m.in. w zakresie zmęczenia, spadku apetytu, biegunki, gorączki, zaparć, astenii, bólu stawów, bólu pleców, bólu głowy, zapaleń dróg moczowych, zapaleń płuc, obrzęku obwodowego.

Ryzyko występowania następujących TEAEs było istotnie niższe w grupie interwencji (ATE) względem grupy kontrolnej (CTH):

- nudności: 10,7% vs 23,1%, RR = 0,45 (95% CI: 0,29; 0,69), p = 0,0003, RD = -0,13 (95% CI: -0,21; -0,05), p = 0,0008,
- wymioty: 8,3% vs 15,6%, RR = 0,53 (95% CI: 0,31; 0,91), p = 0,0200; RD = -0,07 (95% CI: -0,14; -0,01), p = 0,0312,
- niedokrwistość: 16,3% vs 33,3%, RR = 0,49 (95% CI: 0,35; 0,69), p < 0,0001, RD = -0,17 (95% CI: -0,26; -0,08), p = 0,0001,
- neutropenia: 0,7% vs 12,9%, RR = 0,05 (95% CI: 0,01; 0,22), p < 0,0001, RD = -0,12 (95% CI: -0,18; -0,07), p < 0,0001,
- zmniejszenie liczby neutrofilów: 0,3% vs 11,6%, RR = 0,03 (95% CI: 0,00; 0,21), p = 0,0005; RD = -0,11 (95% CI: -0,16; -0,06), p < 0,0001,
- zmniejszenie liczby leukocytów: 0,7% vs 9,5%, RR = 0,07 (95% CI: 0,02; 0,30), p = 0,0004; RD = -0,09 (95% CI: -0,14; -0,04), p = 0,0003,
- leukopenia: 1,3% vs 7,5%, RR = 0,18 (95% CI: 0,06; 0,55), p = 0,0027; RD = -0,06 (95% CI: -0,11; -0,02), p = 0,0067.

Następujące TEAEs występowały znacznie częściej w grupie ATE niż w grupie CTH:

- kaszel: 19,7% vs 23,1%, RR = 2,22 (95% CI: 1,26; 3,92), p = 0,0057, RD = 0,11 (95% CI: 0,04; 0,17), p = 0,0010;
- duszność: 20,0% vs 10,9%, RR = 1,84 (95% CI: 1,10; 3,08), p = 0,0206, RD = 0,09 (95% CI: 0,02; 0,16), p = 0,0083,
- świąd: 7,7% vs 2,0%, RR = 3,76 (95% CI: 1,15; 12,31), p = 0,0288; RD = 0,06 (95% CI: 0,02; 0,09), p = 0,0035,
- wysypka: 10,0% vs 3,4%, RR = 2,94 (95% CI: 1,16; 7,42), p = 0,0225, RD = 0,07 (95% CI: 0,02; 0,11), p = 0,0039,
- niedoczynność tarczycy: 6,3% vs 0,0%, RR = 19,18 (95% CI: 1,17; 315,41), p = 0,0387; RD = 0,06 (95% CI: 0,03; 0,09), p < 0,0001.

TEAEs ≥ 3 stopnia nasilenia.

Dla większości przypadków nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami, min. w zakresie niedokrwistości, zatorowości płucnej, nadciśnienia, wysięku opłucnowego, limfopenii, leukopenii, duszności, zapalenia płuc wywołanego przez drobnoustrojowe chorobotwórcze i hiponatremii. Istotnie statystycznie rzadziej w grupie ATE niż w grupie kontrolnej CTH występowały następujące TEAEs:

- neutropenia: 0,7% vs 9,5%, RR = 0,07 (95% CI: 0,02; 0,30), p = 0,0004, RD = -0,09 (95% CI: -0,14; -0,04), p = 0,0003,
- zmniejszenie liczby leukocytów: 0,0% vs 4,8%, RR = 0,03 (95% CI: 0,00; 0,57), p = 0,0190, RD = -0,05 (95% CI: -0,08; -0,01), p = 0,0088,
- zmniejszenie liczby neutrofilów: 0,0% vs 4,8%, RR = 0,02 (95% CI: 0,00; 0,36), p = 0,0076, RD = 95% CI: -0,07 (95% CI: -0,12; -0,03), p = 0,0007.

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)

Do ciężkich zdarzeń niepożądanych, odnotowanych u $\geq 2\%$ pacjentów włączonych do jednej z porównywanych grup (ATE vs CTH) należały: zapalenie płuc wywołane przez drobnoustroje chorobotwórcze (11,0% vs 7,5%), sepsa (0,0% vs 2,7%), zapalenie dolnych dróg oddechowych (1,7% vs 2,7%), wysięk opłucnowy (3,0% vs 1,4%), gorączka neutropeniczna (0,0% vs 2,0%) i inne. Dla wszystkich ocenianych SAEs nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka ich występowania.

Szczegółowe informacje znajdują się w AKL wnioskodawcy, rozdz. 5.5.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie ChPL Tecentriq

Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Tecentriq roztwór do wstrzykiwań (podanie podskórne) 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). Reakcje w miejscu wstrzyknięcia określono jako częste działanie niepożądane, tj. występujące u $\geq 1/100$ do $< 1/10$ pacjentów.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę była ocena efektywności kosztów stosowania produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab, ATE) w monoterapii, w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny, w warunkach systemu ochrony zdrowia w Polsce.

Wnioskodawca przedstawił analizę użyteczności kosztów. W modelu porównano stosowanie ATE ze standardową chemioterapią jednolekową (winorelbiną lub gemcytabiną, CTH). Perspektywa NFZ (tożsama ze wspólną), dożywotni horyzont czasowy (10-letni). Model Markowa wnioskodawcy uwzględnia 3 stany zdrowia – przed progresją, po progresji oraz stan zgon.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna na podstawie badania IPSOS. Uwzględniono koszty leków i ich podania, diagnostyki i monitorowania, leczenia zdarzeń niepożądanych, dalszego leczenia oraz koszty opieki terminalnej. Użyteczności stanów zdrowia w analizie podstawowej na podstawie Wood 2019 i Griebisch 2014.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 11. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	ATE	CTH
Efekt [QALY]	0,95	0,64
Efekt inkrementalny [QALY]	-	0,30
Bez RSS		
Koszt leczenia [zł]	182 169	58 590
Koszt inkrementalny [zł]	-	123 580
ICUR [zł/QALY]	-	407 862
Z RSS		
Koszt leczenia [zł]		58 590
Koszt inkrementalny [zł]	-	
ICUR [zł/QALY]	-	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ATE w miejsce CTH jest droższe i wiąże się z większymi efektami zdrowotnymi. Oszacowany ICUR wyniósł 408 tys. zł bez uwzględniania zaproponowanego RSS . Aktualna wysokość progu użyteczności kosztowej to 244 821 zł/QALY.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Progowe cena zbytu netto leku Tecentriq, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowany w analizie podstawowej, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, zaprezentowano w tabeli poniżej. Różnice między cenami progowymi z i bez uwzględnienia zaproponowanego RSS wynikają z zachowania stosunków cenowych pomiędzy poszczególnymi produktami.

Tabela 12. Progowe ceny zbytu netto

Opakowanie	CZN bez RSS	CZN z RSS	Cena progowa z RSS	Cena progowa bez RSS
Tecentriq 1200 mg (i.v.)				10 854,36
Tecentriq 840 mg (i.v.)				7 598,05
Tecentriq 1875 mg (s.c.)				10 854,36

Wnioskodawca przedstawił RCT dowodzące wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanym komparatorem, zatem **nie zachodzą** okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. Analiza wrażliwości prawidłowa, wyniki stabilne.

W analizie deterministycznej przetestowano m.in. długość horyzontu czasowego, alternatywne wartości użyteczności oraz założenia dotyczące dalszego leczenia.

Z kolei w wariacie bez uwzględnienia RSS w żadnym scenariuszu nie doszło do zmiany wnioskowania.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 13. 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?	TAK	W ramieniu CTH uwzględniono stosowanie wyłącznie winorelbiny i gemcytabiny (patrz rozdział 3.3 <i>Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę</i>).
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywotni (10-letni)
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, 3,5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

Technika analityczna, wybór komparatorów, założenia i struktura modelu prawidłowe. Należy zaznaczyć, że w ramieniu CTH uwzględniono stosowanie wyłącznie winorelbiny i gemcytabiny (patrz rozdział 3.3 *Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę*). Z uwagi na wyższe koszty docetakselu i pemetreksedu, podejście wnioskodawcy można uznać za konserwatywne (zawyżające ICUR), przy założeniu zbliżonej skuteczności wszystkich substancji stosowanych w ramach CTH jednolekowej. Nie odnaleziono jednak publikacji porównujących ATE oraz docetaksel i pemetreksed. Wobec minimalnych udziałów docetakselu i pemetreksedu w CTH jednolekowej zawyżenie ICUR byłoby jednak nieznaczące, o ile w polska praktyka kliniczna odpowiada badaniu Camerini 2022.

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę dotyczą modelowania czasu do zakończenia leczenia, leczenia po progresji choroby oraz braku oceny użyteczności pacjentów w badaniu IPSOS. Ograniczenia rozpoznane prawidłowo, kluczowe parametry przetestowane w analizie wrażliwości.

Dane wejściowe prawidłowe. Nie zidentyfikowano ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

Wnioskodawca zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Wnioskodawca odnalazł trzy inne analizy ekonomiczne oceniające ATE we wnioskowanym wskazaniu (Jiang 2023, Li 2024 i Li 2024a). Analizy są zgodne co do podstawowych założeń i techniki analitycznej. Wyniki wydają się w wystarczającym stopniu zbieżne, biorąc pod uwagę różnice w wysokości stóp dyskontowych.

W ramach walidacji zewnętrznej porównano wyniki badania STELLAR-4 oraz modelowania. Należy zwrócić uwagę, że badanie STELLAR-4 przeprowadzono w populacji zbliżonej do wnioskowanej. Wyniki wydają się w wystarczającym stopniu zbieżne.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji



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

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego uznając tym samym, że jest ona tożsama z perspektywą wspólną płatnika publicznego i świadczeniobiorców.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 4-letni horyzont czasowy obejmujący okres od 2026 roku.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową analizy stanowią dorośli chorzy na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny.

Oszacowania liczebności populacji docelowej oparto o dane KRN i dane literaturowe.

Udziały w rynku

W wariantie podstawowym analizy, zgodnie z prognozami Wnioskodawcy przyjęto, że udział atezolizumabu w rozważanym wskazaniu wyniesie kolejno [] w kolejnych latach od rozpoczęcia finansowania.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono koszty: leków, podania leków, monitorowania, kolejnych etapów terapii, leczenia działań niepożądanych oraz opieki terminalnej.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 14. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)	III rok (zakres min/max)	IV rok (zakres min/max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku				
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana*	2 258			
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym				

* w tym 24 aktualnie leczonych atezolizumabem we wskazaniu zgodnym z wnioskiem

Tabela 15. Wyniki analizy wpływu na budżet (wariant podstawowy) [zł] wariant z RSS

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS)			
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty Tecentriq 1200 mg	0	0	0	0
Koszty Tecentriq 840 mg	0	0	0	0
Koszty Tecentriq 1875 mg	0	0	0	0
Pozostałe koszty	23 975 111	37 572 790	40 340 020	41 387 496
Koszty sumaryczne	23 975 111	37 572 790	40 340 020	41 387 496
Scenariusz nowy				
Koszty Tecentriq 1200 mg				
Koszty Tecentriq 840 mg				
Koszty Tecentriq 1875 mg				
Pozostałe koszty	20 490 238	30 613 478	30 630 948	30 778 531
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty Tecentriq 1200 mg				
Koszty Tecentriq 840 mg				
Koszty Tecentriq 1875 mg				
Pozostałe koszty	-3 484 873	-6 959 312	-9 709 072	-10 608 965
Koszty sumaryczne				

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Tecentriq w wariantcie podstawowym spowoduje .

Tabela 16. Wyniki analizy wpływu na budżet (wariant podstawowy) [zł] wariant bez RSS

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)			
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty Tecentriq 1200 mg	0	0	0	0
Koszty Tecentriq 840 mg	0	0	0	0
Koszty Tecentriq 1875 mg	0	0	0	0
Pozostałe koszty	23 975 111	37 572 790	40 340 020	41 387 496
Koszty sumaryczne	23 975 111	37 572 790	40 340 020	41 387 496
Scenariusz nowy				
Koszty Tecentriq 1200 mg				
Koszty Tecentriq 840 mg				
Koszty Tecentriq 1875 mg				
Pozostałe koszty	20 490 238	30 613 478	30 630 948	30 778 531
Koszty sumaryczne	41 555 099	71 651 424	87 914 370	93 424 801
Koszty inkrementalne				
Koszty Tecentriq 1200 mg				
Koszty Tecentriq 840 mg				
Koszty Tecentriq 1875 mg				
Pozostałe koszty	-3 484 873	-6 959 312	-9 709 072	-10 608 965
Koszty sumaryczne	17 579 987	34 078 634	47 574 350	52 037 306

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Tecentriq w wariantcie podstawowym spowoduje wzrost wydatków NFZ w wariantcie bez RSS o 17,58 mln zł w I roku, o 34,08 mln zł w II roku, o 47,57 w III roku i o 52,04 w IV roku refundacji.

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Minimalny/maksymalny wariant analizy podstawowej

Skrajne warianty analizy wpływu na budżet oszacowano na podstawie założeń własnych wnioskodawcy dot. udziału rynkowego ATE w scenariuszu nowym.

Tabela 17. Założenia dot. udziałów rynkowych ATE w wariantach skrajnych

Odsetek pacjentów leczonych ATE	Wariant	I rok	II rok	III rok	IV rok
	minimalny				
	maksymalny				

W wariantcie minimalnym refundacja ATE spowoduje wydatków NFZ – z uwzględnieniem RSS – obowiązywania decyzji. Bez uwzględnienia RSS wydatki płatnika publicznego wzrosną odpowiednio o: 14,06 mln zł, 27,26 mln zł, 38,05 mln zł i 41,62 mln zł w kolejnych 4 latach refundacji.

W wariantcie maksymalnym refundacja ATE z proponowanym RSS będzie skutkować wydatków płatnika publicznego jej trwania. Czteroletnia refundacja zwiększy roczne wydatki NFZ o kolejno: 21,09 mln zł, 40,89 mln zł, 57,08 mln zł i 62,44 mln zł.

Scenariusze analizy wrażliwości

W analizie wrażliwości testowano wpływ zmiany kluczowych parametrów na wyniki analizy. Przeprowadzono 22 scenariusze, w których zmieniano założenia dotyczące: ceny wnioskowanego leku, udziałów rynkowych ATE, GEM i WIN oraz schematów ich stosowania, rzeczywistego dawkowania ATE oraz miejsca jego podawania (ambulatorium lub szpital), czasu leczenia, częstości stosowania immunoterapii w 2. linii leczenia, a także odsetków pacjentów: z przeciwwskazaniami do stosowania pochodnych platyny oraz ze zdiagnozowanym NDRP w ogólnej populacji chorych na raka płuca. Każdy ze scenariuszy analizowano w dwóch wariantach – z lub bez RSS.

W żadnym z analizowanych scenariuszy nie doszło do zmiany wnioskowania. Największy wpływ na wzrost wyników inkrementalnych mają scenariusze uwzględniające skrajne zakładane odsetki pacjentów niekwalifikujących się do leczenia platynami, tj. minimalnie 10% i maksymalnie 30%.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 18. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (scenariusze analizy wrażliwości dot. odsetka pacjentów nie kwalifikujących się do terapii opartej na platynie) [zł]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS)				Perspektywa NFZ (bez RSS)			
	I rok	II rok	III rok	IV rok	I rok	II rok	III rok	IV rok
Odsetek pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania pochodnych platyny: 10%								
Koszty ATE					14 003 955	27 282 095	38 082 11	41 647 347
Koszty inkrementalne					11 687 205	22 655 533	31 627 508	34 594 489
Odsetek pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania pochodnych platyny: 30%								
Koszty ATE					35 061 616	67 966 600	94 882 524	103 783 466
Koszty inkrementalne					42 011 864	81 846 286	114 246 346	124 942 040

Objęcie refundacją produktu leczniczego Tecentriq w wariantcie analizy wrażliwości uwzględniającym występowanie przeciwwskazań do stosowania terapii opartej na platynie u 10% pacjentów spowoduje

. W przypadku nieuwzględnienia RSS wydatki NFZ wzrosną o kolejno 11,69 mln zł, 22,65 mln zł, 31,63 mln zł oraz 34,59 mln zł. W wariantcie zakładającym 30% odsetek pacjentów z przeciwwskazaniami do leczenia pochodnymi platyny refundacja atezolizumabu w wariantcie z RSS spowoduje

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 19. 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?	TAK	Wnioskodawca oszacował liczebność populacji na podstawie danych KRN oraz danych literaturowych. Jednocześnie KK i KW w dz. onkologii, od których Agencja otrzymała opinie, wskazali większą niż wnioskodawca liczbę pacjentów z wnioskowanym wskazaniem oraz odmienne niż zakładane przez wnioskodawcę odsetki osób leczonych ATE po refundacji.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	
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	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Przyjęto, że udział atezolizumabu w rozważanym wskazaniu wyniesie kolejno [] w kolejnych latach (arbitralny wybór wartości).
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Deklarowana we wniosku wielkość dostaw nie pokrywa prognozowanego w analizie zużycia opakowań.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy skrajnych.

„?” 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 analizy wpływu na budżet

Ograniczenia według wnioskodawcy

„Oszacowanie liczebności populacji docelowej jest obarczone niepewnością, co wynika z konieczności z uwzględnienia wielu – często współzależnych – kryteriów kwalifikacji do wnioskowanego programu. W szczególności, kluczowym parametrem epidemiologicznym o istotnym stopniu niepewności jest odsetek pacjentów niekwalifikujących się do zastosowania terapii opartej o związki platyn. Kryteria przeciwwskazań do leczenia platynami są dość złożone, gdyż stanowią kombinację kilku zależnych od siebie czynników: wieku pacjenta, stanu sprawności według ECOG oraz występowania chorób współistniejących, związanych z zaburzeniami serca, zaburzeniami układu nerwowego, zaburzeniami psychicznymi, zaburzeniami naczyniowymi, zaburzeniami nerek, zaburzeniami metabolizmu i odżywiania czy zaburzeniami płuc. Ze względu na brak precyzyjnego zdefiniowania chorób towarzyszących (możliwość subiektywnej interpretacji przez lekarza), brak danych epidemiologicznych dotyczących ich współwystępowania jak również brak wystarczających danych o rozkładzie ECOG według grup wiekowych, wyznaczenie odsetka niekwalifikujących się do leczenia platynami bezpośrednio w oparciu o ww. kryteria jest bardzo trudne. Z uwagi na powyższe, jako realistyczne przybliżenie rozpowszechnienia przeciwwskazań do terapii opartej o pochodne platyny przyjęto odsetek pacjentów, którzy w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej z okresu przed wprowadzeniem immunoterapii jako standardu leczenia systemowego 1. linii zaawansowanego NDRP, nie otrzymali chemioterapii opartej o platyny. Oszacowany na podstawie bazy QuintilesIMS udostępnionej przez wnioskodawcę i wykorzystanej we wcześniejszym wniosku refundacyjnym dla produktu Tecentriq (BIA Tecentriq 2017) odsetek wyniósł [redacted]. Przytaczany w literaturze zakres wartości ww. odsetka jest jednak szeroki (10-30%; badanie MOON-OSS), co potwierdza niepewność oszacowania, i został uwzględniony w ramach analizy wrażliwości.

Pewnym ograniczeniem analizy jest oszacowanie tempa penetracji rynkowej przez produkty Tecentriq oraz ich udział docelowy we wnioskowanym wskazaniu. Jest to istotny parametr analizy, którego oszacowanie a priori (przed faktyczną refundacją leku) jest bardzo skomplikowane ze względu na mnogość czynników mogących mieć wpływ na udział rynkowy danego leku. Celem ograniczenia wpływu niepewności związanej z tempem przejmowania udziałów przez Tecentriq po objęciu refundacją w scenariuszu nowym, analizę wpływu na budżet płatnika przeprowadzono w trzech równoległych wariantach: podstawowym (najbardziej prawdopodobnym), minimalnym i maksymalnym, różniących się prognozą liczby pacjentów leczonych atezolizumabem we wnioskowanym wskazaniu.

Ze względu na wykorzystanie w analizie wpływu na budżet oszacowań miesięcznych kosztów z równolegle wykonanej analizy ekonomicznej, przedstawione w AE Tecentriq 2025 ograniczenia modelu ekonomicznego wpływające na oszacowania kosztów (dotyczące rozkładu czasu leczenia atezolizumabem oraz stosowania immunoterapii w dalszych liniach leczenia), odnoszą się również do modelu wpływu na budżet”.

Komentarz analityków Agencji

Wnioskodawca nie uwzględnił w analizie wpływu na budżet wszystkich refundowanych obecnie komparatorów (patrz rozdział 3.3).

Największy wpływ na wyniki analizy wpływu na budżet spośród wszystkich analizowanych scenariuszy alternatywnych miały zmiany odsetka pacjentów, którzy nie mogą być leczeni pochodnymi platyny. Częściowo subiektywne kryteria kwalifikacji do leczenia, zawarte w proponowanym programie lekowym (opisane w rozdziale 4.2.1.1.), mogą obniżać wiarygodność przyjętych przez wnioskodawcę założeń dot. udziałów atezolizumabu w strukturze leczenia.

Wnioskodawca oszacował (na podstawie danych literaturowych) odsetek pacjentów z zaawansowanym NDRP, którzy nie kwalifikują się do leczenia farmakologicznego na 24,2%. Ankietowani przez Agencję eksperci kliniczni podali nieco wyższy odsetek pacjentów leczonych wyłącznie objawowo, wynoszący 30%. Przyjęte założenia mogą zawyżać wykazaną liczbę pacjentów leczonych atezolizumabem w scenariuszu nowym.

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

[redacted]

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

W procesie przygotowywania raportu otrzymano uwagę do projektu programu lekowego od dr. n. med. Wiesława Bala, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej. Konsultant zaznacza, że jeśli ujęte w kryteriach kwalifikacji do leczenia wykluczenie chorych z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego i wątroby wynika z analizy podgrup w badaniu klinicznym, nie może być podstawą do wnioskowania o skuteczności leczenia.

Dodatkowe uwagi analityków Agencji:

W projekcie programu zakłada się uczestnictwo chorych dorosłych (od 18 r.ż.), którzy cechują się stopniem sprawności ECOG 0-2 czy np. nieobecnością przerzutów w OUN i wątrobie. Z kolei badanie IPSOS zakładało uczestnictwo dorosłych pacjentów (z wykluczeniem osób <70 r.ż. z ECOG 0-1), uwzględniając również osoby w gorszym stopniu sprawności, tj. ECOG 2 i 3, natomiast występowanie przerzutów w OUN (po spełnieniu pewnych warunków), czy w wątrobie nie było kryterium wykluczenia z badania. Należy też dodać, że do ww. badania włączano pacjentów, gdzie spodziewana długość życia wynosiła co najmniej 8 tygodni.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Tecentriq (atezolizumab) we wskazaniu: leczenie 1. linii dorosłych chorych z NDRP, u których nie jest możliwa do zastosowania chemioterapia oparta na pochodnych platyny, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwiq.de/>
- Szkocja – <https://scottishmedicines.org.uk/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Dania – <https://medicinraadet.dk/>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>
- Królestwo Niderlandów – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 18.11.2025 r. przy zastosowaniu słów kluczowych „atezolizumab”, „Tecentriq” oraz „advanced non-small-cell lung cancer” lub „NSCLC”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje refundacyjne dla przedmiotowego wskazania: niemiecką (G-Ba 2025), francuską (HAS 2025), duńską (Medicinradet 2025) i szkocką (SMC 2025) oraz decyzję brytyjskiego NICE z 2025 roku dot. odstąpienia od wydania rekomendacji. W rekomendacji G-Ba 2025 wyróżniono dwie podgrupy pacjentów: z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ TC oraz z ekspresją PD-L1 $< 50\%$ TC. W negatywnych rekomendacjach HAS 2025 i Medicinradet 2025 oraz negatywnej dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ rekomendacji G-Ba 2025 wskazuje się na brak wykazanej korzyści klinicznej lub uwzględnione w badaniu klinicznym kryteria dyskwalifikacji z leczenia opartego na platynie nieprzystające do krajowej praktyki klinicznej. Pozytywną rekomendację G-Ba 2025 dla populacji z ekspresją PD-L1 $< 50\%$ TC uzasadniono zidentyfikowaniem niewielkiej dodatkowej korzyści klinicznej.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 20. Rekomendacje refundacyjne dla Tecentriq (atezolizumab) w ocenianym wskazaniu

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
NICE 2025 (Anglia)	dorośli z nieleczonym zaawansowanym lub nawrotowym NDRP, gdy chemioterapia dubletem platyny jest nieodpowiednia	<u>Postępowanie zawieszone</u> NICE odstąpił od wydania rekomendacji dot. stosowania leku Tecentriq w ramach NHS w przypadku nielezonego zaawansowanego/nawrotowego NDRP, gdy chemioterapia oparta na platynie jest nieodpowiednia w związku z tym, że podmiot odpowiedzialny nie przedstawił odpowiedniej dokumentacji/dowodów. <i>Data publikacji stanowiska: 12 marca 2025</i>
SMC 2025 (Szkocja)	monoterapia w 1. linii leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP, którzy nie kwalifikują się do terapii opartej na platynie	<u>Rekomendacja negatywna</u> SMC nie zaleca stosowania leku Tecentriq (atezolizumab) w ramach szkockiego NHS w monoterapii, w leczeniu 1. linii dorosłych z zaawansowanym NDRP, którzy nie kwalifikują się do terapii opartej na platynie. <i>Uzasadnienie</i> Podmiot odpowiedzialny nie złożył do SMC wymaganego wniosku dot. stosowania ww. produktu w opisywanym wskazaniu, w związku z czym niemożliwe jest wydanie zalecenia jego stosowania w ramach NHS Szkocja. <i>Data publikacji stanowiska: 10 marca 2025</i>
G-Ba 2025 (Niemcy)	monoterapia w 1. linii leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP, którzy nie kwalifikują się do terapii opartej na platynie	<u>Rekomendacja negatywna – pacjenci z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ TC</u> <u>Dotyczy: Tecentriq (atezolizumab), roztwór do iniekcji 1875 mg</u> Za właściwy komparator uznano monoterapię pembrolizumabem lub cemiplimabem. G-Ba nie rekomenduje refundacji atezolizumabu w monoterapii, w leczeniu 1. linii zaawansowanego NDRP z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ TC u dorosłych niekwalifikujących się do terapii opartej na platynie. <i>Uzasadnienie</i> Podmiot odpowiedzialny nie uwzględnił w dostarczonej dokumentacji ww. populacji oraz nie dostarczył danych przemawiających za dodatkową korzyścią kliniczną. W związku z tym G-Ba nie jest w stanie zidentyfikować korzyści. <i>Data wydania rekomendacji: 20 marca 2025 r.</i>

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
		<u>Rekomendacja pozytywna – pacjenci z ekspresją PD-L1 < 50% TC</u> <u>Dotyczy: Tecentriq (atezolizumab), roztwór do iniekcji 1875 mg</u> Za właściwy komparator uznano monoterapię gemcytabiną lub winorelbina. G-Ba rekomenduje refundację atezolizumabu w monoterapii w 1. linii leczenia zaawansowanego NDRP z ekspresją PD-L1 < 50% TC u dorosłych pacjentów niekwalifikujących się do terapii opartej na platynie. <i>Uzasadnienie</i> Biorąc pod uwagę wykazaną w badaniu IPSOS istotną statystycznie przewagę ocenianej technologii nad komparatorami w zakresie ogólnego przeżycia oraz częstości występowania AEs ≥ 3 stopnia, G-Ba uznaje, że zastosowanie atezolizumabu w przedmiotowym wskazaniu wiąże się z niewielką dodatkową korzyścią kliniczną. <i>Data wydania rekomendacji: 20 marca 2025 r.</i>
Medicinradet 2025* (Dania)	1. linia leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii opartej na platynie	<u>Rekomendacja negatywna</u> <u>Dotyczy: Tecentriq (atezolizumab), koncentraty do wstrzykiwań 840 mg i 1200 mg oraz roztwór do iniekcji 1875 mg.</u> Decyzją z 14 sierpnia 2025 Medicinradet uznaje, że atezolizumab w formułacji do iniekcji podskórnej może być stosowany we wskazaniach, w których uprzednio zalecono stosowanie tego leku w formie dożylnnej. Pacjenci obecnie otrzymujący ww. lek dożylnie mogą zmienić formę podania na podskórną. Medicinradet zaleca także, aby stosować postać leku generującą najmniejsze możliwe koszty, zaznaczając, że w przypadku istotnych zmian ceny leku może zdecydować o zawężeniu rekomendacji do jednej z formułacji. Medicinradet nie rekomenduje stosowania atezolizumabu w 1. linii leczenia dorosłych z zaawansowanym, nieuleczalnym NDRP, u których występują przeciwwskazania do stosowania chemioterapii opartej na platynie. <i>Uzasadnienie</i> Badanie kliniczne dotyczące atezolizumabu przeprowadzono na populacji pacjentów w podeszłym wieku, w złym stanie ogólnym i/lub z chorobami współistniejącymi, którzy nie kwalifikowali się do standardowej chemioterapii opartej na związkach platyny; w ramieniu komparatora pacjenci otrzymywali winorelbina lub gemcytabiną. Przyjęte w badaniu kryteria dyskwalifikacji z terapii opartej na platynie były szerokie i różne od obecnej duńskiej praktyki klinicznej, zgodnie z którą bardzo niewielka grupa pacjentów otrzymuje leczenie inne niż immunoterapia lub chemioterapia oparta na platynie. Wobec tego Medicinradet uznaje, że nie ma wystarczających podstaw do oceny istotności klinicznej terapii atezolizumabem w warunkach duńskiego systemu ochrony zdrowia, tym samym nie zalecając ocenianego leczenia. <i>Data wydania rekomendacji: 30 maja 2025 r.</i>
HAS 2025 (Francja)	monoterapia w 1. linii leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP, którzy nie kwalifikują się do terapii opartej na platynie	<u>Rekomendacja negatywna</u> <u>Dotyczy: Tecentriq (atezolizumab), koncentraty do wstrzykiwań 840 mg i 1200 mg oraz roztwór do iniekcji 1875 mg</u> HAS nie rekomenduje refundacji atezolizumabu w monoterapii w 1. linii leczenia dorosłych z zaawansowanym NDRP niekwalifikujących się do terapii opartej na platynie. <i>Uzasadnienie</i> Biorąc pod uwagę ciężkość choroby i częstość jej występowania, niedostateczne (na podstawie dostępnych danych) określenie stosunku skuteczności klinicznej do zdarzeń niepożądanych, częściowe zaspokojenie potrzeby medycznej, brak dowodów na dodatkowy wpływ na zachorowalność, śmiertelność lub jakość życia pacjentów na podstawie wyników badania IPSOS oraz brak dowodów na dodatkowy wpływ na organizację opieki i ścieżki leczenia, HAS uznaje refundację atezolizumabu za niezasadną. Agencja uznaje ponadto, że wnioskowany lek nie powinien być uwzględniany w strategii terapeutycznej. HAS ocenił wartość terapeutyczną (SMR) atezolizumabu – w porównaniu z technologiami alternatywnymi – jako niewystarczającą do uzasadnienia jego refundacji ze środków publicznych. W związku z tym nie można ocenić postępu terapeutycznego (ASMR). <i>Data wydania rekomendacji: 28 maja 2025 r.</i>

* Korzystano z tłumaczenia maszynowego na język angielski.

AEs, zdarzenia niepożądane; ASMR, Amélioration du service médical rendu; G-Ba, Der Gemeinsamer Bundesausschuss; HAS, Haute Autorité de Santé; mg, miligram; NDRP, niedrobnokomórkowy rak płuca; NHS, National Health Service; PD-L1, ligand programowanej śmierci komórki 1; SMR Service Médical Rendu; TC, komórki guza (tumour cells)

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 21. Warunki finansowania leku Tecentriq w ocenianym wskazaniu ze środków publicznych w UE i EFTA

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	TAK	TAK		
Belgia	TAK	TAK		
Bułgaria	TAK	NIE		
Chorwacja	TAK	NIE		
Cypr	NIE	-		
Czechy	TAK	NIE		
Dania	TAK	NIE		
Estonia	TAK	NIE		
Finlandia	TAK	NIE		
Francja	TAK	NIE		
Grecja	TAK	NIE		
Hiszpania	TAK (z wyjątkiem roztworu s.c)	NIE		
Holandia	TAK	NIE		
Irlandia	TAK (z wyjątkiem koncentratu 840 mg)	NIE		
Islandia	NIE	-		
Liechtenstein	NIE	-		
Litwa	TAK	NIE		
Luksemburg	NIE	-		
Łotwa	TAK	NIE		
Malta	NIE	-		
Niemcy	TAK	TAK		
Norwegia	TAK	TAK		
Portugalia	TAK (z wyjątkiem roztworu s.c)	NIE		
Rumunia	TAK	NIE		
Słowacja	TAK	NIE		
Słowenia	TAK	NIE		
Szwajcaria	TAK (z wyjątkiem roztworu s.c)	NIE		
Szwecja	TAK	TAK		
Węgry	TAK	NIE		
Włochy	TAK	NIE		

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Tecentriq (atezolizumab) w ocenianym wskazaniu jest finansowany w czterech krajach UE i EFTA (w Austrii, Belgii, Niemczech i Szwecji); natomiast w innych wskazaniach zgodnych z ChPL produkt ten finansuje 25 państw (na 30 wskazanych, wyjątki: Cypr, Liechtenstein, Luksemburg, Malta).

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy

Analiza Kliniczna (AKL)	Tecentriq (atezolizumab) w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny. Analiza kliniczna. Wersja 1.0. Aestimo. Kraków, 16.05.2025 r.
Analiza ekonomiczna (AE)	Tecentriq (atezolizumab) w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.1. Aestimo. Kraków, 07.11.2025 r.
Analiza problemu decyzyjnego (APD)	Tecentriq (atezolizumab) w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.0. Aestimo. Kraków, 16.05.2025 r.
Analiza wpływu na budżet (AWB/BIA)	Tecentriq (atezolizumab) w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny. Analiza wpływu na budżet płatnika. Wersja 1.1. Aestimo. Kraków, 07.11.2025 r.
Odpowiedź na wym. min. 2025	Tecentriq (atezolizumab) w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny. Odpowiedzi na uwagi do analiz w zakresie niespełnienia minimalnych wymagań. Aestimo. Kraków, 14.11.2025 r.

Badania pierwotne i wtórne

RCT IPSOS	Lee SM, Schulz C, Prabhash K, Kowalski D, et al. First-line atezolizumab monotherapy versus single-agent chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer ineligible for treatment with a platinum-containing regimen (IPSOS): a phase 3, global, multicentre, open-label, randomised controlled study. <i>Lancet</i> 2023; 402(10400):451-463.
	Lee SM, Schulz C, Prabhash K, et al. LBA11 IPSOS: Results from a phase III study of first-line (1L) atezolizumab (atezo) vs single-agent chemotherapy (chemo) in patients (pts) with NSCLC not eligible for a platinum-containing regimen. <i>Ann Oncol</i> 2022; 33:S1418-S1419.
	EPAR Tecentriq. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Tecentriq. International non-proprietary name: Atezolizumab. Procedure No. EMEA/H/C/004143/II/008225 July 2024. EMA/CHMP/111305/2024. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-ii-0082-epar-assessment-report-variation_en.pdf (dostęp 19.11.2025)
	CT IPSOS 2025. Dane dotyczące badania IPSOS prezentowane w portalu clinicaltrials.gov: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03191786?term=NCT03191786&rank=1 (dostęp 19.11.2025)

Rekomendacje kliniczne i finansowe

ASCO 2025	ASCO Living Guideline Updates. Therapy for Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO Living Guideline, Version 2025.1. <i>J Clin Oncol</i> 43:e45-e58.
ESMO 2025	Hendriks L, Cortiula F, Mariamidze E, Castelo-Branco L, et al. ESMO Non-Oncogene-Addicted Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer Living Guideline, v1.2 January 2025. https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-non-oncogene-addicted-metastatic-non-small-cell-lung-cancer (dostęp 14.11.2025)
	ESMO 2025. Letters to the Editor. Updated treatment recommendations for systemic treatment: from the ESMO non-oncogene-addicted metastatic NSCLC Living Guideline.
G-Ba 2025	Gemeinsamer Bundesausschuss (G-Ba). Justification of the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Atezolizumab (new therapeutic indication: non-small cell lung cancer, first-line) of 20 March 2025. https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-11314/2025-03-20_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-1112_TrG_EN.pdf (dostęp: 18.11.2025)
HAS 2025	HAS - Medical and Economic Evaluation and Public Health Division. Atezolizumab. Tecentriq 840 mg and 1200 mg, concentrate for solution for infusion. Tecentriq 1875 mg, solution for injection. Inclusion on list. Adopted by the Transparency Committee on 28 May 2025. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3610371/fr/tecentriq-atezolizumab-cancer-du-poumon (dostęp: 18.11.2025)

Medicinradet 2025	Medicinrådets anbefaling vedr. atezolizumab til førstelinjehandling af voksne patienter med uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft, som ikke er egnede til behandling med platinbaseret kemoterapi. Dokumentnummer 216361. Versionsnummer 1.0. 30. maj 2025. https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvalgelser/a/atezolizumab-tecentriq-1-linjebehandling-af-ikke-smacellet-lungekraeft (dostęp: 18.11.2025)
Medicinradet 2025a	Medicinrådets vurdering af subkutan formulering af atezolizumab. 14. august 2025. https://filer.medicinraadet.dk/media/ep5evgx1/medicinradets-vurdering-af-subkutan-atezolizumab-vers-1-2.pdf (dostęp: 18.11.2025)
NCCN 2025	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Small Cell Lung Cancer. Version 1.2026. November 6, 2025. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf (dostęp 14.11.2025)
NICE 2025	NICE. Atezolizumab for untreated advanced or recurrent non-small-cell lung cancer when platinum-doublet chemotherapy is unsuitable (terminated appraisal). Technology appraisal guidance. Published: 12 March 2025. www.nice.org.uk/guidance/ta1047 (dostęp: 18.11.2025)
PTOK 2025	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Krzakowski M, Jassem J, Antczak A, Błasińska K, et al. Nowotwory klatki piersiowej [Thoracic neoplasms]. Red. Krzakowski M, Jassem J. Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego.
SMC 2025	SMC. Statement of advice SMC2769. Atezolizumab concentrate for solution for infusion and solution for injection (Tecentriq). https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/atezolizumab-tecentriq-nonsub-smc2769/ (dostęp: 18.11.2025)

Pozostałe publikacje

AWA 2024	Tecentriq	AOTMiT. Analiza weryfikacyjna 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 lipca 2024 r.
ChPL Gemcitabine Accord		Charakterystyka Produktu Leczniczego Gemcitabine Accord (25.11.2024)
ChPL Tecentriq		Charakterystyka Produktu Leczniczego Tecentriq (18.11.2025)
ChPL Vinorelbine Accord		Charakterystyka Produktu Leczniczego Vinorelbine Accord (28.03.2025)
Duchnowska 2017		Duchnowska R. Pseudoprogression during immunotherapy of cancers. Oncol Clin Pract 2017; 13: 57–60. DOI: 10.5603/OCP.2017.0009
Hodi 2018		Hodi FS, Ballinger M, Lyons B, et al. Immune-Modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (imRECIST): Refining Guidelines to Assess the Clinical Benefit of Cancer Immunotherapy. J Clin Oncol. 2018 Mar 20;36(9):850-858. doi: 10.1200/JCO.2017.75.1644. Epub 2018 Jan 17. PMID: 29341833.

11. Załączniki

- Załącznik 1. Stanowisko eksperckie – prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej
- Załącznik 2. Stanowisko eksperckie – dr. n. med. Wiesław Bal, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
- Załącznik 3. Stanowisko organizacji pacjentów – Elżbieta Kozik, Prezes Stowarzyszenia Ruch Onkologiczny PARS