



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Tecentriq (atezolizumab) i Abraxane (nab-paklitaksel)**  
**we wskazaniu:**  
przerzutowy, trójjemny rak piersi (ICD-10: C50.9)

Opracowanie w sprawie zasadności  
finansowania ze środków publicznych w ramach  
ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Nr: OT.422.104.2020

Data ukończenia: 16.09.2020

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Roche Polska Sp. z o.o. i Celgene Europe B.V).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Roche Polska Sp. z o.o. i Celgene Europe B.V) 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 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 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. i Celgene Europe B.V.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) 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:** nie dotyczy.

## Wykaz skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>EMA</b>	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>RDTL</b>	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
<b>RPA</b>	rekomendacja Prezesa Agencji
<b>SRP</b>	stanowisko Rady Przejrzystości
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. z 2020 r., poz. 1398)
<b>TNBC</b>	Potrójnie ujemny rak piersi (ang. triple-negative breast cancer)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398)
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

## Spis treści

<b>Wykaz skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>4</b>
<b>1. Podsumowanie .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Problem decyzyjny .....</b>	<b>9</b>
2.1. Problem zdrowotny.....	10
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	11
2.3. Oceniana technologia.....	11
<b>3. Efektywność kliniczna i praktyczna .....</b>	<b>12</b>
3.1. Przegląd Agencji .....	12
3.1.1. Opis metodyki przeglądu .....	12
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu .....	12
3.1.4. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	14
3.2. Dodatkowe informacje.....	20
<b>4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania .....</b>	<b>21</b>
<b>5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna .....</b>	<b>22</b>
<b>6. Konkurencyjność cenowa .....</b>	<b>28</b>
<b>7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b>	<b>29</b>
<b>8. Piśmiennictwo .....</b>	<b>30</b>
<b>9. Załączniki.....</b>	<b>31</b>
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji .....	31

# 1. Podsumowanie

## Problem decyzyjny

Pismami z dnia 24.08.2020 znak PLD.4530.2459.2020.1.AB oraz PLD.4530.2455.2020.1.AB, Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków:

- Tecentriq, Atezolizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 840 mg/14ml,
- Abraxane, Nab-paklitaksel, proszek do sporządzania zawiesiny do infuzji, fiolka á 100 mg,

we wskazaniu: przerzutowy, trójujemny rak piersi (ICD-10: C50.9) w ramach terapii skojarzonej (atezolizumab + nab-paklitaksel) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

We wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

- Pacjentka ze zdiagnozowanym w 2019 r. rakiem piersi: ER - neg, PGR - neg, HER2 - neg, Ki67 - 50%. Nie stwierdzono mutacji BRCA. Potwierdzono ekspresję PDL-1 (ok 20% komórek). Ostateczny wynik wg TNM: TNM wg AJCC/UICC 7 ed.: cT2 cN1 M0 (CS IIB).

## Przebieg leczenia:

W dniu 14.08.2019 rozpoczęła chemioterapię neoadjuwantową: 12 x PCL (paklitaksel), następnie 4 x ddAC (dose-dense AC - doksorubicyna i cyklofosfamid), uzyskując częściową remisję kliniczną (w ramach badania klinicznego - pacjentka wylosowała ramię kontrolne, tj. standardową chemioterapię).

W dniu 15.01.2020 wykonano mastektomię lewostronną z limfadenektomią pachową.

W wyniku histopatologicznym pooperacyjnym stwierdzono: stan po chemioterapii: komórkowość 10%, RCB 2,767, Grupa RCB II, pPR. Rak naciekający bez specjalnego typu (dawny przewodowy), G3, y pT2 ypN2 R0.

W dniach 03.03 - 24.03.2020 otrzymała pooperacyjną radioterapię metodą VMAT (Radioterapia wielołukowa RapidArc) obszaru ściany klatki piersiowej po mastektomii lewostronnej i węzłów chłonnych nadobojczykowo-pachowych po stronie lewej z bramkowaniem oddechowym po 225cGy/g na frakcję dziennie fotonami X 6 MV z 4 luków do dawki całkowitej 4500cGy/g w 20 frakcjach w czasie 4 tygodni.

W lipcu 2020 stwierdzono przerzuty do kości.

## Komentarz Agencji:

Zgodnie z rekomendacjami PTOK i ESMO w rozsiałym raku piersi stosuje się antracykliny, taksony, kapecytabinę, winorelbinę, erybulinę, pochodne platyny, gemcytabinę, cyklofosfamid i metotreksat. Taksony, jeżeli były stosowane w leczeniu adiuwantowym, mogą zostać zastosowane ponownie, jako pierwsza linia leczenia zaawansowanego raka piersi, zwłaszcza u chorych, u których uzyskano co najmniej roczne przeżycie wolne od choroby. Ponowne zastosowanie (w analogicznej sytuacji) antracyklin jest możliwe, o ile nie została osiągnięta maksymalna dawka skumulowana i przy braku przeciwwskazań kardiologicznych - zwłaszcza u chorych, u których uzyskano co najmniej roczne przeżycie wolne od choroby.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

Można zatem domniemywać, że w świetle braku informacji o przeciwwskazaniach do stosowania powyżej wskazanych substancji, nie zostały wykorzystane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych, co stoi w sprzeczności z zapisami art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach.

## Problem zdrowotny

Rak piersi (nowotwór złośliwy sutka ICD-10: C50) – to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. Kod C50.9 wskazuje na nowotwór sutka nieokreślony.

Według PTOK 2018 rak piersi jest w Polsce najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet (17 379 zachorowań w 2014 r.; 22% ogółu zachorowań na nowotwory u kobiet; standaryzowany współczynnik zachorowalności 51,6/100 000). Szczyt zachorowań przypada na 55-69 rok życia. Liczba zachorowań na raka piersi u mężczyzn wynosi około 130 przypadków rocznie. Rak piersi jest w Polsce drugą po raku płuca przyczyną

zgonów nowotworowych wśród kobiet (5 975 zgonów w 2014 r.; 14% ogółu zgonów z powodu nowotworów; standaryzowany współczynnik umieralności 14,8/100 000). Według najnowszych danych KRN w Polsce w 2016 roku na nowotwór złośliwy sutka zachorowało 18 615 (23% ogółu zachorowań na nowotwory u kobiet) kobiet oraz 149 mężczyzn.

Termin raka potrójnie ujemnego (TNBC, *ang. 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. TNBC odsetkowo 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. Występuje w 57% przypadków raka piersi stwierdzanych u nosicielek mutacji BRCA1.

### **Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek**

Trójmiejny rak piersi częściej występuje u młodych kobiet i charakteryzuje się odmiennymi cechami biologicznymi, niekorzystnym przebiegiem klinicznym i złym rokowaniem. 5-letnie względne wskaźniki przeżycia oszacowane na podstawie pacjentek z diagnozą potrójnie negatywnego raka piersi w latach 2010-2015 wahają się w przedziale 11-91% w zależności od fazy zaawansowania, gdzie 11% dotyczy nowotworu rozsianego, a 91% - zmiany nowotworowej w granicach organu pochodzenia [cancer.gov]. Należy przyjąć, że wnioskowany pacjent mieści się w dolnej części powyższego zakresu – otrzymał leczenie neoadjuwantowe: dose-dense AC (doksorubicyna i cyklofosfamid) i paklitaksel, wykonano mastektomię lewostronną z limfadenektomią pachową, pomimo tego stwierdzono przerzuty do kości

Zgodnie z opinią eksperta, dr Beata Jagielskiej (KW w dziedzinie onkologii klinicznej), ankietowanego w ramach opracowania OT.422.82.2019, które dotyczyło leku Perjeta (pertuzumab) w zbliżonym wskazaniu, tj. rak piersi HER2+ z przerzutami (ICD-10: C50.8), skutkiem następstw ocenianej choroby jest przedwczesny zgon, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba oraz obniżenie jakości życia.

### **Efektywność kliniczna i praktyczna**

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 1 wielośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem – IMpassion130. Badanie prowadzono w populacji dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym potrójnie ujemnym rakiem piersi, którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii z powodu choroby rozsianej (dozwolona była chemioterapia w ramach leczenia neoadjuwantowego lub adjuwantowego pod warunkiem zakończenia terapii  $\geq 12$  mies. przed randomizacją). W badaniu porównywano bezpośrednio terapię atezolizumabem w skojarzeniu z nab-paklitaksellem z chemioterapią standardową (nab-paklitaksel) i placebo. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono również jeden przegląd systematyczny (Heimes 2019). W przeglądzie opisano wyniki próby IMpassion130

#### **OS**

W momencie analizy danych (2 styczeń 2019r.) 255 (57%) pacjentów z grupy atezolizumabu zmarło, w grupie placebo zmarło 279 (62%) pacjentów.

W przypadku populacji ITT mediana OS wyniosła 21 miesięcy (95% CI: 19,0 – 22,6) dla grupy atezolizumabu oraz 18,7 miesiąca (95% CI: 16,9 – 20,3) dla grupy placebo. Oszacowany HR wyniósł 0,86 (95% CI: 0,72 – 1,02;  $p=0,078$ ) – różnica w przeżyciu całkowitym nie była istotna statystycznie.

W przypadku populacji PD-L1(+) mediana OS wyniosła 25 miesięcy (95% CI: 19,6 – 30,76) dla grupy atezolizumabu oraz 18,0 miesięcy (95% CI: 13,6 – 20,1) dla grupy placebo. Oszacowany HR wyniósł 0,71 (95% CI: 0,54 – 0,94) – różnica w przeżyciu całkowitym dla podgrupy PD-L1(+) osiągnęła istotność statystyczną.

W przypadku pacjentów z ekspresją PD-L1 i przerzutami do kości mediana OS dla ramienia atezolizumabu wyniosła 19,1 miesiąca (95% CI: 12,2 – NE), a dla ramienia placebo 11,5 (95% CI: 8,0 – 14,9). HR dla OS wyniósł 0,49 (95% CI: 0,29 – 0,81). W przypadku analizy podgrupy pacjentów z przerzutami do kości w ramach populacji ITT nie wykazano istotnej statystycznie różnicy dla OS pomiędzy porównywanymi grupami – HR = 0,8 (0,61 – 1,07).

#### **PFS**

W momencie analizy danych (2 styczeń 2019r.) 379 (84%) pacjentów z grupy atezolizumabu miało progresję lub zmarło, w grupie placebo było to 404 (90%) pacjentów.

W przypadku populacji ITT mediana PFS wyniosła 7,2 miesiąca (95% CI: 5,6 – 7,4) dla grupy atezolizumabu oraz 5,5 miesiąca (95% CI: 5,3 – 5,6) dla grupy placebo. Oszacowany HR wyniósł 0,80 (95% CI: 0,69 – 0,92;  $p=0,0021$ ) – różnica w przeżyciu wolnym od progresji była istotna statystycznie.

W przypadku populacji PD-L1(+) mediana OS wyniosła 7,5 miesiąca (95% CI: 6,7 – 9,2) dla grupy atezolizumabu oraz 5,3 miesiąca (95% CI: 3,8 – 5,6) dla grupy placebo. Oszacowany HR wyniósł 0,63 (95% CI: 0,50 – 0,80) – różnica w przeżyciu wolnym od progresji dla podgrupy PD-L1(+) osiągnęła istotność statystyczną.

#### Jakość życia

W populacji ITT nie zaobserwowano różnic w czasie do pogorszenia objawów klinicznych (TTD) w HRQoL między ramionami terapii [HR 0,97 (95% CI: 0,80 - 1,18)]. W populacji PD-L1 (+) TTD w HRQoL w grupie atezolizumabu było również podobne do tego z grupy placebo [HR 0,94 (95% CI: 0,69 - 1,28)]. Średnie wartości HRQoL były porównywalne między ramionami, z nakładającymi się 95% CI, jednakże miarodajne porównania poza cyklem 7 są ograniczone, biorąc pod uwagę niską liczebność pacjentów. W okresie leczenia w obu ramionach i obu populacjach średnie wartości HRQoL pozostawały stabilne. Podobnie, podczas leczenia nie zaobserwowano istotnego klinicznie pogorszenia HRQoL (10-punktowy spadek w stosunku do wartości wyjściowej utrzymywanej przez 2 kolejne cykle), ale pogorszenie HRQoL wystąpiło w okresie obserwacji.

#### Bezpieczeństwo

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w stopniu 3–4 były neutropenia (38 [8%] z 453 pacjentów w grupie atezolizumabu w porównaniu z 36 [8%] z 437 pacjentów w grupie placebo), neuropatia obwodowa (25 [6%] vs 12 [3%]), zmniejszona liczba neutrofilii (22 [5%] vs 16 [4%]) i zmęczenie (17 [4%] vs 15 [3%]). Wszystkie zdarzenia niepożądane 3.–4. Stopnia były zrównoważone w obu grupach leczenia, z wyjątkiem neuropatii obwodowej (tylko stopień 3.; 25 [6%] z 453 pacjentów w grupie atezolizumabu w porównaniu z 12 [3%] z 437 pacjentów w grupie placebo). Uznano, że neuropatia obwodowa 3. stopnia jest związana z taksanami. Nie zgłoszono żadnego przypadku zespołu Guillain-Barré.

#### Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Poniżej przedstawiono opinię Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), pochodzącą z raportu oceniającego stosowanie atezolizumabu w skojarzeniu z nab-paklitakselem w TNBC. Zgodnie z dokumentem EMA 2019, pacjenci, u których zdiagnozowano mTNBC, mają bardzo złe rokowania i od dziesięcioleci nie nastąpił znaczący postęp w terapii tej choroby, dlatego standardem leczenia jest nadal chemioterapia w monoterapii. Profil bezpieczeństwa terapii skojarzonej uważa się za ogólnie akceptowalny w warunkach leczenia paliatywnego. Dlatego też stosunek korzyści do ryzyka uważa się za korzystny dla populacji PD-L1  $\geq$  1%, ponieważ zaktualizowane dojrzałe dane pokazują klinicznie istotne różnice w zakresie PFS i OS. „Całkowity stosunek korzyści do ryzyka dla atezolizumabu w skojarzeniu z nab-paklitakselem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym potrójnie ujemnym rakiem piersi (TNBC), u których stwierdzono ekspresję PD-L1  $\geq$  1%, i którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii w przypadku choroby przerzutowej, jest uważany za pozytywny”. [EMA 2019].

Należy zaznaczyć, że w ChPL leku Abraxane (nab-paklitaksel) brak jest wzmianki o stosowaniu go w skojarzeniu z atezolizumabem, zatem na podstawie analizy zapisów ChPL można wnioskować, że stosowanie nab-paklitakselu w skojarzeniu z atezolizumabem (bez względu na wskazanie), będzie wiązało się z jego użyciem off-label.

#### Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologią lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis oraz odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

#### Konkurencyjność cenowa

Uwzględniając cenę ze zlecenia MZ koszty 3 miesięcy terapii skojarzeniem leków Tecentriq + Abraxane dla jednego pacjenta to około [redacted] netto, a koszt rocznej terapii to około [redacted] netto.

#### Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu technologie lekowe finansowane ze środków publicznych – zgodnie z zapisami ustawy o świadczeniach. Zatem w związku z podjęciem pozytywnej decyzji o finansowaniu wnioskowanej technologii należy spodziewać się wzrostu wydatków płatnika publicznego.

Uwzględniając cenę ze zlecenia MZ koszt rocznej terapii jednego pacjenta to około [redacted] netto. Zatem uwzględniając pacjentki ze wznową, bez względu na ekspresję PD-L1, przyjmując wielkość populacji docelowej na poziomie 1 050 pacjentów wydatki NFZ mogą wynieść około [redacted], przyjmując wielkość populacji docelowej na poziomie 1 400 pacjentek koszty mogą wynieść około [redacted]. Uwzględniając pacjentki ze wznową, z ekspresją PD-L1 na  $\geq 1\%$  powierzchni guza, przyjmując wielkość populacji docelowej na poziomie 429 pacjentów wydatki NFZ mogą wynieść około [redacted], przyjmując wielkość populacji docelowej na poziomie 573 pacjentek koszty mogą wynieść około [redacted]. Powyższe szacunki zakładają, że pacjent będzie leczonych przez pełen okres 12 miesięcy co jest mało prawdopodobne, należy je zatem traktować jako wariant maksymalny. W badaniu IMpassion130 mediana PFS w ramieniu ocenianej interwencji wyniosła 7,2-7,5 miesiąca, brak jest wartości średniego czasu do progresji choroby. Czas do PFS można przyjąć jako maksymalny czas stosowania ocenianej interwencji, wtedy wydatki nie powinny przekroczyć około 60% oszacowanych powyżej wartości.

### Uwagi dodatkowe

Zgodnie z rekomendacjami PTOK i ESMO w rozsiałym raku piersi stosuje się antracykliny, taksoidy, kapecytabinę, winorelbinę, erybulinę, pochodne platyny, gemcytabinę, cyklofosfamid i metotreksat. Taksoidy, jeżeli były stosowane w leczeniu adjuwantowym, mogą zostać zastosowane ponownie, jako pierwsza linia leczenia zaawansowanego raka piersi, zwłaszcza u chorych, u których uzyskano co najmniej roczne przeżycie wolne od choroby. Ponowne zastosowanie (w analogicznej sytuacji) antracyklin jest możliwe, o ile nie została osiągnięta maksymalna dawka skumulowana i przy braku przeciwwskazań kardiologicznych - zwłaszcza u chorych, u których uzyskano co najmniej roczne przeżycie wolne od choroby.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

Można zatem domniemywać, że w świetle braku informacji o przeciwwskazaniach do stosowania powyżej wskazanych substancji, nie zostały wykorzystane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych, co stoi w sprzeczności z zapisami art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach.



## 2. Problem decyzyjny

Pismami z dnia 24.08.2020 znak PLD.4530.2459.2020.1.AB oraz PLD.4530.2455.2020.1.AB, Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków:

- Tecentriq, Atezolizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 840 mg/14ml,
  - Abraxane, Nab-paklitaksel, proszek do sporządzania zawiesiny do infuzji, fiołka á 100 mg,
- we wskazaniu: przerzutowy, trójjemny rak piersi (ICD-10: C50.9) w ramach terapii skojarzonej (atezolizumab + nab-paklitaksel) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

We wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

- Pacjentka ze zdiagnozowanym w 2019 r. rakiem piersi: ER - neg, PGR - neg, HER2 - neg, Ki67 - 50%. Nie stwierdzono mutacji BRCA. Potwierdzono ekspresję PDL-1 (ok 20% komórek). Ostateczny wynik wg TNM: TNM wg AJCC/UICC 7 ed.: cT2 cN1 M0 (CS IIB).

### Przebieg leczenia:

W dniu 14.08.2019 rozpoczęła chemioterapię neoadjuwantową: 12 x PCL (paklitaksel), następnie 4 x ddAC (dose-dense AC - doksorubicyna i cyklofosfamid), uzyskując częściową remisję kliniczną (w ramach badania klinicznego - pacjentka wylosowała ramię kontrolne, tj. standardową chemioterapię).

W dniu 15.01.2020 wykonano mastektomię lewostronną z limfadenektomią pachową.

W wyniku histopatologicznym pooperacyjnym stwierdzono: stan po chemioterapii: komórkowość 10%, RCB 2,767, Grupa RCB II, pPR. Rak naciekający bez specjalnego typu (dawny przewodowy), G3, y pT2 ypN2 R0.

W dniach 03.03 - 24.03.2020 otrzymała pooperacyjną radioterapię metodą VMAT (Radioterapia wielołukowa RapidArc) obszaru ściany klatki piersiowej po mastektomii lewostronnej i węzłów chłonnych nadobojczykowo-pachowych po stronie lewej z bramkowaniem oddechowym po 225cGy/g na frakcję dziennie fotonami X 6 MV z 4 luków do dawki całkowitej 4500cGy/g w 20 frakcjach w czasie 4 tygodni.

W lipcu 2020 stwierdzono przerzuty do kości.

### **Komentarz Agencji:**

Zgodnie z rekomendacjami PTOK i ESMO w rozsiałym raku piersi stosuje się antracykliny, taksony, kapecytabinę, winorelbina, erybulina, pochodne platyny, gemcytabinę, cyklofosfamid i metotreksat. Taksony, jeżeli były stosowane w leczeniu adiuwantowym, mogą zostać zastosowane ponownie, jako pierwsza linia leczenia zaawansowanego raka piersi, zwłaszcza u chorych, u których uzyskano co najmniej roczne przeżycie wolne od choroby. Ponowne zastosowanie (w analogicznej sytuacji) antracyklin jest możliwe, o ile nie została osiągnięta maksymalna dawka skumulowana i przy braku przeciwwskazań kardiologicznych - zwłaszcza u chorych, u których uzyskano co najmniej roczne przeżycie wolne od choroby.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

Można zatem domniemywać, że w świetle braku informacji o przeciwwskazaniach do stosowania powyżej wskazanych substancji, nie zostały wykorzystane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych, co stoi w sprzeczności z zapisami art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach.

W 2020 roku w Agencji oceniano niniejsze produkty lecznicze w zbliżonym wskazaniu co wnioskowane (potrójnie ujemny rak piersi po wcześniejszej chemioterapii systemowej) w ramach RDTL [AOTMiT BIP 166/2020 i 167/2020]. Rada Przejrzystości uznała finansowanie ww. technologii lekowej za niezasadne [ORP 199/2020 oraz 200/2020], podobnie Prezes Agencji [Opinia nr 94/2020 oraz 95/2020].

W 2019 roku do Agencji wpłynął wniosek dot. oceny niniejszych produktów leczniczych w analogicznym wskazaniu co wnioskowane, w ramach programu lekowego: „Leczenie raka piersi atezolizumabem” [AOTMiT BIP 309/2019] - postępowanie zostało zawieszona.

## 2.1. Problem zdrowotny

### Definicja

Rak piersi (nowotwór złośliwy sutka ICD-10: C50) – to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. Kod C50.9 wskazuje na nowotwór sutka nieokreślony.

### Epidemiologia

Według PTOK 2018 rak piersi jest w Polsce najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet (17 379 zachorowań w 2014 r.; 22% ogółu zachorowań na nowotwory u kobiet; standaryzowany współczynnik zachorowalności 51,6/100 000). Szczyt zachorowań przypada na 55-69 rok życia. Liczba zachorowań na raka piersi u mężczyzn wynosi około 130 przypadków rocznie. Rak piersi jest w Polsce drugą po raku płuca przyczyną zgonów nowotworowych wśród kobiet (5 975 zgonów w 2014 r.; 14% ogółu zgonów z powodu nowotworów; standaryzowany współczynnik umieralności 14,8/100 000). Według najnowszych danych KRN w Polsce w 2016 roku na nowotwór złośliwy sutka zachorowało 18 615 (23% ogółu zachorowań na nowotwory u kobiet) kobiet oraz 149 mężczyzn. Standaryzowany współczynnik zachorowalności (standaryzacja na świat) kobiet na raka piersi w 2016 roku wyniósł 54,04/100 000 i był wyższy od oszacowanego w 2014 r. W 2016 r. odnotowano 6 493 zgonów kobiet z powodu raka piersi, co stanowiło drugą przyczynę zgonu wśród kobiet (14,5% wszystkich zgonów wśród kobiet, standaryzowany współczynnik umieralności 14,9/100 000 – zbliżony od odnotowanego w 2014 roku).

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) odsetkowo 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. Występuje w 57% przypadków raka piersi stwierdzanych u nosicielek mutacji BRCA1.

### Rokowanie

Wg VIII edycji klasyfikacji AJCC wyróżnia się dwa sposoby oceny stopnia zaawansowania klinicznego raka piersi. Pierwszy dotyczy określenia zaawansowania klinicznego według anatomicznej klasyfikacji TNM, drugi zaleca stosowanie rokowniczego stopnia zaawansowania klinicznego, zawierającego dodatkowo ocenę stopnia złośliwości, stanu receptorów ER, PgR i HER2, a także ewentualnie profilu molekularnego Oncotype DX.

Do najważniejszych czynników klinicznych o znaczeniu rokowniczym (określenie ryzyka nawrotu lub zgonu) należą:

- wielkość guza;
- typ histologiczny i stopień złośliwości raka;
- liczba zajętych przerzutami węzłów chłonnych pachy;
- stan receptora estrogenowego – ER (ang. estrogen receptor) i progesteronowego – PgR (ang. progesteron receptor);
- naciekanie okolicy naczyń chłonnych i żylnych;
- stan receptora ludzkiego czynnika naskórkowego typu 2 – (ang. human epidermal receptor-2);
- stopień proliferacji na podstawie wskaźnika Ki-67.

Ważnym czynnikiem predykcyjnym (określenie przewidywanej odpowiedzi na leczenie) u chorych na raka piersi jest stan receptorów steroidowych (ER i PgR). Chore bez ekspresji ER i PgR są niepodatne na leczenie hormonalne (HTH), natomiast ich ekspresja wiąże się z mniejszą wrażliwością na chemioterapię (CTH) i lepszym rokowaniem.

Naciekanie przez nowotwór okolicy 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 (w dalszej części rozdziału oznaczane jako cecha HER2+) stanowią niekorzystny czynnik rokowniczy oraz warunkują celowość zastosowania terapii antyHER2.

Rokowanie w raku piersi zależy przede wszystkim od wczesnego wykrycia nowotworu, jego typu i stopnia zaawansowania. Większość nawrotów (85%) występuje w ciągu pierwszych 5 lat po leczeniu. Odsetek 5-letnich przeżyć w zależności od stopnia zaawansowania wynoszą: I – 95%, II – 50%, III – 25%, IV – <5%.

Źródło: OT.422.85.2020, Ryś-Bednarska 2012

## 2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek

Trójjumny rak piersi częściej występuje u młodych kobiet i charakteryzuje się odmiennymi cechami biologicznymi, niekorzystnym przebiegiem klinicznym i złym rokowaniem. 5-letnie względne wskaźniki przeżycia oszacowane na podstawie pacjentek z diagnozą potrójnie negatywnego raka piersi w latach 2010-2015 wahają się w przedziale 11-91% w zależności od fazy zaawansowania, gdzie 11% dotyczy nowotworu rozsialego, a 91% - zmiany nowotworowej w granicach organu pochodzenia [cancer.gov]. Należy przyjąć, że wnioskowany Pacjent mieści się w dolnej części powyższego zakresu – otrzymał leczenie neoadjuwantowe: dose-dense AC (doksorubicyna i cyklofosfamid) i paklitaksel, wykonano mastektomię lewostronną z limfadenektomią pachową, pomimo tego stwierdzono przerzuty do kości

Zgodnie z opinią eksperta, dr Beaty Jagielskiej (KW w dziedzinie onkologii klinicznej), ankietowanego w ramach opracowania OT.422.82.2019, które dotyczyło leku Perjeta (pertuzumab) w zbliżonym wskazaniu, tj. rak piersi HER2+ z przerzutami (ICD-10: C50.8), skutkiem następstw ocenianej choroby jest przedwczesny zgon, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba oraz obniżenie jakości życia.

## 2.3. Oceniana technologia

Tabela 1. Charakterystyka ocenianych produktów leczniczych [zlecenie MZ, ChPL Tecentriq, ChPL Abraxane]

<b>Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie</b>	Tecentriq, Atezolizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 840 mg/14ml	Abraxane, Nab-paklitaksel, proszek do sporządzania zawiesiny do infuzji, fio ka á 100 mg,
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Przerzutowy, trójjumny rak piersi (ICD-10: C50.9) w ramach terapii skojarzonej atezolizumab z nab-paklitaksel	
<b>Wskazania zarejestrowane</b>	<p>Produkt leczniczy Tecentriq w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym rakiem urotelialnym (UC):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• po wcześniejszej chemioterapii zawierającej związki platyny lub</li> <li>• u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia cisplatyną i u których ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi <math>\geq 5\%</math>.</li> </ul> <p>Produkt leczniczy Tecentriq w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym NDRP po wcześniejszej chemioterapii. Pacjenci z NDRP z mutacją EGFR lub ALK-dodatnim NDRP przed leczeniem produktem Tecentriq powinni otrzymać również terapie ukierunkowane molekularnie.</p> <p><b>Produkt leczniczy Tecentriq w skojarzeniu z nab-paklitaksel jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsianym potrójnie ujemnym rakiem piersi (ang. triple-negative breast cancer, TNBC), z ekspresją PD-L1 na komórkach immunologicznych naciekających guz (IC) <math>\geq 1\%</math>, którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii z powodu choroby rozsianej.</b></p>	<p><u>Monoterapia</u> produktem leczniczym Abraxane jest wskazana w leczeniu przerzutowego <u>raka piersi</u> u dorosłych pacjentów, u których leczenie pierwszego rzutu choroby przerzutowej okazało się nieskuteczne, i u których nie można zastosować standardowej terapii z antracyklinami.</p> <p>Produkt leczniczy Abraxane w skojarzeniu z gemcytabiną wskazany jest w leczeniu pierwszego rzutu przerzutowego gruczolaka trzustki u dorosłych.</p> <p>Produkt leczniczy Abraxane w skojarzeniu z karboplatyną wskazany jest w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuc u dorosłych pacjentów, którzy nie kwalifikują się do radykalnego zabiegu chirurgicznego i (lub) radioterapii.</p>
<b>Dawkowanie z ChPL</b>	Tecentriq w skojarzeniu z nab-paklitaksel <u>w 1 linii leczenia mTNBC</u> : Zalecana dawka produktu Tecentriq wynosi 840 mg we wlewie dożylnym, po której podawany jest nab-paklitaksel w dawce 100 mg/m <sup>2</sup> pc. Podczas każdego 28-dniowego cyklu Tecentriq jest podawany w dniach 1. i 15., a nab-paklitaksel w dniach 1., 8. i 15."	W ChPL produktu leczniczego Abraxane brak jest informacji dotyczących stosowania go w skojarzeniu z atezolizumabem (informacje dotyczące stosowania nab-paklitakselu w raku piersi odnoszą się do monoterapii).
<b>Wnioskowane dawkowanie</b>	840 mg iv co 2 tygodnie	200 mg w dniu 1, 8 i 15 co 28 dni
<b>Droga podania</b>	Infuzja dożylna	
<b>Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia</b>	3 miesiące	

### 3. Efektywność kliniczna i praktyczna

#### 3.1. Przegląd Agencji

##### 3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących stosowania terapii skojarzonej atezolizumab + nab-paklitaksel w kolejnych liniach leczenia chorych na potrójnie ujemnego raka piersi wykonano przeszukanie w bazie informacji medycznej MEDLINE (via PubMed). Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 25.08.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

**Tabela 2. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	Pacjenci z potrójnie ujemnym rakiem piersi (TNBC) leczeni w ramach 1 linii leczenia systemowego	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia, m. in. wcześniejsza terapia systemowa.
Interwencja (I)	Atezolizumab w skojarzeniu z nab-paklitaksellem	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia, m. in. monoterapia poszczególnymi lekami.
Komparator (C)	dowolny	-
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	Brak ograniczeń	-
Inne	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje w języku angielskim lub polskim</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia</li> </ul>

##### 3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 1 wielośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem – IMpassion130, opisane w 3 publikacjach (Schmid 2018, Schmid 2019 oraz Adams 2020). Badanie prowadzono w populacji dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym potrójnie ujemnym rakiem piersi, którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii z powodu choroby rozsianej (dozwolona była chemioterapia w ramach leczenia neoadjuwantowego lub adjuwantowego pod warunkiem zakończenia terapii  $\geq 12$  mies. przed randomizacją). W badaniu porównywano bezpośrednio terapię atezolizumabem w skojarzeniu z taksoidami (nab-paklitaksel) z chemioterapią standardową (nab-paklitaksel) i placebo.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono również jeden przegląd systematyczny (Heimes 2019). W przeglądzie opisano wyniki próby IMpassion130. Ze względu, że przegląd bazował jedynie na wynikach badania IMpassion130 nie przedstawiono jego szczegółowego opisu w niniejszym opracowaniu.

W badaniu IMpassion130 populację ITT stanowiło 451 pacjentów w grupie interwencji i 451 w kontroli. W badaniu w ocenie skuteczności klinicznej wyróżniono także podgrupę z ekspresją PD-L1 na komórkach immunologicznych naciekających guz  $\geq 1\%$ , zgodną z ostatecznymi wskazaniami rejestracyjnymi (185 vs 184 chorych).

Mediana okresu obserwacji w analizie pierwotnej wynosiła 12,9 miesięcy dla wszystkich pacjentów (publikacja Schmid 2018), a w drugiej analizie interim przeżycia całkowitego 18,5 miesiąca w grupie interwencji i 17,5 miesiąca w grupie kontrolnej (Schmid 2019).

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oraz przeżycie całkowite (OS). Dodatkowo oceniono również obiektywną odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie, punkty końcowe oceniane przez pacjentów (jakość życia), a także bezpieczeństwo.

W badaniu IMpassion130 analizowano punkt końcowy PROs (z ang. patient-reported outcomes), który oceniano za pomocą parametru TTD (z ang. time to deterioration) – czasu do pogorszenia objawów klinicznych – za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-C30. 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). Dane te przedstawiono w publikacji Adams 2020.

Poniżej przedstawiono główne kryteria kwalifikacji:

- kobiety lub mężczyźni w wieku  $\geq 18$  lat,

- rozpoznanie przerzutowego lub nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego, potwierdzonego histopatologicznie raka piersi potrójnie ujemnego (brak ekspresji ER, PgR oraz HER2),
  - brak ekspresji ER oraz PgR definiowano jako < 1% komórek z ekspresją tych receptorów w badaniu immunohistochemicznym,
  - status HER2 ujemny definiowano przez brak amplifikacji genu w teście hybrydyzacji in situ, lub wynik immunohistochemiczny 0 lub 1+,
- zmiany mieralne wg kryteriów RECIST v1.1 (zmiany uprzednio napromieniane uznawano za mieralne w sytuacjach, gdy progresja choroby została udokumentowana w napromienianym miejscu),
- brak wcześniejszej chemioterapii lub systemowej terapii ukierunkowanej molekularnie w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego TNBC z wyjątkiem:
  - radioterapii choroby przerzutowej; nie wymagano minimalnego czasu wyczekiwania od zastosowania radioterapii (z ang. washout period), jednak wymagano ustąpienia ewentualnych negatywnych efektów radioterapii u pacjenta,
  - wcześniejszej chemioterapii (w tym taksoidami) w ramach leczenia neoadjuwantowego lub adjuwantowego pod warunkiem zakończenia terapii  $\geq 12$  mies. przed randomizacją.

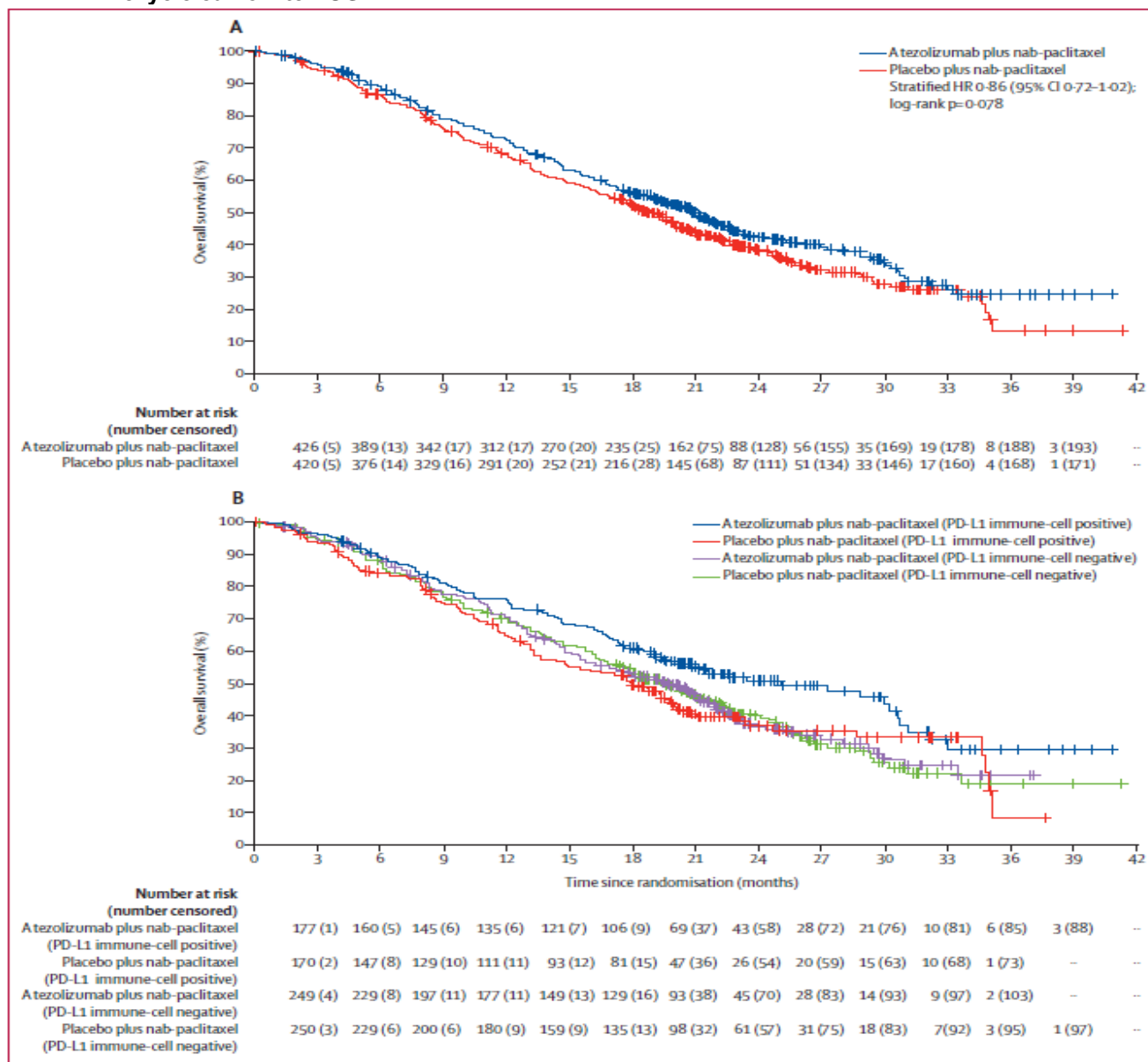
Zidentyfikowano następujące ograniczenia:

- Do badania rejestracyjnego *IMpassion130* włączano chorych bez względu na obecność ekspresji PD-L1 na komórkach immunologicznych naciekających guz (populacja ITT), ostatecznie jednak zarejestrowane wskazanie dla atezolizumabu obejmuje populację z ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$ . Należy zaznaczyć, że wyniki w podgrupie PD-L1 (+) były korzystniejsze, zatem ocena w populacji ITT ma charakter konserwatywny. Populacja PD-L1 (+) stanowiła 40,9% całkowitej populacji w badaniu *IMpassion130*. Ocena w tej populacji została zaplanowana *a priori* w protokole badania i przedstawiono dla niej oddzielnie charakterystyki wyjściowe. Dodatkowo, status PD-L1 był jednym z kryteriów stratyfikacji chorych podczas randomizacji, co minimalizuje ryzyko błędu wynikającego z obecności dodatkowych czynników zakłócających w obrębie tej populacji (jest ono takie samo jak w populacji ITT).
- Ocena wpływu leczenia na przeżycie całkowitego w badaniu *IMpassion130* nie została jeszcze zakończona (dostępne są wyniki pierwszej i drugiej analizy śródkresowej).
- W ocenie OS w protokole badania założono hierarchiczną analizę statystyczną i warunkiem przeprowadzenia obliczeń w populacji PD-L1 (+) było uzyskanie wyniku istotnego statystycznie w populacji ITT. W związku z brakiem istotnego wyniku w populacji ITT, zgodnie z protokołem nie wykonano formalnej analizy w podgrupie chorych PD-L1 (+), jednak w publikacji podano mediany przeżycia i wartości HR wraz z odpowiednimi przedziałami ufności pozwalające wnioskować o znamienności wyniku na poziomie istotności 0,05.
- W badaniu *IMpassion130* komparatorem jest terapia taksoidem (nab-paklitakselem), która jest jedną z możliwych form chemioterapii standardowej – zalecanej przez wytyczne kliniczne monoterapii taksoidem – nab-paklitaksel nie jest jednak w Polsce finansowany ze środków publicznych. Nie znaleziono innych badań umożliwiających porównanie bezpośrednie z paklitakselem lub antracyklinami, lub innymi schematami chemioterapii standardowej.

### 3.1.4. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Poniżej przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia wolnego od progresji (PFS). W opracowaniu przedstawiono najbardziej dojrzałe dane, pochodzące z drugiej analizy interim, gdzie mediana okresu obserwacji wynosiła 18,5 miesiąca w grupie interwencji i 17,5 miesiąca w grupie kontrolnej (Schmid 2019).

#### Przeżycie całkowite - OS



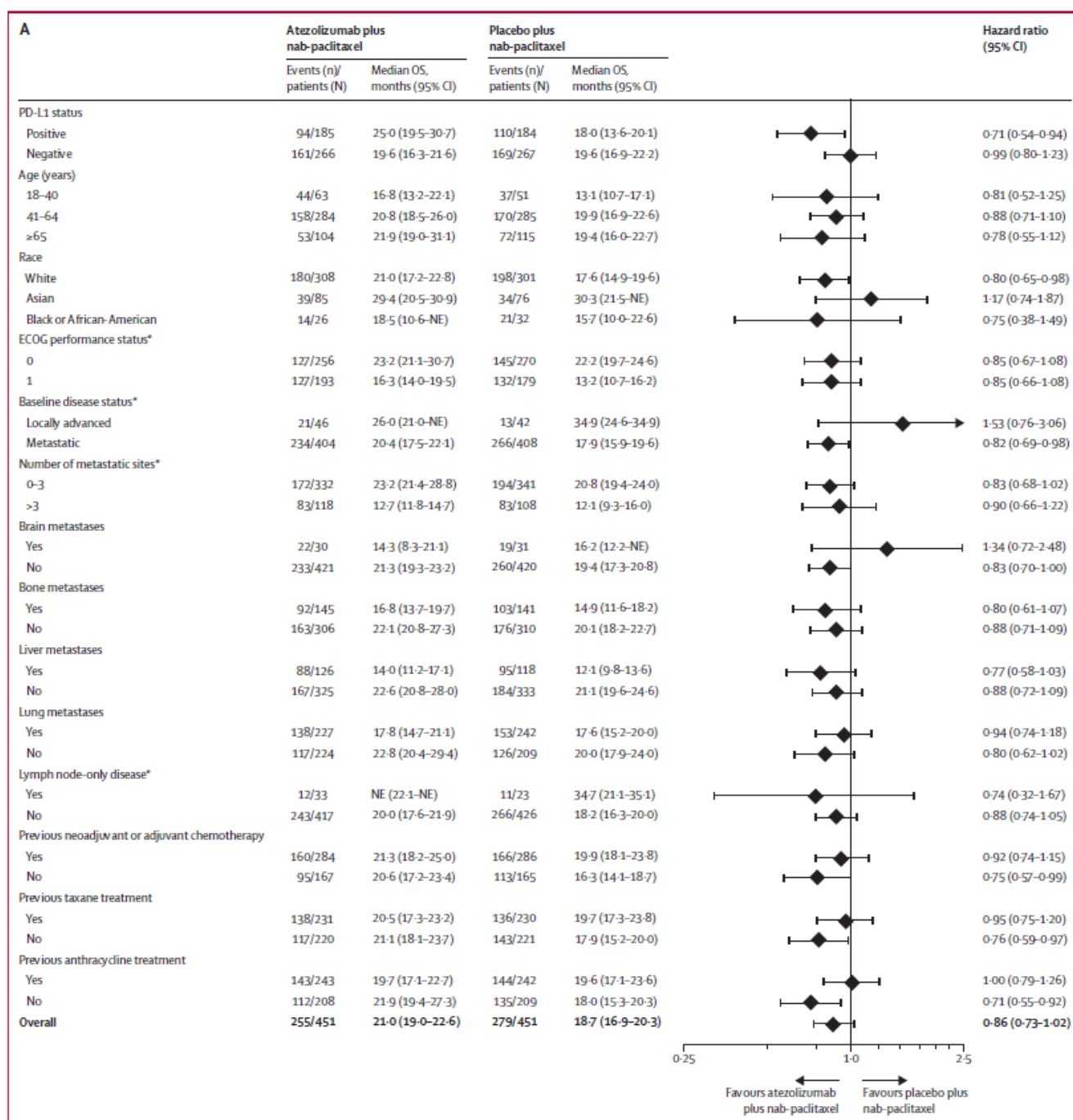
Rysunek 1. Krzywe Kaplana-Meiera dla OS: (A) – populacja ITT, (B) – populacja PD-L1(+)

W momencie analizy danych (2 styczeń 2019r.) 255 (57%) pacjentów z grupy atezolizumabu zmarło, w grupie placebo zmarło 279 (62%) pacjentów.

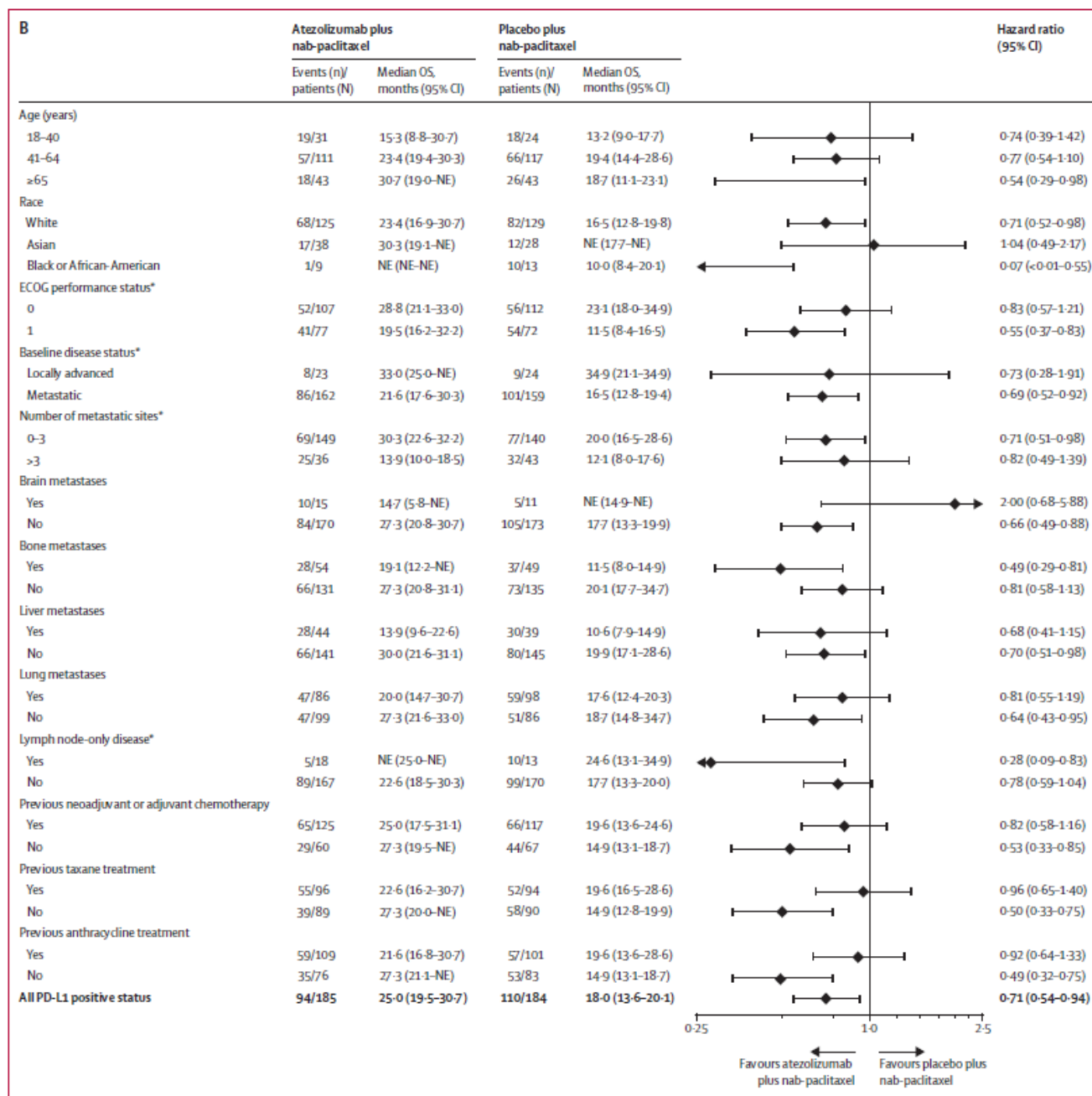
W przypadku populacji ITT mediana OS wyniosła 21 miesięcy (95% CI: 19,0 – 22,6) dla grupy atezolizumabu oraz 18,7 miesiąca (95% CI: 16,9 – 20,3) dla grupy placebo. Oszacowany HR wyniósł 0,86 (95% CI: 0,72 – 1,02; p=0,078) – różnica w przeżyciu całkowitym nie była istotna statystycznie.

W przypadku populacji PD-L1(+) mediana OS wyniosła OS wyniosła 25 miesięcy (95% CI: 19,6 – 30,76) dla grupy atezolizumabu oraz 18,0 miesiąca (95% CI: 13,6 – 20,1) dla grupy placebo. Oszacowany HR wyniósł 0,71 (95% CI: 0,54 – 0,94) – różnica w przeżyciu całkowitym dla podgrupy PD-L1(+) osiągnęła istotność statystyczną.

Na poniższych wykresach przedstawiono wyniki analizy przeżycia dla subpopulacji, wyniki przedstawiono niezależnie dla populacji ITT (A) oraz PD-L1(+)



Rysunek 2. Przeżycie całkowite (OS) – analiza podgrup, populacja ITT.

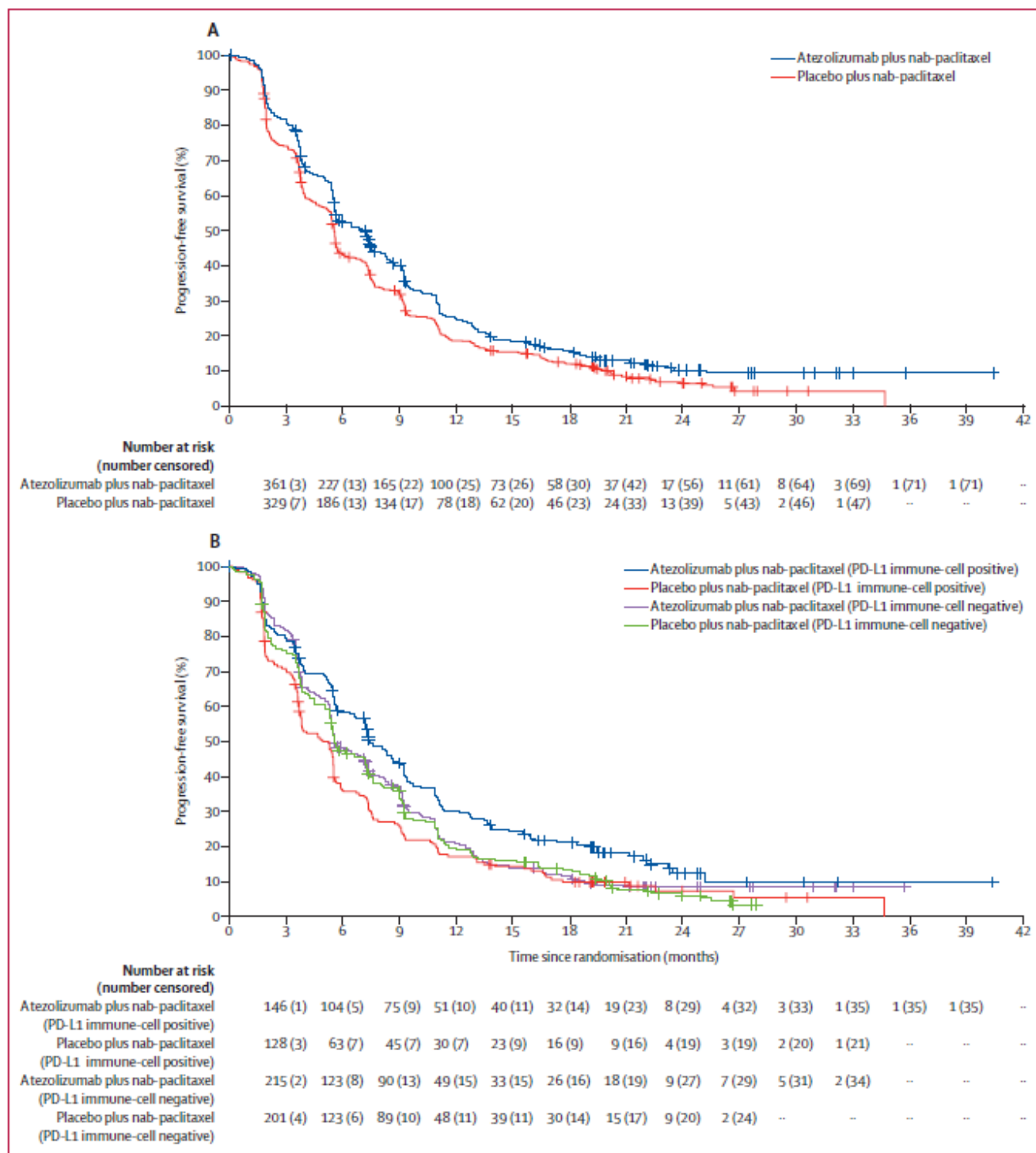


Rysunek 3. Przeżycie całkowite (OS) – analiza podgrup, populacja PD-L1(+).

W przypadku pacjentów z ekspresją PD-L1 i przerzutami do kości mediana OS dla ramienia atezolizumabu wyniosła 19,1 miesiąca (95% CI: 12,2 – NE), a dla ramienia placebo 11,5 (95% CI: 8,0 – 14,9). HR dla OS wyniósł 0,49 (95% CI: 0,29 – 0,81). W przypadku analizy podgrupy pacjentów z przerzutami do kości w ramach populacji ITT nie wykazano istotnej statystycznie różnicy dla OS pomiędzy porównywanymi grupami – HR = 0,8 (0,61 – 1,07).



## Przeżycie wolne od progresji - PFS



Rysunek 4. Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS: (A) – populacja ITT, (B) – podział po kątem PD-L1

W momencie analizy danych (2 styczeń 2019r.) 379 (84%) pacjentów z grupy atezolizumabu miało progresję lub zmarło, w grupie placebo było to 404 (90%) pacjentów.

W przypadku populacji ITT mediana PFS wyniosła 7,2 miesiąca (95% CI: 5,6 – 7,4) dla grupy atezolizumabu oraz 5,5 miesiąca (95% CI: 5,3 – 5,6) dla grupy placebo. Oszacowany HR wyniósł 0,80 (95% CI: 0,69 – 0,92; p=0,0021) – różnica w przeżyciu wolnym od progresji była istotna statystycznie.

W przypadku populacji PD-L1(+) mediana PFS wyniosła OS wyniosła 7,5 miesiąca (95% CI: 6,7 – 9,2) dla grupy atezolizumabu oraz 5,3 miesiąca (95% CI: 3,8 – 5,6) dla grupy placebo. Oszacowany HR wyniósł 0,63 (95% CI: 0,50 – 0,80) – różnica w przeżyciu wolnym od progresji dla podgrupy PD-L1(+) osiągnęła istotność statystyczną.

## Jakość życia

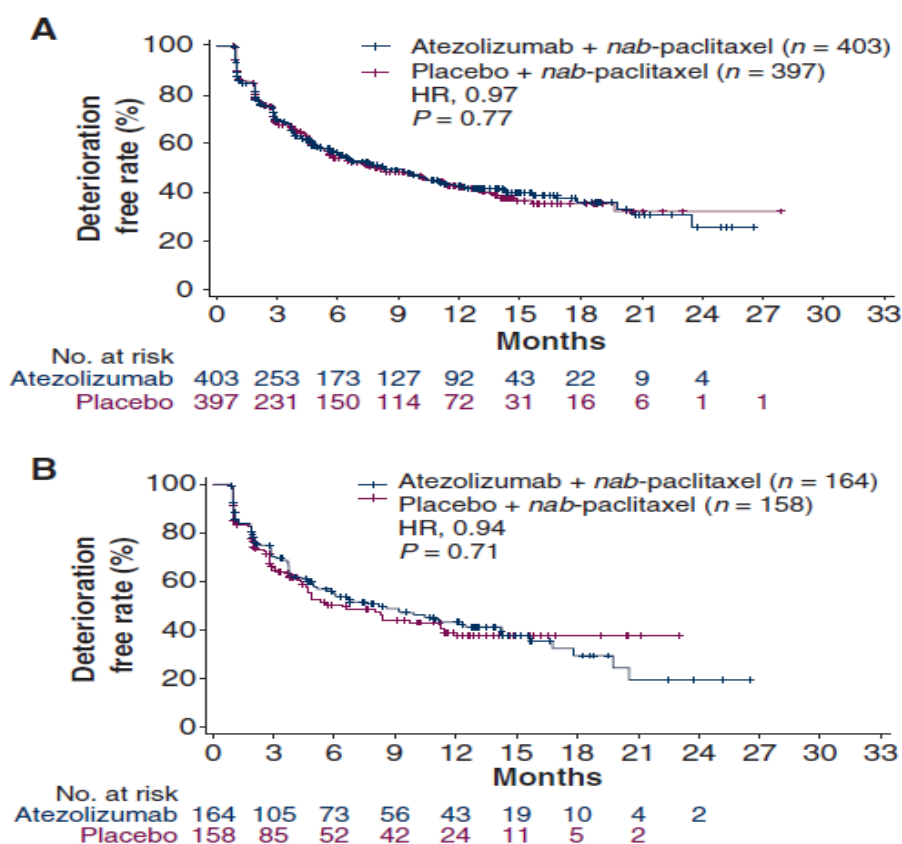
W badaniu IMpassion130 analizowano punkt końcowy PROs (z ang. patient-reported outcomes), który oceniano za pomocą parametru TTD (z ang. time to deterioration) – czasu do pogorszenia objawów klinicznych – za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-C30. TTD zdefiniowano jako czas do zmniejszenia wyniku w podskali 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). Dane te przedstawiono w publikacji Adams 2020.

Wyjściowo 92% pacjentów z grupy atezolizumabu i placebo uzupełniło kwestionariusz EORTC QLQ-C30. Odsetek ukończeń pozostawał na poziomie powyżej 80% w obu ramionach do 20 cyklu zarówno u pacjentów ITT, jak i PD-L1(+). Wskaźnik ten w okresie obserwacji był porównywalny między ramionami leczenia i wahał się od 17 do 41%.

Wyjściowe wyniki PRO (ang. patient-reported outcome) dla HRQoL (ang. health-related quality of life) (z 1 dnia cyklu 1) w populacji ITT były podobne w obu ramionach dla wszystkich skal. Pacjenci w obu ramionach na początku badania zgłaszali umiarkowane lub dobre funkcjonowanie oraz HRQoL. Średni wynik globalny (GHS – ang. global health status) wyniósł 66,0 (SD 23,1) w grupie atezolizumabu nab-paklitaxel i 64,3 (SD 23,5) w grupie placebo nab-paklitaxel.

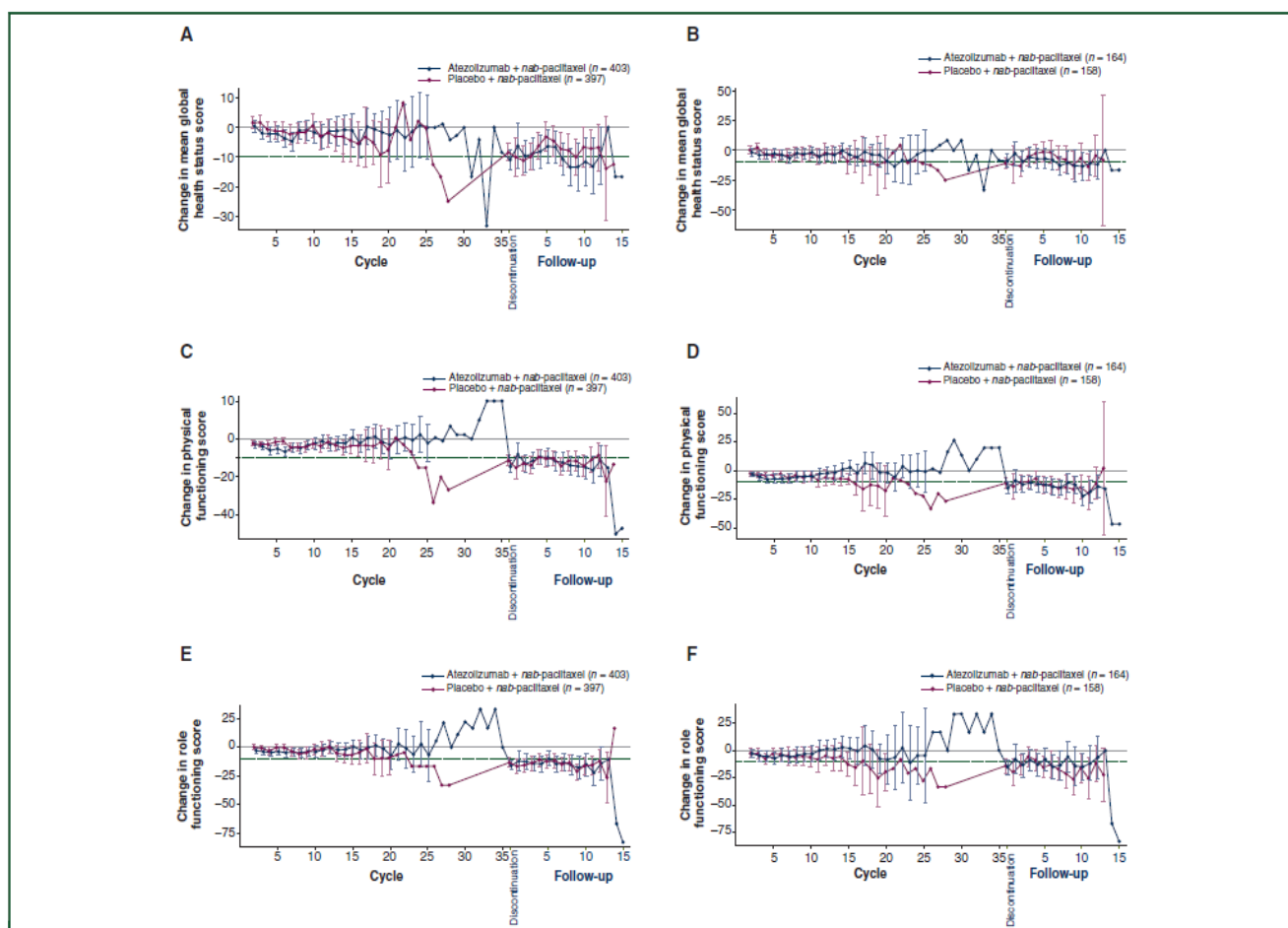
W populacji ITT nie zaobserwowano różnic w czasie do pogorszenia objawów klinicznych (TTD) w HRQoL między ramionami terapii [HR 0,97 (95% CI: 0,80 - 1,18)]. W populacji PD-L1 (+) TTD w HRQoL w grupie atezolizumabu było również podobne do tego z grupy placebo [HR 0,94 (95% CI: 0,69 - 1,28)]. Średnie wartości HRQoL były porównywalne między ramionami, z nakładającymi się 95% CI, jednakże miarodajne porównania poza cyklem 7 są ograniczone, biorąc pod uwagę niską liczebność pacjentów. W okresie leczenia w obu ramionach i obu populacjach średnie wartości HRQoL pozostawały stabilne. Podobnie, podczas leczenia nie zaobserwowano istotnego klinicznie pogorszenia HRQoL (10-punktowy spadek w stosunku do wartości wyjściowej utrzymywanej przez 2 kolejne cykle), ale pogorszenie HRQoL wystąpiło w okresie obserwacji.

Na poniższym wykresie przedstawiono czas do pogorszenia objawów klinicznych (TTD).



Rysunek 5. Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu do pogorszenia HRQoL: (A) – populacja ITT, (B) – populacja PD-L1(+)

Na poniższych wykresach przedstawiono średnią zmianę w stosunku do momentu włączenia do badania dla HRQoL i funkcjonowaniu pacjentów.



Rysunek 6. Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowych w HRQoL i funkcjonowaniu: (A) – HRQoL w populacji ITT; (B) – HRQoL w populacji PD-L1(+); (C) – funkcjonowanie fizyczne w populacji ITT; (D) – funkcjonowanie fizyczne w populacji PD-L1(+); (E) – funkcjonowanie w rolach w populacji ITT; (F) – funkcjonowanie w rolach w populacji PD-L1(+).

### Bezpieczeństwo

W analizie bezpieczeństwa uwzględniono 890 pacjentów, mediana okresu obserwacji wyniosła 15,6 miesięcy (IQR 8,8–20,0). W przypadku atezolizumabu u 224 (49%) z 453 pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia w porównaniu z 187 (43%) z 437 pacjentów w grupie placebo plus nab-paklitaksel.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w stopniu 3–4 były neutropenia (38 [8%] z 453 pacjentów w grupie atezolizumabu w porównaniu z 36 [8%] z 437 pacjentów w grupie placebo), neuropatia obwodowa (25 [6%] vs 12 [3%]), zmniejszona liczba neutrofilii (22 [5%] vs 16 [4%]) i zmęczenie (17 [4%] vs 15 [3%]). Wszystkie zdarzenia niepożądane 3.–4. stopnia były zrównoważone w obu grupach leczenia, z wyjątkiem neuropatii obwodowej (tylko stopień 3.; 25 [6%] z 453 pacjentów w grupie atezolizumabu w porównaniu z 12 [3%] z 437 pacjentów w grupie placebo). Uznano, że neuropatia obwodowa 3. stopnia jest związana z taksanami. Nie zgłoszono żadnego przypadku zespołu Guillain-Barré.

U 74 (16%) z 453 pacjentów w grupie atezolizumabu wystąpiło zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia jakimkolwiek badanym lekiem (w porównaniu z 35 [8%] z 437 pacjentów w grupie placebo). Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia atezolizumabem lub placebo wystąpiły u 30 (7%) pacjentów w grupie atezolizumabu i u pięciu (1%) pacjentów w grupie placebo. Główną przyczyną przerwania leczenia atezolizumabem w skojarzeniu z nab-paklitaksellem z powodu toksyczności była neuropatia obwodowa (u 20 [4%] pacjentów).

Poważne zdarzenia niepożądane zgłoszono u 105 (23%) z 453 pacjentów w grupie atezolizumabu w porównaniu z 81 (19%) z 437 pacjentów w grupie placebo. U 262 (58%) z 453 pacjentów w grupie atezolizumabu i 183 (42%) z 437 w grupie placebo wystąpiło zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania (niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, zapalenie płuc, wysypka, wirusowe zapalenie wątroby, zapalenie jelita grubego, niewydolność kory nadnerczy). W każdej leczonej grupie wystąpił jeden zgon z powodu zdarzenia niepożądanego będącego przedmiotem szczególnego zainteresowania (zapalenie wątroby w obu przypadkach).

## 3.2. Dodatkowe informacje

### Informacje na podstawie ChPL Tecentriq

Do bardzo często ( $\geq 1/10$ ) występujących działań niepożądanych produktu Tecentriq (w leczeniu skojarzonym) należą: zakażenie płuc (w tym zgłoszenia przypadków zapalenia płuc, zapalenia oskrzeli, zakażenia płuc, zakażenia dolnych dróg oddechowych, infekcyjnego zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, infekcyjnego wysięku w jamie opłucnej, zapalenia tchawicy i drzewa oskrzelowego, atypowego zapalenia płuc, ropnia płuc ropnia opłucnej z odmą), niedokrwistość, małopłytkowość, neutropenia, leukopenia, niedoczynność tarczycy (W tym zgłoszenia przypadków autoimmunologicznej niedoczynności tarczycy, autoimmunologicznego zapalenia tarczycy, nieprawidłowego stężenia tyreotropiny we krwi, zmniejszenia stężenia tyreotropiny we krwi, wzrostu stężenia tyreotropiny we krwi, zespołu niskiej fT3 i fT4 (ang. euthyroid sick syndrome), wola, niedoczynności tarczycy, obrzęku śluzowego, śpiączki w przebiegu obrzęku śluzowego, choroby tarczycy, nieprawidłowych wyników badań czynności tarczycy, zapalenia tarczycy, ostrego zapalenia tarczycy, zmniejszenia stężenia tyroksyny, zmniejszenia stężenia wolnej tyroksyny, wzrostu stężenia wolnej tyroksyny, wzrostu stężenia tyroksyny, zmniejszenia stężenia trijodotyroniny, nieprawidłowego stężenia wolnej trijodotyroniny, zmniejszenia stężenia wolnej trijodotyroniny, wzrostu stężenia wolnej trijodotyroniny), zmniejszony apetyt, hipomagnezmia, neuropatia obwodowa (w tym zgłoszenia przypadków neuropatii obwodowej, neuropatii autoimmunologicznej, obwodowej neuropatii czuciowej, polineuropatii, zakażenia Herpes zoster, obwodowej neuropatii ruchowej, neuralgii amiotroficznej, obwodowej neuropatii czuciowo-ruchowej, neuropatii toksycznej, neuropatii aksonalnej, pleksopatii łędźwiowokrzyżowej, neuropatii artropatycznej, zakażenia nerwów obwodowych), zawroty głowy, ból głowy, duszność, kaszel, nudności, biegunka (w tym zgłoszenia przypadków biegunki, konieczności nagłych wypróżnień, nadmiernej aktywności układu pokarmowego), zaparcie, wymioty, wysypka (w tym zgłoszenia przypadków trądziku, trądziku krostkowego, zapalenia skóry, trądzikopodobnego zapalenia skóry, alergicznego zapalenia skóry, pęcherzowego zapalenia skóry, uogólnionego złuszczonego zapalenia skóry, wysypki polekowej, wyprysku, zakażonego wyprysku, rumienia, rumienia wielopostaciowego, rumienia powiek, wysypki złuszczonej, wysypki na powiekach, trwałej wysypki, zapalenia mieszków włosowych, czyraków, rumienia uogólnionego, zespołu erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej, wysypki, wysypki rumieniowej, wysypki okołomieszkowej, wysypki uogólnionej, wysypki plamkowej, wysypki plamkowogrudkowej, wysypki grudkowej, wysypki grudkowo-łuskowej, wysypki ze świądem, wysypki krostkowej, wysypki pęcherzowej, łojotokowego zapalenia skóry, złuszczenia się skóry, toksyczności skórnej, owrzodzeń skóry, toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka i toksycznych zmian skórnych), świąd, łysienie, ból stawów, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból pleców, gorączka, uczucie zmęczenia, osłabienie.

### Informacje na podstawie ChPL Abraxane

Do bardzo często ( $\geq 1/10$ ) występujących działań niepożądanych produktu Abraxane należą: Neutropenia, niedokrwistość, leukopenia, trombocytopenia, limfopenia, mielosupresja, jadłowstręt, neuropatia obwodowa, neuropatia, niedoczulica, parestezja, nudności, biegunka, wymioty, zaparcie, zapalenie jamy ustnej, łysienie, wysypka, ból stawów, ból mięśniowy, zmęczenie, osłabienie, gorączka.

## 4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Poniżej przedstawiono opinię Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), pochodzącą z raportu oceniającego stosowanie atezolizumabu w skojarzeniu z nab-paklitaksem w TNBC. Zgodnie z dokumentem EMA 2019, pacjenci, u których zdiagnozowano mTNBC, mają bardzo złe rokowania i od dziesięcioleci nie nastąpił znaczący postęp w terapii tej choroby, dlatego standardem leczenia jest nadal chemioterapia w monoterapii. Profil bezpieczeństwa terapii skojarzonej uważa się za ogólnie akceptowalny w warunkach leczenia paliatywnego. Dlatego też stosunek korzyści do ryzyka uważa się za korzystny dla populacji PD-L1  $\geq$  1%, ponieważ zaktualizowane dojrzałe dane pokazują klinicznie istotne różnice w zakresie PFS i OS. „Całkowity stosunek korzyści do ryzyka dla atezolizumabu w skojarzeniu z nab-paklitaksem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym potrójnie ujemnym rakiem piersi (TNBC), u których stwierdzono ekspresję PD-L1  $\geq$  1%, i którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii w przypadku choroby przerzutowej, jest uważany za pozytywny”. [EMA 2019].

Należy zaznaczyć, że w ChPL leku Abraxane (nab-paklitaksel) brak jest wzmianki o stosowaniu go w skojarzeniu z atezolizumabem, zatem na podstawie analizy zapisów ChPL można wnioskować, że stosowanie nab-paklitakselu w skojarzeniu z atezolizumabem (bez względu na wskazanie), będzie wiązało się z jego użyciem off-label.

## 5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK);
- Polska Unia Onkologii (PUO);
- European Society for Medical Oncology (ESMO).

Wyszukiwanie aktualizacyjne z raportu OT.422.85.2020 przeprowadzono w dniu 02.09.2020 r. W związku z brakiem aktualniejszych rekomendacji, przedstawiono wytyczne z ww. raportu. Poszukiwano najbardziej aktualnych wytycznych polskich oraz europejskich odnoszących się do leczenia pacjentek z przerzutowym, trójjemnym rakiem piersi.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis oraz odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Najważniejsze informacje zawarte we wspomnianych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 3. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja , rok	Rekomendowane interwencje
<p><b>PTOK 2019/2020 (Polska)</b> Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p><b>Rak piersi ER/PgR-ujemny lub ER/PgR-dodatni i oporny na hormonoterapię, HER2-ujemny</b></p> <p>Decyzja o wyborze jedno- lub wielolekowej CHT zależy od indywidualnej sytuacji klinicznej. Sekwencyjne stosowanie pojedynczych leków pozwala uzyskać podobną skuteczność przy mniejszej toksyczności w porównaniu ze schematami wielolekowymi. Wielolekową CHT stosuje się na ogół jedynie wówczas, kiedy ze względu na dolegliwości, dużą objętość przerzutów lub gwałtowną progresję konieczne jest uzyskanie szybkiej remisji [94]. W rozsianym raku piersi stosuje się antracykliny, taksoidy, kapecytabinę, winorebinę, erybulinę (nierefundowana w Polsce), pochodne platyny, gemcytabinę, cyklofosfamid i metotreksat.</p> <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U większości chorych otrzymujących CHT preferowane jest sekwencyjne stosowanie pojedynczych leków (I, B).</li> <li>• Zastosowanie wielolekowej CHT jest uzasadnione jedynie wówczas, kiedy ze względu na dolegliwości, dużą objętość przerzutów lub gwałtowną progresję konieczne jest uzyskanie szybkiej remisji (III, B).</li> <li>• U chorych, które otrzymały antracykliny lub taksoidy w ramach uzupełniającej CHT, można rozważyć ich ponowne zastosowanie, jeżeli czas do nawrotu choroby przekracza 12 miesięcy i ustąpiły objawy polineuropatii (w przypadku stosowania taksoidów)</li> <li>• W kolejnych liniach leczenia można zastosować jednolekową lub wielolekową metronomiczną CHT niskimi dawkami cyklofosfamidu i metotreksatu, kapecytabiny lub winorelbiny (II, B).</li> <li>• U chorych na trójjemnego raka lub raka na podłożu mutacji BRCA1/2 w I linii leczenia należy rozważyć zastosowanie pochodnych platyny (II, B).</li> </ul> <p><b>Okołooperacyjne leczenie systemowe - Zasady ogólne</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>W rakach potrójnie ujemnych u większości chorych należy zastosować CHT (I, A).</b></li> <li>• Nie należy stosować równocześnie uzupełniającej HT i CHT (I, A).</li> </ul>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje				
	<p><b>Rycina 4. Strategia leczenia miejscowo zaawansowanego raka piersi.</b> HT — hormonoterapia; CHT — chemioterapia; T — trastuzumab; RT — radioterapia; BCT (<i>breast conserving treatment</i>) — leczenie oszczędzające piersi</p> <p>Schematy okołoperacyjnej chemioterapii stosowane u chorych na HER2-ujemnego raka piersi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AC - DOX 60 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 1. + CTX 600 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 1., 4 cykle co 21 dni</li> <li>• AC → P* - DOX 60 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 1. + CTX 600 mg/m<sup>2</sup> m i.v. dzień 1., 4 cykle co 21 dni, a następnie PXL 80 mg/m<sup>2</sup> co tydzień przez 12 tygodni</li> <li>• AC → T* - DOX 60 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 1. + CTX 600 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 1., 4 cykle co 21 dni, a następnie DXL 100 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 1., 4 cykle co 21 dni</li> <li>• ddAC → P* - DOX 60 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 1. + CTX 600 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 1., 4 cykle co 14 dni (po każdym cyklu wspomaganie G-CSF), a następnie PXL 80 mg/m<sup>2</sup> co tydzień przez 12 tygodni</li> <li>• ddAC → T* - DOX 60 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 1. + CTX 600 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 1., 4 cykle co 14 dni (po każdym cyklu wspomaganie G-CSF), a następnie DXL 100 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 1., 4 cykle co 21 dni</li> <li>• TC - DXL 75 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 1. + CTX 600 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 1., 4 cykle co 21 dni</li> <li>• CMF - CTX 100 mg/m<sup>2</sup> p.o. dzień 1.–4. + MTX 40 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 1. i 8. + FU 600 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 1. i 8., 6 cykli co 28 dni</li> </ul> <p>*Można także zastosować odwrotną sekwencję</p> <p><b>Rekomendacje</b></p> <p>— U większości chorych w przedoperacyjnej i pooperacyjnej CHT zaleca się sekwencyjne stosowanie wielolekowych schematów opartych na antracyklinach i taksoidach (I, A).</p> <p>— Nie zaleca się jednoczesowego stosowania antracyklin i taksoidów (np. AT, TAC) (III, B).</p> <p>— U chorych (szczególnie z postacią raka trójujemnego), u których po zastosowaniu przedoperacyjnej CHT stwierdzono chorobę resztkową, należy rozważyć podanie po operacji 6–8 cykli kapecytabiny (I, B). W przypadku raków z ekspresją ER kapecytabina może być stosowana równolegle z hormonoterapią (III, B).</p> <p>W wytycznych zaznaczono, że u pacjentek z rozpoznaniem zaawansowanego TNBC, u których we wcześniejszej uzupełniającej chemioterapii zastosowano antracykliny (lub ewentualnie taksoidy) karboplatyna i docetaksel charakteryzują się podobną skutecznością przy lepszej tolerancji karboplatyny, natomiast w podgrupie chorych z dziedziczną mutacją <i>BRCA</i> wyższy odsetek odpowiedzi pozwala uzyskać zastosowanie karboplatyny.</p> <p>Tabela. Schematy chemioterapii stosowane w zaawansowanym HER2-ujemnym raku piersi wg zaleceń PTOK 2019</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="347 1839 826 1910">Monoterapia</th> <th data-bbox="826 1839 1401 1910">Wielolekowe schematy (stosowanie wyłącznie w wybranych przypadkach)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="347 1910 826 2024">DOX 20 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 1. co 7 dni lub 60–75 mg/m<sup>2</sup> i.v. co 21 dni lub pegylowana DOX liposomalna 50 mg/m<sup>2</sup> i.v. co 28 dni</td> <td data-bbox="826 1910 1401 2024">AC DOX 60 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 1. CTX 600 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 1. co 21 dni</td> </tr> </tbody> </table>	Monoterapia	Wielolekowe schematy (stosowanie wyłącznie w wybranych przypadkach)	DOX 20 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1. co 7 dni lub 60–75 mg/m <sup>2</sup> i.v. co 21 dni lub pegylowana DOX liposomalna 50 mg/m <sup>2</sup> i.v. co 28 dni	AC DOX 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1. CTX 600 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1. co 21 dni
Monoterapia	Wielolekowe schematy (stosowanie wyłącznie w wybranych przypadkach)				
DOX 20 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1. co 7 dni lub 60–75 mg/m <sup>2</sup> i.v. co 21 dni lub pegylowana DOX liposomalna 50 mg/m <sup>2</sup> i.v. co 28 dni	AC DOX 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1. CTX 600 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1. co 21 dni				

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje	
	EPI 60–90 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1. co 21 dni lub 30 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1. co 7 dni	EC EPI 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1. CTX 600 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1. co 21 dni
	PXL lub 80 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1. co 7 dni	FAC FU 500 mg/m <sup>2</sup> p.o. dzień 1. DOX 50 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1. CTX 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1. co 21 dni
	DXL 60–100 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1. co 21 dni	FEC FU 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1. EPI 75–100 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1. CTX 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1. co 21 dni
	KAP 850–1250 mg/m <sup>2</sup> p.o. 2 × dziennie dzień 1.–14. co 21	CMF CTX 100 mg/m <sup>2</sup> p.o. dzień 1.–14. MTX 40 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1. i 8. FU 600 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1. i 8. co 28 dni
	GCB 800–1200 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1., 8., i 15. co 28 dni	NA VRB 25 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1. i 8. DOX 50 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1. lub 25–30 mg/m <sup>2</sup> dzień 1. i 8. co 21 dni
	VRB 25 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1. co 7 dni lub 60–80 mg/m <sup>2</sup> p.o. dzień 1. co 7 dni	MC* Liposomalna doksorubicyna 60–75 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1. CTX 600 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1. co 21 dni
	Erybulina 1,4 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1. i 8. co 21 dni	NK VRB 80 mg p.o. dzień 1. i 8. (w 1. cyklu 60 mg/m <sup>2</sup> p.o.) KAP 1000 mg/m <sup>2</sup> 2 × dziennie, dzień 1.–14. co 21 dni
	<b>Pozostałe leki</b>	<b>Schematy metronomiczne**</b>
	CBDCA AUC 6 i.v. dzień 1. co 21–28 dni lub AUC 2 i.v. dzień 1. co 7 dni	CTX 50 mg p.o. dziennie, leczenie bez przerw
	Nab-PXL 100–125 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1., 8. i 15. co 28 dni lub 260 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1. co 21 dni	CTX + MTX CTX 50 mg p.o. dziennie i MTX 5 mg 2 × w tygodniu, leczenie bez przerw
	Cisplatyna 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1. co 21 dni lub 25 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1. co 7 dni	KAP 3 × 500 mg/d. p.o. 3 × dziennie po posiłku, leczenie bez przerw
		VRB 50 mg p.o. (poniedziałek, środa, piątek) 30 mg p.o. co 2. dzień (u chorych w podeszłym wieku)
		VK VRB 40 mg p.o. (poniedziałek, środa, piątek) i KAP 500 mg p.o. 3 × dziennie po posiłku, leczenie bez przerw
		VEK VRB 40 mg p.o. (poniedziałek, środa, piątek) CTX 50 mg/d. p.o. bez przerw i KAP 500 mg p.o. 3 × dziennie po posiłku, leczenie bez przerw
	<p>CTX, cyklofosamid; DOX, doksorubicyna; EPI, epirubicyna; DXL, docetaxel; PXL, paklitaxel; FU, fluorouracyl; KAP, kapecytabina; MTX, metotretsat; VRB, winorelbina; CBDCA, karboplatyna; GEM, gemcytabina; Nab-PXL, paklitaxel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą; M, liposomalna doksorubicyna; GCS-F, czynniki pobudzające kolonizację granulocytów.</p> <p>* leczenie z użyciem liposomalnych form antracykliny należy rozważyć u chorych z obciążeniami kardiologicznymi;</p> <p>** zalecane w kolejnych liniach leczenia choroby zaawansowanej</p> <p>Ponadto odnaleziono także wytyczne <b>PTOK z 2020 r.</b> dot. leczenia systemowego chorych na nowotwory lite w trakcie pandemii SARS-CoV-2. Wytyczne rekomendują, iż u pacjentów stosujących chemioterapię uzupełniającą (leczenie przed-/okołooperacyjne) należy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w przypadku wszystkich raków potrójnie ujemnych oraz raków HER2-dodatnich i HER2-ujemnych wysokiego ryzyka (≥ pN2) chemioterapię uzupełniającą należy rozpocząć w ciągu 30 dni od zabiegu</li> <li>- w przypadku braku możliwości stosowania paklitaxelu 80 mg/m<sup>2</sup> co tydzień należy podać docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> co 3 tygodnie (+ długodziałający czynnik wzrostu G-CSF)</li> </ul> <p><u>Chemioterapia</u></p>	



Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>- chorzy z głęboką lub długotrwałą remisją choroby w trakcie podtrzymującej chemioterapii — należy rozważyć okresowe przerwanie leczenia;</p> <p>- chorzy wymagający utrzymania ciągłego leczenia systemowego (zagrożenie „kryzą” narządową, objawy, niedawno rozpoczęte leczenie), otrzymujący chemioterapię opartą na schematach stosowanych w odstępach 3 tygodniowych — należy kontynuować leczenie wybranym schematem;</p> <p>- chorzy otrzymujący schematy cotygodniowe rekomenduje się modyfikację schematu do schematów 2- lub 3-tygodniowych (zwiększenie dawki leku) lub modyfikację do schematu 2-lekowego stosowanego co 2-3 tygodnie.</p> <p>- w przypadku wybranych chorych, z udokumentowaną zadowalającą tolerancją i skutecznością chemioterapii doustnej, leki można wydać na więcej niż jeden cykl leczenia.</p> <p><u>Leczenie ukierunkowane molekularnie</u></p> <p>- chorzy przyjmujący leki celowane w formie doustnej przy dobrej dotychczasowej tolerancji leczenia – wydawanie leków na maksymalnie 6 miesięcy, pod warunkiem utrzymania regularnego kontaktu z lekarzem prowadzącym oraz istnienia możliwości wykonywania badań krwi w miejscu zamieszkania;</p> <p>- chorzy przyjmujący leki celowane (głównie przeciwciała monoklonalne) w formie dożyłnej –konieczność utrzymania terapii z możliwością ewentualnego zmniejszenia intensywności kursów.</p> <p><u>Jakość dowodów naukowych:</u></p> <p><i>I - Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją</i></p> <p><i>II - Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)</i></p> <p><i>III - Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych</i></p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <p><i>A Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce</i></p> <p><i>B Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce</i></p> <p><i>C Wskazania określane indywidualnie</i></p>
<p><b>ESMO 2018 (Europa)</b></p> <p>Konflikt interesów: część autorów zgłosiła potencjalne konflikty interesów</p>	<p><b>U chorych na zaawansowanego raka HER2-ujemnego</b>, jeżeli nie ma przeciwwskazań, a pacjentka akceptuje takie leczenie, pierwszym wyborem będą na ogół schematy oparte na <b>antracyklinach</b> lub <b>taksoidach</b> (preferencyjnie - monoterapie) – u chorych, u których wspomniane schematy nie zostały uprzednio zastosowane w leczeniu (neo)adiuwantowym. Innymi skutecznymi opcjami, zwłaszcza u pacjentek chcących uniknąć łysienia, są m.in. <b>kapecytabina</b> i <b>winorelbina</b> [LoE/GoR I/A, konsensus 71%]. U chorych, które otrzymały już antracykliny i taksoidy w leczeniu adiuwantowym i które nie wymagają chemioterapii skojarzonej, opcjami preferowanymi są <b>kapecytabina</b>, <b>winorelbina</b> i <b>erybulina</b>. Inne opcje obejmują: <b>gemcytabinę</b>, <b>pochoodne platyny</b>, <b>taksoidy</b> i <b>antracykliny liposomalne</b> [LoE/GoR I/A, konsensus 77%].</p> <p>Ponadto taksoidy, jeżeli były stosowane w leczeniu adiuwantowym, mogą zostać zastosowane ponownie, jako pierwsza linia leczenia zaawansowanego raka piersi, zwłaszcza u chorych, u których uzyskano co najmniej roczne przeżycie wolne od choroby [LoE/GoR I/B, konsensus 92%]. Ponowne zastosowanie (w analogicznej sytuacji) antracyklin jest możliwe, o ile nie została osiągnięta maksymalna dawka skumulowana i przy braku przeciwwskazań kardiologicznych - zwłaszcza u chorych, u których uzyskano co najmniej roczne przeżycie wolne od choroby [LoE/GoR I/B, konsensus 93%].</p> <p><b>W odniesieniu do zaawansowanego TNBC niezwiązanego z mutacją BRCA</b> jedyną dostępną terapią nieeksperymentalną pozostaje chemioterapia. W okresie opracowywania wytycznych nie były dostępne dane, które uzasadniałyby rekomendowanie określonych schematów chemioterapii specyficznie dla chorych z tym podtypem nowotworu – wobec czego <b>rekomendacje dotyczące chemioterapii w zaawansowanym raku piersi HER2-ujemnym odnoszą się również do zaawansowanego TNBC</b> [LoE/GoR I/A, konsensus 98%]. Ponadto u chorych na zaawansowanego TNBC, niezależnie od stanu <i>BRCA</i> wcześniej leczonych antracyklinami z lub bez taksoidów w terapii (neo)adiuwantowej, istotną opcją terapeutyczną jest <b>karboplatyna</b>, z uwagi na wykazaną skuteczność porównywalną do docetakselu, przy korzystniejszym profilu toksyczności [LoE/GoR I/A, konsensus 91%].</p> <p>Schemat postępowania u chorych na zaawansowanego TNBC wg wytycznych ESO-ESMO.</p>

Organizacja , rok	Rekomendowane interwencje
	<p data-bbox="327 1167 1388 1211">^ u pacjentek z gwałtowną progresją choroby, przelomami narządowymi, potrzebą szybkiego zniesienia dolegliwości/ uzyskania kontroli choroby</p> <p data-bbox="300 1272 592 1294"><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <p data-bbox="300 1301 1449 1352">I - Dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędu) lub meta-analiz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności</p> <p data-bbox="300 1359 1449 1406">II - Małe badania randomizowane lub duże randomizowane badania z ryzykiem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub meta-analiza z takich badań lub badania z udowodnioną heterogenicznością</p> <p data-bbox="300 1413 663 1435">III - Prospektywne kohortowe badania</p> <p data-bbox="300 1442 536 1464"><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <p data-bbox="300 1471 1235 1494">A - Silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną, mocno rekomendowana interwencja</p> <p data-bbox="300 1500 1386 1523">B - Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowany</p> <p data-bbox="300 1529 1449 1576">C - Niewystarczające dowody dot. skuteczności lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem (zdarzenia niepożądane, koszty itp.), opcjonalnie</p> <p data-bbox="300 1583 1235 1606">D - Umiarkowane dowody o nieskuteczności lub niekorzystnemu działaniu generalnie nie zalecany</p>

Zgodnie ze zleceniem MZ niniejsze opracowanie dotyczy finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych Tecentriq (atezolizumab) oraz Abraxane (nab-paklitaxel) we wskazaniu przerzutowy, trójjemny rak piersi, brak mutacji BRCA, potwierdzona ekspresja PDL-1 (ok 20% komórek). Ostateczny wynik wg TNM: TNM wg AJCC/UICC 7 ed.: cT2 cN1 M0 (CS IIB). Po leczeniu : 12 x PCL, następnie 4 x ACdd, uzyskując częściową remisję kliniczną (w ramach badania klinicznego - pacjentka wylosowała ramię kontrolne, tj. standardową chemioterapię). Wykonana mastektomia lewostronna z limfadenektomią pachową. W wyniku histopatologicznym pooperacyjnym stwierdzono: stan po chemioterapii: komórkowość 10%, RCB 2,767, Grupa RCB II, pPR. Rak naciekający bez specjalnego typu (dawny przewodowy), G3, y pT2 ypN2 R0. Po pooperacyjnej radioterapii metodą VMAT. Stwierdzono przerzuty do kości. Odnalezione wytyczne kliniczne nie odnoszą się do ww. populacji pacjentów, dlatego ewentualne terapie alternatywne odnoszą się jedynie do ogólnej populacji pacjentów z trójjemnym rakiem piersi.

Zgodnie z rekomendacjami PTOK i ESMO w rozsiałym raku piersi stosuje się antracykliny, taksoidy, kapecytabinę, winorelbinę, erybulinę, pochodne platyny, gemcytabinę, cyklofosfamid i metotreksat. Taksoidy, jeżeli były stosowane w leczeniu adiuwantowym, mogą zostać zastosowane ponownie, jako pierwsza linia leczenia zaawansowanego raka piersi, zwłaszcza u chorych, u których uzyskano co najmniej roczne przeżycie wolne od choroby. Ponowne zastosowanie (w analogicznej sytuacji) antracyklin jest możliwe, o ile nie została osiągnięta maksymalna dawka skumulowana i przy braku przeciwwskazań kardiologicznych - zwłaszcza u chorych, u których uzyskano co najmniej roczne przeżycie wolne od choroby. Z wymienionych substancji jedynie erybulina nie jest aktualnie refundowana w Polsce jest ona jednak rekomendowana na dalszym etapie leczenia, zatem należy ją wykluczyć jako potencjalny komparator. Pozostałe wymienione technologie medyczne zostały już wykorzystane lub są w Polsce dostępne w tym wskazaniu. Żadna z odnalezionych rekomendacji nie wyszczególnia terapii wnioskowanej (atezolizumab+nab-paklitaxsel).

## 6. Konkurencyjność cenowa

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) przyjęto założenie, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych – zgodnie z zapisami ustawy o świadczeniach. Na podstawie analizy wytycznych klinicznych można stwierdzić, że brak jest obecnie, poza finansowanymi ze środków publicznych, alternatywnych opcji leczenia.

### Aktualny stan finansowania produktu Tecentriq (atezolizumab)

Zgodnie z załącznikiem do **Obwieszczenia Ministra Zdrowia** z dnia 24 sierpnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2020 r. produkt leczniczy Tecentriq, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 840 mg/14ml nie jest aktualnie refundowany. Jest natomiast refundowany produkt Tecentriq, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg/20 ml, kod EAN: 05902768001167, w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, cena hurtowa brutto wynosi 21 749,98 PLN (19 179,88 netto) za opakowanie.

W załączniku do zlecenia MZ podano jedynie koszt netto wnioskowanej terapii – [REDAKTOWANE]. Wnioskowane jest 6 opakowań leku, zatem koszt 1 fiołki 840 mg oszacowano na [REDAKTOWANE] netto. Oszacowana cena za 1 mg substancji czynnej na podstawie danych ze zlecenia MZ to [REDAKTOWANE] netto, natomiast na podstawie Obwieszczenia MZ cena ta wynosi 15,98 PLN netto, jest zatem [REDAKTOWANE] niż cena wnioskowana.

### Aktualny stan finansowania produktu Abraxane (nab-paklitaxsel)

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ produkt leczniczy Abraxane nie jest w Polsce refundowany. W załączniku do zlecenia MZ podano jedynie koszt netto wnioskowanej terapii – [REDAKTOWANE]. Wnioskowane jest 18 opakowań leku, zatem koszt 1 fiołki 100mg oszacowano na [REDAKTOWANE] netto

Dawkowanie leków, na podstawie ChPL:

„Tecentriq w skojarzeniu z nab-paklitakselem w 1 linii leczenia mTNBC: Zalecana dawka produktu Tecentriq wynosi 840 mg we wlewie dożylnym, po której podawany jest nab-paklitaxsel w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> pc. Podczas każdego 28-dniowego cyklu Tecentriq jest podawany w dniach 1. i 15., a nab-paklitaxsel w dniach 1., 8. i 15. Należy również zapoznać się z pełną informacją o produktach stosowanych w leczeniu skojarzonym.”

W ChPL produktu leczniczego Abraxane brak jest informacji dotyczących stosowania go w skojarzeniu z atezolizumabem (informacje dotyczące stosowania nab-paklitakselu w raku piersi odnoszą się do monoterapii).

W załączniku do zlecenia MZ podano informację, że nab-paklitaxsel ma być stosowany w dawce 200 mg na jedno podanie, co jest zbliżone do dawkowania przedstawionego w ChPL Tecentriq dla terapii atezolizumab+nab-paklitaxsel w leczeniu 1 linii TNBC (przeciętna powierzchnia ciała wynosi około 1,8m<sup>2</sup>).

Tabela 4. Planowany okres i koszt terapii

Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	Koszt netto wnioskowanej terapii (ze zlecenie MZ)
<b>Tecentriq</b>	
3 miesiące (6 opakowań a 840 mg)	[REDAKTOWANE]
1 rok terapii (24 opakowania a 840 mg)	[REDAKTOWANE]
<b>Abraxane</b>	
3 miesiące (18 opakowań a 1 200 mg)	[REDAKTOWANE]
1 rok terapii (72 opakowań a 1 200 mg)	[REDAKTOWANE]
<b>Razem (Tecentriq+Abraxane)</b>	
3 miesiące	[REDAKTOWANE]
1 rok terapii	[REDAKTOWANE]

Uwzględniając cenę ze zlecenia MZ koszty 3 miesięcy terapii skojarzeniem leków Tecentriq + Abraxane dla jednego pacjenta to około [REDAKTOWANE] netto, a koszt rocznej terapii to około [REDAKTOWANE] netto.

## 7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) przyjęto założenie, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu technologie lekowe finansowane ze środków publicznych – zgodnie z zapisami ustawy o świadczeniach. Zatem w związku z podjęciem pozytywnej decyzji o finansowaniu wnioskowanej technologii należy spodziewać się wzrostu wydatków płatnika publicznego.

Według danych KRN w 2017 (brak bardziej aktualnych danych) raka piersi odnotowano u ponad 18 tys. pacjentów, analizując roczną liczbę zachorowań można zauważyć systematyczny wzrost, w związku z powyższym aktualnie należy oczekiwać ponad 20 tys. nowych przypadków raka piersi rocznie. TNBC stanowi około 15–20% wszystkich przypadków raka piersi (Ryś-Bednarska 2012). Zatem szacunkowa liczba pacjentów z TNBC wynosi około 3-4 tys. rocznie. Brak jest jednak danych pozwalających precyzyjnie określić liczebność populacji z TNBC po chemioterapii neo- oraz adjuwantowej i mastektomii z limfadenektomią pachową ze wznową.

Odnaleziono badanie przeprowadzone na polskich pacjentkach, gdzie nawrót uogólniony odnotowano u 35% (79 spośród 228 pacjentek w wyjściowym stadium I-IV) w badaniu Pogoda 2013. Należy zwrócić uwagę, że powyższy odsetek odnosi się do wszystkich włączonych do badania pacjentek, przy czym terapia neoadjuwantowa stosowana była u 71 pacjentek (31%), mastektomii poddanych było 175 (77%) pacjentek, a leczenie adjuwantowej zastosowano u 118 (49%) pacjentek – nie jest możliwe na podstawie tych danych oszacowanie jaki jest rzeczywisty odsetek wznowy u pacjentek leczonych terapią neoadjuwantową i adjuwantową po mastektomii. Zatem poniższe szacunki należy traktować jako obarczone dużą niepewnością.

Liczbę pacjentek ze wznową (bez względu na ekspresję PD-L1) oszacowano na około 1 050 – 1 400, szacunki te obarczone są jednak dużą niepewnością.

Uwzględniając cenę ze zlecenia MZ koszt rocznej terapii jednego pacjenta to około [redacted] netto. Zatem uwzględniając pacjentki ze wznową, bez względu na ekspresję PD-L1, przyjmując wielkość populacji docelowej na poziomie 1 050 pacjentów wydatki NFZ mogą wynieść około [redacted], przyjmując wielkość populacji docelowej na poziomie 1 400 pacjentek koszty mogą wynieść około [redacted]. Powyższe szacunki zakładają, że pacjent będzie leczonych przez pełen okres 12 miesięcy co jest mało prawdopodobne, należy zatem powyższe szacunki traktować jako wariant maksymalny. W badaniu IMpassion130 mediana PFS w ramieniu ocenianej interwencji wyniosła 7,2-7,5 miesiąca, brak jest wartości średniego czasu do progresji choroby. Czas do PFS można przyjąć jako maksymalny czas stosowania ocenianej interwencji, wtedy wydatki nie powinny przekroczyć około 60% oszacowanych powyżej wartości.

W badaniu *IMpassion130*, do którego kwalifikowano chore na zaawansowanego TNBC, ekspresję PD-L1 na komórkach układu odpornościowego naciekających guz (na  $\geq 1\%$  powierzchni guza) stwierdzono u 40,9% pacjentek. Odsetek ten przyjęto w oszacowaniu liczebności populacji ze wznową z ekspresją PD-L1 na  $\geq 1\%$  powierzchni guza. Tak oszacowana populacja docelowa wynosi około 429 – 573 pacjentów.

Uwzględniając pacjentki ze wznową, z ekspresją PD-L1 na  $\geq 1\%$  powierzchni guza, przyjmując wielkość populacji docelowej na poziomie 429 pacjentów wydatki NFZ mogą wynieść około [redacted], przyjmując wielkość populacji docelowej na poziomie 573 pacjentek koszty mogą wynieść około [redacted]. Powyższe szacunki zakładają, że pacjent będzie leczonych przez pełen okres 12 miesięcy co jest mało prawdopodobne, należy zatem powyższe szacunki traktować jako wariant maksymalny. W badaniu *IMpassion130* mediana PFS w ramieniu ocenianej interwencji wyniosła 7,2-7,5 miesiąca, brak jest wartości średniego czasu do progresji choroby. Czas do PFS można przyjąć jako maksymalny czas stosowania ocenianej interwencji, wtedy wydatki nie powinny przekroczyć około 60% oszacowanych powyżej wartości.

## 8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne	
<b>Adams 2020</b>	S.Adams,V.Diéras, C.H.Barrios, E.P.Winer, A.Schneeweiss, H.Iwata, S.Loi, S.Patel, V.Henschel, S.Y.Chui, H.S.Rugo, L.A.Emens, P.Schmid, Patient-reported outcomes from the phase III IMpassion130 trial of atezolizumab plus nab-paclitaxel in metastatic triple-negative breast cancer, <i>Annals of Oncology</i> , Volume 31, Issue 5, May 2020, Pages 582-589
<b>Heimes 2019</b>	Heimes A-S, Schmidt M. Atezolizumab for the treatment of triple-negative breast cancer. <i>Expert Opin Invest Drugs</i> 2019; 28(1):1-5
<b>Schmid 2019</b>	Peter Schmid, Hope S Rugo, Sylvia Adams, Andreas Schneeweiss, Carlos H Barrios, Hiroji Iwata, Véronique Diéras, Volkmar Henschel, Luciana Molinero, Stephen Y Chui, Vidya Maiya, Amreen Husain, Eric P Winer, Sherene Loi, Leisha A Emens, Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial, <i>Lancet Oncol</i> 2019, Volume 21, ISSUE 1, P44-59 <a href="https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(19)30689-8/fulltext">https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(19)30689-8/fulltext</a>
Rekomendacje kliniczne	
<b>PTOK 2019</b>	Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B et al. Breast cancer. <i>Oncol Clin Pract</i> 2018; 14. <a href="http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_05_Rak%20piersi_20190214.pdf">http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_05_Rak%20piersi_20190214.pdf</a>
<b>PTOK 2020</b>	Wysocki P, Kwinta Ł, Potocki P et al. Leczenie systemowe chorych na nowotwory lite w trakcie pandemii SARS-CoV-2 — kompleksowe rekomendacje Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej. <i>Oncol Clin Pract</i> 2020;16.
<b>ESMO 2018</b>	Cardoso F. et al., 4th ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4), <i>Annals of Oncology</i> 29: 1634–1657, 2018. <a href="https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)34113-4/pdf">https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)34113-4/pdf</a>
Pozostałe publikacje	
<b>Ryś-Bednarska 2012</b>	Ryś-Bednarska, Monika, and Hanna Romanowicz. "Potrójnie ujemny rak piersi—diagnostyka i leczenie." <i>NOWOTWORY Journal of Oncology</i> 62.6 (2012): 450-454.
<b>OT.422.85.2020</b>	Tecentriq (atezolizumab) i Abraxane (nab-paklitaksel) we wskazaniu: rak piersi trójujemny (ICD-10: C50.8), Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, Nr: OT.422.85.2020, data ukończenia: 19.08.2019 r.
<b>Pogoda 2013</b>	Pogoda K, Niwińska A, Murawska M, Pieńkowski T. Analysis of pattern, time and risk factors influencing recurrence in triple-negative breast cancer patients. <i>Med Oncol.</i> 2013 Mar;30(1):388.
<b>cancer.gov</b>	<a href="https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/types-of-breast-cancer/triple-negative.html">https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/types-of-breast-cancer/triple-negative.html</a>
<b>EMA 2019</b>	<a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-x-0017-epar-assessment-report-extension_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-x-0017-epar-assessment-report-extension_en.pdf</a>

## 9. Załączniki

### 9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniej aktualizacji: 2020.08.10)

Numer	Zapytanie	Liczba rekordów
1	"atezolizumab" [Supplementary Concept]	462
2	atezolizumab*[Title/Abstract]	960
3	Tecentriq[Title/Abstract]	26
4	((("atezolizumab" [Supplementary Concept]) OR (atezolizumab*[Title/Abstract])) OR (Tecentriq[Title/Abstract]))	1142
5	"130-nm albumin-bound paclitaxel" [Supplementary Concept]	593
6	"Albumin-Bound Paclitaxel"[Mesh]	227
7	nab-paclitaxel[Title/Abstract]	1296
8	Albumin Bound Paclitaxel[Title/Abstract]	430
9	Albumin-Bound Paclitaxel[Title/Abstract]	430
10	Protein Bound Paclitaxel[Title/Abstract]	7
11	Protein-Bound Paclitaxel[Title/Abstract]	7
12	Abraxane[Title/Abstract]	298
13	(((((("130-nm albumin-bound paclitaxel" [Supplementary Concept]) OR ("Albumin-Bound Paclitaxel"[Mesh])) OR (nab-paclitaxel[Title/Abstract])) OR (Albumin Bound Paclitaxel[Title/Abstract])) OR (Albumin-Bound Paclitaxel[Title/Abstract])) OR (Protein Bound Paclitaxel[Title/Abstract])) OR (Protein-Bound Paclitaxel[Title/Abstract])) OR (Abraxane[Title/Abstract]))	1768
14	((("atezolizumab" [Supplementary Concept]) OR (atezolizumab*[Title/Abstract])) OR (Tecentriq[Title/Abstract])) AND ((((((("130-nm albumin-bound paclitaxel" [Supplementary Concept]) OR ("Albumin-Bound Paclitaxel"[Mesh])) OR (nab-paclitaxel[Title/Abstract])) OR (Albumin Bound Paclitaxel[Title/Abstract])) OR (Albumin-Bound Paclitaxel[Title/Abstract])) OR (Protein Bound Paclitaxel[Title/Abstract])) OR (Protein-Bound Paclitaxel[Title/Abstract])) OR (Abraxane[Title/Abstract]))	57