



**Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 183/2025 z dnia 15 grudnia 2025 roku
w sprawie oceny leku Tecentriq (atezolizumab s.c.) 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)”**

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego: Tecentriq (atezolizumab), roztwór do wstrzykiwań, 1875 mg, 1 fiol., GTIN: 07613326061872, 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)”.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab s.c.), 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. Zaproponowano instrument podziału ryzyka. 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). Komparatorem jest standardowa chemioterapia (CTH) jednolekowa. W analizach wnioskodawcy ograniczono wybór do leków stosowanych w badaniu IPSOS, tj. do monoterapii gemcytabiną lub winorelbina pomimo, że dostępne są także inne leki tj.: docetaksel i pemetreksed (także chemioterapia).

Atezolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 (IgG1), o zmodyfikowanym regionie Fc, które wiążąc się bezpośrednio z PD-L1 zapewnia podwójną blokadę dla receptorów PD-1 i B7.1 i uwalnia zahamowaną odpowiedź immunologiczną występującą za pośrednictwem PD-L1/PD-1, w tym reaktywację przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej bez wywoływania działań cytotoksycznych zależnych od przeciwciał. Atezolizumab nie wpływa na interakcję PD-L2/PD-1, co pozwala na utrzymywanie się sygnałów hamujących występujących za pośrednictwem PD-L2/PD-1. Przedmiotowa technologia jest refundowana w następujących PL: B.5 Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego lub raka dróg żółciowych oraz B.6 Leczenie chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej. W tym wskazaniu technologia nie podlegała ocenie. Lek dopuszczono do obrotu w dniu 21.09.2017 r. (ostatnie przedłużenie pozwolenia: 25.04.2022 r.) a rozszerzenie wskazania o wnioskowane nastąpiło decyzją z dnia 26.08.2024 r.

Dowody naukowe

Kluczowe wyniki analizy skuteczności klinicznej monoterapii atezolizumabem (ATE) w zakresie leczenia 1. linii zaawansowanego NDRP u dorosłych pacjentów niekwalifikujących się do leczenia pochodnymi platyny 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.

Pierwszorzędowym 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. Ze względu na niewystarczająco ścisłe kryteria włączenia w zakresie niekwalifikowania

się do chemioterapii dwulekowej 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. 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 prognozy istotności klinicznej (MCID ok. 4-5 mies.). Analizy podgrup wskazały na istotną statystycznie przewagę ATE 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 różnic w zakresie istotności statystycznej i klinicznej. Podobne wyniki uzyskano w populacji EMA. W analizach podgrup istotną statystycznie różnicę w HR 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 miesiące wynosiło odpowiednio 20 vs 14% i 9 vs 2% w grupach ATE vs CTH.

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.

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.

Wytyczne kliniczne

Odnaleziono cztery dokumenty aktualnych wytycznych klinicznych, tj. rekomendacje Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK 2025), American Society of Clinical Oncology (ASCO 2025), National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2025; ver. 1 2026) oraz European Society of Medical Oncology (ESMO 2025). Dla chorych na NDRP w zaawansowanym stadium IV z wysoką ekspresją PD-L1 ($\geq 50\%$) i bez mutacji EGFR/ALK/ROS1, standardem jest monoterapia inhibitorami punktów kontrolnych (ICI): pembrolizumab, atezolizumab lub cemiplimab. W wybranych przypadkach można rozważyć połączenie z chemioterapią. Przy niższej ekspresji PD-L1 (1–49%) preferowane są schematy skojarzone z ICI i chemioterapią. Ponadto zgodnie z wytycznymi ESMO 2025, u pacjentów z ECOG ≥ 2 lub w wieku > 70 lat z chorobami współistniejącymi, atezolizumab może być rozważony, nawet niezależnie od PD-L1.

Problem ekonomiczny

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 i [REDACTED]. zł z RSS. Aktualna wysokość progu użyteczności kosztowej to 244 821 zł/QALY.

Należy zaznaczyć, że w ramieniu CTH uwzględniono stosowanie wyłącznie winorelbiny i gemcytabiny.

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

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 wariantcie bez RSS spowoduje wzrost wydatków NFZ o 17,58 mln zł w I roku, o 34,08 mln zł w II roku, o 47,57 mln zł w III roku i o 52,04 mln zł w IV roku refundacji. Wnioskodawca nie ujął natomiast w analizie wpływu na budżet wszystkich refundowanych obecnie komparatorów.

Rekomendacje refundacyjne

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.

Główne argumenty decyzji:

- *Nie wykazano korzyści istotnej klinicznie tak w obszarze OS jak i PFS,*
- *Rekomendacje refundacyjne negatywne bądź wskazujące na znikomą korzyść dla specyficznej grupy pacjentów, trudnej do wydzielenia na podstawie wyników badania,*
- *Nie odnaleziono danych potwierdzających skuteczność praktyczną wnioskowanego leczenia ani odpowiednich przeglądów systematycznych.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 907), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OTAP.423.2.2.2025 „Wniosek o objęcie refundacją leku Tecentriq (atezolizumab s.c.) 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)«”; data ukończenia: 03.12.2025 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinie ekspertów przedstawione w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.
2. Opinia przedstawiciela pacjentów przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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.