



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Tecentriq (Atezolizumab)

we wskazaniu:

mięsak pęcherzykowy tkanek miękkich
(ICD-10: C49.2)

**Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych**

Nr: OT.422.56.2019

Data ukończenia: 31 lipca 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 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.)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Roche) 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 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 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: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

ADIC	Schemat chemioterapii w skład, którego wchodzi dakarbazyna + doksorubicyna
AE	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ALT	Aminotransferaza alaninowa (ang. alanine transaminase)
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (ang. aspartate transaminase)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ASPS	Mięsak pęcherzykowy tkanek miękkich
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
b.d.	brak danych
BSC	najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. Best Supportive Care)
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
cHL	klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. classical Hodgkin lymphoma)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CR	odpowiedź całkowita (ang. complete response)
CZN	cena zbytu netto
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DP	progresja choroby (ang. Disease Progression)
EAN	europejski kod towarowy (ang. european article number)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ESMO	ang. European Society for Medical Oncology
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
IC	leczenie immunologiczno-onkologiczne (ang. immune-oncology-based combination regimen)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IS	wynik istotny statystycznie (ang. Statistically Significant)
i.v	podanie dożylnie
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. –Prawo farmaceutyczne (Dz. U. Z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	liczebność grupy
NCCN	ang. National Comprehensive Cancer Network
NCI	ang. National Cancer Institute
nd	nie dotyczy
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca

NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. National Institute for Health and Care Excellence
OR	iloraz szans (ang. Odds Ratio)
ORR	obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ang. objective response rate)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PD	choroba postępująca (ang. progressive disease)
PICO	schemat: Populacja, Interwencja, Komparator, Efekty zdrowotne (ang. Population, Intervention, Comparator, Outcome)
PKB	produkt krajowy brutto
PR	odpowiedź częściowa (ang. partial response)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RCT	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją(ang.randomized controlled trial)
RD	bezwzględna różnica ryzyka (ang. Risk Difference)
RECIST	kryteria odpowiedzi na leczenie (ang. response evaluation criteriain solid tumors)
RP/RK	Rada Przejrzystości/Rada Konsultacyjna
RR	ryzyko względne (ang. Relative Risk, Risk Ratio)
RSS	instrument podziału ryzyka (ang. risk schering scheme)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art.2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
URPLWMIPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści.....	5
1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
2. Podsumowanie	7
3. Przedmiot i historia zlecenia	8
4. Problem decyzyjny	9
4.1 Problem zdrowotny.....	9
4.2 Technologia wnioskowana	10
4.2.1 Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
4.2.2 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	10
5. Istotność stanu klinicznego.....	11
6. Skuteczność kliniczna i praktyczna	12
6.1 Przegląd Agencji	12
6.1.1 Opis metodyki przeglądu	12
6.1.2 Opis badań włączonych do przeglądu.....	12
6.2 Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	13
6.2.1 Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	13
6.2.2 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	13
7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.....	17
8. Konkurencyjność cenowa	18
9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	19
10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania ...	20
11. Piśmiennictwo	22
12. Załączniki	23
12.1 Strategie wyszukiwania publikacji	23

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego:

11.07.2019 r., PLD.46434.2932.2019.1.SG

Wnioskowana technologia:

Produkt leczniczy:

- Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka à 1200 mg.

Wnioskowane wskazanie:

- Mięsak pęcherzykowy tkanek miękkich, progresja choroby (ICD-10: C49.2), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cykli leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz.U. z 2000 r. nr 114 poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. nr 98 poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
- art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cykli leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu

Wartość netto wnioskowanej terapii:

[REDACTED]

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka à 1200 mg, we wskazaniu: mięsak pęcherzykowy tkanek miękkich, progresja choroby (ICD-10: C49.2), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Zlecenie wystosowano w oparciu o art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.

Problem zdrowotny

Mięsak pęcherzykowy tkanek miękkich (alveolar soft part sarcoma, ASPS) stanowi niezwykle rzadki odrębny typ histologiczny mięsaka tkanek miękkich (MTM) o nieznanym kierunku różnicowania. Klinicznie charakteryzuje się powolnym wzrostem i tendencją do wczesnych przerzutów do płuc, mózgu i kości. Występuje głównie u młodych dorosłych (mediana trzecia dekada życia), najczęściej w obrębie kończyny dolnej. Stanowi 0,2-1% wszystkich mięsaków tkanek miękkich. Pomimo powolnego wzrostu mięsaka rokowanie w tej jednostce chorobowej jest złe. U 80% chorych występują przerzuty, zlokalizowane głównie w płucach, w dalszej kolejności w mózgu i kości. Ocenia się, że 15% chorych przeżywa 20 lat. Lepiej rokują chorzy w wieku dziecięcym.

Istotność stanu klinicznego

W opinii ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, najbardziej dotkliwe skutki następstw choroby dla pacjenta, której dotyczy zlecenie MZ obejmują: zgon, niską jakość życia, brak możliwości wykonywania zwykłych czynności, krańcowy niepokój lub przygnębienie, ogólne osłabienie, zaburzenia czynności wątroby (w przypadku przerzutów w wątrobie), ból, duszność i kaszel (w przypadku przerzutów w płucach). Szczegóły dotyczące wpływu na jakość życia pacjentów przedstawiono w rozdz. 5. niniejszego opracowania.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono jedno badanie eksperymentalne odnoszące się do zastosowania atezolizumabu u pacjentów z nowozdiagnozowanym i przerzutowym mięsakiem pęcherzykowym tkanek miękkich (ASPS), który nie może być usunięty chirurgicznie. Badanie to nie jest zakończone i jego wyniki dostępne są jedynie w formie abstraktu konferencyjnego. W związku z powyższym odstąpiono od oceny jego jakości.

Bezpieczeństwo stosowania

Informacje o bezpieczeństwie wg ChPL Opdivo:

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należały: uczucie zmęczenia, zmniejszony apetyt, nudności, kaszel, duszność, gorączka, biegunka, wysypka, ból pleców, wymioty, osłabienie, bóle stawów, świąd i zakażenia układu moczowego.

Ponadto obserwowano były działania niepożądane o podłożu immunologicznym, które zazwyczaj przemijały po przerwaniu leczenia atezolizumabem i włączeniu kortykosteroidów oraz (lub) leczenia wspomagającego.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt leczniczy Tecentriq nie jest obecnie zarejestrowany w omamwianym wskazaniu. Nie jest również uwzględniany w aktualnie obowiązujących wytycznych dotyczących leczenia mięsaków tkanek miękkich u dorosłych. Zdania ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję, co do korzyści terapeutycznych w następstwie leczenia są bardzo podzielone. Istnieje jednak pomiędzy nimi zgodność, co do niskiego ryzyka terapeutycznego omawianej technologii i określenia działań niepożądanych występujących w trakcie terapii, jako możliwych do opanowania.

Konkurencyjność cenowa

Według ceny podanej we wniosku, koszt 3 miesięcznej terapii dla 1 pacjenta lekiem Tecentriq dla płatnika publicznego wynosi łącznie ██████████. (cena z obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27.06.2019 r.)

Według ceny wyliczonej zgodnie z komunikatem DGL za okres I-III.2019 r, koszt 3 miesięcznej terapii kabozatynib dla płatnika publicznego wynosi 4,31 PLN brutto.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 2.07.2019 r., znak PLD.46434.2932.2019.1.SG (data wpływu do AOTMiT 11.07.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych:

- Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka à 1200 mg

we wskazaniu: mięsak pęcherzykowy tkanek miękkich, progresja choroby (ICD-10: C49.2).

Zgodnie z informacją przedstawioną w zleceniu MZ wniosek dotyczy leczenia pacjenta (28 lat), leczonego sunitynibem, radioterapią, chemioterapią ADIC, pazopanibem, z progresją choroby, przerzutami do płuc i węzłów chłonnych, z zaawansowanym ogniskiem nowotworu w przestrzeni zaotrzewnowej.

W marcu 2018 r. produkt leczniczy Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiol. 20 ml był przedmiotem oceny Agencji w sprawie objęcia refundacją, w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc atezolizumabem (ICD-10 C34)”. Prezes Agencji (REK 22/2018 z dnia 20 marca 2018 r) biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości (SRP 23/2018 z dnia 19 marca 2018 r.) i dobrze udokumentowaną skuteczność kliniczną atezolizumabu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuc, uznał wówczas za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tecentriq we wnioskowanym wskazaniu, pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka, celem zapewnienia efektywności kosztowej terapii.

4. Problem decyzyjny

4.1 Problem zdrowotny

Definicja problemu zdrowotnego

ICD-10: C49.2 – Mięsak pęcherzykowy tkanek miękkich, progresja choroby

Mięsak pęcherzykowy tkanek miękkich (alveolar soft part sarcoma, ASPS) stanowi niezwykle rzadki odrębny typ histologiczny mięsaka tkanek miękkich (MTM) o nieznanym kierunku różnicowania. Klinicznie charakteryzuje się powolnym wzrostem i tendencją do wczesnych przerzutów do płuc, mózgu i kości. Występuje głównie u młodych dorosłych (mediana trzecia dekada życia), najczęściej w obrębie kończyny dolnej.

Źródło: <http://www.sarcoma.pl/pliki/Monografia/rozdzial33.pdf>, Piotr Rutkowski: *Biblioteka chirurga onkologa. Mięsaki tkanek miękkich. Via Medica, 2015. ISBN 978-83-7599-864-1.*

Epidemiologia

Mięsak pęcherzykowy tkanek miękkich jest jednym z najrzadszych mięsaków. Mięsaki tkanek miękkich stanowią 1% wszystkich nowotworów, a ASPS stanowi tylko 0,2-1% wszystkich mięsaków tkanek miękkich. W Stanach Zjednoczonych diagnozuje się około 80 przypadków rocznie.

Wg opinii profesora Krzakowskiego przewidywana liczebność populacji docelowej należy szacować na poziomie około 20 chorych rocznie. Zaś wg [REDAKTOR] liczbę chorych kwalifikujących się do leczenia atezolizumabem należy szacować na poziomie 3-4 osób.

Źródło: cancer.gov.pl

Etiologia i patogeneza

Przyczyny powstawania tkanek miękkich nie są, jak dotąd zbyt dobrze poznane. Pomimo wielu lat badań nie udało się ustalić pochodzenia i linii różnicowania mięsaka pęcherzykowego. Ze względu na brak dowodów na różnicowanie w kierunku nowotworu neuroendokrynnego nie udało się potwierdzić stanowienia przez mięsaka pęcherzykowego złośliwej formy przyzwojaka. Nie potwierdzono związku mięsaka z *reninoma*. Podobnie wobec braku swoistych markerów różnicowania, wykluczono pochodzenie miogenne nowotworu. Dopatrując się przyczyn jego powstawania, zwrócić uwagę na obecność niezrównoważonej translokacji $der(17)t(X;17)(p11;q25)$ występującej w większości przypadku tego nowotworu.

Źródło: <https://jcp.bmj.com/content/59/11/1127>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3337503/>

Rokowanie

Pomimo powolnego wzrostu mięsaka, rokowanie w tej jednostce chorobowej jest raczej złe. U 80% chorych w różnych etapach choroby pojawiają się przerzuty (głównie w płucach, w drugiej kolejności mózgu i kości). Ocenia się, że 15% chorych przeżywa 20 lat. Lepiej rokują chorzy w wieku dziecięcym.

W opinii profesora Macieja Krzakowskiego Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej: „Rokowanie chorych z rozpoznaniem zaawansowanego mięsaka pęcherzykowego tkanek miękkich jest złe – czas przeżycia całkowitego wynosi 8-10 miesięcy”.

Jak podaje [REDAKTOR]: „Przy braku terapii rokowanie wiąże się z nieuchronnym zgonem pacjenta w okresie 3-4 miesięcy”.

Źródło: B. Mitton, N. Federman. *Alveolar soft part sarcomas: molecular pathogenesis and implications for novel targeted therapies.* „Sarcoma”. 2012, 2012 [dostęp: 26.07.2019]

Rozpoznanie

ASPS może istnieć w ciele pacjenta przez długi czas zanim zostanie zdiagnozowany. Może rosnąć i rozprzestrzeniać się na otaczające tkanki, zanim wywoła dyskomfort. Dlatego objawy ASPS mogą być albo bezbolesnym obrzękiem, albo bólem spowodowanym przez ściśnięte nerwy i mięśnie.

Diagnoza ASPS wymaga klinicystów różnej specjalności, takich jak radiolodzy, patolodzy, onkolodzy, czy też chirurdzy. Podejrzenie mięsaka tkanek miękkich jest stawiane w oparciu o obraz kliniczny oraz wyniki badań obrazowych. Ostateczne rozpoznanie jest ustalane na podstawie badania histopatologicznego materiału uzyskanego drogą biopsji guboiłkowej lub preparatu pooperacyjnego.

W celu określenia zaawansowania choroby i wykluczenia obecności przerzutów do płuc wykonuje się RTG lub TK klatki piersiowej. W przypadku pojawienia się objawów neurologicznych w celu wykrycia przerzutów wykonuje się badania obrazowe mózgowia.

Źródło: B. Mitton, N. Federman. *Alveolar soft part sarcomas: molecular pathogenesis and implications for novel targeted therapies.* „Sarcoma”. 2012, 2012 [dostęp: 26.07.2019]

Leczenie

Obecne zalecenia dotyczące leczenia opierają się na bardzo ograniczonych informacjach klinicznych. Tak niska liczba zdarzeń utrudnia poszukiwanie leku, utrudniając gromadzenie jakichkolwiek znaczących statystyk dotyczących choroby.

4.2 Technologia wnioskowana

4.2.1 Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	• Tecentriq, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, fiołka à 1200 mg, kod EAN 10ml, kod EAN 05902768001167
Kod ATC	L01XC
Substancja czynna	atezolizumab
Wnioskowane wskazanie	Mięsak pęcherzykowy kanek miękkich, progresja choroby (ICD-10: C49.2)
Dawkowanie	1200 mg dożylnie co 21 dni
Droga podania	Zalecana dawka produktu leczniczego Tecentriq wynosi 1200 mg, podawana dożylnie co 21 dni
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	3 miesiące
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Ekspresja liganda receptora programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-L1) może występować na komórkach guza i (lub) na komórkach układu immunologicznego naciekających guz, przyczyniając się do zahamowania przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej w mikrośrodowisku guza. Wiązanie PD-L1 z receptorami PD-1 i B7.1 znajdującymi się na komórkach T i komórkach prezentujących antygen hamuje cytotoksyczne działanie limfocytów T, proliferację limfocytów T i wytwarzanie cytokin. Atezolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 (IgG1), ozmodyfikowanym regionie Fc, które wiążąc się bezpośrednio z PD-L1 zapewnia podwójną blokadę dla receptorów PD-1 i B7.1 i uwalnia zahamowaną odpowiedź immunologiczną występującą za pośrednictwem PD-L1/PD-1, w tym reaktywację przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej bez wywoływania działań cytotoksycznych zależnych od przeciwciała. Atezolizumab nie wpływa na interakcję PD-L2/PD-1, co pozwala na utrzymywanie się sygnałów hamujących występujących za pośrednictwem PD-L2/PD-1.

Źródło: ChPL Tecentriq, zlecenie MZ

4.2.2 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Pierwsze dopuszczenie do obrotu: 21.09.2017 r., EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<ul style="list-style-type: none"> ▪ w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym rakiem urotelialnym (UC) po wcześniejszej chemioterapii zawierającej związek platyny lub u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia cisplatyną; ▪ w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym nie drobnokomórkowym rakiem płuca
Status leku sierociego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Lek Tecentriq oznaczony jest symbolem czarnego trójkąta, który wskazuje na konieczność dodatkowego monitorowania.

Źródło: CHPL Tecentriq, zlecenie MZ

5. Istotność stanu klinicznego

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją

Tabela 3. Istotność wnioskowanej technologii medycznej

Istotność wnioskowanej technologii medycznej	prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	[REDAKTOWANE]
Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia		
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia		x
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi		x
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość	x	

Tabela 4. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	[REDAKTOWANE]
Przedwczesny zgon	x	x
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	X	X
Niezdolność do pracy	X	X
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	x	X
Obniżenie jakości życia	x	x

Jakość życia pacjentów przed leczeniem

Tabela 5. Jakość życia pacjentów przed leczeniem

Stan pacjenta	prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	[REDAKTOWANE]
Zdolność poruszania się	Jakieś problemy z chodzeniem	Jakieś problemy z chodzeniem
Samoopieka	Jakieś problemy z samoopieką	Jakieś problemy z samoopieką
Zwykłe czynności	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności	Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności
Ból / dyskomfort	Umiarkowany ból lub dyskomfort	Umiarkowany ból lub dyskomfort
Niepokój / przygnębienie	Krańcowy niepokój lub przygnębienie	Krańcowy niepokój lub przygnębienie

Jakość życia pacjentów po leczeniu

Tabela 6. Jakość życia pacjentów po leczeniu

Stan pacjenta	prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	[REDAKTOWANE]
Zdolność poruszania się	Jakieś problemy z chodzeniem	Brak problemów z chodzeniem
Samoopieka	Jakieś problemy z samoopieką	Jakieś problemy z samoopieką
Zwykłe czynności	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności
Ból / dyskomfort	Umiarkowany ból lub dyskomfort	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu
Niepokój / przygnębienie	Umiarkowany niepokój lub przygnębienie	Umiarkowany niepokój lub przygnębienie

6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

6.1 Przegląd Agencji

6.1.1 Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących zastosowania atezolizumab w leczeniu mięsaka pęcherzykowego tkanek miękkich (ASPS) dokonano przeszukiwania w bazach informacji medycznej *The Cochrane Library*, Embase via Ovid i Medline via PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 23.07.2019 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 13. *Załączniki*.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania:

Populacja: Osoby z mięsakiem pęcherzykowym tkanek miękkich (ASPS)

Interwencja: atezolizumab

Komparator: bez ograniczeń

Punkty końcowe: bez ograniczeń

Typ badań: bez ograniczeń

W wyniku wyszukiwania w wymienionych wyżej bazach nie odnaleziono żadnych badań spełniających powyższe kryteria włączenia.

Jednocześnie w rejestrze badań ClinicalTrials.gov odnaleziono trwające badanie II fazy Coyne 2018 (NCT03141684) dotyczące stosowania atezolizumabu u pacjentów z nowozdiagnozowanym i przerzutowym mięsakiem pęcherzykowym tkanek miękkich (ASPS), który nie może być usunięty chirurgicznie. Badanie to nie jest zakończone i jego cząstkowe wyniki dostępne są jedynie w formie abstraktu konferencyjnego.

6.1.2 Opis badań włączonych do przeglądu

Tabela 7. Charakterystyka badania Coyne 2018 (NCT03141684)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Coyne 2018 (NCT03141684) <u>Źródło finansowania:</u> National Cancer Institute (NCI)	Badanie II fazy, jednoramienne. Zaślepienie: brak Czas trwania badania: 03.03.2017 – 31.10.2020 Interwencja: Dorosli: atezolizumab 1200 mg i.v. co 21 dni; Dzieci: atezolizumab 15 mg/kg i.v. co 21 dni (max. 1200mg) <u>Liczba pacjentów</u> N=22	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> Potwierdzone nieresekcyjne ASPS Mierzalność choroby, zdefiniowaną jako co najmniej jedna zmiana, która może być dokładnie zmierzona; Potwierdzona progresja choroby; Wiek \geq 6 lat w centrum klinicznym NCI (wiek \geq 18 lat w innych jednostkach uczestniczących w badaniu); Stan sprawności 0-2 wg ECOG; Leukocyty $>$ = 2500 / mL Bezwzględna liczba neutrofilii $>$ = 1500 / mL Płytki krwi $>$ = 100 000 / mL Hemoglobina $>$ = 8 g / dL Bilirubina ca kowita = $<$1,5 x górna granica normy (ULN) (jednakże, do badania mogą być włączeni pacjenci ze znaną chorobą Gilberta, u których stężenie bilirubiny w surowicy = $<$3 x GGN) Aminotransferaza asparaginianowa (AST) (transaminaza szczawiooctowa w surowicy [SGOT]) / aminotransferaza alaninowa (ALT) (transaminaza glutaminowa pirogronowa w surowicy [SGPT]) = $<$3 x GGN (AST i / lub ALT = $<$5 x GGN dla pacjentów z zajęciem wątroby) Fosfataza alkaliczna = $<$2,5 x GGN (= $<$5 x GGN dla pacjentów z udokumentowanym zajęciem wątroby lub przerzutami do kości) Klirens kreatyniny $>$ = 30 ml / min / 1,73 m ² według Cockcroft-Gault Kryteria wykluczenia: Dostępne na https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03141684	Pierwszorzędowy: <ul style="list-style-type: none"> odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR), w tym odsetek ca kowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie (wg RECIST version 1.1) Pozostałe: <ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od progresji (PFS) czas trwania odpowiedzi (DOR) na podstawie kryteriów RECIST 1.1, korelacja odpowiedzi z potencjalnymi biomarkerami immunologicznymi porównanie odpowiedzi ocenianej na podstawie kryteriów RECIST 1.1 z kryteriami odpowiedzi immunologicznej RECIST. profil bezpieczeństwa

Badanie Coyne 2018 (NCT03141684) jest badaniem niezakończonym, którego cząstkowe wyniki dostępne są w formie abstraktu konferencyjnego. W związku z powyższym odstąpiono od oceny jego jakości.

6.2 Wyniki badań włączonych do przeglądu

6.2.1 Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Do badania włączono 22 chorych, w tym 10 kobiet i 12 mężczyzn, 7 chorych nie było wcześniej leczonych z powodu ASPS, a 15 otrzymywało terapię systemową (mediana linii wcześniejszego leczenia wyniosła 3).

Zgodnie z wynikami odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) wyniósł 42% (8/19), w tym u wszystkich pacjentów była to częściowa odpowiedź (PR). Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi wyniosła 5 cykli (zakres 4-19), mediana czasu leczenia 11 cykli (zakres 1-25 cykli). Stwierdzono jedynie 3 przypadki toksyczności w stopniu 3. (osutka skórna, ból, złamanie), pozostałe działania niepożądane występowały w stopniu 1-2.

6.2.2 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Tecentriq

Bezpieczeństwo stosowania atezolizumabu w monoterapii określono w oparciu o zbiorcze dane pochodzące od 3075 pacjentów z licznymi rodzajami guzów. Do najczęstszych działań niepożądanych (>10%) należało uczucie zmęczenia (35,5%), zmniejszony apetyt (26,0%), nudności (23,7%), kaszel (20,7%), duszność (20,7%), gorączka (19,9%), biegunka (19,8%), wysypka (19,2%), ból pleców (15,3%), wymioty (15,3%), osłabienie (14,8%), bóle stawów (13,9%), świąd (12,5%) i zakażenia układu moczowego (11,7%).

Działania niepożądane wymienione w tabeli poniżej zostały przedstawione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania. Przyjęto następujące kategorie częstości: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej kategorii częstości występowania, działania niepożądane zostały wymienione według malejącego stopnia ciężkości.

Tabela 8. Podsumowanie zdarzeń niepożądanych odnotowanych podczas terapii atezolizumabem wg CHPL

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenia układu moczowego			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		małopłytkowość ^b		
Zaburzenia układu immunologicznego		nadwrażliwość		
Zaburzenia endokrynologiczne		niedoczynność tarczycy ^a	nadczynność tarczycy ^b cukrzyca ^c , niewydolność nadnerczy ^d	zapalenie przysadki mózgowej
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszony apetyt	hipokaliemia, hiponatremia		
Zaburzenia układu nerwowego			zespół Guillaina-Barrégo ^e , zapalenie opon i mózgu ^f	zespół miastyczny ^h
Zaburzenia serca				zapalenie mięśnia sercowego ^k
Zaburzenia naczyniowe		hipotensja		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	duszność, kaszel	zapalenie płuc ^l , niedotlenienie narządów i tkanek, przekrwienie błony śluzowej nosa		
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, wymioty, biegunka ^m	ból brzucha, zapalenie jelita grubego ⁿ , dysfagia	zapalenie trzustki ^o	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		wzrost aktywność AspAT, wzrost aktywności ALAT, zapalenie wątroby ^p		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka ^m , świąd			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle stawów, ból pleców	bóle mięśniowo-szkieletowe		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				zapalenie nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka, uczucie zmęczenia, osłabienie	reakcja związana z infuzją, choroba grypopodobna, dreszcze		

Tabela 9. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania atezolizumabu

Działanie niepożądane o podłożu immunologicznym	Opis postępowanie w przypadku wystąpienia działania niepożądanego
Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym	W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano przypadki zapalenia płuc, w tym przypadki zgonów. Należy monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia płuc. W razie wystąpienia zapalenia płuc stopnia 2 leczenie atezolizumabem należy wstrzymać i rozpocząć podawanie prednizonu w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub ekwiwalentnej dawki innego steroidu. Jeśli nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia ≤1, dawkę kortykosteroidów należy stopniowo zmniejszać w czasie ≥1 miesiąca. Leczenie atezolizumabem można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤10 mg prednizonu lub ekwiwalentnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem musi zostać definitywnie zakończone u pacjentów z zapaleniem płuc stopnia 3 lub 4.
Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym	W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano przypadki zapalenia wątroby, z których część zakończyła się zgonem. Należy monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia wątroby. Należy kontrolować aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), aminotransferazy alaninowej (AlAT) i stężenie bilirubiny przed rozpoczęciem leczenia, okresowo w trakcie leczenia atezolizumabem oraz jak wskazano w oparciu o ocenę kliniczną. Leczenie atezolizumabem należy wstrzymać, jeśli zdarzenie stopnia 2 (AlAT lub AspAT >3 do 5 x GGN lub stężenie bilirubiny we krwi >1,5 do 3 x GGN) utrzymuje się dłużej niż przez 5 do 7 dni, i rozpocząć podawanie 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub ekwiwalentnej dawki innego steroidu. Jeśli nastąpi poprawa zdarzenia do stopnia ≤1, dawkę kortykosteroidów należy stopniowo zmniejszać w czasie ≥1 miesiąca. Leczenie atezolizumabem można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤10 mg prednizonu na dobę lub ekwiwalentnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem musi zostać definitywnie zakończone u pacjentów ze zdarzeniami stopnia 3 lub stopnia 4 (AlAT lub AspAT >5,0 x GGN lub stężenie bilirubiny >3 x GGN).
Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym	W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano przypadki biegunki lub zapalenia jelita grubego. Należy monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia jelita grubego. Leczenie atezolizumabem należy wstrzymać w przypadku wystąpienia biegunki stopnia 2 lub 3 (wzrost o ≥4 stolce/dobę względem stanu wyjściowego) lub zapalenia jelita grubego (objawowe). W przypadku biegunki stopnia 2 lub zapalenia jelita grubego, jeśli objawy utrzymują się przez >5 dni lub nawracają, należy rozpocząć leczenie prednizonem w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub ekwiwalentną dawką innego steroidu. W przypadku biegunki stopnia 3 lub zapalenia jelita grubego, należy rozpocząć dożylną podawanie kortykosteroidów (1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizonu lub ekwiwalentnej dawki innego steroidu). Po zmniejszeniu nasilenia objawów należy rozpocząć leczenie prednizonem w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub ekwiwalentną dawką innego steroidu. Jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤1, dawkę kortykosteroidów należy stopniowo zmniejszać w czasie ≥1 miesiąca. Leczenie atezolizumabem można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤10 mg prednizonu na dobę lub ekwiwalentnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem musi zostać definitywnie zakończone u pacjentów z biegunką lub zapaleniem jelita grubego stopnia 4 (zagrożające życiu; wskazana pilna interwencja).
Choroby endokrynologiczne o podłożu immunologicznym	W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano występowanie niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy, niewydolności nadnerczy, zapalenia przysadki mózgowej oraz cukrzycy typu 1, w tym cukrzycowej kwasicy ketonowej. Należy monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów chorób endokrynologicznych. Czynność tarczycy należy kontrolować przed i okresowo w trakcie leczenia atezolizumabem. Należy rozważyć wdrożenie odpowiedniego postępowania u pacjentów z nieprawidłowymi wynikami prób czynnościowych tarczycy przed rozpoczęciem leczenia. Pacjenci z nieprawidłowymi wynikami prób czynnościowych tarczycy, ale bez objawów tych zaburzeń, mogą otrzymywać atezolizumab. W przypadku objawowej niedoczynności tarczycy stosowanie atezolizumabu należy wstrzymać i w razie potrzeby rozpocząć terapię zastępczą hormonami tarczycy. Izolowaną niedoczynność tarczycy można leczyć hormonalną terapią zastępczą, bez podawania kortykosteroidów. W przypadku objawowej nadczynności tarczycy stosowanie atezolizumabu należy wstrzymać i w razie potrzeby włączyć lek tyreostatyczny. Leczenie atezolizumabem można wznowić po opanowaniu objawów i uzyskaniu poprawy czynności tarczycy. W przypadku objawowej niewydolności nadnerczy stosowanie atezolizumabu należy wstrzymać i rozpocząć leczenie dożylnymi kortykosteroidami (1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizonu lub ekwiwalentną dawką innego steroidu). Po złagodzeniu objawów należy kontynuować leczenie prednizonem w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub ekwiwalentną dawką innego steroidu. Jeśli nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia ≤1, należy stopniowo zmniejszać dawkę kortykosteroidów w czasie ≥1 miesiąca. Leczenie można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤10 mg prednizonu na dobę lub ekwiwalentnej dawki innego steroidu, a stan pacjenta będzie stabilny w wyniku stosowania terapii zastępczej (jeśli będzie konieczna). W przypadku zapalenia przysadki mózgowej w stopniu 2 lub 3 należy wstrzymać stosowanie atezolizumabu i rozpocząć leczenie dożylnymi kortykosteroidami (1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizonu lub ekwiwalentna dawka innego steroidu) i w razie potrzeby rozpocząć hormonalną terapię zastępczą. Po złagodzeniu objawów należy kontynuować leczenie prednizonem w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub ekwiwalentną dawką innego steroidu. Jeśli nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia ≤1, należy stopniowo zmniejszać dawkę kortykosteroidów w czasie ≥1 miesiąca. Leczenie może zostać wznowione, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤10 mg prednizonu na dobę lub ekwiwalentnej dawki innego steroidu, a stan pacjenta będzie stabilny w wyniku stosowania terapii zastępczej (jeśli będzie konieczna). W przypadku zapalenia przysadki mózgowej stopnia 4 leczenie atezolizumabem powinno być trwale przerwane. W przypadku cukrzycy typu 1 należy rozpocząć leczenie insuliną. U pacjentów z hiperglikemią stopnia ≥3 (stężenie glukozy na czczo >250 mg/dl lub 13,9 mmol/l) podawanie atezolizumabu należy wstrzymać. Leczenie atezolizumabem można wznowić po uzyskaniu kontroli metabolicznej w wyniku insulinoterapii.
Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu o podłożu immunologicznym	W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano występowanie zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu. Należy monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych lub zapalenia mózgu. Leczenie atezolizumabem musi zostać definitywnie zakończone w przypadku zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych lub zapalenia mózgu dowolnego stopnia. Należy rozpocząć leczenie kortykosteroidami dożylnie (1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizonu lub ekwiwalentna dawka innego steroidu). Po ustąpieniu lub znacznym zmniejszeniu nasilenia objawów należy zastosować leczenie prednizonem w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub ekwiwalentną dawką innego steroidu.
Neuropatie o podłożu immunologicznym	U pacjentów otrzymujących atezolizumab obserwowano zespół miasteniczny/myasthenia gravis lub zespół Guillaina-Barrégo, mogące zagrażać życiu. Należy monitorować pacjentów pod kątem objawów neuropatii ruchowej i czuciowej. Leczenie atezolizumabem należy definitywnie zakończyć w przypadku wystąpienia zespołu miastenicznego/myasthenia gravis lub zespołu Guillaina-Barrégo dowolnego stopnia. Należy rozważyć włączenie kortykosteroidów systemowych w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub ekwiwalentnej dawki innego steroidu.
Zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym	W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano zapalenie trzustki, w tym wzrost aktywności amylazy i lipazy w surowicy. Należy ściśle monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów sugerujących ostre zapalenie trzustki.

Działanie niepożądane o podłożu immunologicznym	Opis postępowanie w przypadku wystąpienia działania niepożądanego
	Leczenie atezolizumabem należy wstrzymać u pacjentów ze wzrostem aktywności amylazy lub lipazy w surowicy stopnia ≥ 3 ($>2 \times$ GGN), lub z zapaleniem trzustki stopnia 2 lub 3, a następnie należy rozpocząć leczenie kortykosteroidami dożylnie (w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu lub ekwiwalentna dawka innego steroidu). Po uzyskaniu poprawy, należy kontynuować leczenie prednizonem w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub ekwiwalentną dawką innego steroidu. Leczenie atezolizumabem można wznowić, gdy aktywność amylazy i lipazy w surowicy zmniejszy się do stopnia ≤ 1 w czasie 12 tygodni lub po ustąpieniu objawów zapalenia trzustki i zmniejszeniu dawki kortykosteroidów do ≤ 10 mg na dobę prednizonu lub ekwiwalentnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem należy definitywnie zakończyć w przypadku wystąpienia zapalenia trzustki stopnia 4 lub nawracającego zapalenia trzustki o dowolnym stopniu nasilenia.
Reakcje związane z wlewem	Reakcje związane z infuzją obserwowano w badaniach klinicznych z atezolizumabem. Szybkość wlewu należy zmniejszyć lub leczenie należy przerwać u pacjentów z reakcjami związanymi z infuzją o nasileniu w stopniu 1 lub 2. Należy trwale zakończyć leczenie atezolizumabem u pacjentów, u których wystąpią reakcje związane z infuzją stopnia 3 lub 4. Pacjenci z reakcjami związanymi z infuzją stopnia 1 lub 2 mogą kontynuować otrzymywanie atezolizumabu w warunkach ścisłego monitorowania; można rozważyć premedykację lekami przeciwgorączkowym i lekami przeciwhistaminowymi.

Źródło: CHPL Tecentriq

Ostrzeżenia i komunikaty

URPLWMIPB

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIPB) dnia 09.07.2018 r. zamieszczono informację dotyczącą ograniczenia wskazania produktu leczniczego Tecentriq w leczeniu miejscowego zaawansowanego lub rozlanego raka urotelialnego u dorosłych nie kwalifikujących się do chemioterapii zawierającej cisplatynę. Decyzja ta została podjęta w oparciu o wstępne dane z badania klinicznego (IMvigor130), które wykazały skrócony czas przeżycia w monoterapii produktem leczniczym Tecentriq w porównaniu z chemioterapią zawierającą związki platyny w leczeniu pierwszej linii u pacjentów z rakiem urotelialnym i niską ekspresją PLD-1. W konsekwencji produkt leczniczy Tecentriq może być obecnie stosowany wyłącznie w leczeniu pierwszej linii w przypadku raka urotelialnego, jeśli u pacjenta występuje wysoki poziom ekspresji PLD-1:

„Produkt leczniczy Tecentriq w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozlanym rakiem urotelialnym (UC):

- *po wcześniejszej chemioterapii zawierającej związki platyny lub*
- *u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia cisplatyną i u których ekspresja PLD-1 w tkance nowotworowe $\geq 5\%$ ”.*

EMA

14.06.2018 r. EMA podjęła decyzję o aktualizacji Charakterystyki Produktu Leczniczego Tecentriq w związku z ograniczeniem wskazań do stosowania produktu leczniczego Tecentriq w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub rozlanego raka urotelialnego u dorosłych nie kwalifikujących się do chemioterapii, zawierającej cisplatynę. (szczegóły w części dotyczącej URPLWMIPB)

19-22.02.2018 r. EMA zatwierdziła wniosek o aktualizację Charakterystyki Produktu Leczniczego Tecentriq (części 4.2;4.4;4.8) w celu dodania zapalenia mięśnia sercowego, jako nowej reakcji niepożądanego opartej na wynikach skumulowanego przeglądu przypadków podejrzenia zapalenia mięśnia sercowego. W konsekwencji zaktualizowano informacje dotyczące dawkowania i specjalnych ostrzeżeń.

FDA

18.03.2019 r. FDA zatwierdziła stosowanie atezolizumabu w połączeniu z karboplatiną i etopozydem w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozległym rakiem drobnokomórkowym płuca (ES-SCLC).

16.12.2018 r. FDA zatwierdziła stosowanie atezolizumabu w połączeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatiną w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z przerzutowym, nie drobnokomórkowym rakiem płuca bez EGFR lub ALK.

16.08.2018 r. na Agencji ds. Żywności i Leków podjęła decyzję o ograniczeniu wskazania produktu leczniczego Tecentriq w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub rozlanego raka urotelialnego u dorosłych nie kwalifikujących się do chemioterapii zawierającej cisplatynę.(szczegóły w części dot. URPLWMIPB)

Na stronie internetowej Food and Drug Administration (FDA) odnaleziono dwa komunikaty dotyczące ryzyka wystąpienia poważnych działań niepożądanych związanych z użyciem preparatu Tecentriq. U pacjentów z chorobą nowotworową, przyjmujących Tecentriq w ramach badań klinicznych, zgłaszano przypadki zapalenia mięśnia sercowego. Skumulowana analiza bazy danych dot. bezpieczeństwa leku Tecentriq, która zawiera dane z badań klinicznych (dane dla ok 8 tys. pacjentów) i po wprowadzeniu leku do obrotu (dane dla ok. 5 tys. pacjentów) (data wyłączenia danych 20 lutego 2017 r.), zawiera dwa przypadki zapalenia mięśnia sercowego bez zgonu. Mechanizm działania leku Tecentriq zezwala na możliwość rozwoju zapalenia mięśnia sercowego. Ponadto zapalenie mięśnia sercowego za pośrednictwem układu immunologicznego jest wymieniane na etykietach leków zblizonych pod względem mechanizmu działania do produktu leczniczego Tecentriq. Zaleca się całkowite odstawienie leku Tecentriq dla wszystkich stopni zapalenia mięśnia sercowego. Kortykosteroidy i / lub dodatkowe środki immunosupresyjne należy podawać zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy zlecenie MZ dotyczy mięsaka pęcherzykowego tkanek miękkich z progresją choroby (ICD-10:C49.2), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (CHPL) lek Tecentriq nie jest obecnie zarejestrowany w leczeniu mięsaka pęcherzykowego tkanek miękkich. Nie jest również uwzględniany w aktualnie obowiązujących wytycznych dotyczących leczenia mięsaków tkanek miękkich u dorosłych. W CHPL mając na uwadze bezpieczeństwo stosowania leku w innych wskazaniach, zwrócono szczególną uwagę na działania niepożądane ze strony układu immunologicznego. Większość działań niepożądanych o podłożu immunologicznym, jak podaje punkt 4.4 miała charakter przemijający po przerwaniu leczenia i włączenia kortykosteroidów oraz (lub) leczenia wspomagającego.

W opinii profesora Macieja Krzakowskiego Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej: „niepożądane działania atezolizumabu są możliwe do opanowania, ale korzyści w następstwie leczenia są trudne do określenia (raczej niewielkie)”.

Z kolei w opinii

[redacted] mając na uwadze: „brak alternatywnych, standardowych opcji terapeutycznych u chorych na zaawansowane ASPS (...) istnieje niskie ryzyko terapeutyczne, wysoka korzyść kliniczna” ze stosowania ocenianej technologii. Tym samym według opinii pana profesora: „atezolizumab powinien być finansowany ze środków publicznych w leczeniu zaawansowanych ASPS po niepowodzeniu leczenia ukierunkowanego molekularnie/antyangiogenne”.

8. Konkurencyjność cenowa

Stwierdzono brak alternatywnej aktywnej technologii lekowej dla wnioskowanej populacji.

Koszty terapii atezolizumabem 1 pacjenta przedstawiono w trzech wariantach. W pierwszym wykorzystano dane ze zlecenia MZ, w drugim z obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27.06.2019 r. (aktualnego na dzień ukończenia niniejszego opracowania), w trzecim dane z komunikatu DGL za okres I-III.2019 r.

Tabela 10. Dane kosztowe dla technologii ocenianej dla 1 pacjenta

Koszt atezolizumabu [PLN]			
	na podstawie danych ze zlecenia MZ (netto)*	na podstawie danych z obwieszczenia MZ (brutto)	na podstawie komunikatu NFZ (brutto)**
Na 1 pacjenta za 3 miesiące leczenia	██████████	86 999,92	4,31
Na 1 pacjenta za roczne leczenie	██████████	369 749,70	-

* ██████████
 ** komunikat DGL za okres styczeń-marzec 2019 r.

Zgodnie ze zleceniem MZ, lek Tecentriq będzie stosowany co 21 dni w dawce 1200 mg (tj. 1 fiołka a 1200 mg). 3-miesięczna terapia obejmuje podanie 4 fiołek a 1200 mg. Zgodnie z informacjami ze zlecenia koszt netto terapii wyniesie ██████████ w tym koszt jednej fiołki netto ██████████. Dla oszacowania rocznych kosztów leczenia przyjęto podanie 17 fiołek, co daje ██████████

Koszty terapii oszacowane na podstawie obwieszczenia MZ są zbieżne z kosztami podanymi w zleceniu MZ. W związku z tym wydaje się, że koszt leku na zleceniu MZ jest także kosztem brutto.

Lek refundowany jest od stycznia 2019 roku. Koszt 1 fiołki atezolizumabu zgodnie z danymi NFZ DLG wynosi 1,07 zł (3 miesiące leczenia to koszt 4,31 zł). Jego wysokość prawdopodobnie wynika z wprowadzonego instrumentu dzielenia ryzyka. Odstąpiono od oszacowania kosztów rocznego leczenia, ze względu na brak informacji o treści i postanowieniach wprowadzonego instrumentu dzielenia ryzyka.

10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W dniu 23.07.2019 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej w wytycznych praktyki klinicznej.

W tym celu przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)
- Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Odnaleziono 3 wytyczne praktyki klinicznej: wytyczne europejskie European Society for Medical Oncology (ESMO) z 2018 roku, wytyczne amerykańskie National Comprehensive Cancer Network (NCCN) z 2018 roku, oraz wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) z 2017 roku.

W odnalezionych rekomendacjach zalecanym u pacjentów z mięsakiem pęcherzykowatym tkanek miękkich (alveolar soft part sarcoma) jest sunitynib, a także pazopanib i pembrolizumab (NCCN) oraz cedyranib (ESMO). W żadnej z rekomendacji nie został wymieniony atezolizumab.

Tabela 12. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej dotyczący analizowanych wskazań

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2013 (Polska)	<p><u>Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w mięsakiach tkanek miękkich u dorosłych</u></p> <p>Wytyczne wskazują na postępowania skojarzone – połączenie leczenia chirurgicznego z radioterapią i niekiedy chemioterapią oraz rehabilitacją.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sunitinibum jest wskazywany jako lek stosowany u pacjentów z mięsakiem pęcherzykowatym tkanek miękkich (alveolar soft part sarcoma). <p>Nie podano poziomu dowodów i siły rekomendacji.</p> <p>Konflikt interesów: brak informacji</p>
ESMO-EURACAN 2018 (Europa)	<p><u>Wytyczne dotyczące praktyki klinicznej w diagnostyce, leczeniu i obserwacji w mięsakiach tkanek miękkich i narządów trzewnych.</u></p> <p>Leczenie zaawansowanych i przerzutowych nowotworów</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sunitynib i cedyranib są zalecane do stosowania w zaawansowanej/ przerzutowej chorobie w przypadku mięsaków pęcherzykowych tkanek miękkich, gdzie cel molekularny nie został jeszcze sprecyzowany [IV, C]. <p>Poziom dowodów</p> <p>I – Dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania dobrej jakości (niskie ryzyko błędu) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności</p> <p>II – Małe randomizowane badania kliniczne lub duże randomizowane badania, w których występuje podejrzenie popełnienia błędu (niższej jakości pod względem metodologicznym) lub metaanalizy takich prób lub prób z wykazaną heterogenicznością</p> <p>III – Prospektywne badania kohortowe</p> <p>IV – Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</p> <p>V – Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów</p> <p>Stopnie rekomendacji</p> <p>A – Silne dowody dotyczące skuteczności ze znaczną korzyścią kliniczną, silnie zalecane</p> <p>B – Silne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane</p> <p>C – Niewystarczające dowody potwierdzające skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub występowania niekorzystnych zdarzeń (zdarzenia niepożądane, koszty itp.), opcjonalna</p> <p>D – Umiarkowane dowody na skuteczność lub niekorzystny wynik, na ogół nie zalecane</p> <p>E – Silne dowody na brak skuteczności lub niekorzystny wynik, nigdy nie zalecane</p> <p>Konflikt interesów: autorzy zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów</p>
National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2019 (Świat)	<p><u>Schemat leczenia systemowego pacjentów z mięsakiem pęcherzykowatym tkanek miękkich (alveolar soft part sarcoma):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sunitynib (kategoria 2b) • Pazopanib • Pembrolizumab (kategoria 2b) <p>Siła dowodów:</p> <p>Kategoria 1 – rekomendacja opiera się na dowodach wysokiej jakości (jednolity konsensus NCCN co do tego, że stosowanie danej interwencji jest właściwe)</p> <p>Kategoria 2A – rekomendacja opiera się na dowodach niższej jakości (jednolity konsensus NCCN co do tego, że stosowanie danej interwencji jest właściwe)</p> <p>Kategoria 2B – rekomendacja opiera się na dowodach niższej jakości (konsensus NCCN co do tego, że stosowanie danej interwencji jest właściwe)</p> <p>Kategoria 3 – rekomendacja opiera się na dowodach jakiegokolwiek jakości (duży spór NCCN o to, czy zastosowanie danej interwencji jest właściwe)</p>

W tabeli poniżej przedstawiono opinie ekspertów klinicznych odnoszące się do alternatywnych technologii medycznych stosowanych we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 13. Przegląd interwencji stosowanych w ocenianym wskazaniu

Ekspert	prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	[REDACTED]
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Chemoterapia (doksorubicyna, ifosfamid, daktynomycyna, winkrystyna, cisplatyna i inne leki cytotoksyczne – skojarzeniu lub monoterapii).	„Chorzy po leczeniu inhibitorami kinaz tyrozynowych (sunitynib, pazopanib) i chemioterapią nie mają opcji terapeutycznych finansowanych ze środków publicznych.”
Najtańsze technologie medyczne stosowane we wnioskowanym wskazaniu	Chemoterapia	„Best supportive care” – brak aktywnego leczenia po leczeniu inhibitorami kinaz tyrozynowych (sunitynib, pazopanib) i chemioterapią finansowanego w naszym kraju.
Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Chemoterapia	„Wysoka aktywność immunoterapii anty-PD-1/anty-PD-L1 jedynie w tym rodzaju mięsaków. Obiektywne odpowiedzi na leczenie systemowe obserwowano po podaniu pembrolizumabu, niwolumabu i atezolizumabu.”
Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce, we wnioskowanym wskazaniu	Chemoterapia	„Zalecenia amerykańskie (NCCN v.2.2019) zalecają immunoterapię anty-PD-1 pembrolizumabem w oparciu o korzyść kliniczną u wszystkich 4 ocenianych chorych, pomimo, że dane dla atezolizumabu są pełniejsze”.

Istnienie alternatywnych technologii możliwych do zastosowania w danym wskazaniu

W związku z faktem, że główną opcją leczenia (wykluczając leczenie chirurgiczne, chemioterapię i radioterapię), wymienioną w rekomendacjach klinicznych jest sunitynib (stosowany u pacjenta, którego dotyczy zlecenie MZ), w rozważanym przypadku nie ma technologii lekowej, która mogłaby stanowić alternatywną terapię dla wnioskowanej populacji.

11. Piśmiennictwo

- AWA OT.4331.3.2018** Analiza weryfikacyjna nr: OT.4331.3.2018 ws. wniosku o objęcie refundacją leku Tecentriq (atezolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)”
- ChPL Tecentriq** Charakterystyka produktu leczniczego Tecentriq pobrano z https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_pl.pdf dn. 16.07.2019
- COYNE 2018** <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03141684>
- ESMO-EURACAN 2018** ESMO Guidelines Committee and EURACAN, Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; *Annals of Oncology*, Volume 29, Issue Supplement_4, October 2018, Pages iv268–iv269, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy321> [data dostępu: 22.07.2019 r.]
- JOURNAL OF CLINICAL PATHOLOGY** A L Folpe, A T Deyrup, Alveolar soft-part sarcoma: a review and update <https://jcp.bmi.com/content/59/11/1127> [dostęp: 22.07.2019]
- NCCN 2019** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Soft Tissue Sarcoma, Version 2.2019 – February 4, 2019 [data dostępu: 25.07.2019 r.]
- NCI** Alveolar soft part sarcoma (ASPS) <https://www.cancer.gov/pediatric-adult-rare-tumor/rare-tumors/rare-soft-tissue-tumors/alveolar-soft-part-sarcomas> [dostęp:22.07.2019 r.]
- PTOK 2013** Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Wytyczne postępowania diagnostyczno – terapeutycznego. Mięśniaki tkanek miękkich u dorosłych. Pod redakcją: Rutkowski P., I.Ługowska http://onkologia.zalaczenia.med.pl/pdf/zalaczenia_PTOK_tom1_11_Miesaki_tkanek_miekkich_20190214.pdf [data dostępu: 25.07.2019 r.]
- REK_22_2018** Rekomendacja nr 22/2018 z dnia 20 marca 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiol. po 20 ml w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)”
- SARCOMA 2012** B. Mitton, N. Federman. Alveolar soft part sarcomas: molecular pathogenesis and implications for novel targeted therapies. „Sarcoma”. 2012, 2012 [dostęp: 26.07.2019]
- SARCOMA 2015** Biblioteka chirurga onkologa. Mięśniaki tkanek miękkich. Via Medica, 2015. <http://www.sarcoma.pl/pliki/Monografia/rozdzial33.pdf> [dostęp: 23.07.2019 r.]
- SRP_23_2018** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 23/2018 z dnia 19 marca 2018 roku w sprawie oceny leku Tecentriq (atezolizumab) kod EAN: 5902768001167, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34).”

12. Załączniki

12.1 Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 23.07.2019 r.)

#1	Add	Search "Sarcoma, Alveolar Soft Part"[Mesh]	359
#2	Add	Search "Sarcoma"[Mesh]	134161
#3	Add	Search alveola*[Title/Abstract]	92960
#4	Add	Search "alveolar soft\$part sarcoma"[Title/Abstract]	732
#5	Add	Search ("Sarcoma"[Mesh]) AND alveola*[Title/Abstract]	2265
#6	Add	Search (Sarcoma\$[Title/Abstract] OR Sarcoma\$, Soft Tissue[Title/Abstract] OR Soft Tissue Sarcoma\$[Title/Abstract] OR Epithelioid Sarcoma\$[Title/Abstract] OR Sarcoma\$, Epithelioid[Title/Abstract] OR Sarcoma\$, Spindle Cell[Title/Abstract] OR Spindle Cell Sarcoma\$[Title/Abstract])	87217
#7	Add	Search (((("Sarcoma"[Mesh]) AND alveola*[Title/Abstract])) OR ((Sarcoma\$[Title/Abstract] OR Sarcoma\$, Soft Tissue[Title/Abstract] OR Soft Tissue Sarcoma\$[Title/Abstract] OR Epithelioid Sarcoma\$[Title/Abstract] OR Sarcoma\$, Epithelioid[Title/Abstract] OR Sarcoma\$, Spindle Cell[Title/Abstract] OR Spindle Cell Sarcoma\$[Title/Abstract]))) OR "alveolar soft\$part sarcoma"[Title/Abstract] OR "Sarcoma, Alveolar Soft Part"[Mesh]	88187
#8	Add	Search "atezolizumab" [Supplementary Concept]	251
#9	Add	Search (anti-PDL1 OR „immunoglobulin G1, anti-(human CD antigen CD274) (human monoclonal MDPL3280a heavy chain), disulfide with human monoclonal MDPL3280a kappa-chain, dimer" OR MPDL3280A OR Tecentriq OR RG\$7446)	790
#10	Add	Search (((anti-PDL1[Title/Abstract] OR „immunoglobulin G1, anti-(human CD antigen CD274) (human monoclonal MDPL3280a heavy chain), disulfide with human monoclonal MDPL3280a kappa-chain, dimer"[Title/Abstract] OR MPDL3280A[Title/Abstract] OR Tecentriq[Title/Abstract] OR RG\$7446)[Title/Abstract])	0
#11	Add	Search (((anti-PDL1 OR „immunoglobulin G1, anti-(human CD antigen CD274) (human monoclonal MDPL3280a heavy chain), disulfide with human monoclonal MDPL3280a kappa-chain, dimer" OR MPDL3280A OR Tecentriq OR RG\$7446))) OR "atezolizumab" [Supplementary Concept]	790
#12	Add	Search (((((((("Sarcoma"[Mesh]) AND alveola*[Title/Abstract])) OR ((Sarcoma\$[Title/Abstract] OR Sarcoma\$, Soft Tissue[Title/Abstract] OR Soft Tissue Sarcoma\$[Title/Abstract] OR Epithelioid Sarcoma\$[Title/Abstract] OR Sarcoma\$, Epithelioid[Title/Abstract] OR Sarcoma\$, Spindle Cell[Title/Abstract] OR Spindle Cell Sarcoma\$[Title/Abstract]))) OR "alveolar soft\$part sarcoma"[Title/Abstract] OR "Sarcoma, Alveolar Soft Part"[Mesh])) AND (((anti-PDL1 OR „immunoglobulin G1, anti-(human CD antigen CD274) (human monoclonal MDPL3280a heavy chain), disulfide with human monoclonal MDPL3280a kappa-chain, dimer" OR MPDL3280A OR Tecentriq OR RG\$7446))) OR "atezolizumab" [Supplementary Concept])	6

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 23.07.2019 r.)

	Searches	Results
1	exp alveolar soft part sarcoma/	1055
2	"alveolar soft part sarcoma".ab,kw,ti.	809
3	"alveola*".ab,kw,ti.	97942
4	"sarcom*".ab,kw,ti.	102511
5	3 and 4	2079
6	1 or 2 or 5	2380
7	exp atezolizumab/	3176
8	("monoclonal antibody mpdl\$3280a" or mpdl\$3280 or rg\$7446 or tec\$ntriq).ab,kw,ti.	51716
9	7 or 8	54817
10	6 and 9	13

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 23.07.2019 r.)

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Sarcoma, Alveolar Soft Part] explode all trees	6
#2	("alveolar soft part sarcoma"):ti,ab,kw	28
#3	(alveola*):ti,ab,kw	6045
#4	(sarcom*):ti,ab,kw	2588
#5	#3 and #4	59
#6	#1 OR #2 OR #5	59
#7	(atezolizumab):ti,ab,kw	468
#8	(tecentriq):ti,ab,kw	37
#9	(anti-PDL1):ti,ab,kw	51
#10	#7 OR #8 OR #9	483
#11	#6 and #10	1