



Rekomendacja nr 31/2022

z dnia 5 kwietnia 2022 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) w skojarzeniu z nab-paklitakselem

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) w skojarzeniu z nab-paklitakselem w leczeniu raka piersi (ICD-10 C50) w ramach istniejącej grupy limitowej: 1183.0 Atezolizumab i wydawanie go pacjentom bezpłatnie w programie lekowym.

Uzasadnienie rekomendacji

W przedstawionych analizach jako komparator główny dla ocenianej interwencji wskazano standardową chemioterapię +/- placebo (celem zaślepienia stosowania immunoterapii). Natomiast jedno z przedstawionych w analizie klinicznej badań dotyczyło porównania z nab-paklitakselem (niefinansowanym w tym wskazaniu), a jedyny produkt leczniczy zawierający nab-paklitaksel – Abraxane nie ma rejestracji w leczeniu skojarzonym raka piersi. Zarejestrowane wskazanie obejmuje wyłącznie monoterapię przerzutowego raka piersi u dorosłych pacjentów, u których leczenie pierwszego rzutu choroby przerzutowej okazało się nieskuteczne, i u których nie można zastosować standardowej terapii z antracyklinami.

W analizach założono zbliżoną efektywność nab-paklitakselu i paklitakselu. W uzasadnieniu takiego postępowania powołano się na ocenę brytyjskiej Agencji NICE. Rekomendacja NICE dla leku Tecentriq została opublikowana 1 lipca 2020 roku, wskazując, że w sytuacji braku bezpośredniego porównania z taksanami stosowanymi w brytyjskim systemie refundacyjnym (paklitaksel), można przyjąć założenie o zbliżonej efektywności nab-paklitakselu i paklitakselu. Trudno jednakże uznać to założenie za bezdyskusyjnie aktualne w sytuacji, gdy rok później opublikowano badanie kliniczne IMpassion131, wskazujące, że terapia skojarzona atezolizumabu z paklitakselem nie była skuteczniejsza niż paklitaksel w zakresie poprawy przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji.

Brak zasadności w ww. podejściu przedstawiły inne Agencje HTA, jak PBAC, SMC i IQWiG. Australijska Agencja PBAC wskazuje, że nab-paklitaksel nie może być traktowany jako lek reprezentatywny pod względem skuteczności całej grupy taksanów, z uwagi na inny profil bezpieczeństwa, koszty oraz sugerowaną niższą skuteczność w badaniu Rugo 2015 porównującym m.in. paklitaksel i nab-paklitaksel w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji u pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi. Szkocka Agencja SMC



w swojej rekomendacji podniosła fakt, iż nab-paklitaksel nie może być uznany za komparator dla ocenianej interwencji, z uwagi na brak powszechnego zastosowania nab-paklitakselu w leczeniu raka piersi. Niemiecka Agencja IQWiG w uzasadnieniu rekomendacji podała, że nab-paklitaksel nie może być uznany za komparator z uwagi na różnice zarejestrowanych wskazań pomiędzy terapią skojarzoną atezolizumabem i nab-paklitakselem, a nab-paklitakselem. Mając na względzie powyższe argumenty, przyjęcie nab-paklitakselu za komparator zostało uznane za niezasadne.

Jak wspomniano powyżej w badaniu IMpassion131 nie wykazano korzyści z dodania atezolizumabu do refundowanego w Polsce paklitakselu (brak różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji). Ponadto, wg odnalezionych doniesień wnioskodawca dobrowolnie zdecydował o wycofaniu rejestracji leku Tecentriq w USA tożsamej z ocenianym wskazaniem.



Analiza wpływu na budżet wskazuje na znaczne obciążenie płatnika publicznego. Równocześnie oszacowania te mogą nie odpowiadać rzeczywistości, ze względu na niepewność wynikającą z wielkości szacowanej populacji. Wnioskodawca przyjął założenie wielu odsetków zawężających oszacowania, które pochodzą z różnych źródeł, co zwiększa niepewność oszacowań, a jednocześnie tych oszacowań nie zweryfikowano analizą rynku obrazującą rzeczywisty stan refundacji terapii dostępnych w leczeniu TNBC. Przez co można się spodziewać, że założenia dotyczące scenariusza istniejącego oraz przyszłych udziałów są obarczone niepewnością, którą dodatkowo zwiększa fakt, że wykorzystane w modelu wnioskodawcy ceny były różne niż te wynikające z bazy danych sprawozdawczych NFZ.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 840 mg, 1, fiol. 14 ml, EAN 07613326025546 proponowana cena zbytu netto [redacted].

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: poziom odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie, produkt stosowany w ramach programu lekowego, finansowany w ramach istniejącej grupy limitowej: 1183.0, Atezolizumab. [redacted]

Problem zdrowotny

Rak piersi jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. Rozwijają się miejscowo w piersi oraz dają przerzuty do węzłów chłonnych i narządów wewnętrznych (np. płuc, wątroby, kości i mózgu).

W 2018 r. zarejestrowano w Polsce 18 869 nowych zachorowań (współczynnik zachorowalności 53,3/100 000) na raka piersi u kobiet, a 6 895 chorych zmarło z powodu tego nowotworu (współczynnik umieralności 17,6/100 000). Rak piersi sporadycznie występuje również u mężczyzn (~140 zachorowań rocznie). Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet. Współczynnik zachorowalności na raka piersi w Polsce wzrasta, a umieralności utrzymuje się na stałym poziomie. Rak piersi jest w Polsce drugą po raku płuca przyczyną zgonów nowotworowych wśród kobiet.

Termin raka potrójnie ujemnego — TNBC (triple-negative breast cancer) — określa podtyp raka piersi, który charakteryzuje się brakiem receptorów steroidowych — estrogenowego i progesteronowego — oraz nadekspresji HER-2 i w około 80% pokrywa się z typem bazalnym wg klasyfikacji molekularnej. Podtyp potrójnie ujemny (TNBC) stanowi około 15–20% wszystkich przypadków raka piersi, częściej występuje u młodych kobiet i charakteryzuje się odmiennymi cechami biologicznymi, niekorzystnym przebiegiem klinicznym i złym rokowaniem.

Ważnym czynnikiem predykcyjnym (określenie przewidywanej odpowiedzi na leczenie) jest stan receptorów steroidowych (ER i PgR). Naciekanie przez nowotwór okołoguzowych naczyń chłonnych i żylnych stanowi niezależny niekorzystny czynnik rokowniczy, bez względu na obecność przerzutów w pachowych węzłach chłonnych.

Nadmierna ekspresja białka HER2 lub amplifikacja genu HER2 (HER2+) stanowią niekorzystny czynnik rokowniczy..

Rokowanie w raku piersi zależy przede wszystkim od wczesnego wykrycia nowotworu, jego typu i stopnia zaawansowania.

Alternatywna technologia medyczna

Mając na względzie wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane we wnioskowanym wskazaniu, jako komparatory należy wskazać chemioterapię standardową z wyboru lekarza.

Opis wnioskowanego świadczenia

Atezolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 (IgG1).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), Tecentriq jest wskazany:

- w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym rakiem urotelialnym (UC):
 - po wcześniejszej chemioterapii zawierającej związku platyny lub
 - u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia cisplatyną i u których ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 5\%$
- w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatyną, w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym niepłaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP). U pacjentów z NDRP z mutacją EGFR lub z ALK-dodatnim NDRP produkt leczniczy Tecentriq w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatyną jest wskazany dopiero po niepowodzeniu odpowiednich terapii ukierunkowanych molekularnie.
- w skojarzeniu z nab-paklitakselem i karboplatyną w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym niepłaskonabłonkowym NDRP, u których nie występuje mutacja EGFR ani rearanżacja ALK.
- w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym NDRP, z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ na komórkach guza (ang. tumour cells, TC) lub $\geq 10\%$ na komórkach immunologicznych naciekających guz (ang. immune cells, IC) oraz których nowotwór nie wykazuje mutacji EGFR i nie jest ALK-dodatnim NDRP.
- w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym NDRP po wcześniejszej chemioterapii. Pacjenci z NDRP z mutacją EGFR lub ALK-dodatnim NDRP przed leczeniem produktem Tecentriq powinni otrzymać również terapie ukierunkowane molekularnie.

- w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca (DRP) w chorobie rozległej (ang. extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC).
- w skojarzeniu z nab-paklitakselem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym potrójnie ujemnym rakiem piersi (ang. triple-negative breast cancer, TNBC), z ekspresją PD-L1 na komórkach immunologicznych naciekających guz (IC) $\geq 1\%$, którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii z powodu choroby rozsianej.
- w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub nieresekcyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (ang. hepatocellular carcinoma, HCC), którzy wcześniej nie otrzymywali leczenia systemowego.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zarejestrowanym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

Analizę kliniczną oparto na randomizowanym badaniu IMpassion130 porównującym atezolizumab + nab-paklitaksel (ATEZO+nab-P) z placebo + nab-paklitaksel (PLC+nab-P). Mediana okresu obserwacji wynosiła 18,8 (zakres: 8,9-34,7) miesiąca. Do badania włączono 902 pacjentów. Ryzyko błędu systematycznego zostało ocenione przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration jako niskie dla wszystkich domen.

Skuteczność

W badaniu IMpassion130 w populacji ITT nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie przeżycia całkowitego (OS – ang. *overall survival*).

W badaniu wykazano statystycznie istotną przewagę ATEZO+nab-P nad PLC+nab-P w punktach końcowych:

- przeżycie wolne od progresji (PFS-ang. *progression free survival*):
 - w populacji ITT: 7,2 mies. vs 5,5 mies. – HR=0,80 (95% CI: 0,69; 0,92);
 - w populacji PD-L1(+): 7,5 mies. vs 5,3 mies. – HR=0,63 (95% CI: 0,50; 0,80);
- odpowiedź na leczenie:
 - odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR – ang. *Objective response ratio*):
 - populacja ITT – RB=1,22 (95% CI: 1,07; 1,39), a NNT=10 (95% CI: 7; 28);
 - populacja PD-L1(+) – RB=1,38 (95% CI: 1,12; 1,70), a NNT=7 (95% CI: 4; 17);

- odpowiedź całkowita (CR – ang. *complete response*):
 - populacja ITT – RB=4,56 (95% CI: 2,03; 10,23), a NNT=19 (95% CI: 13; 35);
 - populacja PD-L1(+) – RB=9,40 (95% CI: 2,22; 39,77), a NNT=11 (95% CI: 8; 22);
- czas trwania odpowiedzi na leczenie:
 - w populacji ITT: 7,4 mies. vs 5,6 mies. – HR=0,78 (95% CI: 0,63; 0,98);
 - w populacji PD-L1(+): 8,5 mies. vs 5,5 mies. – HR=0,60 (95% CI: 0,43; 0,86);

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie odpowiedzi częściowej.

Jakość życia w badaniu IMpassion130 oceniano za pomocą generycznego kwestionariusza EORTC QLQ-C30, jako czas do pogorszenia objawów klinicznych (TTD – ang. *time to deterioration*). TTD zdefiniowano jako czas do zmniejszenia wyniku w podskali arkusza EORTC QLQ-C30 dotyczącej ogólnego stanu zdrowia/jakości życia związanej ze zdrowiem o co najmniej 10 punktów w stosunku do wyniku oceny początkowej (różnica ta stanowi przyjętą definicję minimalnej różnicy istotnej klinicznie).

Zgodnie z przedstawionymi wynikami nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami w zakresie oceny jakości życia związanej ze zdrowiem, ani w zakresie funkcjonowania (domeny: funkcjonowanie fizyczne, rola społeczna, funkcje społeczne). Wnioskodawca podaje, że wyżej wymienione wyniki oceny HRQoL oraz objawy związane z leczeniem były stabilne w czasie trwania terapii. W czasie leczenia nie stwierdzono klinicznie istotnego pogorszenia HRQoL oraz poszczególnych składowych oceny funkcjonowania (zmniejszenie punktacji o ≥ 10 punktów w stosunku do wartości początkowej w ≥ 2 kolejnych cyklach), chociaż zaobserwowano pogorszenie HRQoL w trakcie całego okresu obserwacji.

W zakresie oceny nasilenia objawów raportowanych przez pacjentów w badaniu IMpassion130 w populacji ITT również nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Analiza w subpopulacji PD-L1(+) również nie wykazała różnic w zakresie jakości życia jak i oceny objawów związanych z chorobą.

Bezpieczeństwo

W badaniu IMpassion130 zdarzenia niepożądane odnotowano u prawie wszystkich pacjentów, tj. u 99% w grupie badanej versus 98% w grupie kontrolnej. Do najczęściej obserwowanych zdarzeń należało: łysienie (57,2% vs 57,4%), zmęczenie (47,0% vs 45,1%), nudności (46,7% vs 38,4%). W zakresie poszczególnych zdarzeń istotnie statystycznie częściej w grupie ATEZO + nab-P w porównaniu do grupy kontrolnej występowały: nudności, świąd (15,9% vs 10,5%), gorączka (20,2% vs 10,7%), neutropenia (22,2% vs 15,1%), kaszel (27,4% vs 18,6%), zawroty głowy (15,0% vs 10,0%), niedoczynność tarczycy (14,3% vs 3,5%), hipokaliemia (6,5% vs 2,3%), zapalenie jamy ustnej (10,7% vs 4,9%), zapalenie płuc (7,0% vs 2,3%).

Zdarzenia niepożądane w stopniu nasilenia 3. lub 4. wystąpiły u 50,0% pacjentów w grupie badanej oraz u 42,1% w grupie kontrolnej, różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie (RR = 1,19 (95% CI: 1,03; 1,37)). Najczęściej obserwowano: zmęczenie (3,9% vs 3,5%), zmniejszenie liczby neutrofilii (4,8% vs 3,7%), neutropenię (8,5% vs 8,1%). Istotnie częściej w grupie ATEZO + nab-P w porównaniu do grupy PLC + nab-P odnotowano występowanie: neuropatii obwodowej (5,7% vs 2,8%) oraz zapalenie płuc (2,6% vs 0,7%).

Odsetek zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem był zbliżony w obu grupach, odpowiednio 96,5% w grupie ATEZO+nab-P vs 93,7% w grupie PLC+nab-P. Różnice nie były istotne statystycznie. Odsetek zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o nasileniu 3. i 4. stopnia odnotowano istotnie statystycznie więcej w grupie badanej niż w grupie kontrolnej (41,5% vs 30,0%).

Poważne zdarzenia niepożądane odnotowano u 23,9% pacjentów otrzymujących ATEZO+nab-P oraz u 18,6% chorych leczonych PLC+nab-P (różnica nieistotna statystycznie). Wykazano istotnie

statystycznie większe ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (12,6% vs 7,2%, RR = 1,75 (95% CI: 1,15; 2,65)).

Dodatkowo w grupie ATEZO + nab-P istotnie statystycznie częściej obserwowano występowanie: zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania prowadzących do przerwania leczenia (AESi – ang. *Adverse event of special interest*) ATEZO lub PLC, AESi wymagające stosowania systemowych kortykosteroidów w okresie ≤ 30 dni od wystąpienia, wysypki, niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy oraz zapalenia płuc w porównaniu do grupy kontrolnej, AESi w stopniu 3. i 4.

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Dodatkowo odnaleziono randomizowane badanie IMpassion131, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa atezolizumabu w skojarzeniu z paklitakselem (ATEZO+P) w porównaniu z placebo podawanym w skojarzeniu z paklitakselem (PLC+P) u pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym TNBC. Do badania włączano pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii lub terapii celowanej z powodu zaawansowanego raka piersi lub zakończyli wcześniejszą terapię (neo)adjuwantową co najmniej 12 miesięcy przed randomizacją. Do badania włączono 431 pacjentów. Mediana okresu obserwacji wynosiła 14,2 mies. w ramieniu ATEZO+P, 14,5 mies. w ramieniu PLC+P).

Zarówno w populacji ogólnej jak i PD-L1(+) nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami w zakresie: przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji, jakości życia mierzonej jako czas do pogorszenia objawów (obniżenie o co najmniej 10 punktów w domenie „ogólny stan zdrowia” (ang. Global Health Status/ Health-Related Quality of Life, GHS/HRQoL). Odsetek obiektywnych odpowiedzi był wyższy, ale nie wskazano czy wynik był istotny statystycznie.

Z uwagi na fakt, że wnioskodawca w ramach analizy klinicznej nie przedstawił porównania właściwego dla wnioskowania o skuteczności wnioskowanej interwencji wobec komparatora właściwego dla warunków polskich, Agencja przeprowadziła zestawienie wyników. Dane pochodzą z badań IMpassion130 oraz IMpassion131, z każdego z badań wybrano wyniki dla populacji w jak największym stopniu zbliżonej do wnioskowanej, czyli z ekspresją PD-L1. Charakterystyka pacjentów dla wybranych ramion była zbliżona.

Zestawienie wyników sugeruje, że ATEZO+nab-P vs PLC+P prowadzi do uzyskania dłuższego okresu wolnego od progresji choroby (7,46 mies. vs 5,72 mies.), jednakże jednocześnie krótszego przeżycia całkowitego (25,43 mies. vs 28,3 mies.). Ponadto odsetek odpowiedzi na leczenie był zbliżony (59% vs 55%). Zdarzenia niepożądane ciężkiego stopnia były częściej raportowane przez pacjentów przyjmujących ocenianą technologię niż w przypadku pacjentów przyjmujących paklitaksel (50% vs 18%).

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem przedstawionych oszacowań jest brak badań porównujących ocenianą technologię z finansowanym komparatorem. Wnioskodawca posiada wyniki badań IMpassion130 i IMpassion131 z poziomu pacjenta, które porównują odpowiednio ATEZO + nab-P vs. nab-P oraz ATEZO + paklitaksel vs. paklitaksel. Na tej podstawie możliwe jest wykonanie porównania ATEZO + nab-P vs. paklitaksel, np. metodami z rodziny propensity score matching (PSM) / propensity score weithening (PSW). Nie jest jasne dlaczego wnioskodawca nie przedstawił takiego porównania.

W raporcie NICE 2020 oceniającym ATEZO odnotowano, że zastosowanie metaanalizy sieciowej, konkretnie metody population-adjusted indirect comparison stosowanej w przypadku braku połączeń w sieci, było zasadniczo metodologicznie poprawne. Wnioskodawca nie dostarczył jednak odpowiednich danych oraz przyjął szereg nieuprawnionych założeń, które ostatecznie uniemożliwiły wiarygodne przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego. Ostatecznie NICE uznał, że lepszym podejściem jest oparcie porównania ATEZO + nab-P vs. paklitaksel na danych z badania IMpassion130, tj. traktowania danych z ramienia nab-P + PLC jako najlepszego przybliżenia skuteczności paklitakselu.

Dodatkowo trzeba zaznaczyć, że w badaniu IMpassion131 nie wykazano korzyści z dodania atezolizumabu do refundowanego w Polsce paklitakselu. Nie jest jasne z czego wynika rozbieżność pomiędzy wynikami badań IMpassion130 i IMpassion131. Jednocześnie odnaleziono doniesienia o dobrowolnej decyzji wnioskodawcy o wycofaniu rejestracji leku Tecentriq w USA w ocenianym wskazaniu. Aktualnie Tecentriq nie posiada rejestracji FDA w ocenianym wskazaniu .

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 166 758 zł (3 × 55 586 zł).

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

Celem oceny opłacalności atezolizumabu (produkt leczniczy Tecentriq) w skojarzeniu z nab-paklitakselem w leczeniu dorosłych pacjentek z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym potrójnie ujemnym rakiem piersi (TNBC, z ang. triple-negative breast cancer), z ekspresją ligandu receptora programowanej śmierci (PD-L1, z ang. pro-grammed death - ligand 1) na komórkach immunologicznych naciekających guz (IC, z ang. immune cells) $\geq 1\%$, które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii z powodu choroby rozsianej, przeprowadzono analizę użyteczności kosztów w dożywotnym horyzoncie czasowym (35 lat) z perspektywy płatnika. Ze względu na brak współpłacenia przez pacjentów wyniki z perspektywy wspólnej były tożsame z perspektywą płatnika.

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztowe (koszty bezpośrednie):

- koszty porównywanych interwencji (ATEZO + nab-P, CTH),
- koszty podania leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty związane z dalszym leczeniem po progresji (2. linia CTH),
- koszty monitorowania choroby w stanach zdrowotnych,
- koszty opieki terminalnej nad pacjentem.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Oszacowane przez wnioskodawcę ceny progowe wynoszą:

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

W jednokierunkowej analizie wrażliwości [REDAKTOWANE] w stosunku do wariantu podstawowego). W żadnym z wariantów nie nastąpiła zmiana wnioskowania. W scenariuszowej analizie wrażliwości [REDAKTOWANE] w stosunku do wariantu podstawowego). W żadnym ze scenariuszy nie nastąpiła zmiana wnioskowania. W probabilistycznej analizie wrażliwości prawdopodobieństwo kosztowej opłacalności wnioskowanej technologii wyniosło [REDAKTOWANE]

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem przedstawionych oszacowań jest brak badań porównujących ocenianą technologię z finansowanym komparatorem. W analizie ekonomicznej wnioskodawca wykorzystał dane dot. skuteczności pochodzące z badania IMpassion130, w którym porównano ATEZO + nab-P vs. nab-P, jednocześnie zastępując koszty nab-P w ramieniu komparatora kosztami refundowanego paklitakselu.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523, z późn. zm.);

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

Wnioskodawca nie przedstawił badań RCT dowodzących wyższości wnioskowanej interwencji nad refundowanymi komparatorami, zatem zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ustawy o refundacji.

Należy zaznaczyć, że w badaniu IMpassion131 wnioskodawca nie wykazał wyższości ATEZO w skojarzeniu z paklitakselem nad refundowanym w Polsce paklitakselem. Istotnie, nawet przy cenie 0

zł za lek Tecentriq, wnioskodawca nie wypełnia ustawowych obowiązków opisanych w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Nie zmienia to jednak faktu, że zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3, a zatem, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, urzędowa cena zbytu musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt ATEZO + nab-P nie był wyższy niż koszt paklitakselu.

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

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

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

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

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

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

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych atezolizumabu (produkt leczniczy Tecentriq) w skojarzeniu z nab-paklitakselem w ocenianym wskazaniu. Założono 4-letni horyzont czasowy i przyjęto perspektywę płatnika. Ze względu na brak współpłacenia przez pacjentów wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame z perspektywy płatnika. Wnioskodawca założył, że wnioskowana technologia stosować będzie:

[Redacted text block]

Uwzględniając powyższe założenia, finansowanie wnioskowanej technologii spowoduje wzrost wydatków z perspektywy płatnika o:

[Redacted text block]

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem przeprowadzonej analizy jest przeprowadzone przez wnioskodawcę oszacowanie populacji. Przyjęcie przez wnioskodawcę wielu odsetków zawężających oszacowania, które pochodzą z różnych źródeł wiąże się ze znaczącymi ograniczeniami. Wnioskodawca nie przeprowadził również analizy rynku obrazującej rzeczywisty stan refundacji u pacjentów z TNBC, przez co należy uznać, że założenia dotyczące scenariusza istniejącego oraz przyszłych udziałów zostały skonstruowane w sposób nieprawidłowy. Wykorzystane w modelu wnioskodawcy ceny były różne niż te wynikające z bazy danych sprawozdawczych NFZ.

Wnioskowanie odnośnie liczebności populacji zgodnej z wnioskowanym wskazaniem jest znacznie ograniczone, głównie ze względu na fakt, że TNBC nie posiada specyficznego kodu ICD- 10, pozwalającego na identyfikację w bazach sprawozdawczych prowadzonych przez NFZ.

Na przestrzeni lat 2014-2021 zidentyfikowano łącznie 380 959 pacjentów z rozpoznaniem zgodnym z ICD-10 wskazującym na raka piersi. Rozpoznanie raka piersi u 97% przypadków ogółem dotyczy kobiet. Udział mężczyzn wśród pacjentów z rakiem piersi maleje. W 2020 roku współczynnik chorobowości wyniósł 538 przypadków / 100 000 mieszkańców. Odnotowano średni wiek na poziomie $61,73 \pm 14,19$ roku życia. Zapadalność prognozowana na rok 2021 wyniosła 25 297 przypadków, na rok 2022 prognozowane jest 24 340 nowych przypadków. Biorąc pod uwagę 15-20% przypadków raka potrójnie ujemnego, należy spodziewać się od 3,6 tys. do 4,8 tys. nowych przypadków raka potrójnie ujemnego.

W 2020 roku, pomimo pandemii SARS-CoV-2, odnotowano najbardziej liczną populację leczoną w programie lekowym, odnotowano również najwyższy odsetek populacji aktywnie leczonej (pacjenci leczeni w programie oraz przyjmujący chemioterapię), który wyniósł 12,5%. Średni koszt leczenia pacjenta w roku 2020 wyniósł 6 720,80 zł i był najwyższym średniorocznym kosztem odnotowanym na przestrzeni lat 2014-2020. Analiza wyłącznie programu lekowego pokazała, że pomimo największej liczebności populacji w 2020 średni koszt pacjenta w programie leczenia raka piersi wyniósł 47 942,90 zł (95% CI: 47 020,45 zł; 48 865,36 zł), była to najniższa średnioroczna wartość refundacji w tym programie lekowym.

Zidentyfikowano, że w leczeniu pacjentów z rakiem piersi sprawozdano atezolizumab (aktualnie refundowany w leczeniu raka płuc oraz nab-paklitaksel refundowany w leczeniu raka trzustki).

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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



Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 wytycznych klinicznych odnoszących do omawianego problemu zdrowotnego:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2020;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2022;
- The European Hematology Association European Society for Medical Oncology (ESO-ESMO) 2020;
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2021;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2021.

Wszystkie wymienione powyżej wytyczne praktyki klinicznej wymieniają skojarzenie atezolizumab z nab-paklitaksellem jako opcję terapeutyczną leczenia pierwszego rzutu u chorych na raka potrójnie ujemnego z ekspresją PD-L1. Dodatkową opcją w danym wskazaniu wymienianą w wytycznych jest skojarzenie pembrolizumab z chemioterapią (paklitaksel, nab-paklitaksel lub gemcytabina + kapecytabina, nab-paklitaksel lub gemcytabina plus kapecytabina).

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 rekomendacji refundacyjnych:

- 2 pozytywne:
 - Gemeinsame Bundesausschuss (GBA)/ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2020;
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2020;
- 2 pozytywne warunkowe:
 - National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) 2020 – agencja nie zaleca objęcia refundacją atezolizumabu (Tecentriq), chyba że uda się poprawić efektywność kosztową w porównaniu z istniejącymi metodami leczenia;
 - Scottish Medicines Consortium (SMC) 2020 – zalecenie to ma zastosowanie wyłącznie w kontekście zatwierdzonych rozwiązań w ramach programu dostępu pacjenta (PAS) w NHS Scotland, zapewniających wyniki efektywności kosztowej, na których oparto decyzję, lub cen równoważnych lub niższych w ramach PAS/cen katalogowych;
- 3 negatywne:
 - PBAC 2020 – agencja negatywnie zaopiniowała refundację leku Tecentriq w skojarzeniu z taksanem w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym potrójnie ujemnym, wcześniej nieleczonym PD L1-

dodatnim rakiem piersi, z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$., wskazując na konieczność zawężenia wniosowanego do skojarzenia z nab-paklitakselem;

- PBAC 2021 – agencja negatywnie zaopiniowała refundację leku Tecentriq w skojarzeniu z nab-paklitakselem w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnym przerzutowym potrójnie ujemnym, wcześniej nieleczonym PD-L1-dodatnim rakiem piersi, z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ ocenianą z zastosowaniem testu SP142. Wymagano, by pacjenci nie otrzymywali terapii (neo)adjuwantowej taksanami w okresie wcześniejszych 12 miesięcy. PBAC dostrzega, że istnieje duża potrzeba kliniczna efektywnych terapii dla tej grupy pacjentów, jednak uważa, że dowody kliniczne w ocenianej populacji są ograniczone, a wielkość efektu dla przeżycia całkowitego pozostaje niepewna. PBAC zauważył również, że inkrementalny współczynnik kosztowej efektywności był wysoki i istnieje prawdopodobieństwo niedoszacowania z uwagi na przyjęty wariant optymistyczny w zakresie przeżycia całkowitego, który nie był wystarczająco poparty dowodami klinicznymi. PBAC zauważył też, że na efektywność kosztową może wpływać wybór testu PD-L1 wykorzystanego do kwalifikacji pacjentów do leczenia
- HAS 2020 – zgodnie z rekomendacją stosunek skuteczności do działań niepożądanych produktu leczniczego TECENTRIQ (atezolizumab) w skojarzeniu z nab-paklitakselem nie został odpowiednio ustalony na podstawie obecnie dostępnych danych opartych na porównaniu z samym nab-paklitakselem, podczas gdy ten taksan nie ma pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka piersi i nie jest uważany za klinicznie istotny komparator w tej linii leczenia we Francji. W związku z tym korzyści kliniczne wynikające ze stosowania produktu leczniczego TECENTRIQ (atezolizumab) w skojarzeniu z nab-paklitakselem w obecnej ścieżce leczenia we Francji nie mogą być określone na podstawie wyników z badania IMpassion130, w którym wykazano umiarkowane wydłużenie mediany przeżycia wolnego od progresji choroby (+2,50 miesięcy w porównaniu z samym nab-paklitakselem w subpopulacji PD-L1 $\geq 1\%$, która została objęta badaniem MA) oraz bez wykazania dotychczasowego wpływu na przeżycie całkowite (w ITT i w subpopulacji PD-L1 $\geq 1\%$).

Ponadto, odnaleziono następujące informacje:

- Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) 2019 – Firma Hoffmann-La Roche Limited zwróciła się z prośbą o dobrowolne wycofanie zgłoszenia pCODR 10171 Atezolizumab (Tecentriq) dla zaawansowanego lub przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi;
- Agencja AWMSG nie przeprowadziła oceny ze względu na wydaną rekomendację NICE.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Tecentriq jest finansowany

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 20 grudnia 2019 r. Ministra Zdrowia (znak pisma PLR.4600.1600.2019.MO), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Tecentriq (atezolizumab) w skojarzeniu z nab-paklitakselem w leczeniu raka piersi (ICD-10 C50), na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 29/2022 z dnia 4 kwietnia 2022 roku w sprawie oceny leku Tecentriq (atezolizumabum) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka piersi atezolizumabem (ICD-10: C50)”

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 29/2022 z dnia 4 kwietnia 2022 roku w sprawie oceny leku Tecentriq (atezolizumabum) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka piersi atezolizumabem (ICD-10: C50)”
2. Raport nr OT.4231.70.2019 pn. Tecentriq (atezolizumab) w skojarzeniu z nab-paklitakselem w leczeniu raka piersi (ICD-10 C50). Analiza weryfikacyjna.