

# Analiza Problemu Decyzyjnego

## Tecentriq<sup>®</sup> (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozsia­nego potrójnie ujemnego raka piersi

## Wykonawca

---

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik  
ul. Krakowska 36/3  
31-062 Kraków  
Tel./fax. 12 430 08 73  
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999  
Internet: <http://www.aestimo.eu>  
E-mail: [biuro@aestimo.eu](mailto:biuro@aestimo.eu)

## Autorzy

---

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

## Konflikt interesów

---

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Roche Polska Sp. z o.o.

[Redacted]

Wersja 1.1 – ostatnia aktualizacja dnia 9 lutego 2022 r.

## Spis treści

Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie .....	8
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO .....	15
1 Cel opracowania.....	16
2 Opis problemu zdrowotnego.....	16
2.1 Definicja.....	16
2.2 Etiologia i patofizjologia.....	18
2.3 Rozpoznanie .....	21
2.4 Przebieg naturalny i rokowanie .....	31
2.5 Obraz kliniczny.....	34
2.6 Epidemiologia .....	34
2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne .....	38
2.8 Wpływ choroby na jakość życia .....	43
2.9 Niezaspokojone potrzeby (ang. <i>unmet needs</i> ).....	44
2.10 Leczenie raka piersi .....	46
2.10.1 Wytyczne praktyki klinicznej .....	49
2.10.1.1 Wytyczne kliniczne krajowe .....	50
2.10.1.2 Wytyczne kliniczne międzynarodowe i zagraniczne.....	54
2.10.1.2.1 <i>European Society of Medical Oncology (ESMO)</i> .....	54
2.10.1.2.2 <i>European School of Oncology, European Society of Medical Oncology (ESO-ESMO)</i>	56
2.10.1.2.3 <i>National Comprehensive Cancer Network (NCCN)</i> .....	59
2.10.1.2.4 <i>American Society of Medical Oncology (ASCO)</i> .....	60
2.10.1.2.5 <i>Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)</i> .....	60
2.10.1.2.6 <i>Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM), Spanish Collaborative Group for the study, treatment and other experimental strategies in solid tumors (SOLTI)</i> .....	61
2.10.1.3 Podsumowanie wytycznych klinicznych .....	63
3 Definicja populacji docelowej.....	67
4 Liczebność populacji docelowej .....	69
5 Opis ocenianej interwencji – Tecentriq (atezolizumab) .....	79
5.1 Charakterystyka produktu leczniczego .....	80

5.2	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji .....	95
6	Rekomendacje agencji HTA .....	96
6.1	Rekomendacje AOTMiT .....	96
6.2	Rekomendacje zagraniczne .....	103
7	Dobór komparatorów.....	110
8	Dobór punktów końcowych .....	115
9	Zakres analiz .....	117
9.1	Analiza kliniczna.....	117
9.2	Analiza ekonomiczna .....	119
9.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia .....	120
10	Załączniki.....	122
10.1	Rekomendacje AOTMiT dotyczące produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) we wskazaniach inne niż wnioskowane .....	123
10.2	Klasyfikacja siły zaleceń w odnalezionych wytycznych klinicznych .....	130
10.3	Opis komparatora.....	134
10.4	Leki refundowane w Polsce w leczeniu TNBC.....	190
10.5	Wnioskowany program lekowy .....	200
10.6	Wkład autorów w opracowanie raportu .....	204
	Spis Tabel .....	205
	Spis Wykresów .....	207
	Piśmiennictwo .....	208

## Wykaz skrótów

ACR	<i>American College of Radiology</i>
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i> )
AGO	<i>Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie</i>
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASCO/CAP	<i>American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists</i>
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
bd.	Brak danych
BIRADS	<i>Breast Imaging Reporting and Data System</i>
BRCA	<i>Breast cancer susceptibility protein</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CEA	Antygen rakowo-płodowy (z ang. <i>Carcino-Embryonic Antigen</i> )
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CISH	Chromogeniczna hybrydyzacja <i>in situ</i> (z ang. <i>Chromogenic In Situ Hybridization</i> )
CR	Odpowiedź całkowita (z ang. <i>Complete Response</i> )
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CTH	Chemioterapia
DCIS	Rak przewodowy <i>in situ</i> (z ang. <i>Ductal Carcinoma In Situ</i> )
DoR	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (z ang. <i>Duration of Response</i> )
ECOG	Skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i> )
ER	Receptor estrogenowy (z ang. <i>Estrogen Receptor</i> )
ESMO	<i>European Society of Medical Oncology</i>
ESO	<i>European School of Oncology</i>
FDA	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>U. S. Food And Drug Administration</i> )
FISH	Fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i> (z ang. <i>Fluorescent In Situ Hybridization</i> )
GEICAM	<i>Spanish Breast Cancer Research Group</i>
GoR	Kategoria rekomendacji (z ang. <i>Grade of Recommendation</i> )
GR	Siła rekomendacji (z ang. <i>Grades of Recommendation</i> )
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HER2	Receptor ludzkiego czynnika wzrostu naskórka 2 (z ang. <i>Human Epidermal growth factor Receptor 2</i> )
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i> )
HT	Hormonoterapia

HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
IC	Komórki immunologiczne naciekające guz (z ang. <i>Immune Cells</i> )
ICD	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IHC	Immunohistochemia (z ang. <i>Immunohistochemistry</i> )
IQWiG	<i>Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LC	Stopień pewności w ocenie korzyści wynikający z jakości dowodów naukowych (z ang. <i>Levels of certainty regarding net benefit</i> )
LCIS	Rak zrzakowy <i>in situ</i> (z ang. <i>Lobular Carcinoma In Situ</i> )
LHRH	Hormon uwalniający hormon luteinizujący (z ang. <i>Luteinizing-Hormone-Releasing Hormone</i> )
LoE	Poziom jakości dowodów naukowych (z ang. <i>Level of Evidence</i> )
mBC	Rak piersi z przerzutami (z ang. <i>metastatic Breast Cancer</i> )
MGA	Gruczolistość mikrogruczolowa (z ang. <i>Microglandular Adenosis</i> )
MMG	Mammografia
MRI	Badanie rezonansu magnetycznego (z ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i> )
mTNBC	Rak potrójnie ujemny z przerzutami (z ang. <i>metastatic Triple-Negative Breast Cancer</i> )
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NOS	Bliżej nieokreślony (z ang. <i>Not Otherwise Specified</i> )
ORR	Obiektywna odpowiedź na leczenie (z ang. <i>Objective Response Rate</i> )
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i> )
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
PARP	Polimerazy poli-ADP-rybozy (z ang. <i>Poly-ADP-ribose polymerases</i> )
PARPi	Inhibitor/γ PARP
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PD-1	Receptor programowanej śmierci 1 (z ang. <i>Programmed Death-1</i> )
PD-L1	Ligand receptora programowanej śmierci komórki typu 1 (z ang. <i>Programmed Death-Ligand 1</i> )
PFS	Czas bez progresji choroby (z ang. <i>Progression-Free Survival</i> )
PgR	Receptor progesteronowy (z ang. <i>Progesterone Receptor</i> )
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punktów końcowych i metodyki (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> )
PR	Odpowiedź częściowa (z ang. <i>Partial Response</i> )
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QoL	Jakość życia (z ang. <i>Quality of Life</i> )

RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
RECIST	Radiologiczne kryteria odpowiedzi na leczenie guzów litych (z ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumours</i> )
RSS	Mechanizm dzielenia ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> )
RT	Radioterapia
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i> )
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SOLTI	<i>Spanish Collaborative Group for the Study, treatment and other experimental strategies in solid tumors</i>
TILs	Limfocyty naciekające komórki guza (z ang. <i>Tumor-Infiltrating Lymphocytes</i> )
TNBC	Potrójnie ujemny rak piersi (z ang. <i>Triple-Negative Breast Cancer</i> )
TNM	Klasyfikacja zaawansowania nowotworu: T – wielkość guza (z ang. <i>tumor</i> ), N – zajęcie węzłów chłonnych (z ang. <i>Nodules</i> ), M – przerzuty odległe (z ang. <i>Metastases</i> )
TTD	Czas do pogorszenia choroby (z ang. <i>Time to Deterioration</i> )
UDH	Zwykłe (nieatypowe) wewnątrzprzewodowe zmiany rozrostowe (z ang. <i>Usual Ductal Hyperplasia</i> )
USG	Ultrasonografia
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i> )

## Streszczenie

### Cel

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsiały potrójnie ujemnym rakiem piersi, ■

którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii z powodu choroby rozsiały, w ramach wnioskowanego programu lekowego.

### Problem zdrowotny

Potrójnie ujemny rak piersi stanowi złożoną, heterogeniczną jednostkę chorobową charakteryzującą się wysoce agresywnym przebiegiem klinicznym, obejmującą przypadki raka piersi nie wykazujące ekspresji receptora estrogenowego (ER-), progesteronowego (PgR-) ani receptora HER2 (HER2-). Fenotyp TNBC w dużej części obejmuje nowotwory klasyfikowane w profilowaniu molekularnym DNA jako agresywne raki podstawne, ponadto jest to podtyp częściej niż pozostałe raki piersi związany z mutacją *BRCA1* i częściej występujący u młodych kobiet, poniżej 40 roku życia.

W porównaniu do pozostałych podtypów raka piersi TNBC charakteryzuje się największym potencjałem przerzutowania i najgorszymi

wynikami leczenia. Ze względu na brak uchwytanych punktów terapeutycznych, które są wykorzystywane w leczeniu innych typów tego nowotworu, jak obecność receptorów hormonalnych czy nadekspresja HER2, leczenie potrójnie ujemnego raka piersi jest wyjątkowo trudne. W leczeniu przerzutowego TNBC obecnie stosuje się tylko klasyczną chemioterapię. Pomimo względnej chemiowrażliwości tego nowotworu czas trwania odpowiedzi na leczenie jest zazwyczaj krótki, a u chorych na TNBC z przerzutami częściej dochodzi do progresji, w związku z czym czas przeżycia bez progresji, jak i przeżycia całkowitego jest krótszy niż w innych podtypach raka piersi. Mediana przeżycia całkowitego u chorych na przerzutowego TNBC otrzymujących standardową chemioterapię wynosi około 9-12 miesięcy.

Bardzo agresywny przebieg kliniczny, ograniczone opcje terapii i złe wyniki leczenia wskazują, że TNBC stanowi obszar istotnych niespokojonych potrzeb klinicznych. W szczególności trudnej sytuacji pozostają pacjentki, u których ze względu na przerzuty odległe lub brak operacyjności w stadium miejscowego zaawansowania leczenie radykalne nie jest już możliwe. Częstość podtypu potrójnie ujemnego w polskiej populacji chorych na raka piersi szacowana jest na 9-15%, z czego ok. 15% jest rozpoznawanych w stadium przerzutowym. Wspomniana grupa chorych potrzebuje skuteczniejszych farmakoterapii umożliwiających wydłużenie przeżycia bez progresji choroby i przeżycia całkowitego. Jednocześnie w tym stadium choroby istotne jest, aby bardziej agresywna terapia nie była związana z nieakceptowalnym wzrostem toksyczności, niekorzystnie wpływającym na jakość życia chorych.

Przy braku możliwości zastosowania leczenia związanego z ekspresją receptorów hormonalnych lub HER2, jednym z obiecujących



kierunków rozwoju terapii TNBC jest immunoterapia oparta na hamowaniu receptorów punktów kontrolnych układu odpornościowego. W raku piersi potrójnie ujemnym obserwuje się obecność limfocytów naciekających guz (TILs) oraz ekspresję ligandu PD-L1, dotyczącą głównie komórek immunologicznych naciekających guz, rzadziej właściwych komórek nowotworu. Wobec tego zastosowanie terapii ukierunkowanych na PD-1 i PD-L1 może stanowić skuteczną strategię postępowania w TNBC. Skuteczność immunoterapii, w tym inhibicji szlaku PD-1/PD-L1, stosowanej jako monoterapia lub w skojarzeniu z chemioterapią, została wykazana w wielu innych trudnych w leczeniu nowotworach złośliwych, takich jak czerniak skóry i rak płuca (zarówno niedrobnokomórkowy rak płuca jak i rak płuca o typie drobnokomórkowym).

### Praktyka kliniczna i dobór komparatorów

Aktualnie jedynym postępowaniem stosowanym i refundowanym w Polsce w leczeniu pierwszej linii chorych na zaawansowanego TNBC jest chemioterapia, przy czym wybór określonego schematu jest wysoce zindywidualizowany. Rozpatrywana populacja chorych charakteryzuje się znaczącą heterogenicznością, zarówno z uwagi na znaczące biologiczne zróżnicowanie raków piersi niewykazujących ekspresji receptorów hormonalnych i HER2, jak i różnorodność sytuacji klinicznych. W odniesieniu do wyboru schematu chemioterapii, przeprowadzony przegląd wytycznych klinicznych nie wskazał na istnienie jednolitego, ogólnie uznawanego standardu. Wobec niezgodności pomiędzy zaleceniami poszczególnych gremiów eksperckich, uznano, że za podstawę wyboru komparatora w warunkach polskich należy uznać w pierwszym rzędzie wytyczne polskie

(PTOK 2020) i międzynarodowe – europejskie (ESMO 2021 i ESO-ESMO 2020).

Mając na uwadze brak zgodności towarzystw naukowych co do wyboru schematu chemioterapii w leczeniu pierwszej linii mTNBC, silnie zaznaczoną indywidualizację postępowania w rozpatrywanym wskazaniu, jak również wysoce niesatysfakcjonujące wyniki terapii dostępnymi lekami cytotoksycznymi (bez względu na schemat) oraz leki refundowane w rozpatrywanej grupie chorych, zasadne wydaje się zdefiniowanie komparatora dla wnioskowanej terapii jako chemioterapii z zastosowaniem klasycznych leków cytotoksycznych. Ponadto ze względu na zdecydowane wskazanie taksoidów i antracyklin w europejskich wytycznych jako leków pierwszego wyboru (w monoterapii, jako opcji równoważnych) oraz uwzględnienie monoterapii lekami wymienionych grup także w polskich wytycznych, można przyjąć, że chemioterapia ta będzie obejmowała monoterapię przede wszystkim z zastosowaniem taksoidów lub antracyklin. Niemniej wśród komparatorów można również wskazać inne schematy monochemioterapii zaawansowanego HER2-ujemnego raka piersi, zalecane w polskich wytycznych PTOK, jak również stosowane w Polsce schematy wielolekowe, stosowane wśród polskich pacjentek – gemcytabinę oraz schemat AC.

Należy zauważyć, że również w trakcie oceny leku Tecentriq przez NICE miała miejsce zbliżona sytuacja. Wskazano bowiem, że pacjenci nie mają dostępu do innych terapii celowanych ani immunoterapii stosowanych w leczeniu potrójnie ujemnego raka piersi, a jedyną opcją leczenia jest chemioterapia (zwykle monoterapia taksanem). Jednocześnie w dokumencie wskazano, że nie są dostępne wyniki porównania bezpośredniego terapii atezolizumab + nab-paklitaxel z taksanami stosowanymi w ramach

NHS (paliłtaksalem i docetakselem). Zamieszczono również informację o podjętej próbie przeprowadzenia przez Wnioskodawcę metaanalizy sieciowej (NMA) określanej jako porównanie pośrednie z uwzględnieniem dopasowania na populację („*population-adjusted indirect comparison*”) mającej na celu porównanie skojarzenia atezolizumu + nab-paklitaksel z wymienionymi taksanami. W przedłożonej NMA wykazano liczbowe różnice w całkowitym czasie przeżycia między paklitaksalem i docetakselem, a nab-paklitaksalem. Komisja ERG zauważyła jednak szereg ograniczeń przeprowadzonej metaanalizy, a uzyskane wyniki określiła jako obciążone dużą niepewnością i mało wiarygodne. **Jednocześnie kierując się opiniami ekspertów klinicznych wskazano, że założenie o zbliżonej efektywności nab-paklitakselu i paklitakselu jest uprawnione. W związku z brakiem możliwości przeprowadzenia wiarygodnego, szerszego porównania skojarzenia atezolizumu + nab-paklitaksel z innymi chemioterapiami należy uznać stanowisko NICE, stwierdzające że porównanie z nab-paklitaksalem jest wystarczające i reprezentujące porównanie z innymi chemioterapiami.**

Analizując procesy refundacyjne dla leków Tecentriq i Keytruda we wspólnych dla obu produktów leczniczych wskazaniach widocznym jest zbliżony moment obejmowania ich wspólną refundacją jako immunoterapii w danych wskazaniach. Z uwagi na powyższe należy wnioskować, że w najbliższym czasie podjęte zostaną starania o refundację dla leku Keytruda w leczeniu TNBC i można rozważyć pembrolizumab + CHT jako komparator dodatkowy.

**Wobec powyższego, za komparator w analizach HTA przyjęto standardową chemioterapię (+/- placebo celem zaślepienia immunoterapii), natomiast jako komparator dodatkowy wskazano pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią.**

## Definicja populacji docelowej

Definicję populacji docelowej w analizach HTA oparto na projekcie wnioskowanego programu lekowego. Docelową populacją programu stanowią dorosłe pacjentki (lub pacjenci) z rozpoznaniem zaawansowanego potrójnie ujemnego raka piersi, [REDACTED]

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z charakterystyką produktu leczniczego Tecentriq, tj. wszyscy pacjenci kwalifikujący się do wnioskowanego programu spełniają kryteria rejestracyjne. [REDACTED]

## Oceniana interwencja

Atezolizumab jest lekiem zaliczanym do inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych

(z ang. *immune checkpoints inhibitors*). Jest to pierwsze dopuszczone do obrotu przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko ligandowi receptora programowanej śmierci komórki (PD-L1). Wnioskowany preparat wiążąc się bezpośrednio z PD-L1 zapewnia podwójną blokadę dla receptorów PD-1 i B7.1 i uwalnia zahamowaną odpowiedź immunologiczną występującą za pośrednictwem PD-L1/PD-1, w tym reaktywację przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej, bez wywoływania działań cytotoksycznych zależnych od przeciwciał. Atezolizumab nie wpływa na interakcję PD-L2/PD-1, co pozwala na utrzymywanie sygnałów hamujących występujących za pośrednictwem PD-L2/PD-1.

Leki działające poprzez blokowanie szlaku sygnałowego PD-1/PD-L1 stanowią obiecującą perspektywę leczenia onkologicznego. Próby ich zastosowania w różnych typach nowotworów przynoszą korzystne wyniki, skutkujące rejestracją w kolejnych jednostkach chorobowych, w tym w nowotworach złośliwych szczególnie trudnych do leczenia. Produkt leczniczy Tecentriq (atezolizumab) jest obecnie wskazany, w monoterapii lub leczeniu skojarzonym, do stosowania w leczeniu zaawansowanego raka urotelialnego, niedrobnokomórkowego i drobnokomórkowego raka płuca, raka wątrobowokomórkowego oraz potrójnie ujemnego raka piersi. Jest to pierwsza immunoterapia oparta na inhibicji punktów kontrolnych układu immunologicznego, wskazana w leczeniu TNBC.

Interwencję leczniczą we wnioskowanym programie lekowym stanowi terapia systemowa atezolizumabem, stosowanym w skojarzeniu z chemioterapią taksoidem zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego. Natomiast zgodnie z zapisami ChPL Tecentriq, do którego odwołuje się Program Lekowy, w leczeniu potrójnie ujemnego raka piersi atezolizumab należy stosować w skojarzeniu z nab-

paklitakselem (na dzień złożenia wniosku jest to jedyny taksoid wskazany jako skojarzenie dla atezolizumabu), zatem takie skojarzenie uznano jako objęte wnioskowaniem. Właściwości farmakokinetyczne atezolizumabu w postaci dożylniej w dawce 840 mg podawanego co 2 tygodnie, w dawce 1200 mg podawanego co 3 tygodnie oraz w dawce 1680 mg podawanego co 4 tygodnie są takie same; oczekuje się, że przy tych trzech schematach dawkowania zostaną osiągnięte porównywalne ekspozycje całkowite. Opisane leczenie jest stosowane do czasu progresji choroby lub do wystąpienia niemożliwej do opanowania toksyczności

## Zakres analiz

### Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania atezolizumabu w leczeniu 1. linii zaawansowanego, potrójnie ujemnego raka piersi i zostanie przeprowadzona w oparciu o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych, Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration*.

W celu odnalezienia najlepszych dostępnych danych naukowych zostanie wykonany przegląd systematyczny. Wyszukiwanie i selekcja badań do przeglądu systematycznego będzie oparta na kryteriach sformułowanych w schemacie PICOS:

- Populacja (P, z ang. *Population*) –
  - Histologicznie potwierdzony rak piersi uogólniony lub miejscowo zaawansowany rak piersi, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania;
  - Histologiczne potwierdzenie potrójnie ujemnego raka piersi;
- Interwencja (I, z ang. *Intervention*) – atezolizumab w skojarzeniu z taksoidem, stosowany zgodnie z aktualną ChPL (zgodnie z zapisami ChPL Tecentriq, do którego odwołuje się Program Lekowy, w leczeniu potrójnie ujemnego raka piersi atezolizumab należy stosować w skojarzeniu z nab-paklitakselem, zatem takie skojarzenie uznano jako objęte oceną
- Komparatory (C, z ang. *Comparison*) -
  - komparator\_główny: standardowa chemioterapia +/- placebo (celem zaślepienia stosowania immunoterapii)
  - komparator dodatkowy: pembrolizumab w skojarzeniu ze standardową chemioterapią, stosowany zgodnie z aktualną ChPL
- porównanie pośrednie – badania porównujące pembrolizumab w skojarzeniu ze standardową chemioterapią vs standardowa chemioterapia (+/- placebo) – umożliwiające porównanie pośrednie przez wspólny komparator
- Punkty końcowe (O, z ang. *Outcomes*) – przeżycie całkowite (OS, z ang. *overall survival*), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. *progression free survival*), obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. *objective response rate*), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR, z ang. *duration of response*), punkty końcowe zorientowane na pacjenta/jakość życia (PROs, z ang. *patient-reported outcomes*), bezpieczeństwo;
- Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *Study design*) – badania pierwotne: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej - kliniczne i obserwacyjne, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych do badań RCT spełniających pozostałe kryteria włączenia; porównanie pośrednie: badania RCT umożliwiające przeprowadzenie porównania z ATEZO+nabPx przez wspólny komparator oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych do badań RCT spełniających pozostałe kryteria włączenia; badania wtórne: przeglądy systematyczne z metaanalizą danych włączonych badań lub bez metaanalizy.

Ponadto przeprowadzona zostanie poszerzona analiza bezpieczeństwa, w oparciu o rejestry podane w wytycznych HTA AOTMiT, informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne i inne komunikaty i analizy dotyczące oceny bezpieczeństwa

dokonanej po dopuszczeniu leku do obrotu oraz profil bezpieczeństwa opisany w ChPL.

### Analiza ekonomiczna

Z uwagi na istotny wpływ rozważanego problemu zdrowotnego zarówno na jakość jak i długość życia chorych, ocenę ekonomiczną produktu leczniczego Tecentriq należy przeprowadzić techniką analizy kosztów-użyteczności (CUA), gdzie miarę wyniku zdrowotnego stanowią lata życia skorygowane o jakość (QALY).

W myśl zaleceń Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, w analizie podstawowej należy przyjąć dożywotni horyzont czasowy, gdyż wyniki i koszty leczenia zaawansowanego NDRP ujawniają się w ciągu całego życia chorego (*AOTMiT 2016*). Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu Tecentriq w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić przede wszystkim z perspektywy płatnika publicznego w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Celem spełnienia minimalnych wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r., w ramach oddzielnego wariantu należy zastosować także perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Jeżeli zostaną wykazane różnice w przeżyciu całkowitym chorych otrzymujących porównywane technologie medyczne, zostanie rozważone uwzględnienie kosztów pośrednich.

W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analiza ekonomiczna zostanie wykonana w oddzielnych wariantach:

(1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Zostanie przeprowadzony przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących zastosowania ocenianego leku we wnioskowanym wskazaniu oraz przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu farmakoekonomicznym.

Opracowanie analizy ekonomicznej będzie uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (wersja 3.0).

### Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Tecentriq w ramach programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia atezolizumabem jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych według wnioskowanych warunków; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu Tecentriq w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych, badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków oraz opinii ekspertów klinicznych (w zależności od dostępności poszczególnych rodzajów danych) określona zostanie roczna liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do wnioskowanego programu lekowego. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe

oszacowana zostanie przyszła pozycja rynkowa wnioskowanej technologii.

Scenariusz istniejący zostanie określony w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia zaawansowanego TNBC, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych (w zależności od dostępności poszczególnych rodzajów danych).

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia będzie uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą spodziewane wydatki płatnika. W tym celu rozważone zostaną warianty skrajne: minimalny i maksymalny. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT w analizie zostanie przyjęty co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej

technologii. Zgodnie z zaleceniami, w analizie uwzględnione zostaną nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki oraz leczenia działań niepożądanych, a obliczenia zostaną dokonane z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją będą obejmować instrument dzielenia ryzyka (RSS), analiza zostanie wykonana w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie ocenie poddać zostanie także wpływ podjęcia refundacji wnioskowanej technologii medycznej na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

**ANALIZA  
PROBLEMU  
DECYZYJNEGO**

**AE**

## 1 Cel opracowania

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym potrójnie ujemnym rakiem piersi, z ekspresją ligandu receptora programowanej śmierci (PD-L1, z ang. *programmed death – ligand 1*) na komórkach immunologicznych naciekających guz (IC, z ang. *immune cells*)  $\geq 1\%$ , którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii z powodu choroby rozsiaanej, w ramach wnioskowanego programu lekowego.

## 2 Opis problemu zdrowotnego

### 2.1 Definicja

**Rak piersi** jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego (Krzemieniecki 2021).

W Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 rak piersi jest oznaczony kodem C.50. W tabeli poniżej przedstawiono klasyfikację raka piersi wg ICD-10 z podziałem ze względu na lokalizację guza.

Tabela 1. Międzynarodowa klasyfikacja chorób i problemów zdrowotnych ICD-10 (ICD-10 2019).

ICD-10	Rozpoznanie
<b>C.50</b>	<b>Nowotwór złośliwy piersi</b>
C.50.0	Brodawka i otoczka brodawki sutkowej
C.50.1	Centralna część piersi
C.50.2	Kwadrant górny wewnętrzny piersi
C.50.3	Kwadrant dolny wewnętrzny piersi
C.50.4	Kwadrant górny zewnętrzny piersi
C.50.5	Kwadrant dolny zewnętrzny piersi
C.50.6	Część pachowa piersi
C.50.8	Zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie piersi
C.50.9	Pierś, umiejscowienie nieokreślone



W 2018 roku WHO opracowało aktualizację klasyfikacji ICD – ICD-11. W tabeli poniżej przedstawiono kody rozpoznawcze w odniesieniu do raka piersi zgodnie z klasyfikacją ICD-11.

Tabela 2. Klasyfikacja Statystyczna Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-11 złośliwych nowotworów piersi (ICD-11 2021).

ICD-11	Rozpoznanie
2C60	Rak piersi, typ specjalny
2C61	Inwazyjny rak piersi
2C61.0	Inwazyjny, przewodowy rak piersi
2C61.1	Inwazyjny, zrazikowy rak piersi
2C61.2	Inwazyjny, pleomorficzny, zrazikowy rak piersi
2C61.3	Inwazyjny rak piersi z cechami raka przewodowego i zrazikowego
2C61.4	Inwazyjny rak piersi, nieokreślony typ
2C62	Rak zapalny piersi
2C63	Złośliwy guz liściasty piersi
2C64	Lity rak brodawkowy piersi z cechami inwazji
2C65	Zespół dziedzicznego raka sutka i jajnika
2C6Y	Inne, specyficzne nowotwory złośliwe piersi
2C6Z	Złośliwe nowotwory piersi niespecyficzne

Ponadto, w klasyfikacji ICD-11 rozpoznanie można dodatkowo uzupełnić kodem odpowiadającym szczegółowemu umiejscowieniu guza. W tabeli poniżej zestawiono informacje dotyczące kodów ICD-11 związanych z lokalizacją nowotworu.

Tabela 3. Klasyfikacja ICD-11 dotycząca umiejscowienia guza (ICD-11 2021).

ICD-11	Rozpoznanie
<b>lokalizacja boczna</b>	
XK9J	obustronna
XK8G	strona lewa
XK9K	strona prawa
XK70	jednostronna, lokalizacja niespecyficzna
XK6G	strona nieokreślona
<b>specyficzna lokalizacja anatomiczna</b>	
XA12C1	piers
XA5MC5	brodawka sutkowa
XA85A1	gruczoły mleczne
XA2JK3	otoczka sutkowa

ICD-11	Rozpoznanie
XA0US1	centralna część piersi
XA2Q54	górnny, zewnętrzny kwadrant piersi
XA3LS6	górnny wewnętrzny kwadrant piersi
XA94U2	dolny zewnętrzny kwadrant piersi
XA0VX8	dolny wewnętrzny kwadrant piersi
XA3PG5	część pachowa piersi
XA0T50	fałd podsutkowy

Rak piersi jest heterogenną grupą nowotworów, które cechują się różnorodnym obrazem morfologicznym, przebiegiem klinicznym oraz rokowaniem. W ostatnim czasie, dzięki stosowaniu nowoczesnych metod molekularnych wyróżniono szereg typów raka piersi. W porównaniu do klasycznego podziału histopatologicznego, to właśnie klasyfikacja molekularna raków sutka pozwoliła na wdrożenie efektywnego, zindywidualizowanego leczenia chorych (Ryś 2014). Wśród podtypów molekularnych raka piersi wyróżnia się **TNBC – raka piersi potrójnie ujemnego** (z ang. *Triple Negative Breast Cancer*), czyli nowotwór pozbawiony ekspresji receptorów estrogenowych (ER, z ang. *estrogen receptors*), progesteronowych (PgR, z ang. *progesterone receptors*) oraz HER2 (Foulkes 2010). Populację docelową niniejszego raportu stanowią pacjentki (a także, sporadycznie chorujący, pacjenci płci męskiej) z rozpoznaniem TNBC.

## 2.2 Etiologia i patofizjologia

Etiologia i patofizjologia raka piersi nie jest do końca poznana. Wg danych literaturowych aż u 75% nie występują żadne czynniki ryzyka. Wśród znanych czynników wyróżnia się możliwość wpływu:

- wieku – zachorowalność wzrasta po 35 r.ż., szczyt przypada na wiek 50-70 lat;
- czynników genetycznych – około 10% cechuje rodzinne występowanie raka piersi, szczególnie u krewnych 1. stopnia, ryzyko rozwoju nowotworu wzrasta, gdy nowotwór wystąpił przed 35 r.ż.; rak piersi uwarunkowany genetycznie może współwystępować z innym nowotworem np. jajnika, trzonu macicy, gruczołu krokowego lub jelita grubego. Przyczyną są mutacje genów *BRCA1*, *BRCA2* i *TP53*. Ryzyko rozwoju raka piersi u nosicielek tych mutacji sięga 50-85%. Możliwe jest również występowanie zespołów dziedzicznych, w których występują rak piersi jak np. zespół Li i Fraumeniego, Lynch II, Cowden, Peutza i Jeghersa, ataksja-teleangiektazja, Klinefeltera;

- czynników hormonalnych – wczesna pierwsza miesiączka oraz późna menopauza, brak potomstwa lub późne macierzyństwo; doustne środki antykoncepcyjne z estrogenami, długotrwała hormonalna terapia zastępcza;
- otyłość – zwłaszcza u kobiet po menopauzie;
- choroby proliferacyjne – zmiany rozrostowe typu hiperplazji zwiększają ryzyko zachorowania na raka piersi, a rozrost wewnątrzprzewodowy z atypią uważa się za stan przedrakowy;
- wcześniejszy rak piersi – lub inne choroby rozrostowe piersi np. atypowa hiperplazja, przedinwazyjny rak zrazikowy piersi itd.;
- dieta – zwiększone spożycie tłuszczów zwierzęcych oraz alkoholu, działanie ochronne prawdopodobnie wykazuje spożycie ubogotłuszczowych produktów mlecznych oraz pokarmów bogatych w wapń i witaminę D<sub>3</sub>;
- promieniowanie jonizujące – ekspozycja na promieniowanie jonizujące, szczególnie np. radioterapia klatki piersiowej przed 30 r.ż. (*Krzemieniecki 2021, Jassem 2020*).

W tabeli poniżej podsumowano czynniki z ryzykiem względnym wystąpienia nowotworu.

Tabela 4. Czynniki zwiększające ryzyko raka piersi u kobiet (ACS 2019).

Ryzyko względne	Czynnik
> 4,0	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wiek – 65+ vs &lt;65 r.ż., ryzyko wzrasta do 80 r.ż.;</li> <li>▪ potwierdzona biopsją atypowa hiperplazja</li> <li>▪ niektóre mutacje genetyczne (<i>BRCA1</i> i/lub <i>BRCA2</i>)</li> <li>▪ DCIS, LCIS</li> <li>▪ rak piersi o wczesnym początku w wywiadzie (&lt; 40 r.ż.)</li> <li>▪ ≥ 2 krewnych I stopnia z rakiem piersi zdiagnozowanym we młodym wieku</li> </ul>
2,1 – 4,0	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wysokie stężenie endogennego estrogenu lub testosteronu (pomenopauzalne)</li> <li>▪ wysokie dawki radioterapii w okolicy klatki piersiowej</li> <li>▪ duża gęstość (&gt; 50%) piersi w mammografii</li> <li>▪ jeden krewny I stopnia z rakiem piersi</li> </ul>
1,1 – 2,0	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ spożywanie alkoholu</li> <li>▪ pochodzenie żydowskie</li> <li>▪ ekspozycja na dietylstilbestrol</li> <li>▪ wczesna miesiączka (&lt; 12 r.ż.)</li> <li>▪ wysoki wzrost (&gt; 5 stóp 3 cale [tj. &gt; 160 cm])</li> <li>▪ wysoki status socjoekonomiczny</li> <li>▪ późny wiek pierwszej donoszonej ciąży (&gt; 30 lat)</li> <li>▪ późna menopauza (&gt; 55 lat)</li> <li>▪ gęstość piersi w mammografii 26-50%</li> <li>▪ atypowa hiperplazja przewodowa lub <i>fibroadenoma</i></li> <li>▪ brak karmienia piersią w wywiadzie</li> </ul>

Ryzyko względne	Czynnik
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ brak donoszonej ciąży w wywiadzie</li> <li>▪ otyłość (przedmenopauzalna)/przybranie na wadze w wieku dorosłym</li> <li>▪ rak piersi w wywiadzie (w wieku 40+ lat)</li> <li>▪ rak trzonu macicy, jajnika lub okrężnicy w wywiadzie</li> <li>▪ wcześniejsze i długotrwałe stosowanie hormonoterapii zastępczej zawierającej estrogeny i progestageny</li> <li>▪ wcześniejsze stosowanie antykoncepcji doustnej.</li> </ul>

Indywidualne ryzyko zachorowania na raka piersi może zostać oszacowane za pomocą różnych metod, między innymi np. **skali Gaila**, która uwzględnia wiek pojawienia się pierwszej miesiączki, liczbę wcześniejszych biopsji piersi, obecność atypowej hiperplazji w materiale z biopsji, wiek, w którym nastąpił pierwszy żywy poród, zachorowania na raka piersi u krewnych pierwszego stopnia oraz wiek pacjentki. Ocena punktacji w powyższej skali umożliwia kwalifikację chorych z wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi do działań profilaktycznych (Jassem 2020).

Gwałtowny rozwój wiedzy na temat genetyki nowotworów sprawił, że wprowadzono nowe sposoby rozpoznawania, leczenia i prewencji niektórych raków. Na czele rewolucji znajdują się nowotwory ginekologiczne, w tym rak piersi, jajnika i macicy, które często występują w postaci dziedzicznego zespołu predyspozycji do raka piersi i jajnika (HBOC, z ang. *Hereditary Breast and Ovarian Cancer*) (Randall 2019). W tabeli poniżej podsumowano grupy ryzyka zachorowania na dziedziczną postać raka piersi/jajnika (Jassem 2020).

Tabela 5. Grupy ryzyka zachorowania na dziedziczną postać raka piersi/jajnika (Jassem 2020).

	Grupa najwyższego ryzyka	Grupa wysokiego ryzyka
	> 10x wzrost ryzyka	4-10 x wzrost ryzyka
mutacja <i>BRCA1/2</i>	potwierdzona	bez potwierdzonej mutacji
wywiad rodzinny	<ul style="list-style-type: none"> <li>≥ 3 zachorowania u krewnych I lub II stopnia (łącznie z probantką)</li> <li>krewnie I stopnia, u których doszło do metachronicznych lub synchronicznych zachorowań na raka piersi i jajnika</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>2 zachorowania u krewnych I lub II stopnia przed 50 rż.</li> <li>–</li> </ul>

U podłoża **potrójnie ujemnego raka piersi** leżą szczególne postaci zmian przedrakowych. Wg danych literaturowych, wydaje się, że do rozwoju TNBC predysponuje rozrost o typie *microglandular adenosis* (MGA), który różni się od innych odmian rozrostu nabłonka sutka zwanych gruczolistością, ponieważ zarówno klinicznie, jak i morfologicznie przypomina raka naciekającego (Ryś 2014).

Ponadto wyniki populacyjnych badań kohortowych konsekwentnie wskazują, że czynnikami zwiększającymi ryzyko rozpoznania podtypu potrójnie ujemnego są: młodszy wiek, rasa czarna, mutacja *BRCA1* i silnie obciążony wywiad rodzinny (Kumar Pal 2011). W badaniu *Polish Breast Cancer Study*, w którym obserwowano mieszkanki Warszawy i Łodzi w wieku 20-74 lat, wyższe ryzyko raka niewykazującego ekspresji receptorów hormonalnych ani HER2-, z ekspresją CK5 i/lub HER1 (typ podstawny) związane było z wcześniejszym wiekiem pierwszej miesiączki, wyższym BMI wśród kobiet przed menopauzą oraz obciążonym wywiadem rodzinnym (Yang 2007).

## 2.3 Rozpoznanie

W początkowych stadiach choroby rak piersi często pozostaje bezobjawowy. Podejrzenie nowotworu nasuwa się w momencie stwierdzenia palpacyjnie wyczuwalnego guzka w piersi lub zmiany skórnej, często wykrywanej przez samą chorą. Nierzadko diagnostykę w kierunku raka piersi rozpoczyna się od stwierdzenia zmiany w mammografii wykonanej w ramach badań przesiewowych. Rozpoznanie potwierdza się badaniem cytologicznym lub histologicznym materiału pobranego drogą biopsji: aspiracyjnej cienkoigłowej lub gruboigłowej (w tym próżniowej, tzw. mammotomicznej) (Krzemieniecki 2021).

Wśród badań pomocniczych mających na celu określenie stopnia zaawansowania choroby oraz wydolności narządowej wykonuje się badania laboratoryjne i obrazowe opisane dokładniej poniżej. Zaawansowanie raka piersi określa się na podstawie klasyfikacji TNM przedstawionej w tabeli poniżej (Krzemieniecki 2021).

Tabela 6. Klasyfikacja kliniczna zaawansowania raka piersi (rewizja 8. TNM z 2017 r.) (Krzemieniecki 2021).

Anatomiczny stopień zaawansowania <sup>^</sup>	TNM	Opis
0 ( <i>in situ</i> )	Tis, N0, M0	
I (stadium miejscowe)	IA T1, N0, M0	<b>Cecha T:</b> <b>T0</b> – nie stwierdza się guza pierwotnego <b>Tis</b> – rak przedinwazyjny ( <i>in situ</i> ): rak przewodowy (DCIS, z ang. <i>ductal carcinoma in situ</i> ), choroba Pageta bez towarzyszącego ogniska raka naciekającego lub <i>in situ</i> w gruczole piersiowym <b>T1</b> – guz ≤ 2 cm (T1mi ≤ 1 mm, T1a > 1 mm i ≤ 5 mm, T1b > 5 mm i ≤ 10 mm, T1c > 10 mm i ≤ 20 mm) <b>T2</b> – guz < 2 cm i ≤ 5 cm <b>T3</b> – guz > 5 cm <b>T4</b> – guz każdej wielkości naciekający ścianę klatki piersiowej lub skórę (tj. owrzodzenie skóry lub makroskopowe guzki w skórze*, zmiany te mogą występować w każdym innym stopniu zaawansowania T1-3) <b>T4a</b> – naciekanie ściany klatki piersiowej (naciekanie mięśni piersiowych nie oznacza naciekania ściany klatki piersiowej) <b>T4b</b> – naciekanie skóry (bez obrazu raka zapalnego)
	IB T0, N1mi, M0 T1, N1mi, M0	
II (stadium regionalne wczesne)	IIA T0, N1, M0 T1, N1, M0 T2, N0, M0	
	IIB T2, N1, M0 T3, N0, M0	
III (stadium regionalne późne)	IIIA T0, N2, M0 T1, N2, M0 T2, N2, M0 T3, N1, M0 T3, N2, M0	

Anatomiczny stopień zaawansowania <sup>^</sup>	TNM	Opis
IIIB	T4, N0-2, M0	<b>T4c</b> – łącznie obecność cech charakteryzujących T4a i T4b <b>T4d</b> – obraz raka zapalnego
IIIC	T1-4, N3, M0	<b>Cecha N:</b> <b>N0</b> – nie stwierdza się przerzutów w węzłach chłonnych (przy wycięciu $\geq 10$ węzłów chłonnych) <b>N1</b> – obecne przerzuty w węzłach chłonnych pachowych (I i II piętro) po stronie guza, węzły ruchome ( <b>N1mi</b> – mikroprzerzut [średnia 0,2-2mm]) <b>N2</b> – obecne przerzuty w węzłach chłonnych pachowych (I i II piętro) po stronie guza, węzły nieruchome w stosunku do siebie lub otoczenia ( <b>N2a</b> ) lub w węzłach piersiowych wewnętrznych po stronie guza (jeśli węzły pachowe niezajęte) ( <b>N2b</b> ) <b>N3</b> – obecne przerzuty w węzłach III piętra pachy (podobojczykowe) ( <b>N3a</b> ) lub w węzłach piersiowych wewnętrznych po stronie guza (jeśli są zajęte pachowe II i III piętra) ( <b>N3b</b> ) lub w węzłach chłonnych nadobojczykowych po stronie guza ( <b>N3c</b> )
IV (stadium uogólnione)	T1-4, N1-3, M1	<b>Cecha M:</b> <b>M0</b> – nie stwierdza się przerzutów odległych w badaniach obrazowych lub w badaniu fizykalnym; cM0(i+) – obecność komórek raka lub depozytów komórek raka nie większych niż 0,2 mm stwierdzonych w badaniu mikroskopowym lub za pomocą metod molekularnych, np. w krwi krążącej lub w szpiku przy jednoczesnej nieobecności klinicznych lub radiologicznych objawów przerzutów <b>M1</b> – stwierdza się przerzuty odległe

<sup>^</sup> anatomiczną klasyfikację zaawansowania powinno się stosować wówczas, gdy nie są dostępne informacje na temat profilu molekularnego raka piersi; w przeciwnym razie należy stosować prognostyczną klasyfikację zaawansowania raka piersi;

\* za naciekanie skóry nie uważa się: zaciągnięcia skóry, wciągnięcia brodawki i innych niewymienionych jako naciekanie.

Wśród badań pomocniczych stosowanych w celu rozpoznania raka piersi stosuje się:

- mammografię – podstawowe badanie diagnostyczne służące do rozpoznawania raka piersi, główne cechy zmiany, które powinny nasunąć podejrzenie raka piersi to: nieostro odgraniczone zagęszczenia tkanek miękkich, tworzące najczęściej tzw. guzki spikularne (nieregularny środek i liczna wypustki), które u blisko 90% świadczą o raku inwazyjnym oraz mikrozwapnienia, obecne w około 60% przypadków raka piersi, o złośliwym charakterze zmiany świadczą mikrozwapnienia linearne lub grudkowe, natomiast zwapnienia w obrębie skóry i naczyń lub duże, dobrze odgraniczone zwapnienia pierścieniowate, plamiste, okrągłe lub owalne nie sugerują rozpoznania raka piersi (Krzemieniecki 2021); badanie MMG (z ang. *mammography*) jest wykonywane w dwóch podstawowych projekcjach (skośnej i górno-dolnej) (Jassem 2020); przesiewowe wykonywanie mammografii jest zalecane przez większość towarzystw naukowych na świecie, rekomendacje te różnią się jednak w zakresie wieku, w którym powinno się rozpocząć i kończyć badania kontrolne, a także częstotliwości ich wykonywania. W warunkach polskich realizowany jest program profilaktyki onkologicznej skierowany do pacjentek w wieku 50-69 lat, którym

przysługuje bezpłatne badanie mammograficzne piersi co dwa lata (lub co rok jeśli występują czynniki ryzyka rozwoju raka piersi) (MZ 2018);

- USG – badanie stanowiące uzupełnienie mammografii. Ultrasonografia umożliwia diagnostykę różnicową torbieli i włókniakogruczolaków, przydatne do badania piersi o dużej gęstości tkanki gruczołowej (szczególnie u młodych kobiet), u których ocena mammografii jest utrudniona (Krzemieński 2021);
- MRI – badanie obrazowe o największej czułości (około 95%), stosowane standardowo u kobiet z grupy dużego lub bardzo dużego ryzyka zachorowania na raka piersi (tj. chorych z mutacją genów *BRCA1* i *BRCA2*), a również o pacjentek z podejrzeniem raka piersi, które w przeszłości były poddane operacji plastycznej piersi (np. implantacja protezy). Rola MRI stopniowo się zwiększa, szczególnie ze względu na szczegółowe obrazowanie rozległości naciekania nowotworu w przypadku pacjentów, u których wcześniejsze badania (mammografia, USG) są rozbieżne. Ponadto, MRI znajduje zastosowanie w różnicowaniu wznowy miejscowej i nietypowych zmian popromiennych (Krzemieński 2021);
- badanie patomorfologiczne – klasyfikacja histologiczna raka piersi obejmuje dwa typy:
  - rak przedinwazyjny – stanowiący około 20% przypadków, przewodowy (DCIS) i zrazikowy (LCIS);
  - rak inwazyjny (naciekający) – dotyczący około 80% chorych: inwazyjny bliżej nieokreślony (NOS, z ang. *not otherwise specified*), zrazikowy, rdzeniasty, śluzotwórczy, cewkowy, inne rzadkie typy.

Lepszym rokowaniem cechują się raki: rdzeniasty, śluzotwórczy i cewkowy. Rak zrazikowy charakteryzuje się trudnościami diagnostycznymi, ponieważ bardzo rzadko towarzyszą mu mikrozwapnienia (Krzemieński 2021);

- badania molekularne – mają na celu określenie podtypu raka: luminalny A, luminalny B, HER2+ nieluminalny oraz potrójnie ujemny. Powyższy podział jest podstawą nowoczesnych, zindywidualizowanych technologii leczenia systemowego (Krzemieński 2021).
- badania laboratoryjne – możliwe oznaczenie markerów raka piersi jak np. CA 15.3 lub CEA, jednak powyższe badania nie są zaleca w rutynowej praktyce klinicznej (Krzemieński 2021).

Amerykańskie towarzystwo ACR (z ang. *American College of Radiology*) opracowało system oceny zmian w piersi znajdujący zastosowanie w opisie badań MMG, MRI i USG – system BIRADS (z ang. *Breast Imaging Reporting and Data System*). W celu ustalenia stopnia wiarygodności uzyskanego wyniku oprócz

opisu badania obrazowego powinno się zawrzeć ponadto informacje o budowie piersi. Wg systemu ACR wyróżnia się 4 typy piersi:

- typ 1 – budowa tłuszczowa (tkanka tłuszczowa zajmuje > 75% piersi);
- typ 2 – budowa tłuszczowo-gruczołowa z rozproszonymi obszarami tkanki włóknisto-gruczołowej;
- typ 3 – budowa gruczołowo-tłuszczowa (tkanka gruczołowa stanowi 51-75% piersi, niska czułość badania MMG);
- typ 4 – budowa gruczołowa (tkanka gruczołowa stanowi > 75% piersi; czułość badania MMG bardzo niska) (Jassem 2020).

W tabeli poniżej przedstawiono kategorie końcowych wniosków wg systemu BIRADS dla MMG, USG i MRI (Jassem 2020).

Tabela 7. Kategorie końcowych wniosków wg systemu BIRADS (Jassem 2020).

Kategoria	Opis	Uwagi
0	Ocena niekompletna	Należy wykonać dodatkowe badania i porównać je z wcześniejszymi badaniami
1	Prawidłowy obraz piersi	Prawdopodobieństwo, że zmiana jest złośliwa — 0%
2	Zmiana łagodna	Prawdopodobieństwo, że zmiana jest złośliwa — 0%
3	Zmiana prawdopodobnie łagodna	Prawdopodobieństwo, że zmiana jest złośliwa nie przekracza 2%. Standardowym postępowaniem jest obserwacja i badania kontrolne. BIRADS 3 w MMG i USG jest obecnie wskazaniem do wykonania badania kontrolnego po 6 miesiącach i jeżeli zmiana jest stabilna — po kolejnych 6 miesiącach, a następnie po 12 miesiącach i kolejnych 12 miesiącach. Dla kategorii BIRADS 3 w badaniu MR zaleca się badanie kontrolne po 2–3 miesiącach
4	Zmiana podejrzana	Prawdopodobieństwo, że zmiana jest złośliwa zawiera się w granicach 2–95%; zalecana weryfikacja mikroskopowa. W MMG i USG kategorię 4 dzieli się na 3 podkategorie: 4A — prawdopodobieństwo zmiany złośliwej > 2% do ≤ 10% 4B — prawdopodobieństwo zmiany złośliwej > 10% do ≤ 50% 4C — prawdopodobieństwo zmiany złośliwej > 50% do ≤ 95%
5	Zmiana złośliwa	Prawdopodobieństwo, że zmiana jest złośliwa przekracza 95%. Konieczna weryfikacja mikroskopowa. Ujemny wynik badania mikroskopowego nie wyklucza złośliwego charakteru zmiany i nie zwalnia z konieczności wykonania zabiegu operacyjnego. Jeśli przewiduje się zastosowanie indukcyjnego leczenia systemowego, konieczne jest uzyskanie rozpoznania histopatologicznego na podstawie materiału pochodzącego z biopsji gruboigłowej, biopsji wspomaganą próżnią lub otwartej. Umożliwia to określenie cech morfologicznych nowotworu (stopień zróżnicowania, obecność ER/PgR i HER2), decydujących o wyborze metody leczenia.
6	Rozpoznany rak piersi	Rak piersi potwierdzony w biopsji przeprowadzonej przed wykonaniem ocenianego badania piersi MMG, USG czy MRI



Ostateczne rozpoznanie raka piersi jest stawiane na podstawie badania histopatologicznego i jest warunkiem bezwzględny rozpoczęcia leczenia. Materiał do badania uzyskuje się drogą biopsji pod kontrolą mammografii, rezonansu magnetycznego lub USG, przed podjęciem leczenia pierwotnego. Najczęściej tkankę pobiera się poprzez biopsję gruboigłową, chociaż w niektórych przypadkach (tylko jeżeli terapia będzie rozpoczynana od leczenia operacyjnego) możliwe jest przeprowadzenie biopsji cienkoigłowej. Jeśli przewiduje się zastosowanie indukcyjnego leczenia systemowego, konieczne jest uzyskanie rozpoznania histopatologicznego na podstawie materiału pochodzącego z biopsji gruboigłowej, biopsji wspomaganą próżnią lub otwartej. Umożliwia to określenie cech morfologicznych nowotworu (stopień zróżnicowania, obecność ER/PgR i HER2), decydujących o wyborze metody leczenia. Wg klasyfikacji WHO dotyczącej zmian rozrostowych piersi wyróżnia się:

- łagodne nabłonkowe proliferacje i prekursorzy;
- gruczolistość i łagodne zmiany stwardniające;
- gruczolaki;
- guzy nabłonkowo-mięśniowonabłonkowe;
- nowotwory brodawkowate;
- nienaciekającą neoplazję zrazikową;
- rak przewodowy in situ (DCIS);
- naciekający rak piersi;
- nowotwory rzadkie i typu gruczołu ślinowego;
- nowotwory neuroendokrynne (*Jassem 2020*).

W tabeli poniżej przedstawiono uproszczoną klasyfikację WHO nowotworów piersi.

Tabela 8. Uproszczona klasyfikacja WHO nowotworów piersi (*Jassem 2020*).

Kategoria zmian	Jednostka chorobowa oraz kody ICD-O w wybranych przypadkach*
Łagodne nabłonkowe proliferacje i prekursorzy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zwykła hiperplazja przewodowa</li> <li>• Zmiany walcowatokomórkowe (w tym płaska atypia nabłonkowa)</li> <li>• Atypowa hiperplazja przewodowa</li> </ul>
Gruczolistość i łagodne zmiany stwardniające	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gruczolistość stwardniająca</li> <li>• Gruczolistość apokrynowa</li> <li>• Gruczolistość mikrogruczołowa</li> <li>• Blizna promienista/złożona zmiana stwardniająca</li> </ul>
Gruczolaki	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gruczolak cewkowy NOS</li> <li>• Gruczolak mleczny</li> <li>• Gruczolak przewodowy NOS</li> </ul>

Kategoria zmian	Jednostka chorobowa oraz kody ICD-O w wybranych przypadkach*
Guzy nabłonkowo--mięśniowo--nabłonkowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gruczolak wielopostaciowy</li> <li>• <i>Adenomyoepithelioma</i> NOS</li> <li>• <i>Adenomyoepithelioma</i> z rakiem</li> <li>• Rak nabłonkowo-mięśniowonabłonkowy</li> </ul>
Nowotwory brodawkowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brodawczak wewnątrzprzewodowy</li> <li>• Rak przewodowy <i>in situ</i>, brodawkowy</li> <li>• Otorebkowany rak brodawkowy</li> <li>• Otorebkowany rak brodawkowy z naciekiem</li> <li>• Lity rak brodawkowy <i>in situ</i></li> <li>• Lity rak brodawkowy z naciekiem</li> <li>• Wewnątrzprzewodowy rak gruczolowy brodawkowy z naciekiem</li> </ul>
Nienaciekająca neoplazja zrazikowa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atyпова hiperplazja zrazikowa</li> <li>• Rak zrazikowy <i>in situ</i> NOS (8520/2) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klasyczny rak zrazikowy <i>in situ</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Typ A</li> <li>▪ Typ B</li> </ul> </li> <li>• <i>Florid lobular carcinoma in situ</i></li> </ul> </li> <li>• Rak zrazikowy <i>in situ</i>, pleomorficzny (8519/2)</li> </ul>
Rak przewodowy <i>in situ</i> (DCIS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rak wewnątrzprzewodowy, nienaciekający, NOS (8500/2) <ul style="list-style-type: none"> <li>• DCIS z niskim stopniem jądrowym</li> <li>• DCIS ze średnim stopniem jądrowym</li> <li>• DCIS z wysokim stopniem jądrowym</li> </ul> </li> </ul>
Naciekający rak piersi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rak naciekający przewodu NOS (<i>invasive duct carcinoma</i> NOS) (8500/3) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rak onkocytny</li> <li>• Rak bogatotłuszczowy</li> <li>• Rak bogatoglikogenowy</li> <li>• Rak łojowy</li> <li>• Rak zrazikowy NOS (8520/3)</li> <li>• Rak cewkowy (8211/3)</li> <li>• Rak sitowaty NOS</li> <li>• Gruczolakorak śluzowy (8480/3)</li> <li>• Torbielakoguczolakorak śluzowy NOS</li> <li>• Rak mikrobrodawkowy naciekający piersi (8507/3)</li> <li>• Gruczolakorak apokrynowy (8401/3)</li> <li>• Rak metaplastyczny NOS (8575/3)</li> </ul> </li> </ul>
Nowotwory rzadkie i typu gruczolu ślinowego	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Acinar cell carcinoma</i></li> <li>• <i>Adenoid cystic carcinoma</i> (8200/3)</li> <li>• Klasyczny <i>adenoid cystic carcinoma</i></li> <li>• Lito-bazaloidny <i>adenoid cystic carcinoma</i></li> <li>• <i>Adenoid cystic carcinoma</i> z transformacją <i>high-grade</i></li> <li>• Rak wydzielniczy</li> <li>• Rak mukoepidermalny</li> <li>• Gruczolakorak polimorficzny (złośliwy <i>tumor mixtus</i>)</li> </ul>

Kategoria zmian	Jednostka chorobowa oraz kody ICD-O w wybranych przypadkach*
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rak wysokokomórkowy z odwróconą polaryzacją</li> </ul>
Nowotwory neuroendokrynne	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nowotwór neuroendokryny NOS (8240/3)</li> <li>Nowotwór neuroendokryny, stopień 1 (8240/3)</li> <li>Nowotwór neuroendokryny, stopień 2 (8249/3)</li> <li>Rak neuroendokryny NOS (8246/3)</li> <li>Rak neuroendokryny, drobnokomórkowy (8041/3)</li> <li>Rak neuroendokryny, wielkokomórkowy (8013/3)</li> </ul>
Nowotwory włóknistonabłonkowe i błędniaki ( <i>hamartoma</i> ) piersi	<ul style="list-style-type: none"> <li>Błędniak (<i>hamartoma</i>)</li> <li>Gruzołakowłóknik NOS (9010/0)</li> <li>Guz liściasty NOS (9020/1)</li> <li><i>Periductal stromal tumor</i></li> <li>Guz liściasty łagodny (9020/0)</li> <li>Guz liściasty graniczny (9020/1)</li> <li>Guz liściasty złośliwy (9020/3)</li> </ul>
Nowotwory brodawki piersiowej	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>Syringoma</i> NOS</li> <li>Gruzołak brodawki piersiowej</li> <li>Choroba Pageta (8540/3)</li> </ul>
Nowotwory mezenchymalne piersi	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nowotwory naczyniowe</li> <li>Nowotwory fibroblastyczne i miofibroblastyczne</li> <li>Nowotwory osłonek nerwów obwodowych</li> <li>Nowotwory mięśni gładkich</li> <li>Nowotwory komórek tłuszczowych</li> <li>Inne nowotwory mezenchymalne i stany nowotworopodobne</li> </ul>
Nowotwory hematolimfoidalne piersi	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>MALT lymphoma</i></li> <li><i>Follicular lymphoma</i> NOS</li> <li><i>Diffuse large B-cell lymphoma</i> NOS</li> <li><i>Burkitt lymphoma</i> NOS/<i>Acute leukemia, Burkitt type</i></li> <li><i>Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma</i></li> </ul>
Nowotwory piersi u mężczyzn	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>Gynecomastia</i></li> <li><i>Florid gynecomastia</i></li> <li><i>Fibrous gynecomastia</i></li> <li>Rak wewnątrzprzewodowy, nienaciekający, NOS</li> <li>Rak przewodowy <i>in situ</i></li> <li>Rak zrazikowy <i>in situ</i></li> <li>Choroba Pageta brodawki piersiowej</li> <li>Naciekający rak przewodowy NOS</li> </ul>

\* (nie wszystkie z poniższych zmian są nowotworami w sensie biologicznym — te nie mają kodu); ICD-O — *International Classification of Diseases for Oncology*.

Ze względu na to, że wśród raków piersi tego samego typu histologicznego występują wyraźne różnice w zakresie cech biologicznych, w rozpoznaniu patomorfologicznym podaje się dodatkowo stopień histologicznej złośliwości (nie dotyczy to raka rdzeniastego i mikroinwazyjnego). Aktualnie, zgodnie

z zaleceniami WHO i AJCC rekomenduje się ocenę histologicznej złośliwości na podstawie klasyfikacji Blooma-Richardsona-Scarffa w modyfikacji Elstona i Ellisa, przedstawionej w tabeli poniżej (Jassem 2020).

Tabela 9. Ocena stopnia histologicznej złośliwości (Jassem 2020).

Cecha	Wynik	Ostateczna ocena stopnia złośliwości obejmująca zsumowanie niniejszych wyników
Formowanie cewek i gruczołów	> 75%	1
	10 – 75 %	2
	< 10%	3
Pleomorfizm jądrowy (stopień atypii jądrowej)	małe, regularne, jednorodne	1
	umiarkowanie powiększone i niejednorodne	2
	wyraźnie pleomorficzne	3
Liczba figur podziału komórek raka	zależy od wielkości pola widzenia mikroskopu	1 – 3

stopień 1 (grade 1) – 3 – 5 pkt  
stopień 2 (grade 2) – 6 – 7 pkt  
stopień 3 (grade 3) – 8 – 9 pkt

Stan HER2 ocenia się za pomocą 4-stopniowej skali zaproponowanej w 2013 roku przez komitet ASCO/CAP (z ang. *American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists*; Jassem 2018). Obecnie obowiązuje modyfikacja algorytmu oceny HER2 ASCO/CAP z maja 2018 r. (Wolff 2018 za: Marszałek 2018). Aktualne zasady oceny ekspresji HER2 wg ASCO/CAP przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Zasady oceny ekspresji HER2 wg ASCO/CAP 2018 (Wolff 2018 za: Marszałek 2018).

Wynik oceny	Opis obserwowanych zmian	Interpretacja (stan HER2)
HER2 0	Brak reakcji lub reakcja błonowa nieciągła słaba lub ledwie widoczna i obecna w mniej lub równo 10% komórek nowotworowych	Wynik UJEMNY
HER2 1	Reakcja błonowa nieciągła słaba lub ledwie widoczna i obecna w powyżej 10% komórek nowotworowych	Wynik UJEMNY
HER2 2	Obecna ciągła błonowa reakcja o słabym lub o średnim nasileniu w więcej niż 10% komórek raka naciekającego	Wynik NIEJEDNOZNACZNY
HER2 3	Silna ciągła reakcja błonowa w powyżej 10% komórek nowotworowych	Wynik DODATNI

W przypadku uzyskania wyniku 2+, który jest niejednoznaczny (graniczny) wymagana jest ocena liczby kopii genu *HER2* metodą hybrydyzacji *in situ* np. FISH (z ang. *fluorescent in situ hybridization*) lub CISH (z ang. *chromogenic in situ hybridization*). W tabeli poniżej przedstawione kryteria oceny stanu receptora HER2 metodami hybrydyzacji *in situ* (Marszałek 2018).

Tabela 11. Algorytm decyzji diagnostycznych, po wykonaniu badań hybrydyzacji *in situ* (ISH, z ang. *in-situ hybridization*) wg ASCO/CAP 2018 (Wolff 2018 za: Marszałek 2018).

Algorytm decyzji diagnostycznych, po wykonaniu badań ISH				
ISH- sonda pojedyncza				
Średnia liczba kopii genu HER2 w komórce raka inwazyjnego	Dodatkowe badanie IHC	Wynik oceny		
< 4,0	-	UJEMNY		
≥ 4,0 i < 6,0	0 lub 1+	UJEMNY		
	2+	Należy wykonać ISH sondą podwójną		
	3+	DODATNI		
> 6,0	-	DODATNI		
ISH- sonda podwójna				
HER2/CEP17	Liczba kopii genu HER2	IHC z tego samego materiału	Ocena IHC łącznie z ISH	Wynik oceny
≥ 2	≥ 4,0	-	-	DODATNI
		3+	-	DODATNI
	< 4,0	2+	inny wynik ISH	DODATNI
				UJEMNY
			HER2/CEP17 ≥ 2, kopii HER2 < 4	UJEMNY + komentarz
		0 lub 1+	-	UJEMNY
< 2	≥ 6,0	3+	-	DODATNI
		2+	inny wynik ISH	DODATNI
			UJEMNY	
		HER2/CEP17 < 2, kopii HER2 ≥ 6	DODATNI	
		0 lub 1+	-	UJEMNY + komentarz
	≥ 4,0 i < 6,0	3+	-	DODATNI
2+		inny wynik ISH	DODATNI	
			UJEMNY	
		HER2/CEP17 < 2, kopii HER2 ≥ 4,0 i < 6,0	UJEMNY + komentarz	
< 4,0	0 lub 1+	-	UJEMNY + komentarz	
	-	-	UJEMNY	

Ocena wskaźnika proliferacji Ki67 polega na określeniu odsetka jąder komórek raka wybarwionych przy zastosowaniu przeciwciał Ki67 w mikroskopie świetlnym. Aktualnie, nie ustalono kryterium dodatniego odczynu, ale zazwyczaj wartość odcięcia dla wysokiej proliferacji zawiera się w przedziale 20-29% (Jassem 2020).

Na podstawie oceny ekspresji powyższych receptorów wyróżnia się 5 biologicznych podtypów raka piersi: luminalny A, luminalny B, HER2, bazalny i „typu normalnej piersi”, które w praktyce klinicznej zastępuje się ich surogatami opartymi na rutynowo ocenianych kryteriach patologicznych. W ten sposób możliwy jest podział raków na: luminalny typu A, luminalny typu B/HER2(-), luminalny typu B/(HER2(+)) oraz raki wyłącznie z ekspresją białka HER2, a także nie posiadające żadnych receptorów na powierzchni – raki potrójnie ujemne. W tabeli poniżej podsumowano definicje poszczególnych podtypów raka naciekającego (Jassem 2020).

Tabela 12. Definicja podtypów naciekającego raka piersi na podstawie immunohistochemicznych surogatów (Jassem 2020).

Cecha	Luminalny rak piersi				Nieluminalny rak piersi	
	Luminalny A	Luminalny B		HER2-dodatni	Rak potrójnie ujemny	
		HER2-ujemny	HER2-dodatni			
ER	+	+	+	+	–	–
PgR	+	każdy	< 20%	każdy	–	–
HER2	–	–	–	+	+	–
Ki67	< mediany dla ośrodka	≥ mediany dla ośrodka	każdy	każdy	każdy	każdy

Populację docelową w niniejszym raporcie stanowią pacjentki z rozpoznaniem tzw. **potrójnie ujemnego raka piersi (TNBC, z ang. triple-negative breast cancer)**, który charakteryzuje się brakiem ekspresji receptorów estrogenowych i progesteronowych, jak i receptora HER2. Powyższy typ nowotworu ma odmiennie cechy biologiczne i jest związany z niekorzystnym przebiegiem klinicznym oraz złym rokowaniem (Krzemieniecki 2021).

Komórki raka piersi potrójnie ujemnego cechują się charakterystycznym zestawem markerów powierzchniowych – CD44+, CD24- oraz ekspresją dehydrogenazy aldehydu 1, jednak obecność tych markerów niekoniecznie musi świadczyć o rozwoju nowotworu i może występować na prawidłowych komórkach (Foulkes 2010). W tabeli poniżej zestawiono główne cechy potrójnie ujemnego raka piersi.

Tabela 13. Główne cechy potrójnie ujemnego raka piersi (Foulkes 2010).

Cechy charakterystyczne		TNBC
	Typ histologiczny	Najczęściej występuje rak przewodowy nieokreślonego typu; występują także specjalne typy raka piersi
Cechy morfologiczne	Stopień zróżnicowania histologicznego	Najczęściej 3, czasem 2
	Rdzeniasty lub nietypowy rdzeniasty	Czasem
	Cechy metaplastyczne	Czasem
Ekspresja potwierdzona w badaniach immunohistochemicznych	ER	Ujemne (z definicji)
	PgR	Ujemne (z definicji)
	HER2	Ujemne (z definicji)
	EGFR	Często dodatnie
	CK5 lub CK17	Często dodatnie
	Cyklina E	Na ogół dodatnie
Cechy molekularne	Mutacje <i>TP53</i>	Czasem obecne, często prowadzą do powstania skróconej cząsteczki białka

Cechy charakterystyczne	TNBC
Stopień aneuploidii	Zwykle wysoki
Profil ekspresji genów	Często podobny do profilu ekspresji komórek podstawnych i niekiedy z niską ekspresją kładyny

## 2.4 Przebieg naturalny i rokowanie

Rokowanie w raku piersi zależy przede wszystkim od wczesnego wykrycia choroby, typu i stopnia zaawansowania oraz szybkiego wdrożenia skutecznego leczenia. Do najważniejszych czynników mających znaczenie rokownicze zalicza się: wielkość guza, typ histologiczny raka i stopień jego złośliwości, obecność przerzutów w węzłach chłonnych pachowych oraz liczba węzłów zajętych przerzutami, stan ER i PgR, naciekanie okołoguzowych naczyń chłonnych i żylnych, stan HER2, wskaźnik proliferacji Ki67 oraz podtyp biologiczny (*Jassem 2020*).

Odsetek 5-letnich przeżyć jest różny w zależności od stopnia zaawansowania: w I stopniu wynosi aż 95%, a w stopniu IV < 5%. Średni odsetek 5-letnich przeżyć w Polsce oszacowano na 74% (*Krzemieniecki 2021*). Wśród raków naciekających o lepszym rokowaniu wyróżnia się: raka cewkowego, sitowatego, śluzowego i rdzeniastego. Lepszym rokowaniem cechują się także raki, które wykazują ekspresję receptorów hormonalnych, ze względu na większą wrażliwość na hormonoterapię, a tym samym większe możliwości terapeutyczne. W przeszłości, nadmierna ekspresja HER2 była uważana za niekorzystny czynnik rokowniczy, jednak od momentu pojawienia się terapii anty-HER2 rokowanie u tych chorych jest co najmniej porównywalne z rakami HER2-ujemnymi. Naciekanie przez nowotwór okołoguzowych naczyń chłonnych i żylnych stanowi niezależny niekorzystny czynnik rokowniczy, bez względu na obecność przerzutów w pachowych węzłach chłonnych (*Jassem 2020*).

Nieleczony rak piersi nieuchronnie prowadzi do zgonu. Nowotwór może rosnąć szybko lub rozwijać się miejscowo i powoli, jednak w obu przypadkach doprowadza do destrukcji gruczołu, owrzodzeń i martwicy (*Krzemieniecki 2021*).

Wśród raków piersi potrójnie receptorowo ujemnych wyróżnia się podgrupy raków o różnym przebiegu i rokowaniu. W tabeli poniżej zestawiono dane dotyczące charakterystyki podtypów TNBC.

Tabela 14. Charakterystyka podtypów raka potrójnie ujemnego (Ryś 2014).

Podtyp	Aktywne geny	Cytokeratyny komórek raka	Zaburzone procesy komórkowe	Rokowanie
podstawny BL1 ( <i>basal-like 1</i> )	związane z regulacją cyklu komórkowego, proliferacją komórek oraz procesami naprawy i replikacji DNA	podstawne	cykl komórkowy replikacja DNA sygnalizacja uszkodzeń DNA (szlak AtR/BRCA)	pośrednie czasy przeżyć wolnych od nawrotu choroby
podstawny BL2 ( <i>basal-like 2</i> )	zaangażowane w przekazywanie sygnału w komórce przez czynniki wzrostu oraz w syntezę białek włączonych w proces glikolizy i glukoneogenezy	podstawne	szlaki sygnalizacyjne eGF, NGF, Met, Wnt/β-katenina, IGF1R; glikoliza i glukoneogeneza	pośrednie czasy przeżyć wolnych od nawrotu choroby
immunomodulujący ( <i>immunomodulatory – IM</i> )	odpowiedzialne za układ odporności, w tym przekazywanie sygnału w komórkach układu odpornościowego i prezentowanie antygeny	podstawne	szlaki sygnalizacyjne komórek B, t, DC, NK, th1/th2 szlaki sygnalizacyjne NF-κB, tNF, JAK/StAt, AtR/BRCA	w porównaniu z podtypem MSI krótsze czasy przeżyć wolnych od nawrotu choroby
mezenchymalny ( <i>mesenchymal – M</i> )	decydujące o ruchliwości komórek i oddziaływaniu z macierzą zewnątrzkomórkową (eCM) oraz regulujące różnicowanie się i wzrost komórek	podstawne	ruchliwość komórek interakcja z eCM różnicowanie i wzrost komórek (szlak tGF-β, Wnt/β-katenina, IGF/mtOR, Rho, ALK)	w porównaniu z podtypami BL1/2, MSI i IM krótsze czasy przeżyć wolnych od nawrotu choroby
mezenchymalny stem-like ( <i>mesenchymal stem-like – MSL</i> )	zaangażowane w proces angiogenezy, w szlaki przekazywania sygnału przez czynniki wzrostu (szlak tGF-β, eGFR, PDGF, białek G, eRK1/2), szlaki sygnalizacyjne transporterów ABC i adipocytokin oraz szlaki metabolizmu fosforanu inozytolu	podstawne	angiogeneza; szlaki sygnałowe: tGF-β, Wnt/β-katenina, IGF/ mtOR, Rho, ALK, eGF, PDGF, GPCR, eRK1/2, NF-κB, transporterów ABC, adipocytokin metabolizm fosforanu inozytolu, jonów wapnia	najdłuższe czasy przeżyć wolnych od nawrotu choroby
luminalny z ekspresją receptora androgenowego ( <i>luminal androgen receptor – LAR</i> )	regulujące syntezę steroidów, metabolizm androgenów i estrogenów oraz metabolizm porfiryn	luminalne	synteza i metabolizm steroidów; metabolizm porfiryn i szeregu aminokwasów, cukrów i kwasów tłuszczowych oraz cytochromu P450, synteza ATP	najkrótsze czasy przeżyć wolnych od nawrotu choroby

TNBC osiągają zazwyczaj większe rozmiary niż inne rodzaje raka piersi, cechują się większym wyjściowym zaawansowaniem klinicznym oraz niższym stopniem zróżnicowania histologicznego (Ryś 2014). Gwałtowny, szybki wzrost oraz częste występowanie u młodych kobiet mogą utrudniać wykrywanie tych nowotworów na podstawie mammografii. Ponadto, TNBC częściej przerzutują do narządów trzewnych, zwłaszcza płuc i mózgu, a rzadziej do kości. Ogółem raki piersi potrójnie ujemne cechują się złym rokowaniem. Uważa się, że rokowanie pacjentów z TNBC jest gorsze w porównaniu z innymi typami raka piersi, ponieważ raki potrójnie ujemne są najczęściej diagnozowane w późnym stadium choroby i cechują się gorszymi wskaźnikami przeżycia (Foulkes 2010, Schilling 2019). Badania kliniczne wskazują, że przeżycie całkowite wśród chorych z TNBC jest gorsze, szczególnie w okresie 2 lat od postawienia rozpoznania w porównaniu do chorych z ekspresją receptorów hormonalnych (Li 2016). Przeżycie całkowite



chorych po 3 – 5 latach od rozpoznania gwałtownie spada, ale rzadko stwierdza się przerzuty odległe w tym okresie. Odsetek 3-letnich przeżyć całkowitych po chemioterapii neoadiuwantowej u kobiet z potrójnie receptorowo ujemnym rakiem piersi przy całkowitej odpowiedzi patologicznej wynosi 94%, a przy niecałkowitej odpowiedzi patologicznej wynosi 68% (Foulkes 2010).

Szacuje się, że mediana przeżycia całkowitego u pacjentów z przerzutowym rakiem piersi potrójnie ujemnym nie przekracza 18 miesięcy. W porównaniu do innych podtypów raka piersi, TNBC charakteryzuje się agresywnym przebiegiem. Uważa się, że nawet pomimo wstępnej dobrej odpowiedzi na wczesne leczenie, u pacjentów z przerzutami odległymi ta odpowiedź nie jest stała, a nawrót choroby pojawia się zazwyczaj bardzo szybko (Schilling 2019).

W ostatnim czasie istotną rolę przywiązuje się do obecności limfocytów naciekających komórki guza (TILs, z ang. *tumor-infiltrating lymphocytes*), które mogą stanowić korzystny czynnik rokowniczy ze względu na pobudzanie układu immunologicznego gospodarza do reakcji obronnej przeciwko komórkom nowotworowym. Według doniesień naukowych u pacjentów z rozpoznaniem TNBC stwierdza się nierzadko wysoki poziom TILs. Ponadto, stwierdzono korelację pomiędzy zwiększoną ekspresją ligandu PD-L1 na powierzchni komórek guza, a obecnością TILs. PD-L1 stanowi przezbłonowe białko należące do rodziny białek B7, które odgrywa istotną rolę w ograniczaniu immunologicznej reakcji cytotoksycznej poprzez wiązanie się z receptorem PD-1 na powierzchni immunologicznych komórek efektorowych, co ma na celu uniknięcie reakcji autoimmunologicznej. Związek ekspresji PD-1 na powierzchni TILs z ekspresją PD-L1 na powierzchni komórek nowotworowych TNBC może potencjalnie wspomagać ucieczkę komórek nowotworowych przed immunologiczną reakcją przeciwnowotworową organizmu (Zhu 2019). Obecnie uważa się, że u chorych na TNBC większy odsetek TILs ma korzystne znaczenie rokownicze, ale nie jest czynnikiem predykcyjnym (Jassem 2020).

Wnioskowany program, ze względu na mechanizm działania atezolizumabu, adresowany jest do pacjentek, u których stwierdza się **ekspresję ligandu PD-L1** na  $\geq 1\%$  komórek immunologicznych naciekających guz (IC – z ang. *immune cells*). Wydaje się, że status powierzchniowego ligandu PD-L1 na komórkach guza lub komórkach immunologicznych naciekających guz może mieć również znaczenie rokownicze. Badania kliniczne sugerują, że obecność wspomnianego ligandu wiąże się z gorszym rokowaniem i stanowi negatywny marker prognostyczny. W opartym na rejestrze badaniu 108 chorych z rozpoznaniem TNBC (Zhu 2019) odsetek chorych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza, u których doszło do miejscowego nawrotu lub przerzutów odległych był wyższy niż u chorych bez ekspresji tego ligandu; wynosił odpowiednio 33,3% vs 8,3%. Ponadto przeciętny (mediana) szacowany czas wolny od choroby w grupie

PD-L1(+) był krótszy i wynosił 72,4 miesiące, w porównaniu do grupy PD-L1(-), w której wynosił 95,4 mies.; różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie ( $p < 0,001$ ).

## 2.5 Obraz kliniczny

Początkowy obraz raka piersi nierzadko jest bezobjawowy, a rozpoznanie schorzenia jest stawiane na podstawie badań obrazowych i histopatologicznych. W takim stadium nowotworu leczenie jest wysoce skuteczne, jednak rzadko wdrażane ze względu na niemy obraz kliniczny. Wraz z zaawansowaniem choroby pojawiają się objawy:

- wyczuwalny palpacyjnie guz piersi;
- zmiana kształtu, wielkości lub sprężystości sutka;
- wciągnięcie skóry lub brodawki;
- zmiany skórne na brodawce lub wokół niej;
- wyciek z brodawki (zwłaszcza krwisty);
- zaczerwienienie i zgrubienie skóry (objaw „skórki pomarańczy”);
- poszerzenie żył skóry sutka;
- owrzodzenie skóry sutka;
- powiększenie węzłów chłonnych w dole pachowym (*Krzemieński 2021*).

U pacjentek z rozpoznaniem raka piersi, w zależności od stadium choroby, mogą pojawić się dolegliwości bólowe piersi, pleców i klatki piersiowej. Ponadto, u niektórych dochodzi do zakażenia gruczolowego, co skutkuje obrzękiem, zaczerwienieniem i ociepleniem okolicy piersi. Część chorych skarży się na ból mięśniowo-szkieletowy. Dane literaturowe wskazują na występowanie niespecyficznych objawów takich jak duszność, zmęczenie, osłabienie. Wraz z zaawansowaniem choroby dołączają się takie objawy jak utrata masy ciała, kaszel, ból w okolicy dołu pachowego oraz obrzęk górnych kończyn (szczególnie po zabiegach operacyjnych) (*Koo 2017*).

## 2.6 Epidemiologia

### *Dane ogólne*

Nowotwory złośliwe stanowią rosnący problem w każdym regionie świata, a częstość zachorowania wzrasta z każdym rokiem (*Kumar 2016*). Rak piersi znacznie częściej występuje u kobiet. Szacuje się, że

rak piersi u mężczyzn stanowi około 0,5% zachorowań i cechuje się bardziej agresywnym przebiegiem. Ponadto, w 90% przypadków jest hormonozależny (*Krzemieniecki 2021*).

Rak piersi jest obecnie najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie<sup>1</sup> (biorąc pod uwagę obie płcie, jak i wyłącznie kobiety) – w 2020 roku zdiagnozowano ponad 2 miliony 200 tys. nowych przypadków, co stanowiło 11,7% nowotworów złośliwych rozpoznanych u obu płci i 24,5% nowotworów złośliwych zdiagnozowanych u kobiet. W tym samym roku na świecie odnotowano ponad 680 tys. zgonów spowodowanych rakiem piersi; nowotwór ten był 4. przyczyną zgonu z powodu nowotworu złośliwego. Chorobowość 5-letnia szacowana jest na 7,8 milionów osób z rozpoznaniem raka piersi na świecie (*GLOBOCAN 2020*).

Tabela 15. Skumulowane ryzyko zachorowania i zgonu na raka piersi na świecie u obu płci, dane z 2020 roku (*GLOBOCAN 2020*).

Region	Skumulowane ryzyko zachorowania [%]	Skumulowane ryzyko zgonu [%]
Australia i Nowa Zelandia	10,41	1,28
Północna Ameryka	9,71	1,36
Zachodnia Europa	9,69	1,65
Północna Europa	9,35	1,45
Polinezja	7,42	2,44
Europa Środkowa i Wschodnia	6,28	1,75
Południowa Ameryka	6,14	1,50
Karaiby	5,48	2,00
Melanezja	5,37	2,90
Południowa Afryka	5,37	1,70
Północna Afryka	5,12	1,89
Azja Zachodnia	5,00	1,73
Wschodnia Azja	4,60	1,13
Zachodnia Afryka	4,49	2,47
Azja Południowo-Zachodnia	4,46	1,65
Ameryka Środkowa	4,23	1,16
Mikronezja	4,20	1,59
Wschodnia Afryka	3,57	1,99
Afryka Środkowa	3,40	1,93
Azja Południowo-Środkowa	2,88	1,50

<sup>1</sup> Cytowany ranking jest tworzony z wykluczeniem nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry.

Region	Skumulowane ryzyko zachorowania [%]	Skumulowane ryzyko zgonu [%]
Świat	5,2	1,49

### Zapadalność i umieralność (Polska)

Wg danych przedstawionych na portalu Krajowego Rejestru Nowotworów częstość występowania raka piersi w populacji polskiej wzrasta każdego roku. W 2019 r. rak piersi był najczęściej rozpoznawanym nowotworem złośliwym u kobiet – stanowił 22,9% rozpoznań. W tym samym roku zarejestrowano 19 620 nowych przypadków wśród kobiet, a standaryzowany współczynnik zachorowalności w tym czasie wyniósł 95:100 000. W 2019 roku odnotowano 6 951 zgonów, co stanowi 15,1% ogółu zgonów nowotworowych. Standaryzowany współczynnik umieralności wyniósł 33:100 000 (*Didkowska 2021*).

W tabeli poniżej przedstawiono zachorowalność i umieralność na raka piersi w Polsce w latach 1980 – 2019 (*KRN 2022*).

Tabela 16. Zachorowalność i umieralność na raka piersi wśród kobiet w Polsce w latach 1980 – 2019; na 100 000 osób (*KRN 2022*).

Rok	Zachorowalność			Umieralność		
	Liczba	Wsp. surowy	Wsp. stand.	Liczba	Wsp. surowy	Wsp. stand.
1980	5144	28,2	23,0	3446	18,9	14,8
1985	6138	32,2	26,1	3795	19,9	15,1
1990	6649	34,0	26,8	4323	22,1	16,1
1995	9173	46,3	34,3	4665	23,6	16,3
2000	10987	55,3	38,8	4712	23,7	15,0
2005	13385	67,9	44,5	5112	25,9	14,9
2010	15784	79,4	49,6	5226	26,3	13,7
2013	17142	86,3	51,8	5816	29,3	14,5
2014	17379	87,50	70,00	5975	30,08	21,25
2015	18106	91,23	71,77	6319	31,84	21,33
2016	18615	93,85	73,26	6493	32,73	21,67
2017	18529	93,42	71,95	6670	33,63	21,80
2018	18869	95,16	72,54	6895	34,77	21,70
2019	19620	105,66	88,42	6951	37,43	30,38

### Chorobowość

W Biuletynie Informacji Publicznej (BIP) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji odnaleziono dokument stanowiący Analizę Weryfikacyjną dla produktu leczniczego Kadcyła, który był oceniany we wskazaniu do stosowania w leczeniu pacjentek z rozpoznaniem zaawansowanego raka piersi (o podtypie HER2-dodatnim). W dokumencie zawarto informacje dotyczące liczby pacjentów w Polsce z rozpoznaniem ICD-10 C50 w latach 2014 – 2018 r. wg danych NFZ otrzymanych pismem z dnia 19.10.2018 r. Wspomniane dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery identyfikatory pacjenta), u których postawiono rozpoznanie wg ICD-10 C50 z rozszerzeniami (główne bądź współistniejące) w latach 2014-2018 (AWA Kadcyła 2018).

Rok realizacji	Liczba pacjentów
2014	178 352
2015	187 509
2016	194 621
2017	201 068
2018 (I - VI)	166 440

Z przedstawionych danych NFZ wynika, że liczba chorych z rozpoznaniem raka piersi w Polsce wynosi około 200 tys., przy czym w latach 2014 – 2017 odnotowywano coroczny wzrost liczby chorych, o około 4%.

Wyższą zachorowalność na raka piersi, szacowaną z udziałem danych Narodowego Funduszu Zdrowia (zapadalność rejestrowana) podaje publikacja Ministerstwa Zdrowia: Mapy Potrzeb Zdrowotnych: 24,1 tys. przypadków z 2016 roku. W tej samej publikacji chorobowość rejestrowaną na dzień 31.12.2016, uwzględniającą zachorowania od 2009 roku, oszacowano na 243,8 tys. osób (MPZ 2018).

Z kolei w dokumencie stanowiącym Analizę Weryfikacyjną dla produktu leczniczego Talzena odnalezionym w BIP Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji zaprezentowano dane o liczbie pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10: C50 (nowotwór złośliwy piersi), również oparte na danych NFZ, zgodnie z którymi w 2020 r. odnotowano 392 946 przypadków raka piersi (AWA Talzena 2021).

Wykonane przez Zakład Epidemiologii Centrum Onkologii-Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie prognozy dotyczące zapadalności na raka piersi w Polsce na lata 2010-2025, przedstawione w publikacji *Didkowska 2009*, wskazują na zwiększanie się zachorowalności na nowotwory piersi

we wszystkich grupach wiekowych, z największym wzrostem w grupie kobiet między 50. a 69. rokiem życia. Przewidywana na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów zachorowalność na raka piersi w 2020 wyniesie ok. 19,4 tys. przypadków i ok. 21,1 tys. przypadków w roku 2025 (*Didkowska 2009*). Natomiast zgodnie z prognozami Ministerstwa Zdrowia (wg wariantu „uśrednionego”) w 2022 r. w Polsce zapadalność rejestrowana będzie wynosiła 25,3 tys. i do 2031 r. wzrośnie do 27,1 tys. (wzrost o 7,1 %) (*MPZ 2018*).

### **Częstość występowania raka potrójnie ujemnego**

Wg danych literaturowych rozpoznania TNBC, cechującego się agresywnym przebiegiem klinicznym, stanowią 10-20% przypadków wszystkich raków piersi (*Foulkes 2010, Ryś 2014, Krzemieniecki 2021, Zhu 2019*). Oszacowanie częstości występowania podtypu potrójnie ujemnego w Polsce przeprowadzono w ramach oszacowania populacji docelowej w analizie wpływu na budżet.

### **Częstość występowania ekspresji PD-L1 u chorych na potrójnie ujemnego raka piersi**

Szacuje się, że ekspresję PD-L1 na komórkach guza stwierdza się u około 20-30% pacjentek z rozpoznaniem raka piersi (*Zhu 2019*), przy czym metaanaliza badań oceniających częstość występowania raka piersi PD-L1(+) wskazuje, że u chorych z rozpoznaniem rakiem piersi o podtypie potrójnie ujemnym ekspresja PD-L1 stwierdzana jest istotnie częściej (HR = 1,70; 95% CI: 1,24; 2,33), niż w pozostałych podtypach raka piersi (*Zhang 2017*). W badaniu klinicznym, do którego kwalifikowano chore na zaawansowanego TNBC, ekspresję PD-L1 na  $\geq 1\%$  komórek immunologicznych naciekających guz (IC) stwierdzono u 40,9% pacjentek (*Schmid 2018*).

Nie odnaleziono danych epidemiologicznych (wskaźników zachorowalności i umieralności) ściśle dotyczących populacji docelowej, czyli chorych z rozpoznaniem wcześniej nieleczzonego systemowo, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi potrójnie ujemnego z ekspresją PD-L1 na  $\geq 1\%$  komórek immunologicznych naciekających guz. Oszacowanie przewidywanej populacji wnioskowanego programu lekowego, przeprowadzone w oparciu o syntezę dostępnych danych, zaprezentowano w rozdziale 4 *Liczebność populacji docelowej*.

## **2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne**

### **Obciążenie społeczne i ekonomiczne związane z rakiem piersi w Polsce**

W ocenie społecznych i ekonomicznych konsekwencji rozpatrywanego problemu zdrowotnego należy mieć na uwadze, że nowotwory piersi należą (razem z nowotworami szyjki macicy i jajnika) do najczęstszych pod względem zachorowalności i umieralności chorób nowotworowych stwierdzanych u kobiet młodych, tj. w wieku 22-44 lat. Ocenia się, że straty gospodarcze zachorowań i zgonów wśród osób młodych są względnie wysokie, m.in. z uwagi na straty związane z niewytworzoną produkcją, która mogłaby być zrealizowana w sytuacji ograniczenia skali choroby (*Nojszewska 2016*).

W 2016 roku opublikowano raport z oceny uwzględniającej szeroki zakres kosztów związanych z nowotworami kobiecymi, w tym rakiem piersi: *Nojszewska 2016*. Celem wspomnianej analizy było oszacowanie całkowitego obciążenia ekonomicznego, którego doświadcza społeczeństwo w związku z nowotworami kobiecymi (rak piersi, jajnika i macicy), poprzez identyfikację, pomiar i wycenę kosztów wspomnianych chorób. Raport został przygotowany w oparciu o metodę analizy kosztów choroby (ang. *cost-of-illness*) i obejmował 5-letni okres, od 2010 do 2014 roku. Analiza miała charakter retrospektywny i była oparta o dane dotyczące chorobowości. W szacowaniu kosztów przyjęto podejście „z góry na dół”, tj. szacowanie z wykorzystaniem zagregowanych danych epidemiologicznych i dotyczących zużycia świadczeń zdrowotnych. W raporcie uwzględniono koszty bezpośrednie medyczne (wydatki NFZ) oraz koszty pośrednie, będące odzwierciedleniem strat gospodarczych wywołanych zmniejszeniem możliwości świadczenia pracy przez osoby chore i ich opiekunów, czego efektem jest zmniejszenie produkcji w gospodarce. Dokonano również oceny skutków analizowanych nowotworów (w tym raka piersi) dla sektora finansów publicznych.

Wyniki analizy kosztów raka piersi *Nojszewska 2016* przedstawiono w tabeli poniżej. Z uwagi na fakt, że poszczególne skutki pieniężne stanowiące koszt gospodarczy choroby dla społeczeństwa należą do różnych kategorii ekonomicznych i nie jest właściwe ich proste sumowanie, w tabeli zestawiono wszystkie rodzaje kosztów.

Tabela 18. Zestawienie wszystkich rodzajów kosztów gospodarczych dla społeczeństwa spowodowanych rakiem piersi (ICD-10: C50) w Polsce, w latach 2010-2014 [mln zł] (na podst. *Nojszewska 2016*).

Kategoria kosztów	2010	2011	2012	2013	2014
<b>Koszty bezpośrednie [mln zł]</b>					
Wydatki NFZ	521,3	478,7	489,1	518,5	543,8
<b>Koszty pośrednie [mln zł]</b>					
Absenteizm chorych	359,8	408,9	461,7	486,2	527,0
Prezenteizm chorych	206,8	227,5	220,5	213,3	221,3

Absenteizm opiekunów	1,4	1,6	1,7	1,8	2,0
Prezenteizm opiekunów	479,8	515,7	538,4	544,2	552,1
Niesprawność do pracy	823,7	782,7	908,5	993,3	972,4
Przedwczesne zgony	624,2	672,2	648,3	724,1	794,4
<b>Skutki dla sektora finansów publicznych [mln zł]</b>					
Renty	147,1	145,7	141,7	155,0	126,0
Zasiłki chorobowe	42,8	47,1	51,6	56,7	59,8
Świadczenia rehabilitacyjne	16,6	24,5	36,7	39,8	44,6
Rehabilitacja lecznicza	1,0	1,4	1,8	2,6	3,2
Renty socjalne	0,2	0,2	0,3	0,4	0,8
Utracone dochody PIT	110,1	112,8	121,3	131,7	138,1
Utracone dochody CIT	51,7	51,5	53,4	53,9	53,7
Utracone dochody z akcyzy	95,8	98,0	102,6	108,2	111,2
Utracone dochody z VAT	187,0	196,0	203,1	211,8	216,0
Utracone składki na ubezpieczenie społeczne	298,7	319,4	354,3	389,3	406,6
Utracone składki na ubezpieczenie zdrowotne	95,5	97,7	103,5	110,6	115,0

Z przedstawionych wyliczeń wynika, że największe koszty ponoszone przez społeczeństwo polskie z powodu raka piersi należą do kategorii kosztów pośrednich i są to koszty wynikające z niesprawności do pracy (972,4 mln zł w 2014 r.), przedwczesnych zgonów (794,4 mln zł w 2014 r.), prezenteizmu opiekunów (552,1 mln zł w 2014 r.) oraz absenteizmu chorych (527,0 mln zł w 2014 r.). Koszty w każdej z wymienionych kategorii przekraczają całkowite roczne wydatki poniesione na leczenie raka piersi przez NFZ (543,8 mln zł w 2014 r.). Ponadto w większości z analizowanych kategorii notowano wzrost kosztów w rozpatrywanym, 5-letnim przedziale czasowym, z wyjątkiem wykazujących trend spadkowy wydatków na renty.

W kontekście uzyskanych wyników autorzy prezentowanego raportu zwracają uwagę na następujące kwestie:

- oszacowane kwoty pokazują jak duży jest wymiar pieniężny spowodowany tym, że coraz więcej osób choruje na analizowane tu choroby nowotworowe (w tym przede wszystkim raka piersi);
- zmiany kosztów są skutkami decyzji politycznych dotyczących np. restrykcji w przyznawaniu rent inwalidzkich skutkujących w zmniejszeniu tego rodzaju transferu, podczas gdy zwiększa się zachorowalność i chorobowość; prowadzi to do poczucia krzywdy społecznej i rodzi pytanie o rolę polityki społecznej;



- decyzje o wyborze procedur medycznych (do finansowania ze środków publicznych) powinny być podejmowane z perspektywy długiego, a nie krótkiego okresu czasu, z uwzględnieniem problemu zamienności (ang. *trade-off*);
- tańsze leczenie przekładające się na mniejszą skuteczność medyczną, a więc niższe koszty bezpośrednie (korzyść z punktu widzenia okresu krótkiego) oznacza dłuższą absencję, w tym także opiekunów nieformalnych, większą liczbę osób niezdolnych do pracy oraz więcej przedwczesnych zgonów, a więc wyższe koszty pośrednie (stratę z punktu widzenia okresu długiego);
- koszty pośrednie są zdecydowanie wyższe od bezpośrednich, a więc rachunek ekonomiczny pokazuje, że jest to strata dla gospodarki i całego społeczeństwa także zmniejszająca zasoby na leczenie chorych (*Nojszewska 2016*).

We wnioskach podkreślano rolę właściwej polityki zdrowotnej, którą należy prowadzić z perspektywy społecznej, w perspektywie długofalowej. Według autorów analizy podejmowanie decyzji jedynie z perspektywy płatnika i to w krótkim okresie, skutkuje dążeniem do minimalizacji bieżących wydatków na leczenie, czyli kosztów bezpośrednich, co doprowadza do dynamicznego wzrostu kosztów gospodarczych, które, jak wynika z obliczeń, stanowią wielokrotność samych kosztów leczenia. Poza uwzględnionymi w analizie kosztami wymiernymi należy także mieć na uwadze konieczność ograniczania cierpienia chorych i ich rodzin (*Nojszewska 2016*).

### **Obciążenie społeczne i ekonomiczne związane z potrójnie ujemnym rakiem piersi**

Przedstawiona wyżej analiza kosztów choroby dotyczyła całości populacji chorych na raka piersi w Polsce, bez uwzględnienia stopnia zaawansowania choroby i podtypu molekularnego. Nie odnaleziono opublikowanej analizy kosztów leczenia zaawansowanego raka piersi typu TNBC w Polsce. Odnaleziono trzy publikacje odnoszące się do kosztów leczenia TNBC w USA (*Baser 2012, Schwartz 2018, Aly 2019*). Należy mieć na uwadze, że ze względu na specyficzne uwarunkowania systemu finansowania świadczeń zdrowotnych w USA (ubezpieczenie *MEDICARE*), badania *Schwartz 2018, Aly 2019* dotyczą wyłącznie kosztów leczenia pacjentek w wieku  $\geq 65$  lat. Generalnie odnalezione badania wskazują, że podtyp TNBC związany jest z wyższym obciążeniem ekonomicznym i społecznym niż w przypadku pozostałych raków piersi.

W badaniu *Schwartz 2018*, oceniającym charakterystykę pacjentów z TNBC w III (rak miejscowo-zaawansowany) i IV (rak rozsiały) stadium zaawansowania wg AJCC porównano koszty terapii

w poszczególnych grupach pacjentek. W tabeli poniżej przedstawiono porównanie kosztów związanych z terapią w zależności od stadium choroby (III vs IV).

Tabela 19. Średnie koszty przypadające na pacjenta na miesiąc podczas terapii TNBC w stadium III i IV w USA w latach 2007 - 2011 (Schwartz 2018).

Koszty, [\$]	Okres wstępny		Okres interwencyjny		Okres końcowy	
	Stadium III	Stadium IV	Stadium III	Stadium IV	Stadium III	Stadium IV
Hospitalizacja	1836,54	3796,65	871,47	1197,41	4730,40	5978,39
Wykwalifikowana opieka pielęgniarska	467,36	868,04	367,20	324,83	630,64	840,98
Opieka ambulatoryjna (bez oddziału ratunkowego*)	1609,57	1566,82	772,54	1330,71	584,30	654,16
Opieka ambulatoryjna (z oddziałem ratunkowym*)	33,88	85,99	29,10	48,52	69,54	91,15
Trwałe urządzenia medyczne (DME <sup>^</sup> )	26,07	52,39	29,75	37,60	33,09	22,51
Opieka domowa	250,87	253,13	141,45	196,69	160,08	203,58
Hospicjum	14,29	63,08	90,06	259,91	640,77	581,96
Koszty całkowite	6836,70	9455,56	3651,39	5772,79	8095,58	9959,31
Leczenie farmakologiczne	314,71	310,62	320,93	361,27	307,73	226,51

\* ED, z ang. *emergency department*;  
DME z ang. *durable medical equipment*.

Całkowite, miesięczne koszty przypadające na terapię pacjentki z TNBC w stadium IV były wyższe niż w przypadku pacjentek w stadium III w każdym z analizowanych przedziałów czasowych. W całym okresie leczenia średnie koszty wynosiły (AJCC IV vs III) odpowiednio 9 159\$ vs 4 810\$. Pomimo tego, że średnia liczba hospitalizacji pomiędzy obiema grupami była podobna, koszty wynikające z terapii były wyższe wśród chorych z rakiem przerzutowym.

Wg danych przedstawionych w publikacji *Aly 2019* koszt postępowania z pacjentkami w opiece przed leczeniem „pre-treatment” rocznie wynosi około 13 000\$. Koszt pierwszego schematu leczenia kosztuje około 27 000\$, drugiego - 33 000\$, a kolejnego - około 51 000\$. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe koszty wynikające z postępowania z pacjentkami z rozpoznaniem przerzutowego raka piersi potrójnie ujemnego w zależności od etapu leczenia, pochodzące z 2017 roku.

Tabela 20. Średnie, całkowite koszty postępowania z chorym z rozpoznaniem mTNBC w zależności od etapu leczenia; dane z USA z 2017 roku (Aly 2019).

Koszty [\$]	Przed leczeniem (pre-treatment)	I schemat leczenia	II schemat leczenia	≥ 3 schemat leczenia
Lekarz/klinika	4 587	11 383	12 373	24 079
Opieka ambulatoryjna	3 419	6 558	8 098	8 841

Koszty [\$]	Przed leczeniem (pre-treatment)	I schemat leczenia	II schemat leczenia	≥ 3 schemat leczenia
Hospitalizacja	4 480	6 090	9 063	12 637
Trwałe urządzenia medyczne (DME, z ang. <i>durable medical equipment</i> )	125	1 233	1 688	2 406
Leczenie w domu	310	757	1 075	894
Leki na receptę	267	719	725	1 189
Hospicjum	0	210	325	581

Ponadto, w opartym na rejestrze retrospektywnym badaniu *Baser 2012* stwierdzono, że ryzyko zgonu pacjentek z rozpoznaniem TNBC jest dwukrotnie wyższe od tego ryzyka u chorych na raka piersi o innym podtypie (HR = 2,02;  $p < 0,0001$ ), przy czym rozpoznanie TNBC związane było z wyższą roczną liczbą hospitalizacji, dni hospitalizacji, jak również z większą liczbą wizyt na oddziale ratunkowym. Pomimo zbliżonych kwot całkowitych rocznych kosztów opieki zdrowotnej, średni skorygowany koszt opieki szpitalnej był o 77% wyższy w grupie chorych na TNBC (8395\$ vs. 4745\$,  $p < 0,0001$ ). Istotnie wyższe w przypadku TNBC były również koszty refundacji ponoszone przez ubezpieczyciela (8213\$ vs. 4486\$,  $p < 0,0001$ ).

## 2.8 Wpływ choroby na jakość życia

Nowoczesne metody wczesnego wykrywania i skutecznego leczenia ukierunkowanego na wydłużenie życia chorych z jednym z najczęściej występujących schorzeń nowotworowych wśród kobiet – rakiem piersi – umożliwiły wydłużenie przeżycia całkowitego pacjentek z tym nowotworem, także w stadium uogólnionym. W związku z tym, istotnym elementem klinicznym w terapii tych chorych okazało się monitorowanie jakości życia. Wg doniesień naukowych jakość życia pacjentów zależy od stadium choroby. Pacjenci z przerzutami do narządów odległych (stadium IV wg AJCC) charakteryzują się gorszą jakością życia w porównaniu do chorych z mniej zaawansowanym nowotworem. U chorych na raka przerzutowego odnotowano większe obciążenie objawami klinicznymi związanymi z dolegliwościami bólowymi, dusznością oraz utratą łaknienia. Ponadto, chore częściej doświadczały objawów depresji, zmęczenia i niepokoju w porównaniu do pacjentów z rozpoznaniem nowotworów *in situ*. W przypadku chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi stwierdzano niższą całkowitą jakość życia w porównaniu do chorych na raka we wczesnym stadium zaawansowania. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie jakości życia i obciążenia chorobą w zależności od wieku chorego w przypadku chorych z przerzutowym rakiem piersi i rakiem *in situ*. Ważnym aspektem wpływającym na jakość życia pacjentów jest sposób postępowania. W przypadku chorych z przerzutowym rakiem piersi nierzadko jedyną możliwą opcją terapeutyczną jest chemioterapia, która wiąże się ze znacznym obciążeniem. Chorzy

otrzymujący leczenie cytotoksyczne zgłaszają więcej objawów stanowiących zdarzenia niepożądane leczenia w porównaniu do pacjentów bez takiego leczenia. Wśród często zgłaszanych objawów wyróżnia się zmęczenie, senność, utrata apetytu i duszność. Leczenie cytotoksyczne wiąże się również z następstwami długotrwałymi (zmęczenie, utrata masy ciała, zaburzenia funkcji poznawczych), które mają negatywny wpływ na aspekt jakości życia dotyczący funkcjonowania fizycznego (*Hamer 2016, Vadaparampil 2017*).

Rak piersi potrójnie ujemny cechuje się dużą agresywnością i często doprowadza do wczesnych nawrotów choroby, nawet po wstępnie uzyskanej odpowiedzi na leczenie oraz szybko przerzutuje do narządów odległych (*Schmid 2018*). W badaniu przeprowadzonym retrospektywnie, mającym na celu ocenę wpływu progresji choroby i przerzutów odległych w konkretnych lokalizacjach na jakość życia pacjentek z rozpoznaniem przerzutowego raka piersi bez nadekspresji HER2, w tym TNBC wykazano, że progresja choroby była związana z występowaniem u chorych zmęczenia, bólu oraz zaburzeń snu. Ponadto progresja choroby współwystępowała z nasileniem objawów klinicznych, występowaniem działań niepożądanych leczenia, nasileniem niepokoju oraz pogorszeniem wydolności, co wpływało na ogólne pogorszenie jakości życia chorych (*Parisi 2018*).

W badaniu klinicznym oceniającym jakość życia chorych rasy czarnej (populacja, w której podtyp potrójnie ujemny raka piersi występuje częściej) z rozpoznaniem TNBC wykazało, że rozpoznanie TNBC wiąże się z niższą całościową jakością życia w porównaniu do diagnozy raka piersi innego typu. Wśród pacjentek z rozpoznaniem TNBC wykazano, że częstą przyczyną obniżonej jakości życia były trudności finansowe wynikające z braku możliwości kontynuowania pracy zarobkowej ze względu na krótki czas do nawrotu choroby i szybkie pojawienie się przerzutów odległych (*Vadaparampil 2017*).

## 2.9 Niezaspokojone potrzeby (ang. *unmet needs*)

Potrójnie ujemny rak piersi stanowi złożoną, heterogeniczną jednostkę chorobową charakteryzującą się wysoce agresywnym przebiegiem klinicznym, obejmującą przypadki raka piersi niewykazujące ekspresji receptora estrogenowego (ER-), progesteronowego (PgR-) ani receptora HER2 (HER2-). Fenotyp TNBC w dużej części obejmuje nowotwory klasyfikowane w profilowaniu molekularnym DNA jako agresywne raki podstawne (*basal-like; Cyprian 2019*). Ponadto jest to podtyp częściej niż pozostałe raki piersi związany z mutacją *BRCA1* – stwierdzaną u ok. 20% chorych z rozpoznaniem TNBC – i częściej występujący u młodych kobiet, poniżej 40 roku życia (*Kumar Pal 2011, Ryś 2014*).

W porównaniu do pozostałych podtypów raka piersi TNBC charakteryzuje się największym potencjałem przerzutowania i najgorszymi wynikami leczenia (*Cyprian 2019*). W długookresowym badaniu obserwacyjnym *California Cancer Registry*, którym objęto 61 309 chorych na raka piersi, 5 lat od rozpoznania przeżywało 96% pacjentek z hormonowrażliwym rakiem HER2-ujemnym i tylko 76% chorych z rozpoznaniem TNBC lub raka HER2-dodatniego (w okresie przed rozpoczęciem stosowania trastuzumabu); zbliżone wyniki uzyskiwano w innych badaniach (*Kumar Pal 2011*). Rak potrójnie ujemny charakteryzuje się specyficznym wzorcem wznowy, w którym ryzyko wznowy odległej jest wyższe (a wznowy miejscowej poprzedzającej rozsiew – niższe) niż w przypadku pozostałych fenotypów raka piersi, przy szybkiej progresji od wznowy odległej do zgonu. Ponadto badania wskazują na częstsze przerzutowanie TNBC do narządów trzewnych i mózgu.

Ze względu na brak uchwytnych punktów terapeutycznych, które są wykorzystywane w leczeniu innych typów tego nowotworu, jak obecność receptorów hormonalnych czy nadekspresja HER2, leczenie potrójnie ujemnego raka piersi jest wyjątkowo trudne. W przypadku raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych (ER+ i/lub PgR+) istnieje skuteczna terapia hormonalna, a w rakach HER2-dodatnich - leczenie celowane anty-HER2; w przypadku TNBC brak jest analogicznej terapii ukierunkowanej molekularnie. W leczeniu pacjentek z przerzutowym TNBC obecnie stosuje się tylko klasyczną chemioterapię. Pomimo względnej chemiowrażliwości tego nowotworu czas trwania odpowiedzi na leczenie jest zazwyczaj krótki. Ponadto, w porównaniu z pozostałymi podtypami raka piersi, u chorych na TNBC z przerzutami częściej dochodzi do progresji, w związku z czym czas przeżycia bez progresji, jak i przeżycia całkowitego jest krótszy. Mediana przeżycia całkowitego u chorych na mTNBC otrzymujących standardową chemioterapię wynosi około 9-12 miesięcy, a opcje terapeutyczne są dodatkowo zawężone u pacjentek z uogólnioną wznową TNBC (*Kumar Pal 2011, Li 2016, Khosravi-Shahi 2017, Aly 2019*).

Opisane wyżej aspekty choroby jaką jest TNBC, tj. bardzo agresywny przebieg kliniczny, ograniczone opcje terapii i złe wyniki leczenia, wskazują, że jest to obszar istotnych, niezaspokojonych potrzeb klinicznych. W szczególnie trudnej sytuacji pozostają pacjentki, u których ze względu na przerzuty odległe lub brak operacyjności w stadium miejscowego zaawansowania leczenie radykalne nie jest już możliwe. Wspomniana grupa chorych potrzebuje skuteczniejszych farmakoterapii umożliwiających wydłużenie przeżycia bez progresji choroby i przeżycia całkowitego. Jednocześnie w tym stadium choroby bardzo istotne jest, aby bardziej agresywna terapia nie była związana z nieakceptowalnym wzrostem toksyczności, niekorzystnie wpływającym na jakość życia chorych. Wydaje się zatem, że widoczną lukę w opcjach terapii zaawansowanego TNBC stanowi obecnie brak dostępnego dla tych chorych, skutecznego leczenia ukierunkowanego molekularnie (celowanego). Obecnie w Polsce chore na raka piersi, w tym

raka zaawansowanego, mogą korzystać z innowacyjnych terapii ukierunkowanych molekularnie w ramach programu lekowego: *Leczenie raka piersi (MZ 21/12/2021 Załącznik B.9)*. Jednak żaden z leków dostępnych w wymienionych programach nie jest wskazany do stosowania u pacjentek z rozpoznaniem potrójnie ujemnego raka piersi.

Przy braku możliwości zastosowania leczenia związanego z ekspresją receptorów hormonalnych lub HER2, jednym z obiecujących kierunków rozwoju terapii TNBC jest immunoterapia oparta na hamowaniu receptorów punktów kontrolnych układu odpornościowego (*Cyprian 2019*). W raku piersi potrójnie ujemnym obserwuje się obecność limfocytów naciekających guz (TILs) oraz ekspresję ligandu PD-L1, dotyczącą głównie komórek immunologicznych naciekających guz, rzadziej właściwych komórek nowotworu (*Lebert 2018, Cyprian 2019*). Wobec tego zastosowanie terapii ukierunkowanych na PD-1 i PD-L1 może stanowić skuteczną strategię postępowania w TNBC (*Schmid 2018*). Skuteczność immunoterapii, w tym inhibicji szlaku PD-1/PD-L1, stosowanej jako monoterapia lub w skojarzeniu z chemioterapią, została wykazana w wielu innych trudnych w leczeniu nowotworach złośliwych, takich jak czerniak skóry i rak płuca (zarówno niedrobnokomórkowy rak płuca jak i rak płuca o typie drobnokomórkowym; *Lebert 2018*).

## 2.10 Leczenie raka piersi

### *Ogólne zasady leczenia raka piersi*

Leczeniem raka piersi powinny zajmować się zespoły specjalistów tworzących tzw. *breast units*, czyli jednostek, które rocznie otrzymują leczenie co najmniej 150 nowych pacjentów z rozpoznaniem raka piersi. Wybór odpowiedniego leczenia (miejscowe czy systemowe) jest oparty na ocenie klinicznej i patomorfologicznej uwzględniającej typ histopatologiczny, stopień złośliwości, ekspresję poszczególnych receptorów hormonalnych oraz stan HER2 i Ki67, zaawansowanie guza pierwotnego, pachowych węzłów chłonnych oraz obecności przerzutów. Ponadto, w każdym przypadku indywidualnie należy mieć na uwadze dolegliwości związane z nowotworem, stany bezpośrednio zagrażające życiu, czas od pierwotnego leczenia do wystąpienia wznowy, rodzaju wcześniejszych terapii, stanu menopauzalnego i wieku chorej, stanu sprawności, przebytych i współistniejących chorób oraz ich leczenia, a także preferencji pacjentek (*Jassem 2020*).

W ramach **leczenia operacyjnego** możliwe jest przeprowadzenie:

- mastektomii – powszechnie mastektomia sposobem Maddena, w przypadku dużych guzów radykalna mastektomia sposobem Halsteda;
- operacji oszczędzającej (BCT, z ang. *breast conserving treatment*) – w przypadku wczesnego rozpoznania raka piersi, wszystkie zabiegi BCT muszą być uzupełnione pooperacyjną radioterapią, a w części przypadków wymagają także leczenia systemowego;
- zabiegów paliatywnych – w przypadku raków uogólnionych, np. w celu zapobiegania złamaniom patologicznym lub przeprowadzenia mastektomii toaletowej (Krzemieniecki 2021).

Możliwości leczenia chorych na raka piersi obejmują także **radioterapię**. Najczęściej stosuje się RTH pooperacyjną, w przypadku chorych, u których nie ma pewności co do doszczętności zabiegu chirurgicznego. Aktualnie bardzo rzadko stosuje się radioterapię przedoperacyjną, a częściej paliatywną, mającą na celu likwidację przerzutów w OUN i w kościach (Krzemieniecki 2021).

**Leczenie systemowe** w leczeniu wczesnego raka piersi stosuje się w celu zniszczenia klinicznie niewykrywalnych mikroprzerzutów. W ramach terapii ogólnoustrojowej wyróżnia się chemioterapię, która odgrywa mniejszą rolę w leczeniu raka piersi HR+ ze względu na możliwość zastosowania leczenia hormonalnego u znacznego odsetka chorych. Chemioterapia znajduje zastosowanie szczególnie u pacjentek z rozpoznaniem raka potrójnie ujemnego. Rutynowo zaleca się także chemioterapię w skojarzeniu z trastuzumabem w przypadku pacjentów z nadekspresją receptora HER2. Chemioterapia, której celem jest złagodzenie objawów nowotworu i przedłużenie życia, ma szczególne zastosowanie u chorych z rakiem piersi w stadium uogólnionym (Jassem 2020). Standardowo chemioterapia składa się z cyklicznie powtarzanych schematów – najczęściej w rytmie co 2-4 tyg. Przerwy w podawaniu CTH umożliwiają odtworzenie prawidłowych komórek proliferujących, ale jednocześnie doprowadzają do odnowy komórek nowotworowych i stopniowego rozwoju oporności na leczenie. Wobec powyższego od wielu lat trwały badania mające na celu lepsze wykorzystanie dostępnych leków cytotoksycznych, pozwalające na rozwój nowej strategii chemioterapii – metronomicznej, która zakłada ciągłe podawanie leku/leków w niższej dawce (Pogoda 2017). U chorych na raka z ekspresją receptorów hormonalnych skuteczne jest wdrożenie hormonoterapii zarówno w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią. Dobór odpowiedniej hormonoterapii jest uzależniony od stanu menopauzalnego – u kobiet po menopauzie zaleca się stosowanie inhibitora aromatazy w monoterapii lub w skojarzeniu z tamoksyfenem. W tej grupie chorych możliwe jest także zastosowanie samego tamoksyfenu. W przypadku pacjentek przed menopauzą rekomenduje się stosowanie tamoksyfenu z supresją lub bez supresji czynności jajników za pomocą analogów LHRH (leuprorelina, goserelina). Po potwierdzeniu nadekspresji receptora HER2 hormonoterapię należy kojarzyć z trastuzumabem (Jassem 2020).

Tecentriq® (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi



### 2.10.1 Wytyczne praktyki klinicznej

Wybór odpowiedniego schematu chemioterapii u chorych na zaawansowanego raka piersi TNBC stanowi wyzwanie dla lekarzy praktyków i wymaga dużego doświadczenia klinicznego.

**W kolejnych podrozdziałach omówiono aktualne polskie, międzynarodowe i zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej dotyczące farmakoterapii pacjentek spełniających kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego, tj. chorych z rozpoznaniem nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, potrójnie ujemnego raka piersi, które nie były wcześniej poddawane chemioterapii z powodu choroby rozsianej**

W wyniku przeszukiwania portali internetowych krajowych i zagranicznych towarzystw naukowych w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia raka piersi odnaleziono zalecenia następujących towarzystw naukowych i/lub zespołów eksperckich (stan na dzień 3 lutego 2022 r.):

- Polska: Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) – 2020 r. (*Jassem 2020*);
- Międzynarodowe:
  - *European Society of Medical Oncology* (ESMO) – 2021 r. (*ESMO 2021*);
  - *European School of Oncology / European Society of Medical Oncology* (ESO-ESMO) – 2020 r. (*ESO-ESMO 2020*);
- Zagraniczne – krajowe (od najbardziej aktualnych):
  - USA: *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) – listopad 2021 r (wersja 2.2022; *NCCN 2.2022*);
  - USA: *American Society of Medical Oncology* (ASCO) – lipiec 2021 (*ASCO 2021*);
  - Niemcy: *Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie* (AGO) – marzec 2021r. (wersja 2021.1E; *AGO 2021*);
  - Hiszpania: *Spanish Breast Cancer Research Group* (GEICAM), *Spanish Collaborative Group for the Study, treatment and other experimental strategies in solid tumors* (SOLTI) – 2018 r. (*GEICAM/SOLTI 2018*).

W przeglądzie uwzględniono wytyczne międzynarodowe – światowe i europejskie oraz z krajów Europy lub Ameryki Północnej. Ponadto, w treści zawarto dane dotyczące siły rekomendacji i kategorii dowodów naukowych, których szczegółowy opis został umieszczony w załączniku (0). Wyszukiwanie ograniczono do publikacji, które wydano w latach 2017-2021 r.

### 2.10.1.1 Wytyczne kliniczne krajowe

Odnaleziono publikację stanowiącą aktualizację wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej wydaną w 2020 roku (*Jassem 2020*). W treści zaleceń zawarto informacje dotyczące leczenia miejscowo zaawansowanego oraz uogólnionego raka piersi. W poniższym rozdziale uwzględniono stopnie rekomendacji i kategorie dowodów, które zostały szczegółowo opisane w załączniku (0).

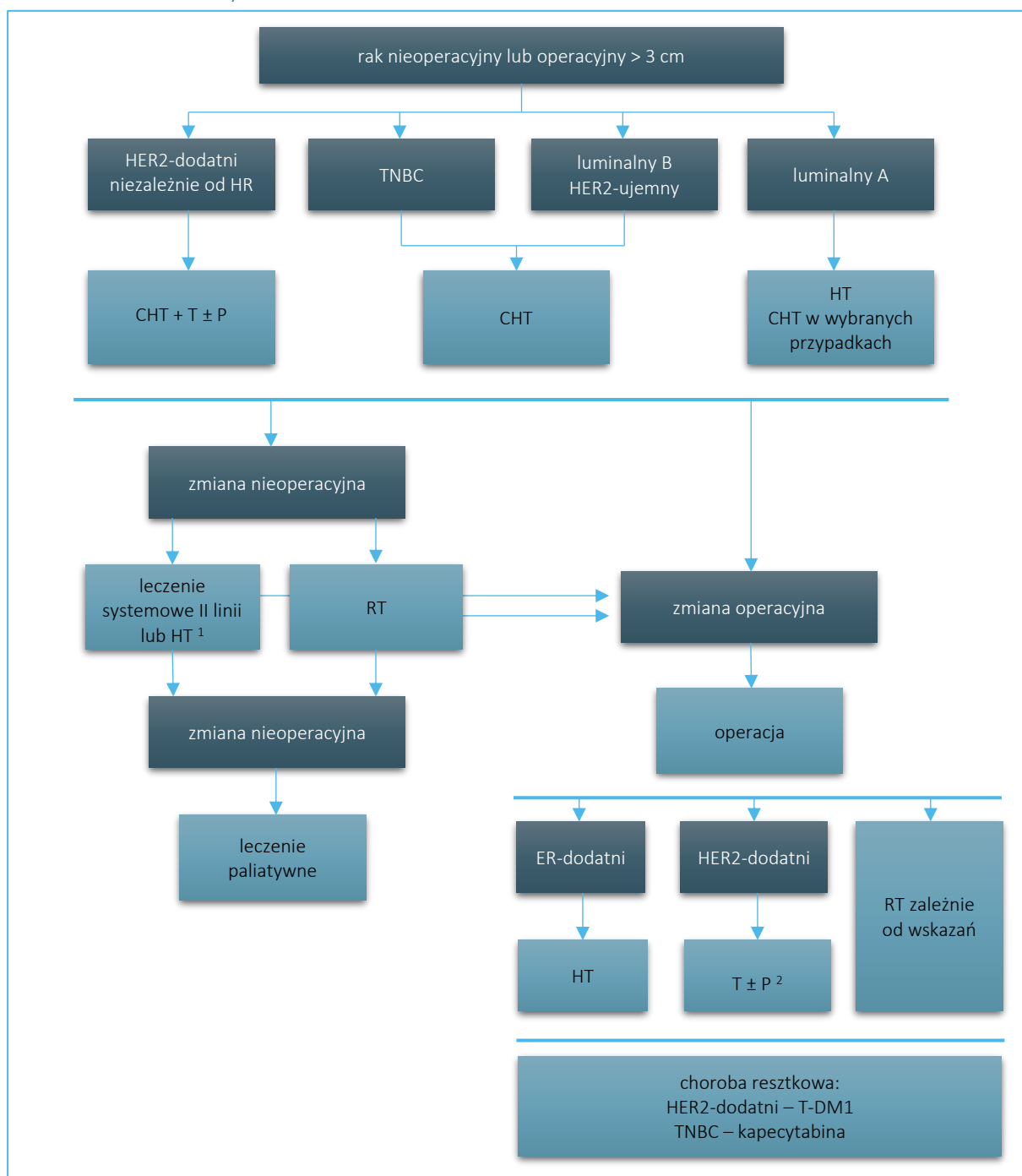
#### Leczenie miejscowo zaawansowanego raka piersi

Miejscowo zaawansowany rak piersi jest określany jako nowotwór w stadium IIB (T3N0) i IIIA-IIIIC. U większości chorych rekomenduje się wstępne leczenie systemowe z następczym leczeniem chirurgicznych z lub bez radioterapii. U pacjentek, które nie kwalifikują się do zabiegu operacyjnego po indukcyjnym leczeniu systemowym postępowaniem z wyboru jest radykalna radioterapia [III, A].

Wykres poniżej przedstawia strategię leczenia miejscowo zaawansowanego raka piersi wg PTOK (*Jassem 2020*).

Z przedstawionego poniżej algorytmu wynika, że w przypadku nieuzyskania operacyjności, pomimo zastosowania kolejnej linii farmakoterapii neoadiuwantowej i/lub przedoperacyjnej radykalnej radioterapii, u chorych na raka miejscowo zaawansowanego należy podjąć leczenie paliatywne. W leczeniu systemowym miejscowo zaawansowanego raka piersi stosuje się takie same zasady kwalifikacji i metody jak w pierwotnie resekcyjnym raku piersi [II, A].

Wykres 1. Strategia leczenia miejscowo zaawansowanego raka piersi wg zaleceń PTOK 2020 (na podst. *Jassem 2020*).



1 rak luminalny B;

2 łącznie przez 12 miesięcy;

CHT – chemioterapia; HT – hormonoterapia; P – pertuzumab; T – trastuzumab; T-DM1 – trastuzumab emtanzyna; RT – radioterapia.

W odniesieniu do leczenia pacjentek ze wznową miejscową lub regionalną zaznaczono, że wyłączone leczenie systemowe jest dopuszczalne jedynie wówczas, gdy nie ma możliwości zastosowania metod miejscowych (tj. leczenia chirurgicznego i/lub radioterapii) [III, C] (*Jassem 2020*).

## Leczenie uogólnionego raka piersi

W leczeniu uogólnionego raka piersi stosuje się terapie systemowe i miejscowe metody lecznicze. U większości chorych leczenie ma charakter paliatywny, mający na celu wydłużenie przeżycia i poprawę jakości życia, jednak u części z pacjentów udaje się uzyskać wieloletnie przeżycia. U chorych z cechą ER(-) chemioterapia jest leczeniem z wyboru [I, A]. W wyborze leczenia zaawansowanego raka piersi zaleca się uwzględnić typ nowotworu, jego rozległość i lokalizację zmian, dynamikę wzrostu, uprzednio zastosowane leczenie i odpowiedź na nie oraz stan ogólny, schorzenia towarzyszące i preferencje chorych [I, A] (*Jassem 2020*).

U większości chorych otrzymujących chemioterapię preferowane jest sekwencyjne stosowanie pojedynczych leków, pozwala uzyskać podobną skuteczność kliniczną przy korzystniejszym profilu bezpieczeństwa [I, B]. Decyzję w sprawie wdrożenia chemioterapii wielolekowej podejmuje się w zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej. Skojarzone terapie wieloma chemioterapeutykami stosuje się zazwyczaj w przypadku uciążliwych dolegliwości, dużej objętości przerzutów lub gwałtownej progresji, gdy konieczne jest uzyskanie szybkiej odpowiedzi [III, B] (*Jassem 2020*).

Zalecenia dotyczące wyboru schematu chemioterapii podano łącznie dla raka piersi HER2-ujemnego ER/PgR-ujemnego lub ER/PgR-dodatniego opornego na hormonoterapię. Wg cytowanego dokumentu stosuje się następujące leki cytotoksyczne: antracykliny, taksoidy, kapecytabinę, winorelbinę, erybulinę (nierefundowana w Polsce), pochodne platyny, gemcytabinę, cyklofosfamid i metotreksat. **U chorych na raka potrójnie ujemnego z ekspresją PD-L1 w leczeniu I linii można zastosować skojarzenie atezolizumabu i nab-paklitakselu [I, B], gdyż jak podkreślono skojarzenie to pozwala uzyskać dłuższy PFS, szczególnie w podgrupie chorych z ekspresją PD-L1. U chorych na raka potrójnie ujemnego lub na podłożu mutacji BRCA1/2 w leczeniu I linii można zastosować pochodne platyny [II, B] (*Jassem 2020*).**

W tabeli poniżej przedstawiono schematy chemioterapii stosowane wg cytowanego dokumentu w zaawansowanym raku piersi HER2-ujemnym.

Tabela 21. Schematy chemioterapii stosowane w zaawansowanym HER2-ujemnym raku piersi wg zaleceń PTOK 2020 (na podst. *Jassem 2020*).

Monoterapia	Schematy wielolekowe schematy (stosowanie w wybranych przypadkach)	Schematy metronomiczne (zalecane w kolejnych liniach leczenia)
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	CTX 50 mg p.o. dziennie, leczenie bez przerw

Tecentriq® (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozsiazonego potrójnie ujemnego raka piersi

Monoterapia	Schematy wielolekowe schematy (stosowanie w wybranych przypadkach)	Schematy metronomiczne (zalecane w kolejnych liniach leczenia)
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	CTX + MTX CTX 50 mg p.o. dziennie i MTX 5 mg 2 × w tygodniu, leczenie bez przerw
PXL 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	KAP 3 × 500 mg/d. p.o. 3 × dziennie po po- siłku, leczenie bez przerw
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	VRB 50 mg p.o. (poniedziałek, środa, piątek) 30 mg p.o. co 2. dzień (u chorych w po- deszłym wieku)
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	VK VRB 40 mg p.o. (poniedziałek, środa, pią- tek) i KAP 500 mg p.o. 3 × dziennie po posiłku, leczenie bez przerw
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	VEK VRB 40 mg p.o. (poniedziałek, środa, pią- tek) CTX 50 mg/d. p.o. bez przerw i KAP 500 mg p.o. 3 × dziennie po posiłku, leczenie bez przerw
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 <sup>1</sup> 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	
CBDCA AUC 6 i.v. dzień 1. co 21–28 dni lub AUC 2 i.v. dzień 1. co 7 dni	<b>Nab-PXL/ATEZO<sup>2</sup></b> <b>(w TNB z ekspresją PD-L1)</b> <b>Nab-PXL: 100 mg/m<sup>2</sup> i.v. dni 1., 8. i 15.</b> <b>ATEZO: 840 mg i.v. dni 1. i 15. co 28 dni</b>	
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		
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		
Sacituzumab-govitecan-hziy w TNBC 10 mg/kg i.v. dzień 1. i 8. co 21 dni		

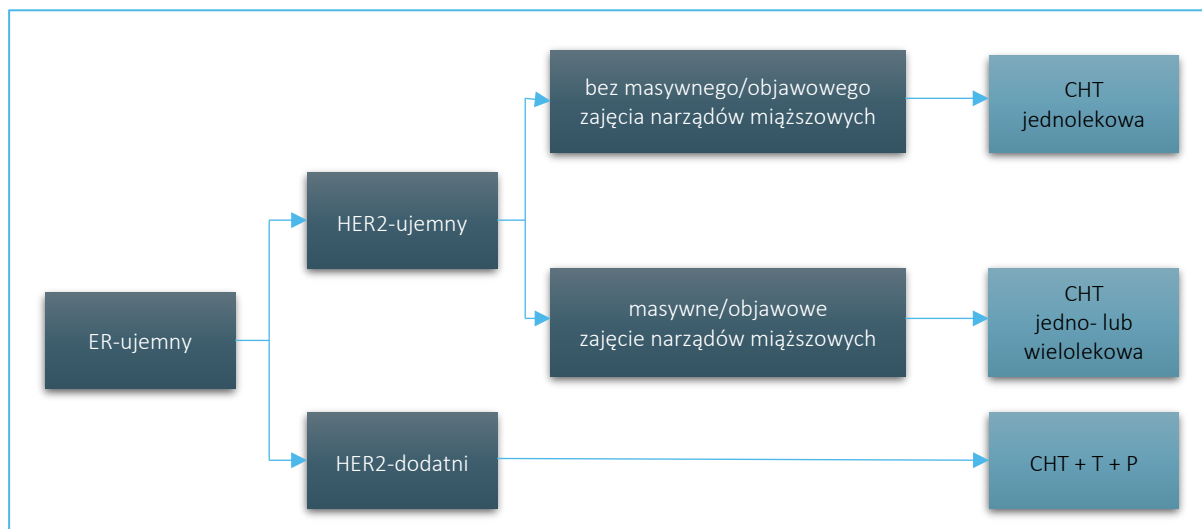
CBDCA – karboplatyna; CTX – cyklofosfamid; DOX – doksorubicyna; DXL – docetaksel; EPI – epirubicyna; GCB – gemcytabina; FU – fluorouracyl; KAP – kapecytabina; MTX – metotreksat; M – liposomalna doksorubicyna; Nab-PXL – paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą; PXL – paklitaksel; VRB – winorelbina;

<sup>1</sup> leczenie z użyciem antracyklin liposomalnych należy rozważyć u chorych z obciążeniami kardiologicznymi;

<sup>2</sup> ocena ekspresji PD-L1 na komórkach układu immunologicznego w mikrośrodowisku guza; test VENTANA SP142 IHC ≥ 1% punkt odcięcia.

Wykres poniżej przedstawia pierwszorazowe leczenie systemowe zaawansowanego raka piersi bez ekspresji receptora estrogenowego.

Wykres 2. Pierwszorazowe leczenie systemowe zaawansowanego raka piersi bez ekspresji receptora estrogenowego wg zaleceń PTOK 2020 (na podst. *Jassem 2020*).



ER – receptor estrogenowy; CHT – chemioterapia; T – trastuzumab; P – pertuzumab.

## 2.10.1.2 Wytyczne kliniczne międzynarodowe i zagraniczne

### 2.10.1.2.1 European Society of Medical Oncology (ESMO)

W 2021 r. opublikowane wytyczne dotyczące terapii przerzutowego raka piersi, w tym chorych na TNBC (*ESMO 2021*).

Opcją z wyboru w leczeniu I linii chorych na raka potrójnie ujemnego z ekspresją PD-L1 jest immunoterapia w skojarzeniu z chemioterapią:

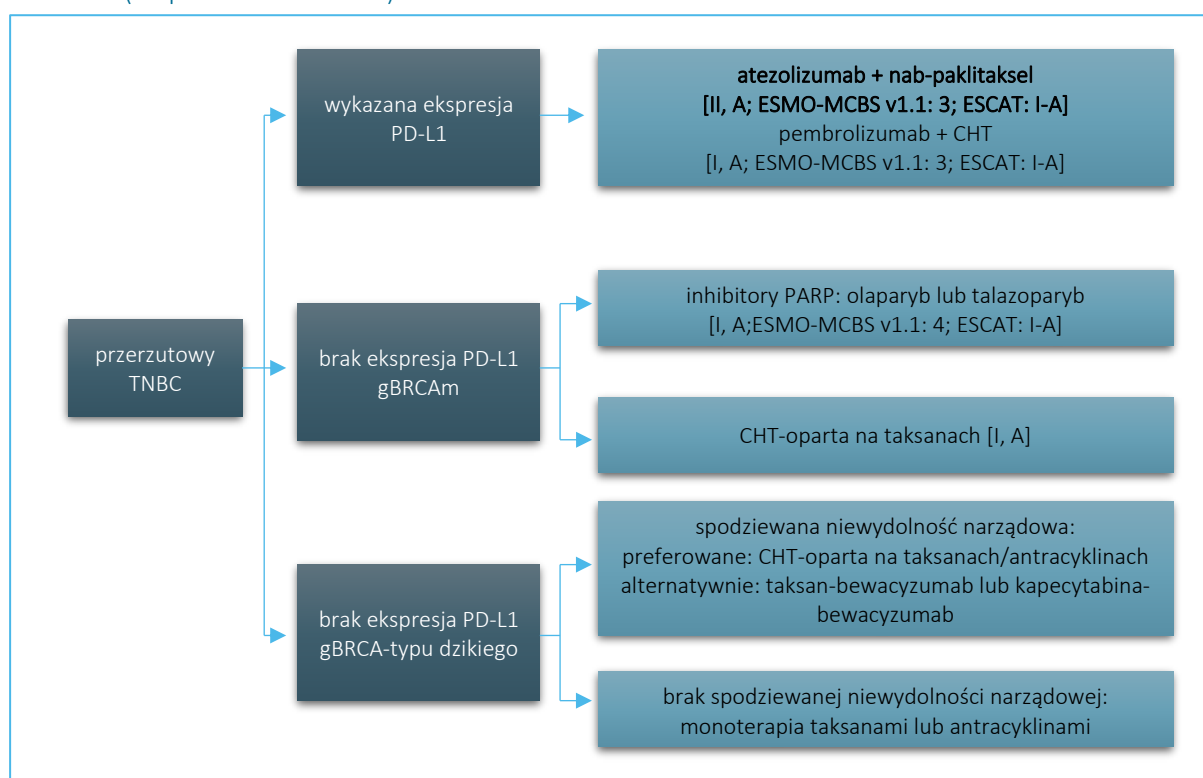
- skojarzenie **atezolizumabu i nab-paklitakselu** u chorych z ekspresją PD-L1 na komórkach immunologicznych naciekających guz  $\geq 1\%$  (ocena z zastosowaniem testu Ventana SP142) [II, A; ESMO-MCBS v1.1: 3; ESCAT: I-A] lub
- pembrolizumab i paklitaksel lub nab-paklitaksel lub karboplatyna/gemcytabina u pacjentów, których łączny wynik pozytywny (z ang. *Combined Positive Score, CPS*) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 10$  [I, A; ESMO-MCBS v1.1: 3; ESCAT: I-A] (*ESMO 2021*).

W przypadku chorych z germinalnymi mutacjami *BRCA1/2* (gBRCAm) i z brakiem ekspresji PD-L1 preferowane opcje to inhibitory PARP: olaparyb lub talazoparyb [I, A; ESMO-MCBS v1.1: 4; ESCAT: I-A] lub CHT z karboplatyną [II, A] (ESMO 2021).

Jeśli u chorych wykazano brak ekspresji PD-L1 i gBRCA-typu dzikiego, wybór preferowanego postępowania opcja zależy od wcześniejszej ekspozycji na leczenie, przebiegu choroby, DFI i preferencji pacjenta. Najczęściej stosowana jest monoterapia taksanem. Leczenie antracyklinami możliwe jest w przypadku braku wcześniejszej ekspozycji lub gdy możliwe jest ponowne zastosowanie. W tym przypadku preferowana jest terapia skojarzona oparta na kombinacji taksanów i/lub antracyklin i obejmująca bewacyzumab (wyłącznie w ramach I linii), jeśli leczenie to jest dostępne (ESMO 2021).

Proponowany w dokumencie algorytm postępowania u pacjentów z przerzutowym TNBC zamieszczono na wykresie poniżej.

Wykres 3. Strategia leczenia I linii przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi wg zaleceń ESMO 2021 (na podst. ESMO 2021).



gBRCAm – mutacje germinalne *BRCA1/2* (z ang. *germline BRCA1/2 mutation*); MCBS – ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; PARP – polimeraza poli(ADP-rybozy) (z ang. *poly [ADP-ribose] polymerase*);

### 2.10.1.2.2 *European School of Oncology, European Society of Medical Oncology (ESO-ESMO)*

Wspólne wytyczne ESO i ESMO dotyczące leczenia zaawansowanego raka piersi zostały sformułowane w wyniku konsensusu ekspertów podjętego w oparciu o dowody naukowe podczas międzynarodowej konferencji w Lizbonie (ABC5 - listopad 2019). Wytyczne te zostały uznane także przez inne międzynarodowe towarzystwa naukowe: *European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA)*, *European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO)*, *European Society of Gynaecological Oncology (ESGO)*, *Union for International Cancer Control (UICC)*, *Senologic International Society (SIS)/ International School of Senology (ISS)*, *Federación Latinoamericana de Mastología (FLAM)*, *European Oncology Nursing Society (EONS)*, *European Society of Surgical Oncology (ESSO)*, *Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO)* i *International Society of Geriatric Oncology (SIOG)*, *the American Society of Clinical Oncology (ASCO)*. Warto zauważyć, że w dokumencie tym pod pojęciem zaawansowanego raka piersi (z ang. *advanced breast cancer, ABC*) rozumiano zarówno nowotwór nieoperacyjny miejscowo zaawansowany (z ang. *locally advanced breast cancer, LABC*), jak i przerzutowego raka piersi (z ang. *metastatic breast cancer, MBC*) (*ESO-ESMO 2020*). Z tego względu w poniższym opisie zalecenia dotyczące wyłącznie chorych na nieoperacyjny miejscowo zaawansowanego raka piersi opatrzone dopiskiem LABC.

W wytycznych wskazano, że wybór leczenia systemowego powinien opierać się na ocenie co najmniej następujących czynników: statusu HR i HER2 oraz germinalnych mutacji BRCA, PIK3CA w przypadku raka HR-dodatniego i ekspresję PD-L1 w przypadku TNBC [opinia ekspertów/A, konsensus 95%] (*ESO-ESMO 2020*).

W ramach leczenia systemowego zaawansowanego raka piersi preferowanym postępowaniem jest sekwencyjna monoterapia. Terapie skojarzone powinny być zarezerwowane dla chorych z gwałtowną progresją choroby, przerzutami trzewnymi zagrażającymi życiu lub pacjentek wymagających szybkiej kontroli objawów i/lub choroby [LoE/GoR I/A, konsensus 96%] (*ESO-ESMO 2020*).

**U chorych na zaawansowanego TNBC, niezależnie od stanu BRCA, wcześniej leczonych atracyklinami z lub bez taksoidów w terapii (neo)adiuwantowej**, istotną opcją terapeutyczną jest **karboplatyna**, z uwagi na wykazaną skuteczność porównywalną do docetakselu, przy korzystniejszym profilu toksyczności [LoE/GoR I/A, konsensus 91%]. **W odniesieniu do zaawansowanego TNBC niezwiązanego z mutacją BRCA** jedyną dostępną terapią nieeksperymentalną pozostaje chemioterapia oparta na pochodnych platyny. W okresie opracowywania wytycznych nie były dostępne dane, które uzasadniałyby rekomendowanie



określonych schematów chemioterapii specyficznie dla chorych z tym podtypem nowotworu – wobec czego **rekomendacje dotyczące chemioterapii w zaawansowanym raku piersi HER2-ujemnym odnoszą się również do zaawansowanego TNBC** [LoE/GoR I/A, konsensus 98%]. Ponadto, autorzy wytycznych zaznaczają potencjalnie istotną rolę receptorów androgenowych (AR) w terapiach celowanych w zaawansowanym TNBC. Nie określono jednak standardu oznaczania AR, a nieliczne badania wskazują niską skuteczność antagonistów AR jak np. bikalutamid czy enzalutamid. Wobec tego leki te nie są aktualnie zalecane do stosowania w rutynowej praktyce klinicznej [LoE II/D, konsensus 85%]. **Skojarzenie atezolizumabu i nab-paklitakselu jest opcją leczenia I linii u chorych na potrójnie ujemnego raka piersi z ekspresją PD-L1**, zarówno nieleczonych jak i w okresie  $\geq 12$  miesięcy po leczeniu (neo)adjuwantowym [ESMO-MCBS v1.1 score: 3 I/B, konsensus 95%] (*ESO-ESMO 2020*).

**W leczeniu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego (LABC) TNBC** jako leczenie I linii rekomenduje się stosowanie CHT opartej na atracyklinach i taksanach (dopuszcza się skojarzenie pochodnych platyny z taksanem) [I/A, konsensus 85%] (*ESO-ESMO 2020*).

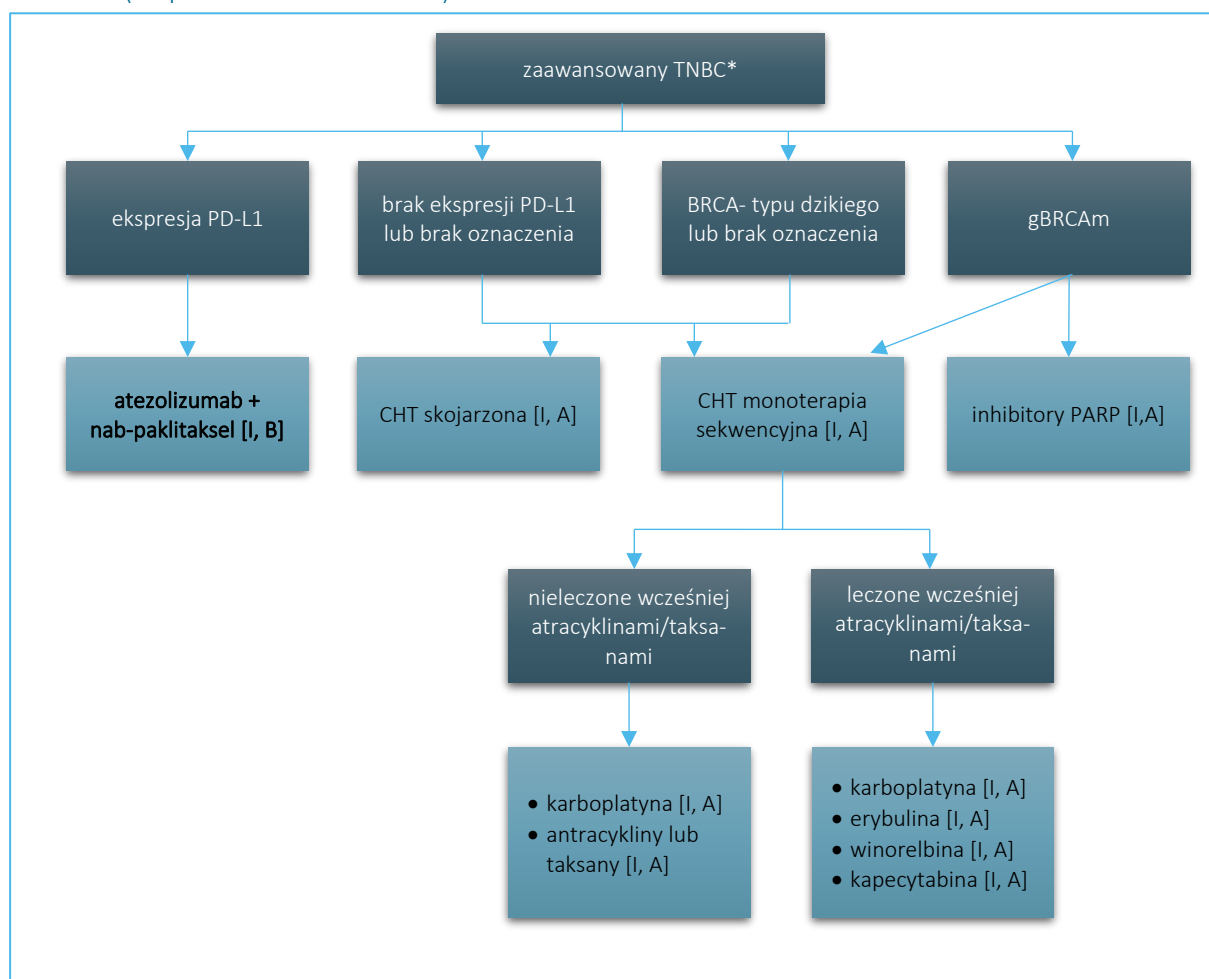
#### **Poniżej opisano ogólne zalecenia dotyczące leczenia systemowego u chorych na zaawansowanego raka HER2-ujemnego, odnoszące się również do chorych na TNBC**

U chorych na zaawansowanego raka HER2-ujemnego jeżeli nie ma przeciwwskazań, a pacjentka akceptuje takie leczenie, pierwszym wyborem będą na ogół schematy oparte na **antracyklinach** lub **taksoidach** (preferencyjnie - monoterapie) – u chorych, u których wspomniane schematy nie zostały uprzednio zastosowane w leczeniu (neo)adjuwantowym. Innymi skutecznymi opcjami, zwłaszcza u pacjentek chcących uniknąć łysienia, są m.in. **kapecytabina** i **winorelbina** [LoE/GoR I/A, konsensus 71%]. U chorych, które otrzymały już antracykliny i taksoidy w leczeniu adjuwantowym i które nie wymagają chemioterapii skojarzonej, opcjami preferowanymi są **kapecytabina**, **winorelbina** i **erybulina**. Inne opcje obejmują: **gemcytabinę, pochodne platyny, taksoidy i antracykliny liposomalne** [LoE/GoR I/A, konsensus 77%]. Ponadto 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 [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%]. Dodatkowo u pacjentek niewymagających uzyskania szybkiej odpowiedzi guza uzasadnione może być zastosowanie chemioterapii metronomicznej. Najlepsze dane są dostępne dla schematu CM (niskodawkowy cyklofosamid p.o. +

metotreksat); ocena innych schematów (w tym kapecytabiny i winorelbiny) jest w toku. Porównanie chemioterapii metronomicznych ze standardowymi wymaga przeprowadzenia badań z randomizacją [LoE/GoR I/B, konsensus 98%]. Jako dodatkowa opcja u wybranych pacjentek może być ponadto traktowane leczenie skojarzone chemioterapią z bewacyzumabem [ESMO-MCBS v1.1: 2, LoE/GoR I/C, konsensus 42%]. Czas trwania i liczba zastosowanych schematów powinny być dostosowywane indywidualnie [LoE/GoR: opinia ekspercka A, konsensus 96%]. Na ogół każdy schemat leczenia, z wyjątkiem antracyklin, jest stosowany do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności (przy czym poziom toksyczności uznawany za „nieakceptowalny” powinien zostać określony z udziałem pacjentki) [LoE/GoR I/B, konsensus 72%]. Ponadto u chorych na TNBC w wykazymi mutacjami germinalnymi gBRCA preferowaną jest zastosowanie inhibitora PARP (olaparybu lub talazoparybu) [LoE/GoR I/A, konsensus 78%] (ESO-ESMO 2020).

Poniżej przedstawiono schemat postępowania w zaawansowanym TNBC wg wytycznych ESO-ESMO.

Wykres 4. Schemat postępowania u chorych na zaawansowanego TNBC wg wytycznych ESO-ESMO (na podst. ESO-ESMO 2020).



\* W dokumencie tym pod pojęciem zaawansowanego raka piersi (z ang. *advanced breast cancer*, ABC) rozumiano zarówno nowotwór nieoperacyjny miejscowo zaawansowany (z ang. *locally advanced breast cancer*, LABC), jak i przerzutowego raka piersi (z ang. *metastatic breast cancer*, MBC) (ESO-ESMO 2020).

### 2.10.1.2.3 National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

Aktualna wersja wytycznych *National Comprehensive Cancer Network* została wydana w grudniu 2021 roku (NCCN 2.2022). U chorych na raka HER2-ujemnego zdecydowanie zalecana jest ocena mutacji germinacyjnej *BRCA1/2* oraz stanu biomarkera PD-L1 (NCCN 2.2022).

Zalecenia dotyczące preferowanych, alternatywnych oraz „przydatnych w określonych przypadkach” schematów leczenia systemowego podano dla szerszej populacji chorych na zaawansowanego raka HER2-ujemnego, z nieoperacyjnym nawrotem miejscowym lub przerzutowego (IV stadium). Jak schematy preferowane u chorych na TNBC, możliwe do zastosowania w ramach I linii leczenia, wskazano: **pembrolizumab + CHT (paklitaksel, nab-paklitaksel lub gemcytabina + kapecytabina)** ([1]; opcja dla chorych z ekspresją PD-L1 CPS  $\geq$  10) oraz pochodne platyny: **karboplatynę i cisplatynę** ([2A]; opcje dla chorych z mutacją germinacyjną *BRCA1/2*) (NCCN 2.2022).

Schematy rekomendowane dla chorych na raka HER2-ujemnego, w tym TNBC podsumowano poniżej.

Tabela 22. Schematy stosowane w postępowaniu u chorych na przerzutowego raka HER2-ujemnego, w tym TNBC wg wytycznych NCCN (na podst. NCCN 2.2022).

Zalecane schematy	
preferowane	<ul style="list-style-type: none"> <li>• antracykliny: <b>doksorubicyna</b> [2A] i <b>doksorubicyna liposomalna</b> [2A];</li> <li>• taksoidy: <b>paklitaksel</b> [2A];</li> <li>• antymetabolity: <b>kapecytabina</b> [2A] i <b>gemcytabina</b> [2A];</li> <li>• inhibitory mikrotubul: <b>winorelbina</b> [2A] i <b>erybulina</b> [2A];</li> <li>• inhibitory PARP: <b>olaparyb</b> [1] i <b>talazoparyb</b> [1] – <u>opcje dla chorych na raka HER2-ujemnego z mutacją germinacyjną <i>BRCA1/2</i></u>;</li> <li>• <b>sacituzumab-govitecan-hziy</b> [2A] – <u>opcja dla chorych na przerzutowego TNBC, którzy otrzymali wcześniej co najmniej 2 linie leczenia, w tym jedną linię leczenia choroby przerzutowej</u>;</li> <li>• pochodne platyny: <b>karboplatyna</b> [2A] i <b>cisplatyna</b> [2A] – <u>opcje dla chorych na TNBC i mutacją germinacyjną <i>BRCA1/2</i>*</u>;</li> <li>• <b>pembrolizumab + CHT (paklitaksel, nab-paklitaksel lub gemcytabina + kapecytabina)</b> – [1] <u>opcja dla chorych na TNBC z ekspresją PD-L1 CPS <math>\geq</math> 10</u></li> </ul>
alternatywne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>cyklofosfamid</b> [2A];</li> <li>• <b>docetaksel</b> [2A];</li> <li>• <b>nab-paklitaksel</b> [2A];</li> <li>• <b>epirubicyna</b> [2A];</li> <li>• <b>iksabepilon</b> [2A];</li> </ul>
przydatne w określonych przypadkach	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>AC (doksorubicyna/cyklofosfamid)</b> [2A];</li> <li>• <b>EC (epirubicyna/cyklofosfamid)</b> [2A];</li> <li>• <b>CMF (cyklofosfamid/metotreksat/fluorouracyl)</b> [2A];</li> <li>• <b>docetaksel/kapecytabina</b> [2A];</li> <li>• <b>GT (gemcytabina/paklitaksel)</b> [2A];</li> <li>• <b>gemcytabina/karboplatyna</b> [2A];</li> <li>• <b>karboplatyna + paklitaksel lub nab-paklitaksel</b> [2A].</li> </ul>

Tecentriq® (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

\* u wszystkich chorych ze wznową lub chorobą przerzutową należy ocenić obecność mutacji BRCA1/2, w celu zidentyfikowania kandydatów do leczenia inhibitorami PARP.

#### 2.10.1.2.4 American Society of Medical Oncology (ASCO)

Zaktualizowane w 2021 r. wytyczne *American Society of Medical Oncology* dotyczące chemioterapii i leczenia celowanego u chorych na przerzutowego raka piersi, HER2-ujemnego (ASCO 2021).

**Jako leczenie I linii u pacjentów z przerzutowym potrójnie ujemnym rakiem piersi z ekspresją PD-L1** (dodatni), u których nie wstwierdza się przeciwskażeń do za zastosowania immunoterapii rekomenduje się **atezolizumab + nab-paklitaksel** lub **pembrolizumab + CHT** [typ rekomendacji: oparta na dowodach naukowych; korzyści przeważają nad ryzykiem; jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: silna] (ASCO 2021).

**Pacjenci z potrójnie ujemnym rakiem piersi z przerzutami bez ekspresji PD-L1** powinni **otrzymać CHT jednoskładnikową**, a nie chemioterapię skojarzoną jako leczenie I linii. Schematy skojarzone mogą być oferowane w przypadku choroby objawowej lub bezpośrednio zagrażającej życiu, w przypadku której z uwagi na spodziewny krótki czas życia przypuszcza się, że będzie to jedyna szansa na terapię [typ rekomendacji: oparta na dowodach naukowych; korzyści przeważają nad ryzykiem; jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: silna]. Pacjentom można zaproponować schematy oparte na platynie lub nieoparte na platynie na podstawie zindywidualizowanej oceny preferencji, zagrożeń i korzyści przez pacjenta i świadczeniodawcę (ASCO 2021).

#### 2.10.1.2.5 Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)

Autorzy rekomendacji niemieckiego *Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie* (AGO 2021) zwracają uwagę, że podczas doboru właściwego leczenia dla chorych na przerzutowego raka piersi należy wziąć pod uwagę status receptorów (ER/PgR/HER2), ekspresję PD-L1, obecność mutacji *BRCA1/2* i *PIK3CA*, wcześniejsze leczenie (i jego toksyczności), okres wolny od choroby po zakończeniu leczenia adiuwantowego, agresywność choroby i lokalizację przerzutów, szacowaną długość życia, choroby towarzyszące oraz preferencje pacjentki i jej oczekiwania.

W odniesieniu do chemioterapii mBC za korzystne uznano wieloliniowe leczenie sekwencyjne (ta sama skuteczność przy mniejszej toksyczności od leczenia skojarzonego), wskazano również, że leczenie skojarzone lekami celowanymi z chemioterapią mogą korzystnie wpływać na przeżycie. Wielolekowa chemioterapia jest wskazana w przypadku konieczności uzyskania szybkiej remisji, z uwagi na nasilone

Tecentriq® (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozsialego potrójnie ujemnego raka piersi

objawy lub masywne zajęcie narządów trzewnych [LoE 1b, GR A, AGO ++]. Zalecane jest prowadzenie leczenia danych schematem terapeutycznym do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności (AGO 2021).

**U chorych na mTNBC niezależnie od obecności mutacji genu BRCA 1/2 zaleca się:**

- u pacjentek z ekspresją PD-L1 na komórkach IC: **atezolizumab + nab-paklitaksel** [jeśli do ostatniego leczenia minęło  $\geq 12$  miesięcy; LoE 1b, GR: B, AGO +] lub **atezolizumab + paklitaksel** [LoE 1b, GR: B, AGO -];
- u pacjentek z ekspresją PD-L1 CPS  $\geq 10$ : **pembrolizumab + CHT** [jeśli do ostatniego leczenia minęło  $\geq 12$  miesięcy; LoE 1b, GR: B, AGO +/-];
- **bewacyzumab jako leczenie dodane** do I linii terapii cytotoksycznej [LoE 1b, GR: B, AGO +/-];
- **karboplatynę** [LoE 1b, GR B, AGO: +/-];
- **gemcytabinę/cisplatynę** [LoE 1b, GR: B, AGO +], **nab-paklitaksel/karboplatynę** [LoE 2b, GR: B, AGO +] (AGO 2021).

**U chorych z rozpoznaniem przerzutowego TNBC i mutacją germinálną BRCA**, u których dotychczas nie stosowano leczenia z udziałem związków platyny opcję stanowi **karboplatyna** [LoE 1b, GR: B, AGO +]. Ponadto zalecane jest zastosowanie inhibitora PARP - **olaparybu** [LoE 1b, GR B, AGO ++] lub **talazoparybu** [LoE 1b, GR B, AGO +] (AGO 2021).

**2.10.1.2.6 *Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM), Spanish Collaborative Group for the study, treatment and other experimental strategies in solid tumors (SOLTI)***

W hiszpańskich wytycznych GEICAM i SOLTI (wytyczne na 2018 rok, opublikowane w styczniu 2019: *GEICAM/SOLTI 2018*) określono zasady leczenia zaawansowanego i nawrotowego raka piersi. W odniesieniu do pacjentek ze wznową niekwalifikujących się do leczenia radykalnego postępowanie powinno być prowadzone zgodnie z rekomendacjami dla pacjentek z chorobą przerzutową [LC wysoki; GR A]. W ramach wytycznych wyodrębniono zalecenia dla chorych na raka potrójnie ujemnego.

Standardowym leczeniem pacjentek z rozpoznaniem przerzutowego TNBC jest chemioterapia. Wybór strategii terapeutycznej, jak i leków cytotoksycznych jest uwarunkowany licznymi czynnikami i powinien być zindywidualizowany. Zasadniczo zalecane jest sekwencyjne stosowanie poszczególnych chemioterapeutyków w monoterapii. Stosowanie schematów skojarzonych powinno być zarezerwowane dla

pacjentek z chorobą agresywną, objawową lub zagrażającą życiu [LC wysoki; GR A]. Optymalny czas trwania chemioterapii nie został ustalony, ale zasadniczo dany schemat powinien być kontynuowany do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności (poziom akceptowalności powinien zostać uzgodniony z pacjentką) [LC umiarkowany; GR B]. Biorąc pod uwagę agresywność TNBC i ograniczone opcje terapii, chore w stadium przerzutowym powinny być w miarę możliwości leczone w ramach poprawnie zaprojektowanych, prospektywnych badań klinicznych [LC wysoki; GR A] (*GEICAM/SOLTI 2018*).

Rekomendacje GEICAM i SOLTI dotyczące wyboru terapii pierwszej linii przerzutowego TNBC są następujące (*GEICAM/SOLTI 2018*):

- U chorych, u których nie stosowano dotychczas żadnej chemioterapii, zalecane jest zastosowanie **antracyklin** lub **taksoidów**, w monoterapii lub schematach skojarzonych [LC wysoki; GR A]; takie postępowanie może być również wdrożone u chorych z późną wznową (powyżej roku) po ukończeniu leczenia (neo)adiuwantowego z udziałem antracyklin i/lub taksoidów.
- U chorych, u których nie stosowano dotychczas taksoidów, a u których stwierdzono oporność choroby przerzutowej na antracykliny lub osiągnięcie maksymalnej dawki skumulowanej lub toksyczności, kwalifikowanych do dalszej chemioterapii, leczeniem z wyboru będzie schemat z udziałem taksoidów (preferowana jest monoterapia) [LC umiarkowane; GR A]. U pacjentek leczonych uprzednio taksoidami i antracyklinami w terapii adiuwantowej dostępne są inne opcje, takie jak **winorelbina** i **kapecytabina** [LC umiarkowane; GR B].
- U wybranych chorych z chorobą agresywną lub objawową można rozważyć dodanie do chemioterapii **bewacyzumabu** [LC umiarkowane; GR C] – po ocenie stosunku korzyści do ryzyka toksyczności (nadciśnienia, białkomoczu i zdarzeń krwotocznych). Ponadto w wybranych przypadkach, u chorych początkowo leczonych **docetakselem z bewacyzumabem** można rozważyć zastosowanie **terapii podtrzymującej kapecytabiną z bewacyzumabem** [LC niskie; GR C].
- U młodych pacjentek z agresywną, objawową chorobą oporną na antracykliny i taksoidy akceptowalną opcją jest zastosowanie schematu skojarzonego **karboplatiną z gemcytabiną** [LC umiarkowane; GR B].
- **Karboplatyna** w monoterapii może być opcją leczenia pierwszoliniowego zarówno w ogólnej populacji chorych na mTNBC (ze na skuteczność porównywalną do docetakselu) [LC umiarkowany; GR B], jak i w subpopulacji chorych z mutacją germinálną *BRCA1* lub *BRCA2* (wyższa skuteczność od docetakselu w ORR i PFS) [LC wysoki; GR A].
- Obiecujące wyniki uzyskano w badaniu oceniającym **atezolizumab w skojarzeniu z nab-paklitakselem** (w porównaniu do nab-paklitakselu w monoterapii); niemniej sformułowanie

rekomendacji dotyczącej stosowania immunoterapeutyków w 1. linii leczenia mTNBC wymaga wyników dodatkowych badań.

### 2.10.1.3 Podsumowanie wytycznych klinicznych

W przeglądzie wytycznych klinicznych leczenia zaawansowanego (nieoperacyjnego – miejscowo-zaawansowanego lub przerzutowego) potrójnie ujemnego raka piersi w pierwszej linii uwzględniono 7 dokumentów, opublikowanych w latach 2018-2021, w tym polskie wytyczne PTOK (2020), międzynarodowe wytyczne ESO-ESMO (2021), wydane/zaktualizowane w 2021 roku wytyczne niemieckie (AGO) i amerykańskie – USA (NCCN i ASCO) oraz wytyczne hiszpańskie (GEICAM/SOLTI) z 2018 roku.

Wymienione towarzystwa naukowe są w większości zgodne w odniesieniu do ogólnych zasad prowadzenia terapii mTNBC: u większości pacjentek zasadne jest stosowanie chemioterapii pojedynczym lekiem cytotoksycznym, do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności (po czym następuje zmiana leku cytotoksycznego na inny – chemioterapia sekwencyjna). Jednoczesowe kojarzenie dwóch lub trzech chemioterapeutyków powinno być rozważane w wybranych sytuacjach klinicznych, gdy uzyskanie szybkiej odpowiedzi na leczenie/kontroli choroby jest szczególnie istotne (*PTOK 2020, ESO-ESMO 2020, GEICAM/SOLTI 2018, NCCN 2.2022, ASCO 2021*). Zalecenia poszczególnych towarzystw nie są jednak spójne w odniesieniu do preferowanych terapii pierwszego wyboru: wytyczne ESO-ESMO, ASCO, AGO i GEICAM/SOLTI wskazują jednoznacznie na taksoidy lub antracykliny w monoterapii (jako opcję wskazując także karboplatynę); natomiast PTOK i NCCN wymieniają poza taksoidami i antracyklinami także leki cytotoksyczne z innych grup (inhibitory mikrotubul, pochodne platyny i antymetaboly).

Opisane wyżej zasady prowadzenia terapii były na ogół w analizowanych dokumentach określane wobec szerszej populacji chorych na mBC lub mBC HER2-ujemnego, więc należy mieć na uwadze, że sytuacje w których dochodzi do gwałtownej progresji choroby, masywnego zajęcia narządów trzewnych i ogólnie agresywnego zachowania nowotworu zagrażającego życiu pacjentki, w których uzasadnione jest rozważenia zastosowania chemioterapii skojarzonej, mogą częściej odnosić się do chorych z rozpoznaniem podtypu potrójnie ujemnego.

W odniesieniu do wspomnianej wyżej grupy pacjentek, u których antracykliny i taksoidy były już stosowane w okołooperacyjnym leczeniu systemowym wczesnego raka piersi, polskie wytyczne nie wskazują jednoznacznie postępowania preferowanego, podobnie jak wytyczne niemieckie (AGO) i USA (NCCN). Wytyczne europejskie (ESO-ESMO) wskazują w takiej sytuacji na karboplatynę, kapecytabinę, winorelbinę i erybulinę. Ponadto w większości wytycznych zaznaczono, że możliwe jest powtórne zastosowanie

antracyklin lub taksoidów (pod określonymi warunkami, w tym co najmniej rocznego przeżycia bez wznowy po zastosowaniu tych leków w neo/adiuwancie), ale – jak zaznaczono m.in. w wytycznych PTOK – karboplatyna jest w takim wskazaniu lepiej tolerowana, przy skuteczności porównywalnej do docetakselu.

Ponadto w większości wytycznych (PTOK 2020, ESMO 2021, ESO-ESMO 2020, AGO 2021 i NCCN 1.2022) wyodrębniono subpopulację chorych z mutacją germinalną BRCA1/2, dla których sformułowano odrębne zalecenia dotyczące wyboru farmakoterapii. Jako leczenie preferowane u tych chorych określono pochodne platyny lub schematy oparte na pochodnych platyny – o ile związków platyny nie stosowano uprzednio w leczeniu okołoperacyjnym. Wytyczne podają jako opcję dla tych pacjentek także leki z grupy inhibitorów PARP – olaparyb i talazoparyb.

Subpopulacja chorych na mTNBC z ekspresją PD-L1 została wyodrębniona w wytycznych PTOK, ESMO, ES-ESMO, ASCO, AGO i NCCN. Wymienione gremia naukowe zalecają zastosowanie w tej grupie chorych terapię skojarzoną atezolizumabem z nab-paklitakselem (PTOK, ESMO, ESO-ESMO, ASCO, AGO) lub paklitakselem (AGO) lub pembrolizumab w skojarzeniu z CHT (ESMO, ASCO, NCCN, AGO).

Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi bez przerzutów odległych, tj. pacjentek z rozpoznaniem raka miejscowo zaawansowanego, u których miejscowe leczenie radykalne jest nieskuteczne lub niemożliwe do przeprowadzenia, jest prowadzone zgodnie z zasadami określonymi dla choroby przerzutowej.

Zestawienie głównych punktów poszczególnych wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących postępowania u chorych na nieuleczalnego, zaawansowanego TNBC przedstawiono w tabeli poniżej.



Tabela 23. Podsumowanie przeglądu wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia 1. linii zaawansowanego TNBC.

Organizacja, rok (kraj)	Kluczowe rekomendacje – leczenie zaawansowanego TNBC
	<b>Rekomendacje polskie</b>
PTOK 2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>zalecana <b>chemioterapia w monoterapii</b>, chemioterapia wielolekowa rekomendowana w indywidualnych sytuacjach klinicznych (potrzeba uzyskania szybkiej odpowiedzi)</li> <li>stosowane są <b>antracykliny, taksoidy, kapecytabina, winorelbina, erybulina, pochodne platyny, gemcytabina, cyklofosfamid, metotreksat</b></li> <li>pacjentki, u których już stosowano antracykliny lub taksoidy (w adiuwancie) – można stosować ponownie (jeżeli czas do nawrotu choroby &gt; 12 miesięcy i ustąpiły objawy polineuropatii po stosowaniu taksoidów i/lub nie została osiągnięta maksymalna kumulacyjna dawka życiowa antracyklin) ale <b>karboplatyna</b> jest lepiej tolerowana</li> <li><b>pacjentki z TNBC z ekspresją PD-L1</b> – <b>atezolizumab + nab-paklitaksel</b></li> <li>pacjentki z TNBC <u>lub</u> z mutacją <i>BRCA1/2</i> – <b>pochodne platyny</b></li> </ul>
	<b>Rekomendacje międzynarodowe</b>
ESMO 2021	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>pacjentki z TNBC z ekspresją PD-L1</b> – <b>atezolizumab + nab-paklitaksel</b> lub pembrolizumab + CHT</li> <li>pacjentki z TNBC z mutacją <i>BRCA1/2</i> bez ekspresji PD-L1 – <b>olaparyb</b> lub <b>talazoparyb</b> lub CHT z <b>taksanami (karboplatyną)</b></li> <li>jeśli u chorych wykazano brak ekspresji PD-L1 i <i>gBRCA</i>-typu dzikiego – przy spodziewanej spodziewana niewydolności narządowej preferowane są: <b>CHT-oparta na taksanach/antracyklinach</b> lub alternatywnie: <b>taksan-bewacyzumab</b> lub <b>kapecytabina-bewacyzumab</b>; przy braku spodziewanej niewydolności narządowej: <b>monoterapia taksanami</b> lub <b>antracyklinami</b></li> </ul>
ESO-ESMO 2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>preferowana <b>sekwencyjna monoterapia</b> lekami cytotoksycznymi (terapię skojarzone zarezerwowane dla chorych z gwałtowną progresją choroby, przerzutami trzewnymi zagrażającymi życiu lub pacjentek wymagających szybkiej kontroli objawów i/lub choroby)</li> <li>pierwszy wybór – <b>taksoidy</b> lub <b>antracykliny</b> (preferowane monoterapie); inne opcje: <b>kapecytabina, winorelbina</b></li> <li>pacjentki z miejscowo zaawansowanym TNBC- <b>antracykliny</b> i <b>taksany</b> (dopuszcza się skojarzenie pochodnych platyny z taksanem)</li> <li>pacjentki, u których już stosowano antracykliny lub taksoidy (w adiuwancie) – <b>karboplatyna</b></li> <li><b>pacjentki z TNBC z ekspresją PD-L1</b> – <b>atezolizumab + nab-paklitaksel</b></li> <li>u chorych z mutacją germinálną <i>BRCA</i> – preferowane <b>olaparyb, talazoparyb</b></li> </ul>
	<b>Rekomendacje zagraniczne</b>
NCCN 2.2022 (USA) [12.2021]	<ul style="list-style-type: none"> <li>terapię preferowane: <b>doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna, paklitaksel, kapecytabina, gemcytabina, winorelbina, erybulina</b>; u chorych z mutacją germinálną <i>BRCA1/2</i> – <b>olaparyb, talazoparyb, cisplatiną, karboplatyną</b>; u chorych z ekspresją PD-L1- <b>pembrolizumab + CHT (paklitaksel, nab-paklitaksel lub gemcytabina + kapecytabina)</b></li> <li>inne rekomendowane: <b>cyklofosfamid, docetaksel, nab-paklitaksel, epirubicyna, iksabepilon</b></li> <li>przydatne w szczególnych sytuacjach: <b>AC (doksorubicyna/cyklofosfamid), EC (epirubicyna/cyklofosfamid), CMF (cyklofosfamid/metotreksat/fluorouracyl), docetaksel/kapecytabina, GT (gemcytabina/paklitaksel), gemcytabina/karboplatyna, karboplatyna + paklitaksel lub nab-paklitaksel</b></li> </ul>
ASCO 2021 (USA) [07.2021]	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>pacjentki z TNBC z ekspresją PD-L1</b> – <b>atezolizumab + nab-paklitaksel</b> lub pembrolizumab + CHT</li> <li>pacjentki z TNBC bez ekspresji PD-L1 – <b>CHT jednoskładnikowa, oparta lub nie na pochodnych platyny</b></li> </ul>
AGO 2021 (Niemcy) [03.2021]	<ul style="list-style-type: none"> <li>zalecane schematy: <b>gemcytabina/cisplatiną, nab-paklitaksel/karboplatyną, karboplatyną, bewacyzumab jako leczenie dodane</b> do I linii terapii cytotoksycznej paklitakselem lub kapecytabiną</li> <li><b>pacjentki z TNBC z ekspresją PD-L1</b> – <b>atezolizumab + nab-paklitaksel</b> lub <b>atezolizumab + paklitaksel</b> lub <b>pembrolizumab + CHT</b></li> </ul>

Organizacja, rok (kraj)	Kluczowe rekomendacje – leczenie zaawansowanego TNBC
GEICAM/SOLTI 2018 (Hiszpania)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• u chorych z mutacją germinalną <i>BRCA</i> – <b>olaparyb</b> lub <b>talazoparyb</b></li> <li>• zalecana <b>sekwencyjna monoterapia</b> lekami cytotoksycznymi (terapię skojarzone zarezerwowana dla pacjentek z chorobą agresywną, objawową lub zagrażającą życiu)</li> <li>• pierwszy wybór – <b>antracykliny</b> lub <b>taksoidy w monoterapii lub schematach skojarzonych</b> (także u pacjentek z późną wznową po ukończeniu leczenia (neo)adiuwantowego z udziałem tych leków); opcja: <b>karboplatyna</b></li> <li>• inne opcje u pacjentek leczonych już antracyklinami i taksoidami (w adiuwancie): <b>winorelbina</b> i <b>kapecytabina</b></li> <li>• w wybranych przypadkach: <b>dodanie bewacyzumabu</b> do chemioterapii</li> <li>• opcja dla młodych pacjentek z agresywną, objawową chorobą oporną na antracykliny i taksoidy: <b>karboplatyna z gemcytabiną</b></li> <li>• obiecujące wyniki, ale brak rekomendacji: <b>atezolizumab + nab-paklitaksel</b></li> </ul>

### 3 Definicja populacji docelowej

Definicję populacji docelowej w analizach HTA oparto na projekcie wnioskowanego programu lekowego *Leczenie raka piersi atezolizumabem (ICD-10 C 50)* (patrz: Załącznik 10.5). Docelową populację programu stanowią dorosłe pacjentki (lub pacjenci) z rozpoznaniem zaawansowanego potrójnie ujemnego raka piersi, u których stwierdzono obecność ekspresji ligandu PD-L1 na  $\geq 1\%$  komórek immunologicznych naciekających guz. Zaawansowane stadium choroby oznacza raka w stadium uogólnionym (stadium IV – obecność przerzutów odległych) lub miejscowo zaawansowanym, jeżeli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania. Ponadto wymagany jest stan sprawności 0-1 w klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG, obecność zmian możliwych do oceny według systemu odpowiedzi RECIST 1.1, tj. mierzalnych lub ocenialnych oraz odpowiednia czynność układu krwiotwórczego, nerek i wątroby. Udział w programie uniemożliwia obecność aktywnej choroby autoimmunologicznej (z określonymi wyjątkami) oraz obecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym. Wnioskowana terapia atezolizumabem w skojarzeniu z taksoidem będzie stosowana jako leczenie pierwszej linii choroby zaawansowanej, w związku z czym do programu będą kwalifikowane wyłącznie chore, które nie były uprzednio poddawane leczeniu systemowemu (chemioterapii ani terapii ukierunkowanej molekularnie) z powodu zaawansowanego raka piersi. Wcześniejsza chemioterapia (w tym taksoidy) w terapii (neo)adiuwantowej będzie dopuszczalna, jeśli leczenie zostało zakończone co najmniej 12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia w programie. Pełne zapisy wnioskowanego programu lekowego zamieszczono w załączniku 10.5.

Zgodnie z warunkami dopuszczenia do obrotu produkt leczniczy Tecentriq jest wskazany do stosowania „w skojarzeniu z nab-paklitakselem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym potrójnie ujemnym rakiem piersi (ang. *triple-negative breast cancer*, TNBC), z ekspresją PD-L1 na komórkach immunologicznych naciekających guz (IC)  $\geq 1\%$ , którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii z powodu choroby rozsianej” (*ChPL Tecentriq® 2021*).

Opisane wyżej wnioskowane wskazanie jest zgodne z charakterystyką produktu leczniczego Tecentriq, tj. wszyscy pacjenci kwalifikujący się do wnioskowanego programu spełniają jednocześnie kryteria rejestracyjne. Natomiast zgodnie z zapisami ChPL Tecentriq, do którego odwołuje się Program Lekowy, w leczeniu potrójnie ujemnego raka piersi atezolizumab należy stosować w skojarzeniu z nab-paklitakselem (na dzień złożenia wniosku jest to jedyny taksoid wskazany jako skojarzenie dla atezolizumabu), zatem takie skojarzenie uznano jako objęte wnioskowaniem. Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego kryterium wykluczenia stanowi obecność innych przeciwwskazań do stosowania

atezolizumabu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego: nadwrażliwość na atezolizumab lub substancje pomocnicze.

Dodatkowe kryteria włączenia do programu, niewynikające bezwzględnie z warunków rejestracji, tj. odnoszące się do stanu sprawności, statusu przerzutów do OUN i odpowiedniej czynności narządów oraz nieobecności aktywnych chorób autoimmunologicznych wynikają z konieczności zapewnienia korzystnego stosunku korzyści do ryzyka, tj. kwalifikacji do programu pacjentek, które uzyskają korzyść z wnioskowanego leczenia.

## 4 Liczebność populacji docelowej

W oszacowaniu liczebności pacjentek kwalifikujących się do zastosowania produktu Tecentriq (atezolizumab) w ramach wnioskowanego programu lekowego posłużono się polskimi danymi NFZ i KRN dotyczącymi zachorowalności na raka piersi oraz publikowanymi badaniami epidemiologicznymi i klinicznymi odnalezionymi w ramach szybkiego przeglądu, jak również [REDACTED]

Oszacowanie liczebności populacji w dalszej części rozdziału przedstawiono dla bieżącego roku kalendarzowego (2022 r.).

Zgodnie z projektem wnioskowanego programu lekowego „Leczenie raka piersi atezolizumabem (ICD-10 C50)”, do leczenia atezolizumabem w ramach programu kwalifikują się chore spełniające łącznie poniższe kryteria:

[REDACTED]

[REDACTED]

Wśród kryteriów uniemożliwiających udział w programie wskazano:

[REDACTED]

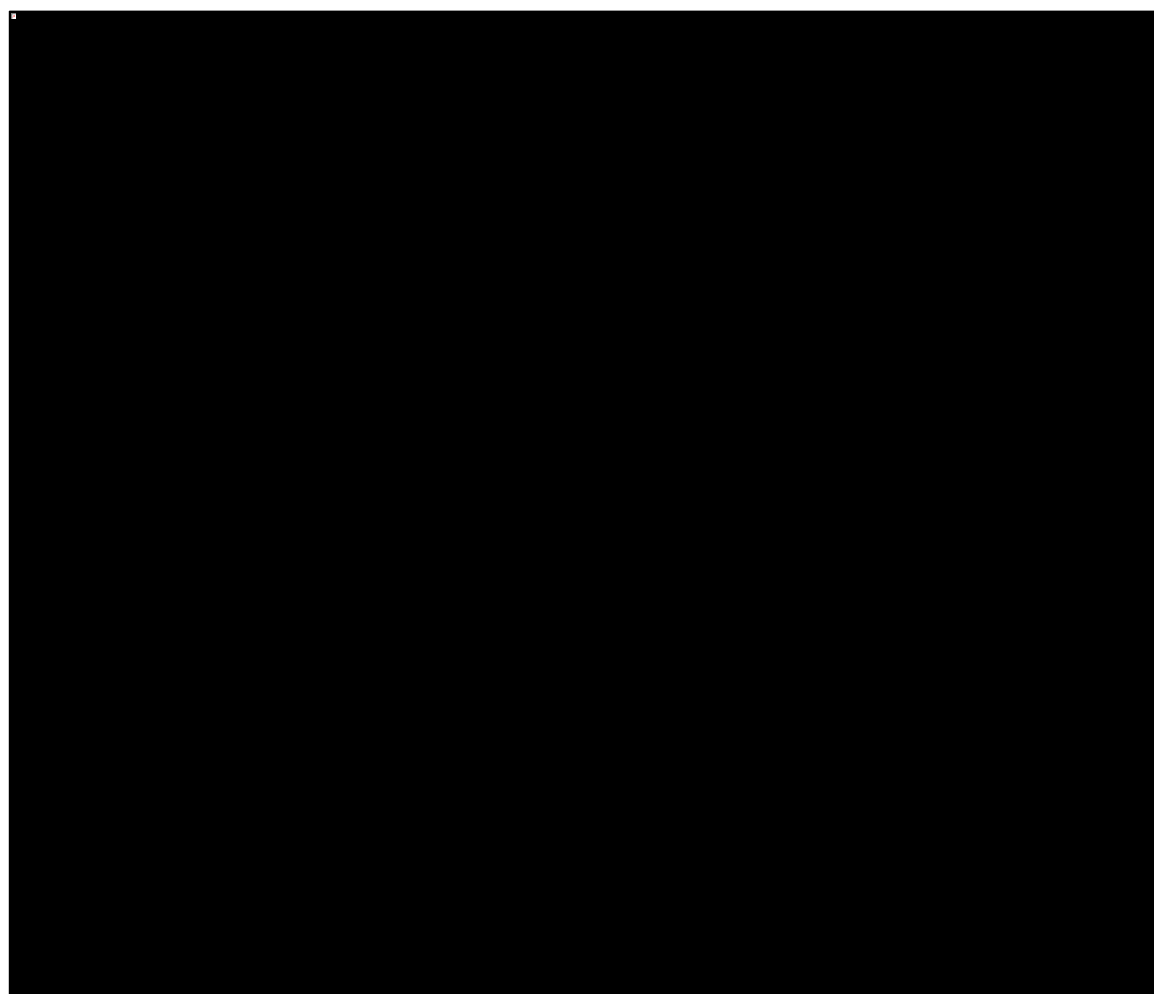
Oszacowanie liczebności populacji przeprowadzono w oparciu o schemat przedstawiony na poniższym wykresie (zob. Wykres 5). Schemat oszacowania populacji uwzględnia najważniejsze z wymienionych kryteriów kwalifikacji do programu, tj.

[REDACTED]

[Redacted text]

przyjmując jako punkt wyjścia oszacowania roczną liczbę zachorowań na raka piersi w Polsce. [Redacted]

Wykres 5. Diagram oszacowania liczebności populacji docelowej dla atezolizumabu w pierwszej linii leczenia zaawansowanego TNBC z obecnością ekspresji PD-L1.



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

---

[Redacted text block consisting of multiple paragraphs of blacked-out content]



---

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

Tabela 24. [Redacted]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

---

[Redacted text block consisting of multiple lines of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 25. [Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Tecentriq® (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]			
[Redacted]			
[Redacted]			
[Redacted]			
[Redacted]			

Tecentriq® (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

## 5 Opis ocenianej interwencji – Tecentriq (atezolizumab)

Interwencję leczniczą we wnioskowanym programie lekowym stanowi terapia systemowa atezolizumabem, stosowana w skojarzeniu z chemioterapią taksoidem zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego. **Natomiast zgodnie z zapisami ChPL Tecentriq, do którego odwołuje się Program Lekowy, w leczeniu potrójnie ujemnego raka piersi atezolizumab należy stosować w skojarzeniu z nab-paklitakselem (na dzień złożenia wniosku jest to jedyny taksoid wskazany jako skojarzenie dla atezolizumabu), zatem takie skojarzenie uznano jako objęte wnioskowaniem.** Właściwości farmakokinetyczne atezolizumabu w postaci dożylniej w dawce 840 mg podawanego co 2 tygodnie, w dawce 1200 mg podawanego co 3 tygodnie oraz w dawce 1680 mg podawanego co 4 tygodnie są takie same; oczekuje się, że przy tych trzech schematach dawkowania zostaną osiągnięte porównywalne ekspozycje całkowite. Opisane leczenie jest stosowane do czasu progresji choroby lub do wystąpienia niemożliwej do opanowania toksyczności (*ChPL Tecentriq® 2021*).

Atezolizumab jest przedstawicielem nowej grupy leków, zwanych inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych (z ang. *checkpoints inhibitors*). Jest to przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko ligandowi receptora programowanej śmierci komórki (PD-L1, z ang. *programmed death-ligand 1*). PD-1 ulega ekspresji na limfocytach T i reguluje aktywację limfocytów T w tkankach obwodowych. Ligandy PD-L1 ulegają ekspresji na komórkach efektorowych układu immunologicznego, komórkach prezentujących antygen oraz na komórkach guza. Aktywacja PD-1 poprzez połączenie ligandu jest odpowiedzialna za liczne efekty wewnątrzkomórkowe. Szlak sygnałowy PD-1/PD-L1 odgrywa kluczową rolę w modyfikacji odpowiedzi immunologicznej związanej z nowotworzeniem, poprzez związek z aktywnością limfocytów T. Posiadają one na swojej powierzchni receptory, których zadaniem, po ich aktywacji, jest hamowanie reakcji immunologicznej (PD-1). Komórki nowotworowe wykazują zaś obecność swoistych ligandów (PD-L1, PD-L2), przez co pozbawiają limfocyty funkcji efektorowych (proces wykształcenia tolerancji immunologicznej wobec rozwijającego się nowotworu). Prowadzi to do wykształcenia wokół guza sprzyjającego mikrośrodowiska. Ekspresja PD-L1 obserwowana jest w wielu nowotworach złośliwych, w tym w potrójnie ujemnym raku piersi (*Lebert 2018, Cyprian 2019*).

Leki z grupy inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych, takie jak atezolizumab, pembrolizumab czy niwolumab, różnią się punktem uchwytu swojego działania. Atezolizumab hamuje ligand PD-L1, pozostałe z wymienionych leków działają poprzez blokadę receptorową (PD-1). Ze względu na złożoność tego szlaku sygnalizacyjnego, jego blokada na poziomie receptora obecnego na komórkach układu

immunologicznego może powodować preferencje dodatkowych dróg sygnałowych, skutkującą zmniejszeniem skuteczności terapii. Blokada ligandu niesie ze sobą podobny skutek, w odniesieniu do interakcji PD-1/PD-L1. Dodatkowym efektem jest jednak wpływ na inne szlaki tolerancji immunologicznej (wykazano, że PD-L1 wiąże się również z receptorami PD-1 i B7.1, które również odpowiadają za immunosupresję nowotworową). Powoduje to dodatkową aktywację układu immunologicznego (Ji 2015). Leki działające poprzez blokowanie szlaku sygnałowego PD-1/PD-L1 stanowią obiecującą perspektywę leczenia onkologicznego. Próby ich zastosowania w różnych typach nowotworów przynoszą korzystne wyniki, skutkujące rejestracją w kolejnych jednostkach chorobowych, w tym w nowotworach złośliwych szczególnie trudnych do leczenia.

Komisja Europejska podjęła decyzję o dopuszczeniu do obrotu produktu leczniczego Tecentriq w leczeniu zaawansowanego TNBC w dniu 29 sierpnia 2019 roku (KE Tecentriq); wcześniej, 8 marca 2019 roku analogiczną decyzję, w procedurze *accelerated approval*, podjęła amerykańska agencja FDA (FDA 2019). W chwili obecnej brak rejestracji produktu leczniczego Tecentriq w leczeniu zaawansowanego TNBC przez FDA.

Aktualnie Tecentriq jest zatwierdzony w leczeniu TNBC do stosowania z nab-paklitakselem. Nab-paklitaksel (produkt leczniczy *Abraxane 5 mg/ml, proszek do sporządzania zawiesiny do infuzji*) jest lekiem z grupy taksoidów – paklitakselem w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą. Obecność albuminy w tej postaci paklitakselu ma usprawniać transport paklitakselu przez komórki śródbłonna (ChPL *Abraxane*).

## 5.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Opis produktu leczniczego przedstawiony w tabeli poniżej opracowano na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Tecentriq z dnia 21 października 2021 (ChPL *Tecentriq® 2021*) oraz innych materiałów dotyczących rejestracji wnioskowanego leku dostępnych w Unijnym Rejestrze Produktów Leczniczych (KE *Tecentriq*).

Zgodnie z zapisami programu lekowego oraz Charakterystyki Produktu Leczniczego atezolizumab będzie stosowany w skojarzeniu z taksoidem – nab-paklitakselem. Warunki rejestracji produktów leczniczych zawierających nab-paklitaksel, opisane na podstawie charakterystyk produktów leczniczych, zamieszczono w załączniku (10.3).



Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 21.10.2021 (*ChPL Tecentriq® 2021*).

Tabela 26. Opis ocenianej interwencji – Tecentriq® (atezolizumab).

Opis ocenianej interwencji – Tecentriq® (atezolizumab)	
Zagadnienia rejestracyjnej	<p>Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</p> <p>Roche Registration GmbH Emil-Barell-Strasse 1 79639 Grenzach-Wyhlen Niemcy</p>
	<p>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu</p> <p>EU/1/17/1220/001</p>
Daty	<p>Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:</p> <p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 września 2017</p> <p>Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego</p> <p>21.10.2021</p>
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
Kod ATC	L01XC32
Dostępne preparaty	Tecentriq®, 840 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, podanie dożylnie, fiolka (szklana) Tecentriq® 1200 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, podanie dożylnie, fiolka (szklana)
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<b>Właściwości farmakodynamiczne</b> <u>Mechanizm działania</u>

Tecentriq® (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

### Opis ocenianej interwencji – Tecentriq® (atezolizumab)

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), o zmodyfikowanym regionie Fc, które wiążąc się bezpośrednio z PD-L1 zapewnia podwójną blokadę dla receptorów PD-1 i B7.1 i uwalnia zahamowaną odpowiedź immunologiczną występującą za pośrednictwem PD-L1/PD-1, w tym reaktywację przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej bez wywoływania działań cytotoksycznych zależnych od przeciwciała. Atezolizumab nie wpływa na interakcję PD-L2/PD-1, co pozwala na utrzymywanie się sygnałów hamujących występujących za pośrednictwem PD-L2/PD-1.

#### Właściwości farmakokinetyczne

Ekspozycja na atezolizumab wzrastała proporcjonalnie do dawki, w zakresie dawek od 1 mg/kg mc. do 20 mg/kg mc., włączając stałą dawkę 1200 mg podawaną co 3 tygodnie. W analizie populacyjnej obejmującej 472 pacjentów opisano farmakokinetykę atezolizumabu dla zakresu dawek: 1 do 20 mg/kg mc. charakteryzującą się liniowym, dwukompartментowym modelem dystrybucji i eliminacją pierwszego rzędu. Właściwości farmakokinetyczne atezolizumabu w postaci dożylny w dawce 840 mg podawanego co 2 tygodnie, w dawce 1200 mg podawanego co 3 tygodnie oraz w dawce 1680 mg podawanego co 4 tygodnie są takie same; oczekuje się, że przy tych trzech schematach dawkowania zostaną osiągnięte porównywalne ekspozycje całkowite. Analiza farmakokinetyki populacyjnej sugeruje, że stan stacjonarny osiągany jest po 6 do 9 tygodniach wielokrotnego dawkowania. Pole pod krzywą, stężenie maksymalne i stężenie minimalne wzrosły, odpowiednio, 1,91-krotnie, 1,46-krotnie i 2,75-krotnie.

#### Wchłanianie

Atezolizumab jest podawany we wlewie dożylnym. Nie przeprowadzono badań z innymi drogami podania leku.

#### Dystrybucja

Analiza populacyjna farmakokinetyki wskazuje, że u typowego pacjenta objętość dystrybucji w kompartmentcie centralnym wynosi 3,28 l, a objętość w stanie stacjonarnym wynosi 6,91 l.

#### Metabolizm

Metabolizm atezolizumabu nie był bezpośrednio badany. Przeciwciała są usuwane głównie przez katabolizm.

#### Eliminacja

Analiza populacyjna farmakokinetyki wskazuje, że klirens atezolizumabu wynosi 0,200 l/dobę, a typowy okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi 27 dni.

#### Szczególne populacje pacjentów

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej i zależności odpowiedzi od ekspozycji na lek następujące czynniki nie wywierają klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę atezolizumabu: wiek (21-89 lat), region geograficzny, grupa etniczna, zaburzenia czynności nerek, łagodne zaburzenia czynności wątroby, poziom ekspresji PD-L1 lub stan sprawności w skali ECOG. Masa ciała, płeć, obecność przeciwciał ADA, poziom albumin i obciążenie guzem wywierają statystycznie istotny, ale klinicznie nieznaczący wpływ na farmakokinetykę atezolizumabu. Dostosowanie dawki nie jest rekomendowane.

#### Osoby w podeszłym wieku

Tecentriq® (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

## Opis ocenianej interwencji – Tecentriq® (atezolizumab)

Nie przeprowadzono odrębnych badań ze stosowaniem atezolizumabu u pacjentów w podeszłym wieku. Wpływ wieku na farmakokinetykę atezolizumabu oceniano w analizie populacyjnej farmakokinetyki. Nie stwierdzono, by wiek był istotną współzmienną wpływającą na farmakokinetykę atezolizumabu, w oparciu o dane pochodzące od pacjentów z grupy wiekowej 21-89 lat (n=472) o medianie 62 lat. Nie obserwowano klinicznie istotnej różnicy w farmakokinetyce atezolizumabu między pacjentami w wieku 75 lat (n=46).

Dzieci i młodzież

Wyniki dotyczące farmakokinetyki uzyskane w jednym wieloośrodkowym, otwartym badaniu wczesnej fazy z udziałem dzieci i młodzieży (w wieku <18 lat, n=69) oraz młodych dorosłych (w wieku 18-30 lat, n=18) wskazują, że klirens i objętość dystrybucji atezolizumabu były porównywalne u dzieci i młodzieży otrzymujących dawkę 15 mg/kg mc. oraz młodych dorosłych otrzymujących dawkę 1200 mg atezolizumabu co 3 tygodnie po znormalizowaniu wyników względem masy ciała, z tendencją do zmniejszania się ekspozycji u dzieci i młodzieży wraz ze zmniejszaniem się masy ciała. Różnice te nie wiązały się ze zmniejszeniem stężenia atezolizumabu poniżej docelowej ekspozycji terapeutycznej. Dane dotyczące dzieci w wieku <2 lat są ograniczone, dlatego nie można sformułować jednoznacznych wniosków.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono odrębnych badań dotyczących stosowania atezolizumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W analizie populacyjnej farmakokinetyki nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w klirensie atezolizumabu u pacjentów z łagodnymi (szacowany stopień przesączania kłębuszkowego, ang. estimated glomerular filtration rate [eGFR] 60 do 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; n=208) ani z umiarkowanymi (eGFR 30 do 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; n=116) zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek (eGFR większy lub równy 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; n=140). Ciężkie zaburzenia czynności nerek (eGFR 15 do 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; n=8) występowały tylko u kilku pacjentów. Wpływ ciężkich zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę atezolizumabu jest nieznan.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono odrębnych badań dotyczących stosowania atezolizumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. W analizie populacyjnej farmakokinetyki nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w klirensie atezolizumabu u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny ≤ GGN i aktywność AspAT >GGN lub stężenie bilirubiny >1,0 do 1,5 x GGN oraz dowolna wartość AspAT) lub umiarkowaną niewydolnością wątroby (stężenie bilirubiny >1,5 do 3 x GGN i dowolna wartość AspAT) w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby (stężenie bilirubiny i aktywność AspAT ≤GGN). Brak dostępnych danych od pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny >3 x GGN i dowolna wartość AspAT). Zaburzenia czynności wątroby zostały zdefiniowane na podstawie kryteriów opracowanych przez Grupę roboczą ds. niewydolności narządowej przy Narodowym Instytucie Onkologii (ang. *National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group*, NCI-ODWG) dotyczących zaburzeń czynności wątroby. Wpływ ciężkich zaburzeń czynności wątroby (stężenie bilirubiny > 3 x GGN i dowolna wartość AspAT) na farmakokinetykę atezolizumabu jest nieznan.

## Wskazanie

- Produkt leczniczy Tecentriq w skojarzeniu z nab-paklitaksellem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym potrójnie ujemnym rakiem piersi (ang. *triple-negative breast cancer*, TNBC), z ekspresją PD-L1 na komórkach immunologicznych naciekających guz (IC) ≥1%, którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii z powodu choroby rozsianej.

## Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Tecentriq musi być inicjowane i nadzorowane przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu chorób nowotworowych.

Oznaczenie ekspresji PD-L1 u pacjentów z rozsiałym rakiem urotelialnym (UC), potrójnie ujemnym rakiem piersi (TNBC) oraz niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP)

## Opis ocenianej interwencji – Tecentriq® (atezolizumab)

*Produkt leczniczy Tecentriq w monoterapii*

Pacjenci poddani leczeniu pierwszego rzutu UC oraz leczeniu pierwszego rzutu NDRP powinni być kwalifikowani do leczenia na podstawie ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej potwierdzonej zwalidowanym testem.

*Produkt leczniczy Tecentriq w leczeniu skojarzonym*

Pacjenci z uprzednio nieleczonym TNBC powinni być kwalifikowani do leczenia na podstawie ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej potwierdzonej zwalidowanym testem.

**Dawkowanie**

Zalecana dawka produktu leczniczego Tecentriq wynosi albo 840 mg podawana we wlewie dożylnym co dwa tygodnie, albo 1200 mg podawana we wlewie dożylnym co trzy tygodnie lub 1680 mg podawana we wlewie dożylnym co cztery tygodnie, jak przedstawiono w tabeli poniżej (dawkowanie dla leku Tecentriq stosowanego w leczeniu TNBC).

W przypadku stosowania produktu leczniczego Tecentriq w leczeniu skojarzonym należy również zapoznać się z pełną informacją dotyczącą pozostałych produktów podawanych w leczeniu skojarzonym.

**Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Tecentriq we wlewie dożylnym stosowanego w leczeniu TNBC:**

Wskazanie	Zalecane dawkowanie i schemat	Czas trwania leczenia
<b>Terapia skojarzona produktem leczniczym Tecentriq</b>		
Leczenie pierwszego rzutu w nieinwazyjnym potrójnie ujemnym raku piersi (TNBC) w skojarzeniu z nab-paklitakselem	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 840 mg co 2 tygodnie lub</li> <li>• 1200 mg co 3 tygodnie lub</li> <li>• 1680 mg co 4 tygodnie</li> </ul>	Do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do opanowania toksyczności.
	Produkt leczniczy Tecentriq powinien być podawany przed nab-paklitakselem, jeśli jest podawany tego samego dnia. Nab-paklitaksel powinien być podawany w dawce 100 mg/m <sup>2</sup> w dniach 1., 8. i 15. każdego cyklu	

*Opóźnienie lub pominięcie dawki*

Jeśli doszło do pominięcia zaplanowanej dawki produktu leczniczego Tecentriq, należy podać ją tak szybko, jak to możliwe. Trzeba dostosować schemat podawania leku, aby zachować właściwe odstępy czasowe pomiędzy dawkami.

*Modyfikacje dawki podczas leczenia*

Zmniejszanie dawki produktu leczniczego Tecentriq nie jest zalecane.

**Wskazówki dotyczące modyfikacji dawkowania produktu leczniczego Tecentriq®.**

Opis ocenianej interwencji – Tecentriq® (atezolizumab)		
Działanie niepożądane o podłożu immunologicznym	Nasilenie	Modyfikacja leczenia
Zapalenie płuc	Stopień 2	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq®. Leczenie można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia 0 lub stopnia 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do wielkości odpowiadającej ≤10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu
	Stopień 3 lub 4	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq®
Zapalenie wątroby u pacjentów bez raka wątrobowokomórkowego (HCC)	Stopień 2: (AlAT lub AspAT >3 do 5 × górna granica normy [GGN] <i>lub</i> stężenie bilirubiny we krwi > 1,5 do 3 × GGN)	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq®. Leczenie można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia 0 lub stopnia 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do wielkości odpowiadającej ≤10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu
	Stopień 3 lub 4:(AlAT lub AspAT > 5 × GGN <i>lub</i> stężenie bilirubiny we krwi > 3 × GGN)	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq®
Zapalenie wątroby u pacjentów z HCC	Jeśli wartość AspAT/AlAT mieści się w granicach normy przed rozpoczęciem leczenia i wzrośnie do wartości od >3x do ≤10x GGN <i>lub</i> jeśli wartość AspAT/AlAT wynosi przed rozpoczęciem leczenia od >1 do ≤3x GGN i wzrośnie do wartości od >5x do ≤10x GGN <i>lub</i> . Jeśli wartość AspAT/AlAT wynosi od 3 x do ≤5 x GGN przed rozpoczęciem leczenia i wzrośnie do wartości od >8 x do ≤10 x GGN	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq®. Leczenie można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia 0 lub stopnia 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do wielkości odpowiadającej ≤10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu
	Jeśli wartość AspAT/AlAT wzrośnie do wartości > 10 × GGN <i>lub</i> stężenie bilirubiny całkowitej wzrośnie do wartości > 3 × GGN	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq®
Zapalenie jelita grubego	Biegunka stopnia 2 lub 3 (wzrost o ≥ 4 stolce/dobę względem stanu wyjściowego) <i>lub</i> objawowe zapalenie jelita grubego	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq®. Leczenie można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia 0 lub stopnia 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do

Tecentriq® (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

Opis ocenianej interwencji – Tecentriq® (atezolizumab)		
		wielkości odpowiadającej ≤ 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu
		Biegunka stopnia 4 lub zapalenie jelita grubego (zagrożające życiu; wskazania do pilnej interwencji) Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq®
Niedoczynność tarczycy lub nadczynność tarczycy	Objawowa	<p>Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq®</p> <p><u>Niedoczynność tarczycy:</u> Leczenie można wznowić po opanowaniu objawów w wyniku terapii zastępczej hormonami tarczycy i zmniejszeniu stężenia TSH</p> <p><u>Nadczynność tarczycy:</u> Leczenie można wznowić po opanowaniu objawów lekiem tyreostatycznym oraz uzyskaniu poprawy czynności tarczycy</p>
Niedoczynność nadnerczy	Objawowa	<p>Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq®.</p> <p>Leczenie można wznowić, jeśli nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia 0 lub stopnia 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤10 mg prednizonumabu dobowo lub równoważnej dawki innego steroidu i stan pacjenta będzie stabilny w wyniku terapii zastępczej</p>
Zapalenie przysadki	Stopnia 2 lub 3	<p>Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq®.</p> <p>Leczenie można wznowić, jeśli nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia 0 lub stopnia 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu i stan pacjenta będzie stabilny w wyniku terapii zastępczej</p>
	Stopnia 4	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq®.

Tecentriq® (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

## Opis ocenianej interwencji – Tecentriq® (atezolizumab)

	Cukrzyca typu 1	Hiperglikemia stopnia 3 lub 4 (stężenie glukozy na czczo >250 mg/dl lub 13,9 mmol/l)	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq®. Leczenie można wznowić po uzyskaniu kontroli metabolicznej w wyniku insulinoterapii
	Reakcje związane z infuzją	Stopień 1 lub 2	Zmniejszyć prędkość wlewu lub przerwać wlew. Leczenie można wznowić po ustąpieniu zdarzenia.
		Stopień 3 lub 4	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq®.
	Wysypka/Ciężkie niepożądane reakcje skórne	Stopień 3 lub podejrzenie zespołu Stevensa Johnsona (SJS) lub toksycznej nekrolizy naskórka (TEN) <sup>1</sup>	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq®. Leczenie można wznowić, gdy nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia 0 lub stopnia 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do wielkości odpowiadającej ≤10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu
		Stopień 4 lub potwierdzony zespół Stevensa Johnsona (SJS) lub toksyczna nekroliza naskórka <sup>1</sup>	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq®
	Zespół miasteniczny /myasthenia gravis, zespół Guillaina-Barrégo oraz zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu	Wszystkie stopnie	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq®
	Zapalenie trzustki	Wzrost aktywności amylazy lub lipazy w surowicy stopnia 3 lub 4 (>2 x GGN) lub zapalenie trzustki stopnia 2 lub 3	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq®. Leczenie można wznowić, jeśli aktywność amylazy i lipazy w surowicy zmniejszy się do stopnia 0 lub stopnia 1 w czasie 12 tygodni, lub po ustąpieniu objawów zapalenia trzustki oraz zmniejszeniu dawki kortykosteroidów do wielkości odpowiadającej ≤10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu
		Stopień 4 lub nawracające zapalenie trzustki dowolnego stopnia	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq®
Zapalenie mięśnia sercowego	Stopień 2	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq®. Leczenie można wznowić, gdy nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia 0 lub do stopnia 1 w ciągu 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie	

Tecentriq® (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

## Opis ocenianej interwencji – Tecentriq® (atezolizumab)

zmniejszona do  $\leq 10$  mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu

Stopień 3 lub 4

Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq®

Zapalenie nerek

Stopień 2 (poziom kreatyniny  $> 1,5$  do  $3,0 \times$  względem stanu wyjściowego lub  $> 1,5$  do  $3,0 \times$ GGN)

Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq®. Leczenie można wznowić, gdy nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia 0 lub do stopnia 1 w ciągu 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do  $\leq 10$  mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu

Stopień 3 lub 4:(poziom kreatyniny  $>3,0 \times$  względem stanu wyjściowego lub  $>3,0 \times$  GGN)

Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq®

Zapalenie mięśni

Stopień 2 lub 3

Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq®

Stopień 4 lub nawracające zapalenie mięśni stopnia 3

Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq®

Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym

Stopień 2 lub stopień 3

Wstrzymać podawanie do czasu, gdy nasilenie działań niepożądanych zmniejszy się do stopnia 0-1 w ciągu 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do  $\leq 10$  mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu.

Stopień 4 lub ponowne wystąpienie stopnia 3

Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq® (z wyjątkiem endokrynopatii kontrolowanych za pomocą hormonalnej terapii zastępczej)

Uwaga: Stopnie toksyczności wg Powszechnej Terminologii Zdarzeń Niepożądanych National Cancer Institute wersja 4.0 (ang. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event; NCI-CTCAE v.4.). 1 – Niezależnie od ciężkości

Szczególne populacje pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Tecentriq® u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Osoby w podeszłym wieku

Na podstawie analizy populacyjnej farmakokinetyki nie ma konieczności dostosowania dawki produktu leczniczego Tecentriq® u pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat.

Tecentriq® (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi



## Opis ocenianej interwencji – Tecentriq® (atezolizumab)

	<p><u>Pacjenci rasy azjatyckiej</u> Z uwagi na nasilenie hematologicznych działań toksycznych obserwowanych u pacjentów rasy azjatyckiej uczestniczących w badaniu IMpower150, zaleca się, by dawka początkowa paklitakselu wynosiła 175 mg/m<sup>2</sup> pc. co trzy tygodnie.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek</u> Na podstawie analizy populacyjnej farmakokinetyki nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. Dane dotyczące pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek są zbyt ograniczone, aby wyciągnąć wnioski dla tej populacji.</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u> Na podstawie analizy populacyjnej farmakokinetyki nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. Produkt Tecentriq® nie był badany u pacjentów z umiarkowanym ani ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.</p> <p><u>Stan sprawności w skali Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2</u> Pacjenci ze stanem sprawności w skali ECOG ≥ 2 byli wykluczeni z badań klinicznych w leczeniu NDRP, TNBC, w leczeniu drugiej linii UC i w HCC.</p> <p><u>Sposób podawania</u> Produkt leczniczy Tecentriq® jest przeznaczony do podawania dożylnego. Infuzji nie wolno podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie. Początkowa dawka produktu leczniczego Tecentriq® musi być podana przez 60 minut. Jeśli pierwsza infuzja jest dobrze tolerowana, wszystkie kolejne infuzje można podawać przez 30 minut.</p>
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na atezolizumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p><u>Identyfikowalność</u> Dla ułatwienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych, w dokumentacji pacjenta należy wyraźnie odnotować nazwę i numer serii produktu leczniczego podanego pacjentowi.</p>
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p><u>Działania niepożądane o podłożu immunologicznym</u> Większość działań niepożądanych o podłożu immunologicznym występujących podczas leczenia atezolizumabem przemijało po przerwaniu leczenia atezolizumabem i włączeniu kortykosteroidów oraz (lub) leczenia wspomagającego. Obserwowano działania niepożądane o podłożu immunologicznym dotyczące więcej niż jednego układu narządów wewnętrznych. Działania niepożądane o podłożu immunologicznym związane z atezolizumabem mogą wystąpić po podaniu ostatniej dawki atezolizumabu. W razie podejrzenia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym należy przeprowadzić gruntowną ocenę, w celu potwierdzenia etiologii zdarzenia lub wykluczenia innych przyczyn. W zależności od nasilenia działania niepożądanego podawanie atezolizumabu należy wstrzymać i rozpocząć podawanie kortykosteroidów. Po uzyskaniu poprawy do stopnia ≤1, należy stopniowo ograniczać podawanie kortykosteroidu w ciągu ≥1 miesiąca. Na podstawie ograniczonych danych z badań klinicznych, u pacjentów, u których działań niepożądanych o podłożu immunologicznym nie można było kontrolować za pomocą kortykosteroidów systemowych, można rozważyć podanie innych leków immunosupresyjnych o działaniu systemowym. Leczenie atezolizumabem musi zostać trwale przerwane w razie nawrotu dowolnego działania niepożądanego o podłożu immunologicznym w stopniu 3 lub dowolnych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym w stopniu 4, z wyjątkiem endokrynopatii kontrolowanych hormonalną terapią zastępczą.</p> <p><u>Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym</u> W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano przypadki zapalenia płuc, w tym przypadki zgonów. Należy monitorować stan pacjentów w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia płuc oraz wykluczyć przyczyny inne niż zapalenie płuc o podłożu immunologicznym. W razie</p>

Tecentriq® (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

### Opis ocenianej interwencji – Tecentriq® (atezolizumab)

wystąpienia zapalenia płuc stopnia 2 leczenie atezolizumabem należy wstrzymać i rozpocząć podawanie prednizonu w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego steroidu. Jeśli nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia  $\leq 1$ , dawkę kortykosteroidów należy stopniowo zmniejszać w czasie  $\geq 1$  miesiąca. Leczenie atezolizumabem można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia  $\leq 1$  w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do  $\leq 10$  mg prednizonu lub równoważnej 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. U pacjentów bez HCC leczenie atezolizumabem należy wstrzymać, jeśli zdarzenie stopnia 2 (AlAT lub AspAT  $>3$  do  $5 \times$  GGN lub stężenie bilirubiny we krwi  $>1,5$  do  $3 \times$  GGN) utrzymuje się dłużej niż przez 5 do 7 dni, i rozpocząć podawanie 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub równoważnej dawki innego steroidu. Jeśli nastąpi poprawa zdarzenia do stopnia  $\leq 1$ , dawkę kortykosteroidów należy stopniowo zmniejszać w czasie  $\geq 1$  miesiąca. Leczenie atezolizumabem można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia  $\leq 1$  w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do  $\leq 10$  mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem musi zostać definitywnie zakończone u pacjentów ze zdarzeniami stopnia 3 lub stopnia 4 (AlAT lub AspAT  $>5,0 \times$  GGN lub stężenie bilirubiny  $>3 \times$  GGN). U pacjentów z HCC leczenie atezolizumabem należy wstrzymać, jeśli aktywność AlAT lub AspAT wzrosnie do wartości od  $>3$  do  $\leq 10 \times$  GGN lub stężenie bilirubiny mieszczącej się w granicach normy przed rozpoczęciem leczenia lub do wartości od  $>5$  do  $\leq 10 \times$  GGN aktywności, która przed rozpoczęciem leczenia stanowiła  $>1$  GGN do  $\leq 3 \times$  GGN, lub jeśli aktywność AlAT lub AspAT wzrosnie do wartości od  $>8$  do  $\leq 10 \times$  GGN, jeśli przed rozpoczęciem leczenia wartość ta wynosiła  $>3$  GGN do  $\leq 5 \times$  GGN i stan ten utrzymuje się przez ponad 5 do 7 dni. W takiej sytuacji należy rozpocząć podawanie prednizonu w dawce 1 do 2 mg/kg/dobę lub równoważnego steroidu. Jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia  $\leq 1$ , dawkę kortykosteroidów należy stopniowo zmniejszyć w czasie  $\geq 1$  miesiąca, aż do całkowitego odstawienia. Leczenie atezolizumabem można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia  $\leq 1$  w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów została zmniejszona do  $\leq 10$  mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem należy definitywnie zakończyć, jeśli aktywność AlAT lub AspAT zwiększy się do  $>10 \times$  GGN lub stężenie bilirubiny całkowitej zwiększy się  $>3 \times$  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  $\geq 4$  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 równoważną dawką innego steroidu. W przypadku biegunki stopnia 3 lub zapalenia jelita grubego, należy rozpocząć dożylną podawanie kortykosteroidów (1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu lub równoważnej dawki innego steroidu). Po zmniejszeniu nasilenia objawów należy rozpocząć leczenie prednizonem w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważną dawką innego steroidu. Jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia  $\leq 1$ , dawkę kortykosteroidów należy stopniowo zmniejszać w czasie  $\geq 1$  miesiąca. Leczenie atezolizumabem można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia  $\leq 1$  w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do  $\leq 10$  mg prednizonu na dobę lub równoważnej 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

Tecentriq® (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

### Opis ocenianej interwencji – Tecentriq® (atezolizumab)

W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano występowanie niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy, niedoczynności 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 niedoczynności nadnerczy stosowanie atezolizumabu należy wstrzymać i rozpocząć leczenie dożylnymi kortykosteroidami (1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu lub równoważna dawka innego steroidu). Po złagodzeniu objawów należy kontynuować leczenie prednizonem w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważną dawką innego steroidu. Jeśli nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia  $\leq 1$ , należy stopniowo zmniejszać dawkę kortykosteroidów w czasie  $\geq 1$  miesiąca. Leczenie można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia  $\leq 1$  w czasie 12 tygodni, dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do  $\leq 10$  mg prednizonu na dobę lub równoważnej 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 metyloprednizolonu lub równoważna 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 równoważną dawką innego steroidu. Jeśli nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia  $\leq 1$ , należy stopniowo zmniejszać dawkę kortykosteroidów w czasie  $\geq 1$  miesiąca. Leczenie może zostać wznowione, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia  $\leq 1$  w czasie 12 tygodni, dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do  $\leq 10$  mg prednizonu na dobę lub równoważnej 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  $\geq 3$  (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 metyloprednizolonu lub równoważna dawka innego steroidu). Po ustąpieniu lub znacznym zmniejszeniu nasilenia objawów należy zastosować leczenie prednizonem w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważną 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 równoważnej dawki innego steroidu.

## Opis ocenianej interwencji – Tecentriq® (atezolizumab)

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. Leczenie atezolizumabem należy wstrzymać u pacjentów ze wzrostem aktywności amylazy lub lipazy w surowicy stopnia  $\geq 3$  ( $>2 \times$  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 równoważna dawka innego steroidu). Po uzyskaniu poprawy, należy kontynuować leczenie prednizonem w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważną dawką innego steroidu. Leczenie atezolizumabem można wznowić, gdy aktywność amylazy i lipazy w surowicy zmniejszy się do stopnia  $\leq 1$  w czasie 12 tygodni lub po ustąpieniu objawów zapalenia trzustki i zmniejszeniu dawki kortykosteroidów do  $\leq 10$  mg na dobę prednizonu lub równoważnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem należy definitywnie zakończyć w przypadku wystąpienia zapalenia trzustki stopnia 4 lub nawracającego zapalenia trzustki o dowolnym stopniu nasilenia.

Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym

W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano zapalenie mięśnia sercowego. Należy monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów sugerujących zapalenie mięśnia sercowego. Leczenie atezolizumabem należy wstrzymać, jeśli wystąpi zapalenie mięśnia sercowego 2. stopnia i należy rozpocząć leczenie kortykosteroidami układowymi w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub równoważnej dawce innego steroidu. Leczenie atezolizumabem można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia  $\leq 1$ . w ciągu 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do  $\leq 10$  mg na dobę w przypadku prednizonu lub równoważnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem należy definitywnie zakończyć w razie wystąpienia zapalenia mięśnia sercowego stopnia 3 lub 4.

Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym

W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano zapalenie nerek. Należy monitorować stan pacjentów pod kątem zmian w czynności nerek. Leczenie atezolizumabem należy wstrzymać, jeśli wystąpi zapalenie nerek 2. stopnia i należy rozpocząć leczenie kortykosteroidami układowymi w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub równoważnej dawce innego steroidu. Leczenie atezolizumabem można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia  $\leq 1$ . w ciągu 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do  $\leq 10$  mg na dobę w przypadku prednizonu lub równoważnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem należy definitywnie zakończyć w razie wystąpienia zapalenia nerek stopnia 3 lub 4.

Zapalenie mięśni o podłożu immunologicznym

W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano przypadki zapalenia mięśni, w tym zakończone zgonem. Należy monitorować pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia mięśni. Leczenie atezolizumabem należy wstrzymać, jeśli wystąpi zapalenie mięśni 2 lub 3 stopnia i należy rozpocząć leczenie kortykosteroidami (w dawce 1-2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub równoważnej dawce innego steroidu). Jeśli nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia  $\leq 1$ ., należy stopniowo zmniejszyć dawkę kortykosteroidów, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. atezolizumabem można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia  $\leq 1$ . w ciągu 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do  $\leq 10$  mg na dobę w przypadku prednizonu podawanego doustnie lub równoważnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem należy definitywnie zakończyć w razie wystąpienia zapalenia mięśni stopnia 4 lub nawracającego zapalenia mięśni stopnia 3, bądź w sytuacji, gdy niemożliwe jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów do dawki odpowiadającej  $\leq 10$  mg prednizonu na dobę w ciągu 12 tygodni od wystąpienia zdarzenia.

Ciężkie reakcje skórne o podłożu immunologicznym

U pacjentów, którzy otrzymywali atezolizumab, zgłaszano ciężkie niepożądane reakcje skórne o podłożu immunologicznym (ang. *severe cutaneous adverse reactions*, SCARs), w tym przypadki zespołu Stevensa-Johnsona (SJS) oraz toksycznej nekrolizy naskórka (TEN). Należy monitorować pacjentów pod kątem podejrzenia

### Opis ocenianej interwencji – Tecentriq® (atezolizumab)

ciężkich reakcji skórnych i należy wykluczyć inne przyczyny. W przypadku podejrzenia SCARs należy skierować pacjenta do specjalisty w celu dalszej diagnostyki i postępowania. Ze względu na nasilenie działania niepożądanego, należy wstrzymać podawanie atezolizumabu w przypadku reakcji skórnych stopnia 3 i rozpocząć leczenie systemowe kortykosteroidami w dawce 1-2 mg/kg/dobę prednizonu lub równoważnej dawce innego steroidu. Leczenie atezolizumabem można wznowić, gdy nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia  $\leq 1$  w ciągu 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do  $\leq 10$  mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu. W przypadku reakcji skórnych stopnia 4 leczenie atezolizumabem powinno zostać trwale przerwane i powinny zostać podane kortykosteroidy. Należy wstrzymać podawanie atezolizumabu u pacjentów z podejrzeniem SJS lub TEN. W przypadku potwierdzenia SJS i TEN podawanie atezolizumabu należy trwale przerwać. Należy zachować ostrożność, rozważając zastosowanie atezolizumabu u pacjenta, u którego w przeszłości wystąpiło ciężkie lub zagrażające życiu skórne działanie niepożądane w odpowiedzi na wcześniejsze leczenie innymi immunostymulującymi środkami przeciwnowotworowymi.

#### Inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego

Biorąc pod uwagę mechanizm działania atezolizumabu, mogą wystąpić inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym, w tym niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego. Należy oceniać wszystkie działania niepożądane o podejrzanym podłożu immunologicznym w celu wykluczenia innych przyczyn. Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów działań niepożądanych o podłożu immunologicznym oraz, w zależności od stopnia nasilenia działania, leczyc za pomocą modyfikacji leczenia i kortykosteroidów zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

#### Reakcje związane z wlewem

Podczas podawania atezolizumabu obserwowano reakcje związane z wlewem. Szybkość wlewu należy zmniejszyć lub leczenie należy przerwać u pacjentów z reakcjami związanymi z wlewem o nasileniu w stopniu 1 lub 2. Należy trwale zakończyć leczenie atezolizumabem u pacjentów, u których wystąpią reakcje związane z wlewem stopnia 3 lub 4. Pacjenci z reakcjami związanymi z wlewem stopnia 1 lub 2 mogą kontynuować otrzymywanie atezolizumabu w warunkach ścisłego monitorowania; można rozważyć premedykację lekami przeciwgorączkowym i lekami przeciwhistaminowymi.

#### Środki ostrożności specyficzne dla choroby

#### Stosowanie atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatyną u pacjentów z nieplaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z przerzutami

Przed rozpoczęciem leczenia lekarze powinni starannie rozważyć łączne ryzyko zastosowania schematu czterolekowego atezolizumabem, bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatyną.

#### Stosowanie atezolizumabu w skojarzeniu z nab-paklitakselem w leczeniu pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi z przerzutami

Neutropenia i neuropatie obwodowe występujące podczas leczenia atezolizumabem z nab-paklitakselem mogą być przemijające po przerwaniu podawania nab-paklitakselu. Lekarze powinni zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego nab-paclitakselu (ChPL) w celu uzyskania informacji o specyficznych środkach ostrożności i przeciwwskazaniach do przyjmowania tego leku.

#### Stosowanie atezolizumabu u uprzednio nieleczonych pacjentów z rakiem urotelialnym, których uznano za niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną

Pierwotne i prognostyczne cechy choroby w Kohorcie 1 populacji badania IMvigor210 były ogólnie porównywalne do cech choroby u pacjentów z praktyki klinicznej, którzy byliby uznani za niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną, ale zostaliby zakwalifikowani do chemioterapii skojarzonej na bazie karboplatyny. Brak wystarczających danych dla podgrupy pacjentów niekwalifikujących się do jakiegokolwiek chemioterapii; dlatego atezolizumab powinien być ostrożnie stosowany u tych pacjentów, po wcześniejszej indywidualnej dla każdego pacjenta dokładnej ocenie stosunku potencjalnej korzyści do ryzyka.

#### Stosowanie atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatyną

### Opis ocenianej interwencji – Tecentriq® (atezolizumab)

Pacjenci z NDRP, u których w badaniach obrazowych stwierdzano wyraźne naciekanie dużych naczyń krwionośnych klatki piersiowej lub wyraźne powstawanie jam w zmianach płucnych byli wykluczani z udziału w rejestracyjnym badaniu klinicznym IMpower150 po wystąpieniu kilku przypadków śmiertelnego krwotoku płucnego, który jest znanym czynnikiem ryzyka leczenia bewacyzumabem. Z powodu braku danych należy zachować ostrożność stosując atezolizumab w tych populacjach po dokonaniu dokładnej oceny stosunku korzyści do ryzyka dla pacjenta.

Stosowanie atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatyną u EGFR-dodatnich pacjentów z NDRP, u których doszło do progresji choroby podczas leczenia skojarzeniem erlotynibu z bewacyzumabem

W badaniu IMpower150 nie uzyskano danych dotyczących skuteczności atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatyną u EGFR-dodatnich pacjentów, u których uprzednio doszło do progresji choroby podczas leczenia skojarzeniem erlotynibu z bewacyzumabem.

Stosowanie atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu raka wątrobowokomórkowego

Dane dotyczące pacjentów z HCC i niewydolnością wątroby klasy B w skali Childa-Pugha leczonych atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem są bardzo ograniczone. W przypadku pacjentów z HCC i niewydolnością wątroby klasy C w skali Childa-Pugha nie są dostępne żadne dane. Pacjenci leczeni bewacyzumabem są obciążeni większym ryzykiem krwawienia, a u pacjentów z HCC leczonych atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem zgłaszano poważne przypadki krwawienia z przewodu pokarmowego, w tym zdarzenia śmiertelne. U pacjentów z HCC przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego atezolizumabem i bewacyzumabem należy przeprowadzić badanie przesiewowe w kierunku żylaków przełyku, a następnie rozpocząć leczenie zgodnie z przyjętą praktyką kliniczną. U pacjentów, u których wystąpiło krwawienie stopnia 3 lub 4 po rozpoczęciu leczenia skojarzonego, należy całkowicie odstawić bewacyzumab. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla bewacyzumabu. Podczas leczenia atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem może wystąpić cukrzyca. Lekarz powinien monitorować poziom glukozy przed rozpoczęciem leczenia i okresowo w trakcie leczenia atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem, jeśli jest to klinicznie wskazane.

Stosowanie atezolizumabu w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu rozlanego niedrobnokomórkowego raka płuca

Przed rozpoczęciem leczenia pierwszego rzutu w monoterapii lekarze powinni wziąć pod uwagę opóźniony początek działania atezolizumabu u pacjentów z NDRP. Przy stosowaniu atezolizumabu obserwowano większą liczbę zgonów w ciągu 2,5 miesiąca po randomizacji, a następnie długoterminową korzyść z przeżycia w porównaniu z chemioterapią. Nie udało się zidentyfikować żadnego swoistego czynnika (czynników) związanego z wczesnymi zgonami.

Pacjenci wykluczeni z badań klinicznych

Pacjenci z następującymi chorobami byli wykluczeni z badań klinicznych: choroba autoimmunologiczna w wywiadzie, zapalenie płuc w wywiadzie, czynny przerzut do mózgu, HIV, wirusowe zapalenie wątroby typu B lub typu C (w przypadku pacjentów bez HCC), istotna choroba sercowo-naczyniowa. To samo dotyczyło pacjentów z niedostateczną czynnością hematologiczną i czynnością narządów. Pacjenci, którym podano żywą, atenuowaną szczepionkę w czasie 28 dni poprzedzających włączenie do badania, systemowe leki stymulujące układ immunologiczny w czasie 4 tygodni lub systemowe immunosupresyjne produkty lecznicze w czasie 2 tygodni przed rozpoczęciem udziału w badaniu, a także antybiotyki doustnie lub dożylnie w ciągu 2 tygodni przed terminem rozpoczęcia badania byli wykluczeni z badań klinicznych.

Karta dla pacjenta

Osoby przepisujące ten lek muszą omówić z pacjentem zagrożenia związane z leczeniem produktem Tecentriq®. Pacjent otrzyma kartę dla pacjenta i zalecenie, by zawsze mieć ją przy sobie.

### Opis ocenianej interwencji – Tecentriq® (atezolizumab)

#### Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

Leczenie produktem leczniczym Tecentriq® musi być inicjowane i nadzorowane przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu chorób nowotworowych.

## 5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy Tecentriq® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiol.a 20 ml) finansowany jest w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca” (załącznik B.6 do Obwieszczenia MZ 20/12/2021):

- w II linii leczenia niedrobnokomórkowego rak płuca o typie płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym, po wykluczeniu obecności mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK niezależnie od ekspresji PD-L1.
- w I linii leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca (w skojarzeniu z karboplatiną oraz etopozydem w fazie indukcji).

## 6 Rekomendacje agencji HTA

### 6.1 Rekomendacje AOTMiT

Produkt leczniczy Tecentriq (atezolizumab) był do tej pory dwukrotnie oceniany przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji we wnioskowanym wskazaniu wyłącznie w ramach oceny zgodnie z procedurą opisaną art. 47 f ust. 1 ust. o św. tj., ratunkowego dostępu do technologii lekowych. W obu przypadkach zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes AOTMiT negatywnie opiniowali finansowanie leku Tecentriq ze środków publicznych.

Pierwsza z ocen (zlecenie nr 167/2020) dotyczyła populacji docelowej: rak piersi trójujemny (brak jest informacji o statusie PD-L1 oraz BRCA), gdzie dotychczasowe leczenie obejmowało: 4 × dose-dense AC (doksorubicyna i cyklofosfamid) + 12 × paklitaksel, leczenie operacyjne w listopadzie 2019 r., rozsiew do kości i węzłów chłonnych w maju 2020 r. oraz leczenie kwasem zoledronowym oraz karboplatiną w maju 2020 r. Ocena ta oparta była o wyniki badania *GP28328*, do którego w opinii Prezesa Agencji nie włączono populacji odpowiadającej stanowi klinicznemu pacjentki, do której odnosił się wniosek (nie wszyscy włączeni chorzy otrzymywali wcześniejsze leczenie [61%], brak szczegółowych informacji o odsetku pacjentów leczonych wcześniej karboplatiną oraz który miał przerzuty do kości i węzłów chłonnych). Dodatkowo wskazano, że w momencie opracowywania oceny terapia atezolizumab + nab-paklitaksel nie była zalecana wytycznymi klinicznymi. Jednak, jak wskazano w Opinii Rady Przejrzystości „pacjenci, u których zdiagnozowano mTNBC, mają bardzo złe rokowania i od dziesięcioleci nie nastąpił znaczący postęp w terapii tej choroby”.

Druga z ocen (zlecenie nr 197/2020) dotyczyła pacjentki ze zdiagnozowanym w 2019 r. trójujemnym rakiem piersi, z Ki67 50%, bez mutacji BRCA, z potwierdzoną ekspresją PDL-1 (ok 20% komórek), z stopniem zaawansowania wg TNM cT2 cN1 M0 (CS IIB), u której stosowano chemioterapię neoadjuwantową, mastektomię lewostronną z limfadenektomią pachową, pooperacyjną radioterapię metodą VMAT i stwierdzono przerzuty do kości. Ocena ta uwzględniała już wyniki wieloośrodkowego badania klinicznego z randomizacją i podwójnym zaślepieniem *Impassion130*, jednak w opinii Rady Przejrzystości przytoczono (nieistotnie statystycznie) wyniki oceny przeżycia całkowitego dotyczące wnioskowanej populacji docelowej tj. pacjentów z przerzutami do kości. Dodatkowo Rada Przejrzystości wskazała, że w świetle przedmiotowej historii leczenia pacjentki nie zostało spełnione podstawowe kryterium oceny prowadzonej zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach tj. wskazujące, że 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. Prezes Agencji wydając opinię przychylił się do stanowiska Rady Przejrzystości wskazując, że objęcie finansowaniem leczenia skojarzonego atezolizumab + nab-paklitaksel jest niezasadne.

Szczegółowe informacje dotyczące ocen prowadzonych przez AOTMiT zawarto w tabeli poniżej, natomiast podsumowanie informacji dotyczących ocen w innych wskazaniach zamieszczono w załączniku w rozdziale 10.1.

Tabela 27. Stanowiska i rekomendacje ATOMiT dotyczące produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) we wskazaniu TNBC.

Zlecenie	Dokument	Opinia
		<b>wydane zgodnie z procedurą opisaną art. 47 f ust. 1 ust. o św.</b>
		<p>Rada Przejrzystości <b>uważa za niezasadne</b> finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 1200 mg/20ml, we wskazaniu: rak piersi (ICD-10: C50.8) w ramach terapii skojarzonej z nab-paklitakselem.</p> <p><b>Uzasadnienie</b></p> <p>Dotychczasowe leczenie obejmowało: 4 x dose-dense AC (doksorubicyna i cyklofosfamid) + 12 x paklitaksel; leczenie operacyjne w listopadzie 2019 r.; rozsiew do kości i węzłów chłonnych w maju 2020 r.; leczenie kwasem zoledronowym oraz karboplatyną w maju 2020 r.</p> <p><u>Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek</u> Według PTOK 2020 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. 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). 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, co ma miejsce w tym przypadku.</p> <p><u>Skuteczność kliniczna i praktyczną</u> Żadna z odnalezionych rekomendacji nie wyszczególnia terapii wnioskowanej (atezolizumab+nab-paklitaksel). 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. W badaniu Adams 2018 udowodniono, że mediana PFS była liczbowo dłuższa u pacjentów 1L vs 2L+ (8,6 vs 5,1 miesiąca) oraz u pacjentów z PD-L1-dodatnich v PD-L1-ujemnych (6,9 vs 5,1 miesiąca). Podobnie mediana OS była liczbowo dłuższa w grupie 1L vs 2L+ (24,2 vs 12,4miesiący) i u pacjentów z PD-L1- dodatnim vs PD-L1 – ujemnym (21,9 vs 11,4 miesiąca). Odsetki 1- i 2-letniego OS dla pacjentów 1L wynosiły odpowiednio 69,2% i 61,5% w porównaniu z 50,0% i 27,8% dla pacjentów 2L+.</p> <p><u>Bezpieczeństwo stosowania</u> Terapia Tecentriq (w leczeniu skojarzonym) niesie liczne działania niepożądane. Profil bezpieczeństwa terapii skojarzonej uważa się za ogólnie akceptowalny w warunkach leczenia paliatywnego.</p> <p><u>Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania</u> Nie oceniano.</p> <p><u>Konkurencyjność cenowa</u> Potencjalny komparator erybulina nie jest aktualnie refundowana w Polsce, jednak znajduje się ona w tym samym miejscu schematu leczenia co wykorzystana już w rozpatrywanym przypadku karboplatyna.</p> <p><u>Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców</u> Koszty 3 miesięcy terapii skojarzeniem leków Tecentriq + Abraxane dla jednego pacjenta to około [utajniono], a koszt rocznej terapii to około [utajniono].</p> <p><u>Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania</u> U chorych na zaawansowanego TNBC związanego z mutacją BRCA (germinalną) leczonych uprzednio antracyklinami z lub bez taksoidów w ramach terapii adiuwantowej zasadne może być zastosowanie inhibitora PARP (olaparybu lub talazoparybu), jednakże ze względu na brak informacji o mutacji BRCA ww. technologii nie można uznać za komparatory w rozważanej sytuacji. Zgodnie z rekomendacjami PTOK i ESMO w rozsianym raku piersi stosuje się antracykliny, taksoidy, kapecytabinę, winorelbinę, erybulinę, pochodne platyny, gemcytabinę, cyklofosfamid i metotreksat. 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.</p> <p><u>Uwaga Rady:</u> Tecentriq jest proponowany przez Wnioskodawcę do stosowania łącznie z drugim lekiem. W tej sytuacji Rada stoi na stanowisku, iż powinna otrzymać do oceny jedną technologię leczenia, obejmującą łącznie oba te leki, a nie dwa oddzielne zlecenia, na dwie niezależne oceny.</p>
167/2020	Opinia Rady Przejrzystości nr 200/2020 z dnia 24 sierpnia 2020 r. (AOTMiT 200/2020)	

Zlecenie	Dokument	Opinia
		<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357) <b>opiniuje negatywnie</b> zasadność finansowania ze środków publicznych leku Tecentriq (atezolizumab) w skojarzeniu z nab-paklitakselem we wskazaniu: rak piersi (ICD-10: C50.8), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p><b>Uzasadnienie opinii</b></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz odnalezione dowody naukowe, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Tecentriq (atezolizumab) w skojarzeniu z nab-paklitakselem we wskazaniu: rak piersi (ICD-10: C50.8), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL). W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania dowodów naukowych odnaleziono jedynie jedno wielokohortowe badanie GP28328, gdzie jedna z kohort odnosiła się do wnioskowanej technologii – Adams 2018. Badanie fazy 1b, którego celem było przedstawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa, tolerancji i wstępnej aktywności klinicznej atezolizumabu w skojarzeniu z nab-paklitakselem w potrójnie ujemnym raku piersi z przerzutami. Do oceny włączono jedynie 33 kobiety, z czego 13 (39%) nie było leczonych wcześniej – zatem jedynie 20 (61%) pacjentów odpowiada charakterystyce populacji docelowej pod kątem wcześniejszych terapii. Dodatkowo w badaniu nie podano informacji o odsetku włączonych do badania pacjentów, u których stosowano wcześniej karboplatynę (podano jedynie informację, że 88% pacjentów stosowało wcześniej taksany). W ramach publikacji nie podano informacji o odsetku pacjentów, który miał przerzuty do kości i węzłów chłonnych (podano, że 2 osoby (6%) miały przerzuty jedynie do węzłów chłonnych, a 12 (36%) osób miało przerzuty „inne”. Dodatkowo podano informacje o przerzutach do wątroby (11 osób, 33%) i trzewnych (19 osób, 58%). Zgodnie z rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) 2019/2020 i European Society for Medical Oncology (ESMO) 2018 w potrójnie ujemnym, rozsiałym raku piersi stosuje się antracykliny, taksoidy, kapecytabinę, winorelbinę, erybulinę, pochodne platyny, gemcytabinę, cyklofosfamid i metotreksat. Żadna z odnalezionych rekomendacji nie wyszczególnia terapii wnioskowanej (atezolizumab+nab-paklitaksel).</p>
	Opinia nr 95 /2020 z dnia 27 sierpnia 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 95/2020)	
		<p>Rada Przejrzystości <b>uważa za niezasadne</b> finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka à 840 mg/14 ml, we wskazaniu: przerzutowy, trójujemny rak piersi (ICD-10: C50.9) – w ramach terapii skojarzonej z nab-paklitakselem.</p> <p><b>Uzasadnienie</b></p> <p><u>Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek</u> 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 MO (CS IIB). 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. 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. Należy przyjąć, że wnioskowana pacjentka mieści się w dolnej części powyższego zakresu – otrzymała leczenie neoadjuwantowe: dose-dense AC (doksorubicyna i cyklofosfamid) i paklitaksel, wykonano mastektomię lewostronną z limfadenektomią pachową, pomimo tego stwierdzono przerzuty do kości.</p> <p><u>Skuteczność kliniczna i praktyczna</u> 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 rozsianym 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 ≥ 12 mies. przed randomizacją). W badaniu porównywano bezpośrednio terapię atezolizumabem w skojarzeniu z nab-paklitakselem z</p>
	Opinia Rady Przejrzystości nr 235/2020 z dnia 21 września 2020 r. (AOTMiT 235/2020)	
197/2020		

Zlecenie	Dokument	Opinia
		<p>chemioterapią standardową (nab-paklitaksel) i placebo. W przypadku analizy podgrupy pacjentów z przerzutami do kości, w ramach badanej populacji, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy dla OS pomiędzy porównywanymi grupami – HR = 0,8 (0,61 – 1,07) (dla grupy atezolizumabu i dla grupy placebo). W badanej populacji nie zaobserwowano różnic w jakości życia 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 grupy placebo [HR 0,94 (95% CI: 0,69- 1,28)]. W przypadku populacji PD-L1(+), mediana PFS 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.</p> <p><b>Bezpieczeństwo stosowania</b> Do bardzo często (<math>\geq 1/10</math>) 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.</p> <p><b>Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania</b> Poniżej przedstawiono opinię Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), pochodzącą z raportu oceniającego stosowanie atezolizumabu w skojarzeniu z nabpaklitaksellem 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 <math>\geq 1\%</math>, ponieważ zaktualizowane dojrzałe dane pokazują klinicznie istotne różnice w zakresie PFS i OS. „Całkowity stosunek korzyści do ryzyka dla atezolizumabu w skojarzeniu z nab-paklitaksellem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym potrójnie ujemnym rakiem piersi (TNBC), u których stwierdzono ekspresję PD-L1 <math>\geq 1\%</math>, 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. Konkurencyjność cenowa Uwzględniając cenę ze zlecenia MZ koszty 3 miesięcznej terapii skojarzonej lekami Tecentriq + Abraxane dla jednego pacjenta to około [utajniono] netto, a koszt rocznej terapii to około [utajniono] netto.</p> <p><b>Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców</b> 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 technologii 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, niższe 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 netto. Zatem, uwzględniając pacjentki ze wznową, bez względu na ekspresję PD-L1, przyjmując wielkość populacji docelowej na poziomie</p>

Zlecenie	Dokument	Opinia
		<p>1 050 pacjentów wydatki NFZ mogą wynieść około [utajniono], przyjmując wielkość populacji docelowej na poziomie 1 400 pacjentek koszty mogą wynieść około [utajniono]. Powyższe szacunki zakładają, że pacjent będzie leczony 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 <math>\geq 1\%</math> powierzchni guza) stwierdzono u 40,9% pacjentek. Odsetek ten przyjęto w oszacowaniu liczebności populacji ze wznową z ekspresją PD-L1 na <math>\geq 1\%</math> powierzchni guza. Tak oszacowana populacja docelowa wynosi około 429 – 573 pacjentów. Uwzględniając pacjentki ze wznową, z ekspresją PD-L1 na <math>\geq 1\%</math> powierzchni guza, przyjmując wielkość populacji docelowej na poziomie 429 pacjentów wydatki NFZ mogą wynieść około [utajniono], przyjmując wielkość populacji docelowej na poziomie 573 pacjentek, koszty mogą wynieść około [utajniono].</p> <p><u>Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania</u> 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.</p> <p><u>Dodatkowa uwaga Rady</u> Rada uważa że 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 poniżej 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. Zgodnie z rekomendacjami PTOK i ESMO, w rozsiałym raku piersi stosuje się antracykliny, taksoidy, kapecytabinę, winorelbine, 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. W 2020 roku w Agencji oceniano przedmiotowe produkty lecznicze we wskazaniu zbliżonym do wnioskowanego (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 rekomendował Prezes Agencji [Opinia nr 94/2020 oraz 95/2020].</p>
	Opinia nr 118/2020 z dnia 23 września 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 118/2020)	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357) <b>opiniuje negatywnie zasadność finansowania</b> ze środków publicznych leku Tecentriq (atezolizumab) we wskazaniu: przerzutowy, trójujemny rak piersi (ICD-10: C50.9) w terapii skojarzonej z nab-paklitakselem, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p><b>Uzasadnienie opinii</b></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz odnalezione dowody naukowe, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Tecentriq (atezolizumab) w skojarzeniu z nab-paklitakselem we wskazaniu: przerzutowy, trójujemny rak piersi (ICD-10: C50.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL). Wnioskowaną populację stanowią pacjenci z przerzutowym, trójujemnym (ER- neg, PGR- neg, HER2 – neg) rakiem piersi. Zgodnie z rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) i European Society for Medical Oncology (ESMO) w rozsiałym raku piersi stosuje się antracykliny, taksoidy, kapecytabinę, winorelbine, erybulinę, pochodne platyny, gemcytabinę, cyklofosfamid i metotreksat. Taksoidy, jeżeli były</p>

Zlecenie	Dokument	Opinia
		<p>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.</p> <p>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.</p>

## 6.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) w leczeniu potrójnie ujemnego raka piersi przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii medycznych:

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*;
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*;
- *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*;
- *Haute Autorité de Santé (HAS)*;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*;
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)*;
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)*.

Wyniki oceny zasadności finansowania atezolizumabu we wskazaniu do stosowania u pacjentów wcześniej nieleczonych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym zidentyfikowano na portalach: PBAC, NICE, SMC, IQWiG, NCPE, HAS, CADTH, AWMSG.

Dostępne dane podsumowano w tabeli poniżej – w kolejności od najbardziej aktualnych. Data ostatniego wyszukiwania: 03.02.2022 r.

Tabela 28. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Tecentriq w 1. linii leczenia TNBC.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Australia	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	2021	negatywna	We wskazaniu: w skojarzeniu z nab-paklitakselem w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnym przerzutowym potrójnie ujemnym, wcześniej nieleczonym PD-L1-dodatnim rakiem piersi, z ekspresją PD-L1 $\geq$ 1% ocenianą z zastosowaniem testu SP142. Wymagano, by pacjenci nie otrzymywali terapii (neo)adjuwantowej taksanami w okresie wcześniejszych 12 miesięcy (PBAC 2021).
		2020	negatywna	We wskazaniu: w skojarzeniu z taksanem w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym potrójnie ujemnym, wcześniej nieleczonym PD-L1-dodatnim rakiem piersi, z ekspresją PD-L1 $\geq$ 1%. PBAC negatywnie zaopiniował refundację leku Tecentriq, wskazując na konieczność zawężenia wnioskowanego do skojarzenia z nab-paklitakselem (PBAC 2020).

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Wielka Brytania	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	2020	pozytywna	We wskazaniu: u pacjentów wcześniej nieleczonych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, potrójnie ujemnym, PD-L1-dodatnim rakiem piersi, z ekspresją PD-L1 $\geq$ 1% (NICE 2020).
Szkocja	Scottish Medicines Consortium (SMC)	2020	pozytywna	We wskazaniu: w skojarzeniu z nab-paklitakselem w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym potrójnie ujemnym, wcześniej nieleczonym PD-L1-dodatnim rakiem piersi, z ekspresją PD-L1 $\geq$ 1% (SMC 2020).
Niemcy	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	2020 2019	pozytywna	We wskazaniu: w skojarzeniu z nab-paklitakselem w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym potrójnie ujemnym, wcześniej nieleczonym PD-L1-dodatnim rakiem piersi, z ekspresją PD-L1 $\geq$ 1%. Brak dodatkowych korzyści klinicznych (IQWiG 2019, IQWiG 2020). Na mocy decyzji G-BA lek jest finansowany (G-BA 2020, GVK 2021).
Irlandia	National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)	2020	negatywna	We wskazaniu: w skojarzeniu z nab-paklitakselem w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym potrójnie ujemnym, PD-L1-dodatnim rakiem piersi, z ekspresją PD-L1 $\geq$ 1%. Po zakończeniu szybkiej oceny (rapid review) zarekomendowano przeprowadzenie pełnej oceny efektywności klinicznej i kosztowej. NCPE negatywnie zaopiniował refundację leku Tecentriq w skojarzeniu z nab-paklitakselem, wskazując na konieczność poprawy efektywności kosztowej terapii do poziomu terapii już finansowanych ze środków publicznych (NCPE 2020).
Francja	Haute Autorité de Santé (HAS)	2020	negatywna	We wskazaniu: w skojarzeniu z nab-paklitakselem w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym potrójnie ujemnym, PD-L1-dodatnim rakiem piersi, z ekspresją PD-L1 $\geq$ 1% (HAS 2020).
Kanada	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	2020	postępowanie zawieszono	We wskazaniu: w skojarzeniu z nab-paklitakselem w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym potrójnie ujemnym, PD-L1-dodatnim rakiem piersi. Ocena została przerwana na prośbę Wnioskodawcy (CADTH 2020).
Walia	All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	2019	postępowanie wstrzymane	We wskazaniu: w skojarzeniu z nab-paklitakselem w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym potrójnie ujemnym, PD-L1-dodatnim rakiem piersi, z ekspresją PD-L1 $\geq$ 1%. Ocena wstrzymana z uwagi na wydanie rekomendacji przez NICE (AWMSG 2019).
Nowa Zelandia	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)	bd.	bd.	bd.

### Ocena przez Pharmaceutical Benefits Advisory Committee

Tecentriq® (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi



Australijska agencja *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* rozpoczęła w marcu 2020 r. ocenę terapii atezolizumabem we wskazaniu: w skojarzeniu z taksanem w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym potrójnie ujemnym, wcześniej nieleczonym PD-L1-dodatnim rakiem piersi, z ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$ . Zarówno analizę efektywności klinicznej, jak i kosztowej oparto na wynikach badania *IMpassion 130*. Jak zauważyli eksperci *Economics Sub Committee* (ESC) proponowane wskazanie (w skojarzeniu z taksanem) jest szersze niż w badaniu *IMpassion 130*, gdzie oceniano skojarzenie z nab-paklitakselem, jednak podejście zaproponowane przez Wnioskodawcę zapewni lekarzowi możliwość elastycznego doboru terapii. Zauważono przy tym, że terapia nab-paklitakselem dopuszczona jest do stosowania wyłącznie w przerzutowym raku piersi. Jako główny komparator w analizach Wnioskodawca wskazał nab-paklitaksel, opierając swój wybór na badaniu rynku sponsorowanym przez Wnioskodawcę prowadzonym wśród 30 lekarzy onkologów (METIS). Eksperci ESC w swoich uwagach wskazali, że na jego podstawie większość (58-65%) australijskich chorych na przerzutowego TNBC nie otrzymuje nab-paklitakselu jako leczenia pierwszego rzutu. Jednocześnie wskazano, że warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej nab-paklitaksel mógłby być chętniej wybierany niż inne taksany, ponieważ nie zawiera rozpuszczalników i nie wymaga premedykacji z użyciem kortykosteroidów. Jednakże, w opinii ESC jest to przewaga teoretyczna, gdyż inne taksany są zalecane w praktyce zamiast nab-paklitakselu, głównie z powodu obaw o toksyczność (neuropatia obwodowa) i z uwagi na wyższy koszt terapii. Dodatkowo powołano się na wyniki badania *Rugo 2015*, którego wyniki wskazywały na niższą skuteczność nab-paklitakselu ( $150 \text{ mg/m}^2$ ) vs paklitaksel ( $90 \text{ mg/m}^2$ ). Z tego względu eksperci ESC wskazali, że dowody przedstawione dla skojarzenia atezolizumab + nab-paklitaksel mogą nie być reprezentatywne dla skojarzenia atezolizumab + taksan. Ponadto w opinii PBAC nab-paklitaksel nie jest właściwym komparatorem dla całej populacji chorych na TNBC tj. pacjentów z przerzutami stwierdzanymi *de-novo* (dla których właściwym komparatorem byłaby terapia antracyklinami) oraz pacjentów, u których wykrywa się delecje genu BRCA1/2 (u których właściwe byłoby zastosowanie chemioterapii opartej na pochodnych platyny). Z uwagi na powyższe eksperci PBAC wskazali, że właściwym komparatorem dla populacji wnioskowanej powinna być terapia z wyboru lekarza.

PBAC nie zarekomendował finansowania terapii lekiem Tecentriq w skojarzeniu z taksanem w leczeniu TNBC, wskazując na ograniczoną możliwość ekstrapolacji przedłożonych dowodów na wnioskowaną populację docelową oraz wysoką niepewność jaką obarczone są uzyskane wyniki kliniczne przeżycia całkowitego. W odniesieniu do analizy efektywności klinicznej wskazywano na wysokie wartości ICER, które dodatkowo mogą być niedoszacowane z uwagi na liczne, optymistyczne założenia dotyczące przeżycia całkowitego. Dodatkowo wskazano, że na efektywność kosztową terapii może wpływać rodzaj

zastosowanego testu służącego do oceny ekspresji PD-L1 w trakcie kwalifikacji do leczenia. Eksperti PBAC zarekomendowali jednocześnie zawężenie wnioskowanego wskazania do skojarzenia z nab-paklitakselem (PBAC 2020).

W marcu 2021 r. w odpowiedzi na zastrzeżenia zgłaszane przez PBAC Wnioskodawca przedłożył kolejną wersję analiz, zawężając populację wnioskowaną do stosowania atezolizumabu w skojarzeniu z nab-paklitakselem w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnym przerzutowym potrójnie ujemnym, wcześniej nieleczonym PD-L1-dodatnim rakiem piersi, z ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  ocenianą z zastosowaniem testu SP142. Dodatkowo wymagano także, by pacjenci nie otrzymywali terapii (neo)adjuwantowej taksanami w okresie wcześniejszych 12 miesięcy. Wnioskodawca ponownie wskazał na nab-paklitaksel jako komparator, opierając swój wybór na zaktualizowanych wynikach badania METIS. W opinii PBAC, opierając się na wynikach próby *IMpassion 131* (oceniającej skojarzenie atezolizumab + paklitaksel, w której nie wykazano wyższości terapii skojarzonej) oraz kierując się wskazaniem rejestracyjnym dla nab-paklitakselu wybór ten jest uzasadniony. W ramach wniosku przedłożono zaktualizowane analizy przeżycia z badania *IMpassion 130*, jednak z uwagi na brak istotności statystycznej wyników OS w populacji ITT niemożliwe było formalne testowanie hipotez w podgrupie z ekspresją PD-L1. W badaniu tym jednak wykazano znamienne dłuższe przeżycie bez progresji w populacji PD-L1. Wyniki te, w opinii PBAC, obarczone są dużą niepewnością, a dodatkowo stoją w sprzeczności z wynikami próby *IMpassion 131*. Ponownie powtórzono również zarzuty dotyczące oszacowań efektywności kosztowej terapii, opartych na wynikach badania *IMpassion 130*. Tym samym eksperci PBAC negatywnie zaopiniowali finansowania terapii lekiem Tecentriq w skojarzeniu z nab-paklitakselem w leczeniu TNBC (PBAC 2021).

### **Ocena przez *National Institute for Health and Care Excellence* i *All Wales Medicines Strategy Group***

Brytyjska agencja *National Institute for Health and Care Excellence* zarekomendowała objęcie finansowaniem terapii skojarzonej atezolizumab + nab-paklitaksel u pacjentów wcześniej nieleczonych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, potrójnie ujemnym rakiem piersi z ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$ . Wnioskodawca zobowiązał się do dostarczenia leku po uzgodnionej cenie. W rekomendacji wskazano, że obecnie pacjenci nie mają dostępu do innych terapii celowanych ani immunoterapii stosowanych w leczeniu potrójnie ujemnego raka piersi, a jedyną opcją leczenia jest chemioterapia (zwykle monoterapia taksanem). Atezolizumab jest pierwszą immunoterapią, która została zatwierdzona w leczeniu zaawansowanego potrójnie ujemnego raka piersi z ekspresją PD-L1. W analizach przyjęto za komparatory taksany stosowane w monoterapii (paklitaksel stosowany raz w tygodniu). Wskazano również, że nie są dostępne wyniki porównania bezpośredniego terapii atezolizumab + nab-paklitaksel z taksanami

stosowanymi w ramach NHS (np. paliktakselem) jednak założenie o zbliżonej efektywności nab-paklitakselu i paklitakselu jest uprawnione. W oparciu o wyniki badania *IMpassion130* (data odcięcia kwiecień 2018 r.) wykazano znamienne wpływy terapii atezolizumab + nab-paklitaksel vs PBO + nab-paklitaksel na przeżycie wolne od progresji, zarówno w populacji ITT, jak i z ekspresją PD-L1. W odniesieniu do oceny przeżycia całkowitego wśród chorych z ekspresją PD-L1 wyniki (pochodzące z okresu pierwszej analizy *interim*) nie były istotne statystycznie, jednak wskazywały na trend ku wydłużeniu przeżycia. Z tego względu w rekomendacji skojarzenie atezolizumab + nab-paklitaksel zostało uznane za terapię przedłużającą życie stosowaną u jego schyłku (*NICE 2020*). Z uwagi na planowane przygotowanie rekomendacji przez NICE walijska agencja *All Wales Medicines Strategy Group* wstrzymała proces wydania oceny (*AWMSG 2019*).

### Ocena przez *Scottish Medicines Consortium*

Eksperti szkockiej Agencji HTA *Scottish Medicines Consortium* rekomendują objęcie finansowaniem atezolizumabu w skojarzeniu z nab-paklitakselem w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym potrójnie ujemnym, wcześniej nieleczonym PD-L1-dodatnim rakiem piersi, z ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$ , po osiągnięciu efektywności kosztowej terapii w ramach ustalonego programu dostępu dla pacjentów w NHS Scotland. W dokumencie zauważono, że nab-paklitaksel nie jest powszechnie stosowany w leczeniu raka piersi, w związku z czym nie jest właściwym komparatorem. Przedłożone wyniki porównania pośredniego wskazują na wyższość nab-paklitakselu nad paklitakselem jednak wyniki obarczone są dużą niepewnością (wskazano na ograniczenia wynikające z metodologii MAIC oraz metodologii badań: brak oznaczeń ekspresji PD-L1 u pacjentów w badaniach nad paklitakselem, zróżnicowane okresy obserwacji). W uzasadnieniu rekomendacji wskazano, jednak że w badaniu *IMpassion 130* skojarzenie atezolizumab + nab-paklitaksel istotnie statystycznie wydłużało przeżycia wolnego od progresji i liczbowo wydłużało przeżycie całkowite, co w opinii ekspertów klinicznych przemawia za finansowaniem leczenia (*SMC 2020*).

### Ocena przez *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*

W grudniu 2019 r. niemiecka agencja *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* poddawała ocenie skojarzenie atezolizumab + nab-paklitaksel w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym potrójnie ujemnym, wcześniej nieleczonym PD-L1-dodatnim rakiem piersi, z ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$ . Jak właściwy komparator *Gemeinsame Bundesausschuss* (G-BA) wskazał leczenie z wyboru lekarza tj. leczenie systemowe zawierające antracykliny i/lub taksany, uwzględniając warunki rejestracyjne poszczególnych leków. Wnioskodawca przedłożył jednak analizy, w

których komparatorem był wyłącznie nab-paklitaksel, co jak zauważyli analitycy IQWiG jest nieuprawnione, gdyż nie jest on zatwierdzony do stosowania w ramach całego wnioskowanego wskazania (jak wskazano rejestracja obejmuje wyłącznie leczenie przerzutowego raka piersi u dorosłych, u których terapia pierwszego rzutu choroba przerzutowa zakończyła się niepowodzeniem i u których standardowe leczenie zawierające antracykliny nie jest wskazane). W odpowiedzi G-BA wskazał, że nab-paklitaksel może być użyty jako jedyny komparator wyłącznie w sytuacji, gdy wykazana równoważność /dodatkowa korzyść dla porównania nab-paklitaksel vs paklitaksel. W tym celu firma przedstawiła dane z różnych badań, które jednak w opinii IQWiG były niewystarczające do wykazania porównywalności, z następujących powodów: w większości badań nab-paklitaksel podawano w innych dawkach lub innych schematach dawkowania niż w badaniu przedstawionym przez firmę w celu oceny korzyści klinicznej ze stosowania skojarzenia atezolizumab + nab-paklitaksel; w badaniu gdzie dawkowanie było podobne brak było danych dot. bezpieczeństwa, a dodatkowo było to retrospektywne badanie kohortowe z ograniczeniami metodologicznymi; w odniesieniu do wyników skuteczności nie można było ocenić z wystarczającą pewnością, czy nab-paklitaksel jest równy lub gorszy od innych taksanów, gdyż taksany (paklitaksel, docetaksel) stosowano w dawkowaniu odbiegającym od zatwierdzonego. Z uwagi na powyższe, ze względu na niewystarczająco udowodnioną porównywalność korzyści ze stosowania nab-paklitakselu vs taksan zatwierdzony w ocenianym wskazaniu terapeutycznym (paklitaksel), nab-paklitaksel nie może być stosowany jako komparator w analizach mających na celu wykazanie dodatkowej korzyści klinicznej z terapii skojarzonej atezolizumab + nab-paklitaksel. Wnioskodawca przedłożył w ramach oceny wyniki badania *IMpassion130*, oceniającego atezolizumab + nab-paklitaksel vs nab-paklitaksel + PBO, co wobec argumentów przedstawionych powyżej w ocenie IQWiG było równoznaczne z nieprzedstawieniem dowodów wystarczających do oceny, a tym samym skutkowało wydaniem decyzji o niewykazaniu dodatkowych korzyści klinicznych (*IQWiG 2019*).

10 stycznia 2020 r. G-BA zwrócił się do IQWiG z prośbą o rozpatrzenie dodatkowych dowodów we wnioskowanej populacji tj. zaktualizowanych wyników badania *IMpassion130* o istotnym znaczeniu klinicznym (śmiertelności [OS], chorobowości i jakości życia [EQ-5D, VAS, QLQ-C30 i QLQ-BR23], bezpieczeństwo) uzyskanych w podgrupie pacjentów z PD-L1  $\geq$  1%. Analitycy IQWiG podtrzymali jednak swoją ocenę, wskazując ponownie na brak możliwości porównania ze zdefiniowanym komparatorem i jednocześnie wydając opinię o niewykazaniu dodatkowych korzyści klinicznych (*IQWiG 2020*). Zgodnie z prawodawstwem niemieckim ostateczną decyzję o dodatkowej korzyści klinicznej i finansowaniu terapii podejmuje G-BA, który 2 kwietnia 2020 r. podjął decyzję o uwzględnieniu ocenianego wskazania wśród finansowanych dla leku Tecentriq (*G-BA 2020, GVK 2021*).

### **Ocena przez *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health***

Na portalu *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* odnaleziono informację, że ocena zasadności finansowania skojarzenia atezolizumab + nab-paklitaksel w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym potrójnie ujemnym, PD-L1-dodatnim rakiem piersi została przerwana na prośbę Wnioskodawcy (*CADTH 2020*).

### **Ocena przez *National Centre for Pharmacoeconomics***

Irlandzka agencja *National Centre for Pharmacoeconomics* oceniała skojarzenie atezolizumab + nab-paklitaksel w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym potrójnie ujemnym, PD-L1-dodatnim rakiem piersi, z ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$ . Po zakończeniu szybkiej oceny (*rapid review*) zarekomendowano przeprowadzenie pełnej oceny efektywności klinicznej i kosztowej. Po jej przeprowadzeniu NCPE negatywnie zaopiniował refundację leku Tecentriq w skojarzeniu z nab-paklitaksel, wskazując na konieczność poprawy efektywności kosztowej terapii do poziomu terapii już finansowanych ze środków publicznych (*NCPE 2020*).

### **Ocena przez *Haute Autorité de Santé***

Eksperti francuskiej agencji HTA wskazali, że chorzy na potrójnie ujemnego raka piersi, z uwagi na brak leczenia ukierunkowanego na ten typ nowotworu, są obecnie leczone zgodnie z zaleceniami dotyczącymi leczenia raka piersi HER2-ujemnego. W stadium zaawansowanym w 1 linii postępowanie opiera się zasadniczo na sekwencyjnej monochemioterapii z zastosowaniem antracyklin i taksanów (docetaksel lub paklitaksel). W opinii HAS jako właściwe komparatory dla ocenianego skojarzenia należy wskazać terapie finansowane na terenie Francji (doksorubicyna, paklitaksel, docetaksel, bewacyzumab). Z uwagi na brak rejestracji nab-paklitakselu w leczeniu 1 linii przerzutowego raka piersi lek ten nie został wskazany jako właściwy komparator. Tym samym niemożliwe było oparcie oceny efektywności klinicznej terapii atezolizumab + nab-paklitaksel o wyniki próby *IMpassion130*, gdzie komparator stanowiło skojarzenie vs PBO + nab-paklitaksel. Z tego względu w ocenie ocena stosunku efektywności do bezpieczeństwa (z fr. *Service Médical Rendu, SMR*) przyznano stopień niewystarczający (*insuffisant*) oraz odstąpiono od oceny innowacyjności terapii (z fr. *Amélioration du Service Médical Rendu, ASMR*). Jednocześnie HAS negatywnie zarekomendował objęcie finansowaniem terapii lekiem Tecentriq w skojarzeniu z nab-paklitaksel w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym potrójnie ujemnym, PD-L1-dodatnim rakiem piersi, z ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  (*HAS 2020*).

## 7 Dobór komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 08/01/2021) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. Podobnie wytyczne HTA (AOTMiT 2016) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

**Aktualnym postępowaniem stosowanym i refundowanym w Polsce w leczeniu pierwszej linii chorych na zaawansowanego, potrójnie ujemnego raka piersi jest chemioterapia standardowa, przy czym wybór określonego schematu jest wysoce zindywidualizowany.** Rozpatrywana populacja chorych charakteryzuje się znaczącą heterogenicznością, zarówno z uwagi na znaczące biologiczne zróżnicowanie raków piersi niewykazujących ekspresji receptorów hormonalnych i HER2, jak i różnorodność sytuacji klinicznych: inne leczenie właściwe jest dla pacjentki, u której jeszcze nie stosowano leków cytotoksycznych; inne – u której stosowano chemioterapię okołoperacyjną; inne u chorej ze wznową późną i wczesną; ponadto u części chorych konieczne jest szczególnie szybkie uzyskanie odpowiedzi na leczenie, np. ze względu na masywne zajęcie narządów trzewnych. U ok. 10% chorych na TNBC stwierdza się mutację *BRCA*, co również wpływa na wybór schematu chemioterapii, podobnie jak to, czy u chorej stosowano już leki o określonym mechanizmie działania – antracykliny, taksoidy lub związki platyny.

**W odniesieniu do wyboru schematu chemioterapii, przeprowadzony przegląd wytycznych klinicznych, w którym uwzględniono aktualne zalecenia polskie, międzynarodowe (ESMO i ESO-ESMO) oraz poszczególnych krajów europejskich i USA nie wskazał na istnienie jednolitego, ogólnie uznawanego standardu.** Poszczególne gremia naukowe na ogół są zgodne co do zasadności wyboru u większości chorych chemioterapii jednolekowej, charakteryzującej się korzystniejszym indeksem terapeutycznym, w porównaniu do chemioterapii wielolekowej. Poszczególne wytyczne nie są jednak zgodne co do wyboru leku cytotoksycznego pierwszej linii, np. wytyczne europejskie wskazują na antracykliny i taksoidy (pod określonymi warunkami; jeżeli nie można ich zastosować – kapecytabinę, winorelbinę lub karboplatynę), wytyczne polskie nie wskazują leków preferowanych, a wytyczne USA (NCCN) – wskazują wśród preferowanych także inhibitory mikrotubul, pochodne platyny i antymetabolity. Stosowanie schematów skojarzonych dwoma lub trzema lekami cytotoksycznymi ograniczono do szczególnych sytuacji klinicznych, w których szczególnie istotne jest szybkie uzyskanie remisji. Niemniej z uwagi na fakt, że wytyczne

w większości odnosiły się do wyboru leczenia dla szerszej grupy chorych - na raka HER2-ujemnego, nie jest jasne na ile ogólne zalecenia uwzględniają specyfikę raka potrójnie ujemnego (na ogół przebiegającego bardziej agresywnie od nowotworu z ekspresją receptorów hormonalnych). W odnoszących się bezpośrednio do leczenia TNBC wytycznych niemieckich (*AGO 2021*) wprost wskazano, że rutynowe stosowanie schematów chemioterapii zalecanych w leczeniu chorych na hormonowrażliwego raka HER2-ujemnego nie jest zalecane i jako rekomendowane leczenie pierwszej linii mTNBC wskazano schematy wielolekowe z udziałem pochodnych platyny lub monoterapię karboplatyną.

**W toku analizy problemu decyzyjnego, wobec niezgodności pomiędzy wytycznymi klinicznymi w zakresie ścieżek terapeutycznych dla chorych na raka potrójnie ujemnego, uznano, że spośród dostępnych, aktualnych wytycznych klinicznych za podstawę wyboru komparatora w warunkach polskich należy uznać w pierwszym rzędzie wytyczne polskie (*PTOK 2020*) i międzynarodowe – europejskie (*ESMO 2021* i *ESO-ESMO 2020*). Wytyczne te różnicują ścieżkę postępowania u chorych na raka potrójnie ujemnego, nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, wskazując na istnienie trzech głównych subpopulacji:**

- populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 – tej grupie chorych zaleca się terapię skojarzoną atezolizumabem z nab-paklitakselem (PTOK, ESMO, ESO-ESMO) lub pembrolizumabem w skojarzeniu z CHT (ESMO);
- populacji pacjentów, u których nie wykrywa się/nie przeprowadzono oznaczenia ekspresji PD-L1 lub u których nie wykryto mutacji *BRCA1/2* – w tej grupie chorych zaleca się głównie leczenie takie jak stosowane chorych na HER2-ujemnego raka piersi tj. CHT antracyklinami (PTOK, ESMO, ESO-ESMO), taksoidami (PTOK, ESMO), kapecytabiną (PTOK), winorelbiną (PTOK), pochodnymi platyny (PTOK, ESO-ESMO), gemcytabiną (PTOK), cyklofosfamidem (PTOK) i metotreksatem (PTOK) lub skojarzeniem taksan/bewacyzumab (ESMO) lub kapecytabina/bewacyzumab (ESMO);
- populacji pacjentów, u których nie wykrywa się/nie przeprowadzono oznaczenia ekspresji PD-L1, ale wykryto mutację *BRCA1/2* – w tej grupie chorych zaleca się zastosowanie inhibitorów PARP (ESMO, ESO-ESMO) lub CHT opartej na pochodnych platyny (PTOK) lub taksanach (ESMO).

Wnioskowany program adresowany jest do chorych z rozpoznaniem

Europejskiej wytyczne praktyki klinicznej (ESMO) wskazują również, że wśród pacjentek z potrójnie ujemnym rakiem piersi zasadne jest stosowanie leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią. Lek ten we wrześniu 2021 r. został dopuszczony do stosowania na terenie Unii Europejskiej w leczeniu miejscowo nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych z wykazaną ekspresją PD-L1. Wskazania rejestracyjne dla produktów leczniczych Tecentriq oraz Keytruda różnią się w zakresie sposobu oceny ekspresji PD-L1. Lek Tecentriq można zastosować u pacjentów, u których testem VENTANA SP142 stwierdzono obecność ekspresji ligandu PD-L1 na  $\geq 1\%$  komórek immunologicznych naciekających guz (IC), podczas gdy dla leku Keytruda wymaga się określonego testem 22C3 pharmDx łącznego wyniku dodatniego (CPS)  $\geq 10$ . Test VENTANA SP142 jest testem immunohistochemicznym, w którym wykorzystywane są przeciwciała monoklonalne anty-PD-L1 pozwalające na wykrycie białka PD-L1, a w ramach oceny określa się wybarwienie o dowolnej intensywności na powierzchni komórek IC. Z kolei wskaźnik CPS w teście 22C3 pharmDx wyliczany jest na podstawie liczby wybarwionych immunohistochemicznie (IHC) komórek z ekspresją PD-L1 (komórek nowotworowych [TC], limfocytów, makrofagów) podzielonej przez całkowitą liczbę uwidoczniionych TC, a następnie pomnożonej przez 100. Jak wykazano w badaniach klinicznych zastosowanie testu VENTANA SP142 daje



niższe wyniki liczbowe w porównaniu z testem 22C3 pharmDx, co bezpośrednio wynika z zastosowanej techniki (różne przeciwciała, różne metody IHC), a także wewnętrznych różnic w definicjach samych wyników (IC vs CPS) (*EPAR Keytruda 2021, Rugo 2021*). Z tego względu nie jest możliwe wyznaczenie wartości granicznych między testami. Należy jednak zauważyć, że udział pacjentów z wykazaną ekspresją PD-L1 w badaniu *IMpassion130* ( $IC \geq 1\%$ ) oceniającym atezolizumab oraz w badaniu *KEYNOTE-355* ( $CPS \geq 10$ ) oceniającym pembrolizumab był zbliżony (*EPAR Keytruda 2021*), co pozwala wnioskować, że populacja rejestracyjna dla leku Keytruda odpowiada populacji objętej wnioskowanym programem lekowym dla leku Tecentriq. Analizując procesy refundacyjne dla leków Tecentriq i Keytruda we wspólnych dla obu produktów leczniczych wskazaniach widocznym jest zbliżony moment obejmowania ich wspólną refundacją jako immunoterapii w danych wskazaniach. Z uwagi na powyższe należy wnioskować, że w najbliższym czasie podjęte zostaną starania o refundację dla leku Keytruda w leczeniu TNBC i można rozważać pembrolizumab + CHT jako komparator dodatkowy.

W aktualnie obowiązującym wykazie leków refundowanych stosowanych w chemioterapii (obwieszczenie *MZ 20/12/2021*) we wskazaniu leczenia chorych z rozpoznaniem C50 wg klasyfikacji ICD-10 wymieniono leki z grupy taksoidów (paklitaksel i docetaksel), antracyklin (doksorubicyna – także w postaci liposomalnej i liposomalnej – pegylowanej, epirubicyna), pochodnych platyny (karboplatyna i cisplatyna), inhibitorów mikrotubul (winorelbina, winkrystyna) i antymetabolitów (kapecytabina, gemcytabina, fluorouracyl, metotreksat) oraz leki alkilujące (cyklofosfamid, ifosfamid) i inhibitory topoizomerazy (etopozyd), a także leki hormonalne, stosowane wyłącznie w raku hormonowrażliwym (fulwestrant i tamoksyfen). Ponadto innowacyjne leki ukierunkowane molekularnie dostępne są dla chorych na wczesnego i zaawansowanego raka piersi w programie lekowym: *Leczenie raka piersi* (Załącznik B.9 do obwieszczenia *MZ 20/12/2021*) – jednak żaden z leków dostępnych w wymienionych w programie nie jest wskazany do stosowania u chorych z rozpoznaniem potrójnie ujemnego raka piersi.

Należy zauważyć, że również w trakcie oceny leku Tecentriq przez NICE miała miejsce zbliżona sytuacja. Wskazano bowiem, że pacjenci nie mają dostępu do innych terapii celowanych ani immunoterapii stosowanych w leczeniu potrójnie ujemnego raka piersi, a jedyną opcją leczenia jest chemioterapia (zwykle monoterapia taksanem). Jednocześnie w dokumencie wskazano, że nie są dostępne wyniki porównania bezpośredniego terapii atezolizumab + nab-paklitaksel z taksanami stosowanymi w ramach NHS (paliktakselem i docetakselem). Zamieszczono również informację o podjętej próbie przeprowadzenia przez Wnioskodawcę metaanalizy sieciowej (NMA) określanej jako porównanie pośrednie z uwzględnieniem dopasowania na populację („*population-adjusted indirect comparison*”) mającej na celu porównanie skojarzenia atezolizumab + nab-paklitaksel z wymienionymi taksanami. W przedłożonej NMA wykazano liczbowe różnice

w całkowitym czasie przeżycia między paklitakselem i docetakselem, a nab-paklitakselem. Komisja ERG zauważyła jednak szereg ograniczeń przeprowadzonej metaanalizy, a uzyskane wyniki określiła jako obarczone dużą niepewnością i mało wiarygodne. **Jednocześnie kierując się opiniami ekspertów klinicznych wskazano, że założenie o zbliżonej efektywności nab-paklitakselu i paklitakselu jest uprawnione. W związku z brakiem możliwości przeprowadzenia wiarygodnego, szerszego porównania skojarzenia atezolizumab + nab-paklitaksel z innymi chemioterapiami należy uznać stanowisko NICE, stwierdzające że porównanie z nab-paklitakselem jest wystarczające i reprezentujące porównanie z innymi chemioterapiami.**

Mając na uwadze brak zgodności towarzystw naukowych co do wyboru schematu chemioterapii w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego TNBC, silnie zaznaczoną indywidualizację postępowania w rozpatrywanym wskazaniu, jak również wysoce niesatysfakcjonujące wyniki terapii dostępnymi lekami cytotoksycznymi (bez względu na schemat, o czym świadczyło m.in. częste w wytycznych zalecenie kierowania pacjentek do leczenia w ramach badań klinicznych) oraz leki refundowane w rozpatrywanej grupie chorych, zasadne wydaje się zdefiniowanie komparatora dla wnioskowanej terapii jako chemioterapii z zastosowaniem klasycznych leków cytotoksycznych. Ponadto ze względu na zdecydowane wskazanie taksoidów i antracyklin w europejskich wytycznych jako leków pierwszego wyboru (w monoterapii, jako opcji równoważnych) oraz uwzględnienie monoterapii lekami wymienionych grup także w polskich wytycznych, można przyjąć, że chemioterapia ta będzie obejmowała monoterapię przede wszystkim z zastosowaniem taksoidów lub antracyklin. Niemniej wśród komparatorów można również wskazać inne schematy monochemioterapii zaawansowanego HER2-ujemnego raka piersi, zalecane w polskich wytycznych PTOK, jak również stosowane w Polsce schematy wielolekowe, stosowane wśród polskich pacjentek [REDACTED]

**Wobec powyższego, za komparator w analizach HTA przyjęto standardową chemioterapię (+/- placebo celem zaślepienia immunoterapii), natomiast jako komparator dodatkowy wskazano pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią.**

Charakterystykę dostępnych w Polsce, uwzględnionych w wytycznych PTOK 2020 leczenia zaawansowanego HER2-ujemnego raka piersi, leków z grupy taksoidów (paklitaksel, nab-paklitaksel, docetaksel), antracyklin (doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna, doksorubicyna liposomalna pegylowana, epirubicyna), gemcytabiny i pembrolizumabu zamieszczono w załączniku, rozdział 10.3.

## 8 Dobór punktów końcowych

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych w celu oceny korzyści zdrowotnej należy uwzględnić istotne klinicznie punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, przebiegu i nasilenia jednostki chorobowej oraz jakości życia (*AOTMiT 2016*). Ocena terapii onkologicznych w chorobie zaawansowanej uwzględnia wskaźniki odpowiedzi długoterminowej, takie jak przeżycie całkowite (OS) oraz czas do progresji (PFS, z ang. *progression-free survival*). Wskaźnik odpowiedzi krótkoterminowej stanowi obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, ang. *objective response rate*) oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR, ang. *duration of response*). Ponadto w ocenie leków onkologicznych należy uwzględnić kwestie jakości życia oraz bezpieczeństwo terapii.

Wg Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) podczas oceny leków przeciwnowotworowych w ramach punktów końcowych należy uwzględnić parametry, których celem jest zapewnienie rzetelnych i przekonujących danych świadczących o korzyści, jaką dany pacjent może uzyskać po zastosowaniu konkretnej technologii medycznej. Wg EMA konieczne jest przedstawienie przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), odpowiedzi na leczenie (ORR) oraz czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DoR). Podczas oceny stabilizacji choroby, rekomenduje się monitorowanie powyższych parametrów co około 3 – 6 miesięcy. U pacjentów podczas leczenia paliatywnego szczególną uwagę należy zwrócić na ocenę jakości życia oraz wyniki zorientowane na pacjenta (PROs, z ang. *Patient-Related Outcomes*) (*EMA 2017, EMA 2020*).

Analogicznie, w 2018 roku amerykańska agencja FDA opublikowała dokument stanowiący wytyczne dotyczące punktów końcowych, które powinny być uwzględniane podczas oceny leków przeciwnowotworowych. Wśród punktów końcowych dla leków przeciwnowotworowych wyróżnia się przeżycie całkowite (OS), czas przeżycia bez choroby (DFS, z ang. *disease-free survival*, EFS, z ang. *event-free survival*), odpowiedź na leczenie (ORR), czas do progresji choroby (TTP, z ang. *time to progression*) oraz czas wolny od progresji choroby (PFS, z ang. *progression-free survival*). Wśród istotnych z punktu widzenia pacjenta punktów końcowych, które powinny być uwzględniane w raportach oceniających efektywność kliniczną technologii medycznych powinno się uwzględnić parametr PROs, jakość życia i bezpieczeństwo (*FDA 2018*).

Wobec powyższego ocena efektywności klinicznej atezolizumabu w leczeniu 1. linii chorych z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, potrójnie ujemnego raka piersi powinna obejmować następujące punkty końcowe: **przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby,**

odpowieź na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie, jakość życia chorych (PROs – punkty końcowe zorientowane na pacjenta) i bezpieczeństwo.

W analizie ekonomicznej jako jednostkę wyników zdrowotnych należy zastosować lata życia skorygowane o jakość (QALYs, z ang. *Quality Adjusted Life Years*) – miarę efektu zdrowotnego rekomendowaną przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, zwłaszcza w przypadku chorób przewlekłych o istotnym wpływie na jakość życia chorego (AOTMiT 2016).

## 9 Zakres analiz

### 9.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania atezolizumabu w leczeniu 1. linii zaawansowanego, potrójnie ujemnego raka piersi i zostanie przeprowadzona w oparciu o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 08/01/2021) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.2 (Higgins 2021).

W celu odnalezienia najlepszych dostępnych danych naukowych zostanie wykonany przegląd systematyczny. Wyszukiwanie i selekcja badań do przeglądu systematycznego będzie oparta na kryteriach sformułowanych w schemacie PICOS (P – populacja, I – interwencja, C – komparatory, O – punkty końcowe / miara wyniku, S – rodzaj / metodyka badań). Ustalone kryteria PICOS przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Schemat PICOS ustalony dla analizy klinicznej atezolizumabu w leczeniu 1. linii zaawansowanego TNBC.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. Population)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Histologicznie potwierdzony rak piersi uogólniony lub miejscowo zaawansowany rak piersi, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania;</li> <li>▪ Histologiczne potwierdzenie potrójnie ujemnego raka piersi;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wczesny rak piersi, kwalifikujący się do leczenia radykalnego</li> <li>▪ Wcześniejsze leczenie systemowe (chemioterapia, terapia ukierunkowana molekularnie) z powodu nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi. Wcześniejsza chemioterapia (w tym taksoidy) w terapii (neo)adiuwantowej jest dopuszczalna, jeśli leczenie zostało zakończone co najmniej 12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia.</li> <li>▪ <u>Dopuszczano</u> badania prowadzone w szerszej populacji, bez względu na obecność ekspresji PD-L1 na komórkach immunologicznych naciekających guz, pod warunkiem prezentacji wyników w docelowej subpopulacji z ekspresją PD-L1.</li> <li>▪ <u>Dopuszczano</u> w przypadku komparatorów ocenianych w ramach porównania pośredniego badania, w których ekspresję PD-L1 definiowano w sposób specyficzny dla danej immunoterapii (ze względu na powszechnie</li> </ul>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<p>znane różnice w tych definicjach i wykonywanych testach występujące pomiędzy immunoterapiami).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Brak odpowiedniej czynności nerek, wątroby i układu krwiotwórczego.</li> <li>▪ Cięża ;lub okres karmienia piersią.</li> <li>▪ Współwystępowanie chorób o istotnym klinicznie znaczeniu bez możliwości kontroli za pomocą właściwego leczenia.</li> <li>▪ ECOG <math>\geq 2</math>.</li> </ul>
<p><b>Interwencja</b> (I. z ang. <i>Intervention</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ atezolizumab w skojarzeniu z taksoidem, stosowany zgodnie z aktualną ChPL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ atezolizumab w monoterapii</li> <li>▪ atezolizumab w skojarzeniu z innym taksoidem niż nab-paklitaksel (zgodnie z zapisami ChPL Tecentriq, do którego odwołuje się Program Lekowy, w leczeniu potrójnie ujemnego raka piersi atezolizumab należy stosować w skojarzeniu z nab-paklitakselem, zatem takie skojarzenie uznano jako objęte oceną)</li> </ul>
<p><b>Komparatory</b> (C. z ang. <i>Comparison</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>komparator główny:</b> standardowa chemioterapia +/- placebo (celem zaślepienia stosowania immunoterapii)</li> <li>▪ <b>komparator dodatkowy:</b> pembrolizumab w skojarzeniu ze standardową chemioterapią, stosowany zgodnie z aktualną ChPL</li> <li>▪ <b>Porównanie pośrednie</b> – badania porównujące pembrolizumab w skojarzeniu ze standardową chemioterapią vs standardowa chemioterapia (+/- placebo) – umożliwiające porównanie pośrednie przez wspólny komparator</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ chemioterapia w schemacie niestandardowym, nieuwzględnionym w polskich ani europejskich wytycznych leczenia zaawansowanego TNBC</li> <li>▪ Porównanie pośrednie – chemioterapia standardowa nie będąca wspólnym komparatorem umożliwiającym porównanie pośrednie</li> </ul>
<p><b>Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych</b> (O. z ang. <i>Outcomes</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>przeżycie całkowite (OS, z ang. <i>overall survival</i>)</b></li> <li>▪ <b>przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. <i>progression free survival</i>)</b></li> <li>▪ <b>obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. <i>objective response rate</i>)</b> – uzyskanie odpowiedzi całkowitej (CR, z ang. <i>complete response</i>) lub odpowiedzi częściowej (PR, z ang. <i>partial response</i>)</li> <li>▪ <b>czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR, z ang. <i>duration of response</i>)</b></li> <li>▪ <b>punkty końcowe oceniane przez pacjenta/jakość życia (PROs, z ang. <i>patient-reported outcomes</i>)</b></li> <li>▪ <b>bezpieczeństwo</b> - zdarzenia niepożądane ogółem [AEs], ciężkie AEs [SAEa], AEs w <math>\geq 3</math> stopniu nasilenia, AEs związane z leczeniem [TRAEs], AEs specjalnego zainteresowania [AESi], zgony związane z leczeniem, AEs prowadzące do przerwania leczenia, czasowego wstrzymania lub redukcji dawki</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ocena wyłącznie farmakokinetyki, farmakodynamiki, parametrów laboratoryjnych nieistotnych klinicznie</li> </ul>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Rodzaj włączonych badań (S. z ang <i>Study design</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>badania pierwotne:</b> badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej - kliniczne i obserwacyjne, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych do badań RCT spełniających pozostałe kryteria włączenia</li> <li>▪ <b>porównanie pośrednie:</b> pełnotekstowe badania RCT umożliwiające przeprowadzenie porównania z ATEZO+nabPx przez wspólny komparator oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych do badań RCT spełniających pozostałe kryteria włączenia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i>, serie przypadków, analizy ekonomiczne</li> <li>▪ abstrakty doniesień konferencyjnych do badań innych niż uwzględnione w analizie w formie pełnotekstowej</li> <li>▪ publikacje w języku innym niż polski i angielski</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>badania wtórne:</b> przeglądy systematyczne z metaanalizą danych włączonych badań lub bez metaanalizy,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ opracowania wtórne nie posiadające cech przeglądu systematycznego</li> </ul>

Ponadto przeprowadzona zostanie poszerzona analiza bezpieczeństwa, w oparciu o rejestry podane w wytycznych HTA AOTMiT (*EudraVigilance* - EMA, *VigiAccess™* - WHO Uppsala Monitoring Center), informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne i inne komunikaty i analizy dotyczące oceny bezpieczeństwa dokonanej po dopuszczeniu leku do obrotu oraz profil bezpieczeństwa opisany w ChPL.

## 9.2 Analiza ekonomiczna

Z uwagi na istotny wpływ rozważanego problemu zdrowotnego zarówno na jakość jak i długość życia chorych, ocenę ekonomiczną produktu leczniczego Tecentriq należy przeprowadzić techniką analizy kosztów-użyteczności (CUA), gdzie miarę wyniku zdrowotnego stanowią lata życia skorygowane o jakość (QALY). W myśl zaleceń Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, w analizie podstawowej należy przyjąć dożywotni horyzont czasowy, gdyż wyniki i koszty leczenia zaawansowanego TNBC ujawniają się w ciągu całego życia chorego (*AOTMiT 2016*).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu Tecentriq w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić przede wszystkim z perspektywy płatnika publicznego w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Celem wypełnienia minimalnych wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. (*MZ 08/01/2021*), w ramach oddzielnego wariantu należy zastosować także perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Jeżeli zostaną wykazane różnice w przeżyciu całkowitym chorych otrzymujących porównywane technologie medyczne, zostanie rozważone uwzględnienie kosztów pośrednich, m.in. koszt utraconej produktywności związanych z przedwczesną śmiercią chorych na skutek postępu procesu chorobowego (umieralność w wyniku choroby i ograniczenie potencjału produkcyjnego społeczeństwa). Przeprowadzenie analizy z uwzględnieniem kosztów pośrednich i perspektywy społecznej będzie możliwe jedynie w przypadku dostępności wiarygodnych danych możliwych do przyjęcia w stanach choroby/zdrowia wyróżnionych w przebiegu życia pacjenta z rozważanej populacji.

W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analiza ekonomiczna zostanie wykonana w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Należy przeprowadzić przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących zastosowania atezolizumabu we wnioskowanym wskazaniu oraz przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu farmakoekonomicznym.

Opracowanie analizy ekonomicznej będzie uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Ustawa 2011*), Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. (*MZ 08/01/2021*) oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (wersja 3.0) (*AOTMiT 2016*).

### 9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Tecentriq w ramach programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia atezolizumab jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych według wnioskowanych warunków; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu Tecentriq w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych, badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków oraz opinii ekspertów klinicznych (w zależności od dostępności poszczególnych rodzajów danych) określona zostanie roczna liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do wnioskowanego programu lekowego. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe oszacowana zostanie przyszła pozycja rynkowa wnioskowanej technologii.



Scenariusz istniejący zostanie określony w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia I linii zaawansowanego TNBC, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych (w zależności od dostępności poszczególnych rodzajów danych).

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia będzie uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą spodziewane wydatki płatnika. W tym celu rozważone zostaną warianty skrajne: minimalny i maksymalny. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*) w analizie zostanie przyjęty co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zgodnie z zaleceniami, w analizie uwzględnione zostaną nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki oraz leczenia działań niepożądanych, a obliczenia zostaną dokonane z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją będą obejmować instrument dzielenia ryzyka (RSS), analiza zostanie wykonana w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie ocenie poddany zostanie także wpływ podjęcia refundacji wnioskowanej technologii medycznej na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

## 10 Załączniki

Tecentriq® (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

## 10.1 Rekomendacje AOTMiT dotyczące produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) we wskazaniach inne niż wnioskowane

Tabela 30. Stanowiska i rekomendacje AOTMiT dotyczące produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) wydane zgodnie z procedurą opisaną w art. 35 ust. 1 ust. ref. we wskazaniach inne niż wnioskowane.

Zlecenie	Dokument	Stanowisko/rekomendacja
<b>rak wątrobowokomórkowy</b>		
56/2021	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 71/2021 z dnia 14 czerwca 2021 r. (AOTMiT 71/2021)	<p>Rada Przejrzystości <b>uznaje za niezasadne objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiolka a 20 ml, kod EAN: 05902768001167, w ramach programu lekowego „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C22.0)”.</p> <p><b>Uzasadnienie</b></p> <p><u>Problem decyzyjny:</u> Rak wątroby (Hepato-Cellular Carcinoma- HCC) jest jednym z najszybciej rosnących i źle rokujących nowotworów. Odsetek 5-letnich przeżyć w HCC nie przekracza 10%, a średni czas przeżycia chorych niekwalifikujących się do leczenia miejscowego wynosi kilka miesięcy. Chemioterapia jest w tym wskazaniu nieskuteczna. Standardem leczenia jest inhibitor TKI-sorafenib. Oceniana technologia jest innowacyjna i stanowi kombinację immunoterapii i hamowania angiogenezy.</p> <p><u>Dowody naukowe:</u> Opierają się na randomizowanym, niezaślepienym badaniu IMbrave 150, opublikowanym przed rokiem w NEJM, w którym w grupie atezolizumabu– bevacizumabu w porównaniu z sorafenibem wykazano poprawę przeżycia całkowitego (przeżycie po 12 miesiącach 67.2% (95% CI, 61.3- 73.1) w grupie atezolizumabu–bevacizumab vs 54.6% (95% CI, 45.2- 64.0) w grupie sorafenibu).</p> <p>Problem ekonomiczny: Oszacowany ICUR dla porównania ocenianej interwencji z komparatorem wyniósł [utajniono], w wariacie uwzględniającym RSS, [utajniono]. Objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z dodatkowymi kosztami ponoszonymi przez płatnika. Wydatki te w kolejnych latach wraz z RSS wyniosłyby prawdopodobnie odpowiednio: [utajniono].</p> <p><u>Główne argumenty decyzji</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Duża niepewność oszacowań klinicznych i ekonomicznych,</li> <li>• Prawie całkowity brak refundacji w innych krajach.</li> </ul> <p><u>Uwaga Rady:</u> Zdaniem Rady, zasadne byłoby finansowanie wnioskowanej technologii wyłącznie u pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym z przerzutami pozawątrobowymi.</p>
	Rekomendacja nr 71/2021 z dnia 14 czerwca 2021 r. Prezesa	Prezes Agencji <b>nie rekomenduje objęcia refundacją</b> produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) w skojarzeniu z lekiem Avastin (bewacyzumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C22.0)” na zaproponowanych warunkach.

Tecentriq® (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
(AOTMiT 71/2021a)

#### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy klinicznej można stwierdzić, że u chorych na raka wątrobowokomórkowego (HCC) z przerzutami poza wątrobę, stosowanie leczenia skojarzonego atezolizumabu i bewacyzumabu (ATE+BEW) względem placebo (PLC), może wpływać na zmniejszenie ryzyka zgonu (OS) oraz ryzyka progresji lub zgonu (PFS). Przy czym do wyników tych należy podchodzić z ostrożnością z uwagi na fakt, że wnioski dotyczące tej populacji wykazano w porównaniu pośrednim bazującym na danych pochodzących z badań o znacznej heterogeniczności. Natomiast w populacji chorych bez przerzutów, w porównaniu bezpośrednim ATE+BEW względem sorafenibu (SOR), zaobserwowano przewagę w odniesieniu do PFS i nie wykazano istotnych różnic w zakresie OS (nie osiągnięto mediany przeżycia w badanej podgrupie ATE+BEW) oraz obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR). Uwzględniono również wyniki oszacowania analizy ekonomicznej wskazujące, że stosowanie leków ATE+BEW względem SOR/BSC Finansowanie wnioskowanej technologii byłoby związane ze w kolejnych latach refundacji.

#### drobnokomórkowy rak płuca

Stanowisko Rady Przejrzystości nr 33/2020 z dnia 8 czerwca 2020 r.  
(AOTMiT 33/2020)

Rada Przejrzystości **uznaje za zasadne** objęcie refundacją produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1, fiol. 20 ml, EAN: 05902768001167, w ramach programu lekowego „Leczenie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34), w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. Rada Przejrzystości zgłasza następujące uwagi do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka: [utajniono]. Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Prezes Agencji **nie rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” na dotychczas proponowanych warunkach.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii na dotychczas proponowanych warunkach. W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy przedstawiono jedno badanie RCT o akronimie IMpower133 bezpośrednio oceniające efektywność atezolizumabu (ATEZO) w skojarzeniu z chemioterapią (karboplatyna+etopozyd) w porównaniu do stosowania standardowej chemioterapii w postaci karboplatyna+etopozyd (CHT) w populacji dorosłych pacjentów, chorych na raka drobnokomórkowego płuc w stadium rozległym. Zgodnie z wynikami badania zarówno w populacji ogólnej badania, jak i wśród chorych bez przerzutów do mózgu odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść ocenianej technologii w porównaniu z komparatorem w zakresie przeżycia całkowitego oraz przeżycia bez progresji. Wartość mediany czasu przeżycia całkowitego w grupie pacjentów stosujących atezolizumab była wyższa niż w grupie placebo o ok. 2,2 m-ca. Natomiast wartość mediany przeżycia bez progresji była wyższa o ok. 1 miesiąc w porównaniu do grupy kontrolnej. Natomiast w przypadku punktów końcowych dotyczących odpowiedzi na leczenie w większości nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ATEZO i PLC z wyjątkiem pacjentów, u których odpowiedź na leczenie utrzymywała się w momencie odcięcia danych. Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego ze schematem chemioterapii cisplatyna i etopozyd (CPE) wskazuje na istotne statystycznie różnice na korzyść ATEZO+CHT vs CPE m.in. w punktach końcowych odnoszących się do przeżycia wolnego od progresji. Wzięto pod uwagę także wyniki oceny profilu bezpieczeństwa, w której wykazano, że oceniana technologia powoduje większe istotne statystycznie ryzyko wystąpienia, m.in. działań niepożądanych ogółem i działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia w porównaniu z komparatorem.

Główne ograniczenia przeprowadzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa ATEZO są związane z faktem, iż odnaleziono tylko jedno badanie bezpośrednio porównujące ocenianą technologię ze standardową chemioterapią oraz z kwestią, że populacja włączona do badania uwzględniono w

Tecentriq® (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

analizie jest szersza w porównaniu z populacją wnioskowanego programu lekowego. Przedmiotowe ograniczenie wpływa na niepewność oszacowań dotyczących efektu zdrowotnego zastosowania ocenianej technologii lekowej. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie terapii ATEZO+KPE w miejsce zarówno KPE, jak i CPE wiąże się z uzyskaniem [utajniono]. Ze względu na wątpliwości dotyczące przyjętych do modelu założeń, wyniki oceny opłacalności mogą stanowić wartość zaniżoną.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego z perspektywy NFZ wykazała [utajniono]. Odnalezione rekomendacje refundacyjne nie są jednoznaczne co do zasadności finansowania ocenianej technologii. Wobec wątpliwości względem uzyskiwanego efektu zdrowotnego oraz potencjalnie wysokich kosztów technologii, Prezes Agencji uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”. Mając jednak na względzie brak finansowania celowanej terapii w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca oraz istotność problemu zdrowotnego, Prezes Agencji uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” pod warunkiem [utajniono].

#### niedrobnokomórkowy rak płuca

Stanowisko Rady Przejrzystości nr 23/2018 z dnia 19 marca 2018 r. (AOTMIIT 23/2018)

Rada Przejrzystości **uznaje za niezasadne** objęcie refundacją produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiol. 20 ml, kod EAN: 5902768001167, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)”.

Jednocześnie Rada Przejrzystości **uznaje za zasadne** objęcie refundacją produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiol. 20 ml, kod EAN: 5902768001167, w ramach istniejącego programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie, pod warunkiem zaproponowania korzystniejszego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) i obniżenia ceny leku. Rada uważa, że zapisy programu lekowego powinny uwzględniać stosowanie atezolizumabu u wybranych pacjentów po progresji, zgodnie z wynikami prac oryginalnych.

16/2018

Rekomendacja nr 22/2018 z dnia 20 marca 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMIIT 22/2018)

Prezes Agencji **rekomenduje objęcie refundacją** produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiol. 20 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)” pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka, celem zapewnienia efektywności kosztowej terapii.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tecentriq we wnioskowanym wskazaniu. W ramach analizy klinicznej odnaleziono dwa badania kliniczne porównujące wnioskowaną technologię medyczną z docetakselem. Wyniki wskazują na istotnie statystyczną różnicę na korzyść atezolizumabu w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego. Różnica w medianach czasu przeżycia całkowitego pomiędzy ocenianymi grupami wynosiła 4,2 miesiąca w badaniu OAK i 2,9 miesiąca w badaniu POPLAR. W zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby nie uzyskano różnic znamienych statystycznie. Należy jednak wskazać, że istotnym ograniczeniem analizy klinicznej są rozbieżności w zakresie kryteriów zakończenia terapii opisane w badaniach, Charakterystyce Produktu Leczniczego Tecentriq oraz uzgodnionym programie lekowym. W związku z czym wyniki zdrowotne uzyskiwane w rzeczywistości w danej populacji mogą być odmienne niż wykazane w badaniach.

Ponadto w ramach analizy klinicznej nie uwzględniono jako komparatora pemetreksedu, który wskazywany jest w wytycznych klinicznych oraz opiniach ekspertów. Komparator ten uwzględniono w analizie ekonomicznej, co powoduje niespójność analiz. Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że wnioskowana technologia jest droższa i skuteczniejsza, zarówno dla porównania z docetakselem jak i pemetreksedem. Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztu użyteczności dla porównania z docetakselem przewyższa ustalony próg opłacalności (również po uwzględnieniu proponowanego

instrumentu dzielenia ryzyka). Warto także wskazać, że rozbieżności w zakresie kryteriów zakończenia terapii opisane w analizie klinicznej mają również przełożenie na wyniki analizy ekonomicznej. Zgodnie z analizą wpływu na budżet, objęcie refundacją wnioskowanej technologii wiązać się będzie z dodatkowym obciążeniem budżetu płatnika publicznego. Istotnym ograniczeniem analizy są oszacowania dotyczące liczebności populacji docelowej. Podkreślić należy fakt, iż RSS w obecnym kształcie nie spełnia swojej roli, tj. nie zabezpiecza w odpowiedni sposób budżetu płatnika na refundację wnioskowanej technologii i nie uwzględnia niepewności związanej z liczebnością populacji docelowej. Instrument nie zapewnia też użyteczności kosztowej wnioskowanej technologii. Z uwagi na powyższe, konieczna jest modyfikacja i pogłębienie zaproponowanego mechanizmu np. poprzez wprowadzenie progę, powyżej którego wnioskodawca pokrywałby koszt leczenia pacjentów.

Tabela 31. Stanowiska i rekomendacje ATOMiT dotyczące produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) wydane zgodnie z procedurą opisaną art. 47 f ust. 1 ust. o św. we wskazaniach inne niż wnioskowane.

Zlecenie	Dokument	Opinia
<b>drobnokomórkowy rak płuca</b>		
		<p>Rada Przejrzystości <b>uważa za niezasadne</b> finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka a 1200 mg, we wskazaniu: drobnokomórkowy rak płuca – choroba rozległa (ICD-10: C34) – leczenie w skojarzeniu z karboplatyną i etopozydem. Wniosek dotyczy pierwszej linii leczenia, co jest sprzeczne z zapisem ustawowym o RDTL, tj. „zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych”. Ponieważ jest to technologia skuteczna w chorobie o bardzo złym rokowaniu, powinna być oceniona jej dostępność w ramach programu lekowego.</p> <p><b>Uzasadnienie</b></p> <p><u>Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek</u> Rak płuca jest w Polsce najczęściej występującym nowotworem złośliwym i pierwszą przyczyną zgonów nowotworowych, przeżycie 5-letnie wynosi w Polsce 13,5%. Rak drobnokomórkowy jest najgorzej rokującym rakiem płuca.</p> <p><u>Skuteczność kliniczna i praktyczna</u> Wykazana w badaniu IMPower133, które oceniało efektywność atezolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią (karboplatyna+etopozyd) w porównaniu do stosowania standardowej chemioterapii w postaci karboplatyna+etopozyd w pierwszej linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca – choroby rozległej. Mediana przeżycia całkowitego wynosiła w grupie placebo 10,3, a w grupie atezolizumabu 12,3 miesiące.</p> <p><u>Bezpieczeństwo stosowania</u> Terapia niesie liczne działania niepożądane: nudności (37,4%), uczucie zmęczenia (36,4%), neutropenia (33,7%), niedokrwistość (33,2%), biegunka (29,5%), wysypka (28,5%), zaparcie (27,0%), neuropatia obwodowa (26,8%), zmniejszony apetyt (24,6%), małopłytkowość (21,2%) oraz kaszel (20,1%).</p> <p><u>Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania</u> W stosunku do wydłużenia życia o 2 miesiące liczne działania niepożądane.</p> <p><u>Konkurencyjność cenowa</u> Nie ma komparatora innego niż placebo. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców Zakładając, że populacja docelowa sięgać może rocznie 400, roczne koszty mogą przekroczyć [utajniono] brutto.</p> <p><u>Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania</u> Karboplatyna z etopozydem. Uwaga Rady W przypadku produktów leczniczych mających zastosowanie w I linii leczenia, których skuteczność udowodniono w badaniach naukowych, należy rozważyć inną ścieżkę finansowania niż RDTL, pozwalającą zapewnić dostępność leku.</p>
49/2020	Opinia Rady Przejrzystości nr 65/2020 z dnia 23 marca 2020 r. (AOTMiT 65/2020)	

Tecentriq® (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.) **opiniuje negatywnie zasadność** finansowania ze środków publicznych leku Tecentriq (atezolizumab) we wskazaniu: drobnokomórkowy rak płuca – choroba rozległa (ICD10: C34) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Opinia nr 31/2020 z dnia 25 marca 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 31/2020)

#### Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Tecentriq (atezolizumab) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej we wskazaniu drobnokomórkowy rak płuca – choroba rozległa (ICD10: C34) Zgodnie z otrzymanym zleceniem oceniana technologia miałyby być zastosowana u pacjentów w IV stadium zaawansowania, ze zmianami przerzutowymi w kościach w ramach I linii leczenia w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem. W ramach analizy skuteczności klinicznej atezolizumabu odnaleziono jedno randomizowane badanie, którego wyniki wskazują na dłuższą o 2 miesiące medianę czasu przeżycia całkowitego w porównaniu do placebo i dłużej o miesiąc medianę czasu do progresji choroby w porównaniu do placebo. Odnaleziono wytyczne wskazujące na zastosowanie atezolizumabu w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem jako jednej z opcji terapeutycznych w ocenianym wskazaniu. Mając jednak na uwadze fakt, że w omawianym przypadku istnieją refundowane opcje terapeutyczne, które nie zostały wykorzystane, finansowanie wnioskowanej technologii w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej jest nieuzasadnione i niezgodne z zapisami ustawy o świadczeniach.

#### mięsak pęcherzykowy tkanek miękkich

Rada Przejrzystości **uznaje za zasadne** finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka à 1200 mg, we wskazaniu: mięsak pęcherzykowy tkanek miękkich, progresja choroby (ICD-10: C49.2).

#### Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek 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 jest złe. U 80% chorych występują przerzuty, zlokalizowane głównie w płucach, w dalszej kolejności w mózgu i kośćcu. Ocenia się, że 15% chorych przeżywa 20 lat. Lepiej rokują chorzy w wieku dziecięcym. Zgodnie z informacją, przedstawioną w zleceniu MZ, wniosek dotyczy pacjenta (28 lat), leczonego sunitynibem, radioterapią, chemioterapią ADIC, pazopanibem, z progresją choroby, przerzutami do płuc i węzłów chłonnych oraz z zaawansowanym ogniskiem nowotworu w przestrzeni zaotrzewnowej.

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. 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.

Opinia Rady Przejrzystości nr 232/2019 z dnia 5 sierpnia 2019 r. (AOTMiT 232/2019)

908/2019

Tecentriq® (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

**Bezpieczeństwo stosowania** 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 omawianym wskazaniu. Nie jest również uwzględniany w aktualnie obowiązujących wytycznych, dotyczących leczenia mięsaków tkanek miękkich u dorosłych. Zdania ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję, są podzielone odnośnie do korzyści terapeutycznych. Są oni jednak zgodni, odnośnie do niskiego ryzyka terapeutycznego omawianej technologii i określenia działań niepożądanych, jako możliwych do opanowania.

**Konkurencyjność cenowa** Stwierdzono brak alternatywnej aktywnej technologii lekowej dla wnioskowanej populacji. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców 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 [utajniono] zł, w tym koszt jednej fiołki netto [utajniono] zł. Dla oszacowania rocznych kosztów leczenia przyjęto podanie 17 fiołek, co daje [utajniono] zł.

**Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania** 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.

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) we wskazaniu: mięsak pęcherzykowy tkanek miękkich (ICD-10: C49.2), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

#### Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, rekomendacje kliniczne oraz dowody naukowe uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych atezolizumabu w leczeniu mięsaka pęcherzykowego tkanek miękkich (ICD10: C49.2), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. W ramach analizy klinicznej odnaleziono badanie Coyne 2018 w postaci abstraktu konferencyjnego. Zgodnie z wynikami odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) wyniósł 42% (8/19), w tym u wszystkich pacjentów była to częściowa odpowiedź (PR). Pierwszorzędowy punkt końcowy związany jest z odpowiedzią na leczenie wyrażoną w postaci zmiany wielkości guza wg kryteriów RECIST. Należy mieć jednak na uwadze, że badanie nie zostało jeszcze zakończone i zgodnie z jego założeniami, w przyszłości pojawiają się wyniki odnoszące się do istotnych klinicznie punktów końcowych. Badanie umożliwia jedynie ograniczone wnioskowanie na podstawie wyżej przytoczonych danych, ponieważ jest uznawane za dowód niskiej jakości w hierarchii doniesień naukowych oraz nie ma możliwości weryfikacji jego wyników, ponieważ na tę chwilę udostępniony jest jedynie abstrakt konferencyjny. Przytoczone wyniki pozwalają natomiast, na wnioskowanie o możliwym pozytywnym efekcie w zakresie odpowiedzi na leczenie. Analiza bezpieczeństwa została oparta o informacje pochodzące z badania Coyne 2018 oraz Charakterystyki Produktu Leczniczego Tecentriq. Warto również mieć na uwadze, że brak wysokiej jakości badań jest związany najprawdopodobniej z rzadkim charakterem choroby.

Wytyczne kliniczne nie odnoszą się do zastosowania wnioskowanej technologii medycznej we wnioskowanym wskazaniu. Wskazują na niefinansowane obecnie w Polsce leki w danym wskazaniu: pembrolizumab oraz cedyranib, jednak dowody, na których oparto powyższe wytyczne, odnoszą się do pojedynczych pacjentów i nie pozwalają na jednoznaczne określenie interwencji, zatem brak jest możliwości wnioskowania o skuteczności

Opinia nr 63/2019 z dnia 7 sierpnia 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 63/2019)



---

wnioskowanej technologii lekowej na ich podstawie. Eksperti kliniczni, mimo że odmiennie odnieśli się do skuteczności wnioskowanej technologii lekowej, są zgodni co do niskiego ryzyka terapeutycznego omawianej technologii i określenia działań niepożądanych występujących w trakcie terapii, jako możliwych do opanowania.

---

Tecentriq® (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

## 10.2 Klasyfikacja siły zaleceń w odnalezionych wytycznych klinicznych

Jakość dowodów naukowych i kategorie rekomendacji określano w poszczególnych wytycznych według kryteriów przedstawionych w tabeli poniżej (zachowano kolejność prezentacji poszczególnych dokumentów w rozdziale 2.10).

Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)	
Jakość dowodów naukowych	Kategorie rekomendacji
I – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją	A – wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce
II – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)	B – wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce
III – dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych	C – wskazania określane indywidualnie
IV – dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów	

European School of Oncology, European Society of Medical Oncology (ESO-ESMO)	
Jakość dowodów naukowych (LoE, z ang. <i>Level of Evidence</i> )	Kategorie rekomendacji (GoR, z ang. <i>Grade of Recommendation</i> )
I – dowody pochodzące z co najmniej 1 dużego, randomizowanego, kontrolowanego badania o wysokiej jakości (niskie potencjalne ryzyko błędu systematycznego) lub metaanalizy prawidłowo przeprowadzonych badań RCT bez cech heterogeniczności	A – silne dowody wskazujące na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną- silna rekomendacja B – silne lub umiarkowane dowody wskazujące na skuteczność, ale z ograniczoną kliniczną korzyścią- ogólnie rekomendowane
II – dowody pochodzące z małych badań randomizowanych lub dużych randomizowanych badań z potencjalnym ryzykiem błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna badania) lub meta-analizy takich badań lub badań z heterogenicznością	C – niewystarczające dowody wskazujące na skuteczność lub korzyści kliniczne przewyższające ryzyko lub wady wdrożenia terapii (zdarzenia niepożądane, koszty, itd.) – opcjonalnie
III – prospektywne badania kohortowe	D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności terapii lub wskazujące na zdarzenia niepożądane – ogólnie nie rekomendowane
IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne	E – silna rekomendacja, dowody wskazujące przeciwko skuteczności terapii lub zdarzenia niepożądane – nigdy nie rekomendowana
V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów	

National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	
Kategorie dowodów naukowych i konsensusu (NCCN Categories of Evidence and Consensus)	
1	Zgodny konsensus ekspertów NCCN oparty na dowodach naukowych wysokiej jakości, że zastosowanie interwencji jest właściwe
2A	Zgodny konsensus ekspertów NCCN oparty na dowodach naukowych niższej jakości, że zastosowanie interwencji jest właściwe
2B	Konsensus ekspertów NCCN oparty na dowodach naukowych niższej jakości, że zastosowanie interwencji jest właściwe

3 Bez względu na jakość dostępnych dowodów naukowych, eksperci NCCN są zasadniczo niezgodni co do tego, czy zastosowanie interwencji jest właściwe

#### Kategorie preferencji (NCCN Categories of Preference)

Interwencja preferowana	Interwencje wskazane na podstawie wyższej skuteczności, bezpieczeństwa i na podstawie dowodów naukowych; oraz – jeżeli jest to zasadne – na podstawie dostępności finansowej
Inna rekomendowana interwencja	Inne interwencje, które mogą być nieco mniej skuteczne, bardziej toksyczne lub gorzej udokumentowane (dane niedojrzałe) albo przy porównywalnej skuteczności istotnie mniej dostępne finansowo
Interwencja przydatna w szczególnych przypadkach	Inne interwencje, które mogą być zastosowane w wyselekcjonowanych populacjach pacjentów (określonych w rekomendacji)

Zastosowanie wszystkich interwencji rekomendowanych zgodnie z w/w kategoriami preferencji jest uważane za właściwe

#### American Society of Clinical Oncology (ASCO)

#### Typy rekomendacji (z ang. Types of Recommendations)

Oparta na dowodach naukowych	Wystarczające dowody pochodzące z opublikowanych badań do sformułowania rekomendacji w ramach wytycznych praktyki klinicznej
Formalny konsensus	Dostępne dowody zostały uznane jako niewystarczające do sformułowania rekomendacji w ramach wytycznych praktyki klinicznej. Wobec powyższego, panel ekspertów przeprowadził proces formalnego konsensusu dotyczącego tej rekomendacji, która jest uważana za aktualnie najlepsze postępowanie w praktyce klinicznej. Członkowie panelu mogą załączyć klasyfikację siły rekomendacji (silna, umiarkowana, słaba). Wyniki formalnego konsensusu są podsumowane w rekomendacjach i przedstawione w danych zawartych w suplemencie.
Nieformalny konsensus	Dostępne dowody zostały uznane za niewystarczające do sformułowania rekomendacji w ramach wytycznych praktyki klinicznej. Rekomendacja jest uważana za najlepsze postępowanie w praktyce klinicznej w oparciu o nieformalny konsensus panelu ekspertów. Członkowie panelu zgadzają się, że formalny konsensus nie jest wymagany z przyczyn przedstawionych w przeglądzie systematycznym i dyskusji. Autorzy mogą załączyć klasyfikację siły rekomendacji.
Brak rekomendacji	Brak wystarczających dowodów lub zgody na zawarcie rekomendacji w ramach wytycznych praktyki klinicznej w danym momencie. Panel ekspertów uznał dostępne dowody za niewystarczające i stwierdzono, że jest to mało prawdopodobne, aby formalny konsensus osiągnął poziom porozumienia wymagany do wydania zalecenia.

#### Siła rekomendacji (z ang. Strength of Recommendations)

Silna	<p>Istnieje duże przekonanie, że zalecenie odzwierciedla najlepszą praktykę. Rekomendacja oparta na:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ silnych dowodach wskazujących na rzeczywisty efekt netto (np. korzyści przewyższają szkodę)</li> <li>▪ spójnych wynikach bez lub z małymi wyjątkami</li> <li>▪ niewielkich lub żadnych podejrzaniach niskiej jakości badań</li> <li>▪ zgodności wśród ekspertów panelu</li> </ul> <p>Inne istotne względy (omówione w przeglądzie literatury i analizach wytycznych) mogą również uzasadniać siłę rekomendacji.</p>
Umiarkowana	<p>Istnieje umiarkowane przekonanie, że zalecenia odzwierciedlają najlepszą praktykę. Rekomendacje oparte na:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ograniczonych dowodach wskazujących na rzeczywisty efekt netto (np. korzyści przewyższają ryzyko)</li> <li>▪ spójne wyniki bez lub z małymi wyjątkami</li> <li>▪ małe lub brak podejrzeń o słabej jakości badań</li> <li>▪ zgodność wśród ekspertów panelu</li> </ul>

<i>American Society of Clinical Oncology (ASCO)</i>	
Inne istotne względy (omówione w przeglądzie literatury i analizach wytycznych) mogą również uzasadniać siłę rekomendacji.	
Słaba	<p>Istnieje niewielkie przekonanie, że zalecenie stanowi najlepszą praktykę. Rekomendacja w oparciu o:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ograniczone dowody wskazujące na rzeczywisty zysk netto (np. korzyści przewyższają ryzyko)</li> <li>▪ spójne wyniki z istotnymi wyjątkami</li> <li>▪ podejrzenie słabej jakości badań</li> <li>▪ zgodność wśród ekspertów panelu</li> </ul> <p>Inne istotne względy (omówione w przeglądzie literatury i analizach wytycznych) mogą również uzasadniać siłę rekomendacji.</p>
<i>Jakość dowodów naukowych (z ang. Rating Strength of Evidence)</i>	
Wysoka	Silne przekonanie, że dostępne dowody odzwierciedlają rzeczywistą wielkość i kierunek efektu (tj. równowagę korzyści vs szkody) i że dalsze badania nie zmienią ani wielkości, ani kierunku tego efektu.
Umiarkowana	Umiarkowane przekonanie, że dostępne dowody odzwierciedlają prawdziwą wielkość i kierunek efektu. Dalsze badania raczej nie zmienią kierunku efektu, jednak mogą zmienić jego wielkość.
Niska	Niewielka pewność, że dostępne dowody odzwierciedlają rzeczywistą wielkość i kierunek efektu. Dalsze badania mogą zmienić wielkość i kierunek tego efektu.
Niewystarczająca	Dowody są niewystarczające, aby dostrzec prawdziwą wielkość i kierunek efektu. Dalsze badania mogą dostarczyć więcej informacji w tym temacie. Wykorzystanie opinii eksperckiej z konsensusu jest uzasadnione w celu uzyskania wyników związanych w temacie.
<i>Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)</i>	
<i>Siła rekomendacji AGO (AGO Grades of Recommendation)</i>	
++	Interwencja jest wysoce skuteczna, może być rekomendowana bez ograniczeń i powinna być stosowana
+	Interwencja ma ograniczoną skuteczność, ale może być stosowana
+/-	Interwencja o niewykazanej skuteczności, może być stosowana jedynie w indywidualnych przypadkach. Zgodnie z aktualną wiedzą rekomendacja nie może być sformułowana.
-	Interwencja może nieść za sobą szkody dla pacjenta i nie powinna być stosowana
-/-	Interwencja na pewno powoduje szkody u pacjentów i powinno się jej unikać
<i>Klasyfikacja jakości dowodów naukowych (LoE- Oxford Levels of Evidence)</i>	
1a	przegląd systematyczny (z homogenicznością) badań RCT
1b	indywidualne badania RCT (z wąskimi przedziałami ufności)
1c	wszystkie albo żadne
2a	przegląd systematyczny (z homogenicznością) badań kohortowych
2b	indywidualne badania kohortowe (włącznie z badaniami RCT niskiej jakości np. z obserwacją < 80% uczestników)
2c	badania wyników leczenia (z ang. „outcome” research), badania ekologiczne
3a	przegląd systematyczny (z homogenicznością) badań kliniczno-kontrolnych
3b	indywidualne badanie kliniczno-kontrolne
4	serie przypadków (z niską jakością oraz badania kliniczno-kontrolne)

<i>American Society of Clinical Oncology (ASCO)</i>	
5	opinie ekspertów bez jednoznacznej oceny krytycznej lub w oparciu o fizjologię, tzw. „ <i>bench research</i> ” oraz <i>first principles</i>
Stopnie rekomendacji (GR- <i>Oxford Grades of Recommendation</i> )	
A	zawiera badania 1 stopnia
B	zawiera badania 2 lub 3 stopnia lub ekstrapolacje z badań 1 stopnia
C	zawiera badania 4 stopnia lub ekstrapolacje z badań 2 lub 3 stopnia
D	zawiera dowody 5 stopnia lub znacznie niespójne lub nieprzekonujące badania każdego stopnia
<i>Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM), Spanish Collaborative Group for the study, treatment and other experimental strategies in solid tumors (SOLTI)</i>	
Kategorie rekomendacji (GR, z ang. <i>Strength of recommendations [grade]</i> )	Jakość dowodów naukowych (LC, z ang. <i>Levels of certainty regarding net benefit</i> )
A – interwencja jest rekomendowana. Istnieje duża pewność, że korzyść netto jest znacząca.	wysokie – dostępne dowody naukowe o generalnie spójnych wynikach pochodzące z poprawnie zaprojektowanych i przeprowadzonych badań klinicznych reprezentatywnych dla ocenianej populacji. W badaniach oceniano wpływ prewencyjny zastosowanej interwencji na wyniki zdrowotne. Prawdopodobieństwo, że wyniki kolejnych prób zmienia wnioskowanie jest niskie.
B- interwencja jest rekomendowana. Istnieje duża pewność, że korzyść netto jest umiarkowana lub umiarkowana pewność, że korzyść netto jest umiarkowana do znaczącej.	umiarkowane – dostępne dowody naukowe są wystarczające aby ocenić wpływ prewencyjny zastosowanej interwencji na wyniki zdrowotne, jednak pewność wnioskowania jest zaburzona poprzez czynniki tj.: liczba badań, wielkość prób lub jakość poszczególnych badań; niespójność wyników poszczególnych prób, ograniczoną możliwość generalizowania otrzymanych wyników na rutynową praktykę kliniczną, brak spójności w łańcuchu dowodów naukowych. W przypadku pojawienia się kolejnych dowodów naukowych możliwa jest zmiana siły lub kierunku obserwowanego efektu, co może prowadzić do zmiany rekomendacji.
C – interwencja jest rekomendowana wybranym grupom chorych za podstawie zindywidualizowanej oceny przez lekarza oraz preferencji chorych. Istnieje przynajmniej umiarkowana pewność, że korzyść netto jest mała.	niskie- dostępne dowody naukowe są niewystarczające aby ocenić wpływ prewencyjny zastosowanej interwencji na wyniki zdrowotne z uwagi na: ograniczoną liczbę badań lub wielkość prób, znaczące niedopatrzenia w projekcie badań lub metodologii, niespójność wyników poszczególnych prób, luki w łańcuchu dowodów naukowych, brak możliwości generalizowania otrzymanych wyników na rutynową praktykę kliniczną, brak informacji o wynikach istotnych klinicznie. W przypadku pojawienia się kolejnych dowodów naukowych możliwa będzie ocena wpływu interwencji na efekty zdrowotne.
D – interwencja nie jest rekomendowana. Istnieje umiarkowana lub wysoka pewność, że brak jest korzyści netto lub stosunek korzyści do ryzyka nie może być ustalony.	
I – dostępne dowody naukowe są niewystarczające by ocenić stosunek korzyści do ryzyka. Dowody naukowe są skąpe, niskiej jakości lub sprzeczne.	

## 10.3 Opis komparatora

Tabela 32. Opis komparatora – chemioterapia – taksoidy (taksany).

		Leki z grupy taksoidów, dostępne w Polsce, wymienione w zaleceniach PTOK 2020 leczenia zaawansowanego HER2-ujemnego mBC		
		<b>paklitaksel</b> (dostępne preparaty generyczne, opis na podst. <i>ChPL Paclitaxel Kabi 2021</i> )	<b>nab-paklitaksel</b> (produkt leczniczy Abraxane – <i>ChPL Abraxane 2022</i> )	<b>docetaksel</b> (dostępne preparaty generyczne, opis na podst. <i>ChPL Docetaxel Accord 2021</i> )
Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o. Al. Jerozolimskie 134 02-305 Warszawa Polska	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG Plaza 254 Blanchardstown Corporate Park 2 Dublin 15, D15 T867 Irlandia	Accord Healthcare S.L.U. World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n, Edifici Est 6ª planta, 08039 Barcelona, Hiszpania
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	Pozwolenie nr 18327	EU/1/07/428/001 EU/1/07/428/002	EU/1/12/769/001 EU/1/12/769/002 EU/1/12/769/003
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07.06.2011 r	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 stycznia 2008 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14 stycznia 2013	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 maja 2012 Data przedłużenia pozwolenia: 23 lutego 2017
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	10.03.2021 r.	25.01.2022	21.12.2021 r.
Grupa farmakoterapeutyczna		Leki przeciwnowotworowe (alkaloidy roślinne i inne produkty naturalne, taksoidy).	Leki przeciwnowotworowe, alkaloidy roślinne i inne związki pochodzenia naturalnego, taksany.	Cytostatyki, alkaloidy roślinne i inne związki pochodzenia naturalnego, taksany.
Kod ATC		L01CD 01	L01CD 01	L01CD 02
Dostępne preparaty		Paclitaxel Kabi, 6 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.	Abraxane 5 mg/ml, proszek do sporządzania zawiesiny do infuzji.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Docetaxel Accord 20 mg/1 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji</li> <li>Docetaxel Accord 80 mg/4 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji</li> <li>Docetaxel Accord 160 mg/8 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji</li> </ul>

Tecentriq® (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

### Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

#### Właściwości farmakodynamiczne

Paklitaksel jest lekiem o działaniu antagonistycznym wobec mikrotubuli, który sprzyja powstawaniu mikrotubuli z dimerów tubuliny i stabilizuje je zapobiegając ich depolimeryzacji. Wynikiem tego działania jest zahamowanie prawidłowej dynamicznej reorganizacji sieci mikrotubul, niezbędnej dla podstawowych czynności komórki związanej z interfazą i podziałem mitotycznym. Dodatkowo paklitaksel powoduje powstanie nieprawidłowych agregatów lub skupisk mikrotubul w trakcie całego cyklu komórkowego oraz wielu gwiazd mikrotubularnych w trakcie mitozy.

#### Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu dożylnym paklitaksel wykazuje dwufazowe zmniejszenie stężenia w osoczu. Właściwości farmakokinetyczne paklitakselu badano po zastosowaniu dawek 135 mg/m<sup>2</sup> pc. i 175 mg/m<sup>2</sup> pc. w infuzji dożylnej trwającej 3 i 24 godziny. Średni okres półtrwania fazy końcowej wynosił od 3 do 52,7 godziny, a średnia wartość niekompartimentowego klirensu całkowitego (obliczanego bez podziału ustroju na przedziały) wynosiła od 11,6 do 24 l/godz./m<sup>2</sup> pc. Całkowity klirens paklitakselu zmniejszał się w przypadku większych stężeń w osoczu. Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosiła od 198 do 688 l/m<sup>2</sup> pc., wskazując na dużą dystrybucję w przestrzeni pozanaczyniowej i (lub) duży stopień wiązania z tkankami. Stosując rosnące dawki w 3-godzinnej infuzji dożylnej, stwierdzono nieliniową farmakokinetykę. Zwiększenie dawki o 30% ze 135 mg/m<sup>2</sup> pc. do 175 mg/m<sup>2</sup> pc. powodowało zwiększenie C<sub>max</sub> i AUC<sub>∞</sub> odpowiednio do 75% i 81%.

Po podaniu 100 mg/m<sup>2</sup> pc. w 3-godzinnej infuzji dożylnej 19 pacjentom z mięsakiem Kaposi'ego średnia wartość C<sub>max</sub> wynosiła 1530 ng/ml (zakres: 761-2860 ng/ml), a średnia wartość AUC 5619 ng·godz./ml (zakres: 2609-9428 ng·godz./ml). Klirens wynosił 20,6 l/godz./m<sup>2</sup> pc. (zakres: 11-38), a objętość dystrybucji wynosiła 291 l/m<sup>2</sup> pc. (zakres: 121-638). Średni okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił 23,7 godz. (zakres: 12-33).

Różnice osobnicze w ekspozycji organizmu na paklitaksel były minimalne. Nie obserwowano kumulacji

#### Właściwości farmakodynamiczne

##### Mechanizm działania

Paklitaksel jest lekiem przeciwmikrotubulowym, promującym budowę mikrotubul z dimerów tubuliny i stabilizującym mikrotubule poprzez zapobieganie depolimeryzacji. W wyniku tej stabilizacji następuje zahamowanie normalnej dynamicznej reorganizacji sieci mikrotubul, która jest niezbędna dla zasadniczych funkcji interfazy i mitozy komórki. Poza tym, paklitaksel wywołuje tworzenie zaburzonych formacji lub „pęczków” mikrotubul przez cały cykl życiowy komórki oraz licznych gwiazd mikrotubul w czasie mitozy.

Produkt Abraxane zawiera nanocząsteczki wielkości około 130 nm zbudowane z albuminy surowicy ludzkiej i paklitakselu, w których paklitaksel występuje w postaci niekryształicznej, amorficznej. Po podaniu dożylnym nanocząsteczki ulegają natychmiastowej dysocjacji do rozpuszczalnych kompleksów albuminy z paklitaksem wielkości 10 nm. Albumina jest znanym czynnikiem ułatwiającym śródbłonkową, kaweolarną transcytozę składników osocza. Badania *in vitro* wykazały, że obecność albuminy w produkcie Abraxane usprawnia transport paklitakselu przez komórki śródbłonka. Podejrzewa się, że usprawniony kaweolarny transport przez błony komórkowe odbywa się za pośrednictwem receptora albuminy gp-60 oraz, że w okolicy guza następuje zwiększone gromadzenie się paklitakselu dzięki białku SPARC (ang. *Secreted Protein Acidic Rich in Cysteine*), które wiąże się z albuminą.

#### Właściwości farmakokinetyczne

W badaniach klinicznych określona została farmakokinetyka całkowitego paklitakselu po 30- i 180-minutowej infuzji produktu Abraxane w dawce od 80 do 375 mg/m<sup>2</sup>. Ekspozycja na paklitaksel (AUC) wzrastała liniowo od 2 653 do 16 736 ng·godz./ml po podaniu od 80 do 300 mg/m<sup>2</sup>. Przeprowadzono badanie farmakokinetyczne z udziałem pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi, w którym podawano produkt Abraxane dożylnie w dawce 260 mg/m<sup>2</sup> przez 30 minut i porównano wyniki z grupą pacjentów otrzymujących iniekcje 175 mg/m<sup>2</sup> paklitakselu w rozpuszczalniku podawane przez okres 3 godzin.

#### Właściwości farmakodynamiczne

##### Mechanizm działania

Docetaksel jest lekiem przeciwnowotworowym, działającym poprzez pobudzenie łączenia tubuliny w trwałe mikrotubule i hamowanie ich rozpadu, co powoduje znaczne zmniejszenie ilości wolnej tubuliny. Łączenie docetakselu z mikrotubulami nie zmienia liczby protofilamentów. Wykazano *in vitro*, że docetaksel przerywa w komórkach sieć mikrotubularną, która jest niezbędna do czynności życiowych w komórce w fazie mitozy i interfazy.

#### Właściwości farmakokinetyczne

##### Wchłanianie

Farmakokinetykę docetakselu oceniano w badaniach I fazy, w których pacjentom z rakiem podawano lek w dawce 20-115 mg/m<sup>2</sup> pc. Profil kinetyczny docetakselu nie zależy od wielkości dawki i odpowiada farmakodynamicznemu modelowi trójkompartimentowemu z okresami półtrwania w fazach α, β i γ wynoszącymi odpowiednio 4 min, 36 min i 11,1 godziny. Długi okres trwania fazy późnej wynika częściowo ze względnie powolnego uwalniania docetakselu z kompartmentu obwodowego.

##### Dystrybucja

Po podaniu dawki 100 mg/m<sup>2</sup> pc. w 1-godzinny wlew dożylny średnie maksymalne stężenie w surowicy wynosiło 3,7 μg/ml, a wartość AUC- 4,6 h•μg/ml. Klirens całkowity wynosił średnio 21 l/h/m<sup>2</sup> pc., a objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym- średnio 113 l. Różnice wartości klirensu całkowitego leku między poszczególnymi pacjentami wynosiły około 50%. Docetaksel wiąże się w ponad 95% z białkami osocza.

##### Eliminacja

U trzech pacjentów z rakiem przeprowadzono badania stosując docetaksel znakowany węglem 14C. Docetaksel był metabolizowany z udziałem cytochromu P-450 poprzez utlenianie tert-butylowych grup estrowych, a następnie w ciągu 7 dni wydalany, zarówno w moczu, jak i z kałem. W moczu i w kale wykrywano odpowiednio 6% i 75% radioaktywności. Około 80% substancji

paklitakselu w następstwie powtarzanych cykli leczenia. Badania *in vitro* wykazały, że 89-98% paklitakselu wiąże się z białkami osocza. Obecność cymetydyny, ranitydyny, deksametazonu lub difenhydraminy nie wpływa na stopień wiązania paklitakselu z białkami.

Rozmieszczenie metaboliczne paklitakselu u ludzi nie zostało w pełni poznane. Średnie wartości całkowitej ilości niezmienionego produktu leczniczego wydalanego w moczu wynosiły od 1,3 do 12,6% dawki podanej, co wskazuje na duży udział klirensu pozanerkowego. Metabolizm wątrobowy i wydzielanie z żółcią mogą być uznane za główną drogą eliminacji paklitakselu. Paclitaksel metabolizowany jest głównie z udziałem układu enzymatycznego cytochromu P450. Po podaniu znaczonego paklitakselu, przeciętnie 26%, 2% i 6% radioaktywnego związku wydalane jest z kałem, odpowiednio jako 6- $\alpha$ -hydroksypaklitaksel, 3'-p-hydroksypaklitaksel i 6- $\alpha$ -3'-p-dihydroksypaklitaksel. Powstawanie tych hydroksylowanych metabolitów katalizowane jest odpowiednio przez izoenzymy CYP2C8, CYP3A4 oraz obydwa izoenzymy CYP2C8 i CYP3A4 razem. Nie badano wpływu zaburzeń czynności nerek i wątroby na wydalanie paklitakselu podawanego w 3-godzinnej infuzji dożylniej. Parametry farmakokinetyczne u chorego hemodializowanego, otrzymującego paklitaksel w dawce 135 mg/m<sup>2</sup> pc. w 3-godzinnej infuzji dożylniej mieściły się w przedziale określonym dla pacjentów niedializowanych.

W badaniach klinicznych, w których podawano pacjentom paklitaksel z doksorubicyną, dystrybucja i eliminacja doksorubicyny i jej metabolitów ulegała wydłużeniu. Całkowita ekspozycja osocza na doksorubicynę była o 30% większa przy podaniu paklitakselu bezpośrednio po doksorubicynie, niż przy podaniu w odstępie 24-godzinny.

Przed zastosowaniem paklitakselu w skojarzeniu z innymi terapiami należy zapoznać się z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego cisplatyny, doksorubicyny lub trastuzumabu w celu uzyskania dalszych informacji o tych produktach leczniczych.

W oparciu o farmakokinetyczną analizę niekompartmentową, osoczowy klirens paklitakselu podanego w postaci produktu Abraxane był większy (43%), niż w przypadku iniekcji paklitakselu w rozpuszczalniku; większa była też objętość dystrybucji (53%). Nie stwierdzono różnic w okresach półtrwania w końcowej fazie eliminacji. W badaniu z wykorzystaniem dawki wielokrotnej, przeprowadzonym na grupie 12 pacjentów otrzymujących dożylnie produkt Abraxane w dawce 260 mg/m<sup>2</sup>, zmienność wartości AUC u pojedynczych pacjentów wynosiła 19% (zakres 3,21%-37,70%). Nie było dowodów na kumulację paklitakselu po wielokrotnych cyklach leczenia.

#### Dystrybucja

Po podaniu produktu Abraxane pacjentom z guzami litymi, paklitaksel wykazuje równomierną dystrybucję w komórkach krwi i w osoczu, oraz wiąże się silnie z białkami osocza (94%). Wiązanie paklitakselu z białkami po podaniu produktu Abraxane zostało oszacowane na podstawie ultrafiltracji w porównawczym badaniu wewnątrzsobnym. Frakcja niezwiązanego paklitakselu była znacznie większa po podawaniu produktu Abraxane (6,2%), niż po podawaniu paklitakselu w rozpuszczalniku (2,3%). Skutkowało to znacząco większą ekspozycją na niezwiązany paklitaksel po stosowaniu produktu Abraxane, w porównaniu do paklitakselu w rozpuszczalniku, chociaż ekspozycja całkowita w obu przypadkach była porównywalna. Jest to prawdopodobnie związane z faktem, że paklitaksel nie zostaje związany w micelach z substancji Cremophor EL, co ma miejsce po podaniu paklitakselu w rozpuszczalniku. W oparciu o dane literaturowe, badania *in vitro* wiązania z białkami osocza ludzkiego (z zastosowaniem paklitakselu w stężeniach od 0,1 do 50  $\mu$ g/ml) wskazują, że obecność cymetydyny, ranitydyny, deksametazonu czy difenhydraminy nie wpływa na zdolność wiązania paklitakselu z białkami. W oparciu o populacyjną analizę farmakokinetyczną, łączna objętość dystrybucji wynosi około 1741 l; duża objętość dystrybucji wskazuje na znaczną dystrybucję pozanaczyniową paklitakselu i (lub) wiązanie się paklitakselu z tkankami.

#### Metabolizm i eliminacja

W oparciu o dane literaturowe, badania *in vitro* na mikrosomach z wątroby ludzkiej i skrawkach tkankowych

radioaktywnej 44 stwierdzonej w kale zostało wydalone w ciągu pierwszych 48 godzin w postaci nieaktywnych metabolitów (jednego głównego i trzech innych) oraz w bardzo małych ilościach w postaci niezmienionego produktu leczniczego.

#### Specjalne grupy pacjentów

##### Wiek i płeć

Analiza populacyjna farmakokinetyki docetakselu została przeprowadzona w grupie 577 pacjentów. Uzyskane w tej grupie badanych parametry farmakokinetyczne, były bardzo zbliżone do parametrów uzyskanych w czasie badań I fazy. Wiek i płeć pacjentów nie miały wpływu na farmakokinetykę docetakselu.

##### Zaburzenia czynności wątroby

U niewielkiej liczby pacjentów (n = 23), u których wyniki badań biochemicznych wskazywały na niewielką lub umiarkowaną niewydolność wątroby (AIAT i AspAT  $\geq$  1,5-krotnie wartości górnej granicy normy i fosfataza zasadowa  $\geq$  2,5-krotnie wartości górnej granicy normy), klirens całkowity leku był zmniejszony średnio o 27%.

##### Zatrzymanie płynów

Klirens docetakselu nie różnił się u pacjentów z niewielkim lub umiarkowanym zatrzymaniem płynów. Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkim zatrzymaniem płynów.



wykazano, że paklitaksel metabolizowany jest głównie do 6 $\alpha$ -hydroksypaklitakselu. Wykryto też dwa metabolity w mniejszych stężeniach: 3'-p-hydroksypaklitaksel i 6 $\alpha$ -3'-p-dihydroksypaklitaksel. Tworzenie tych hydroksylowanych metabolitów jest katalizowane odpowiednio przez izoenzymy CYP2C8, CYP3A4 oraz zarówno przez CYP2C8, jak i CYP3A4. U pacjentów z przerzutowym rakiem piersi, po 30-minutowym wlewie produktu Abraxane w dawce 260 mg/m<sup>2</sup>, średnie skumulowane wydalanie z moczem niezmięnionej substancji czynnej wynosiło 4% całkowitej dawki podanej, z mniej niż 1% jako metabolity (6 $\alpha$ -hydroksypaklitaksel i 3'-p-hydroksypaklitaksel), co wskazuje na znaczący klirens pozanerkowy. Paklitaksel jest eliminowany głównie w wyniku metabolizmu wątrobowego i wydzielenia z żółcią. W zakresie dawek klinicznych od 80 do 300 mg/m<sup>2</sup>, średni klirens osoczowy paklitakselu wynosił od 13 do 30 l/godz./m<sup>2</sup>, a średni okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosił od 13 do 27 godzin.

#### Zaburzenie czynności wątroby

Wpływ zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę populacyjną produktu Abraxane badano u pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi. Analizą objęci byli pacjenci z prawidłową czynnością wątroby (n=130) i z istniejącym wcześniej łagodnym (n=8), umiarkowanym (n=7) lub ciężkim (n=5) zaburzeniem czynności wątroby (według kryteriów NCI-ODWG; ang. *National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group*). Wyniki wskazują, że łagodne zaburzenie czynności wątroby (bilirubina całkowita > 1 do  $\leq$  1,5 x górna granica normy) nie ma klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę paklitakselu. U pacjentów z umiarkowanym (bilirubina całkowita > 1,5 do  $\leq$  3 x górna granica normy) lub ciężkim (bilirubina całkowita > 3 do  $\leq$  5 x górna granica normy) zaburzeniem czynności wątroby występuje zmniejszenie maksymalnej szybkości eliminacji paklitakselu o 22% do 26% oraz około 20% zwiększenie średniej wartości AUC dla paklitakselu w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Zaburzenie czynności wątroby nie ma wpływu na średnie maksymalne stężenie (C<sub>max</sub>) paklitakselu. Ponadto eliminacja paklitakselu wykazuje ujemną korelację z bilirubiną całkowitą oraz dodatnią korelację z albuminą w surowicy. Modelowanie farmakokinetyczne/farmakodynamiczne wskazuje na brak

Tecentriq® (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

korelacji pomiędzy czynnością wątroby (określaną na podstawie wyjściowej wartości albuminy lub bilirubiny całkowitej) a neutropenią, po korekcie na ekspozycję na produkt Abraxane. Nie ma dostępnych danych farmakokinetycznych w odniesieniu do pacjentów z bilirubiną całkowitą  $>5$  x górna granica normy, ani pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki.

#### Zaburzenie czynności nerek

Populacyjna analiza farmakokinetyczna obejmowała pacjentów z prawidłową czynnością nerek ( $n=65$ ) oraz z istniejącym wcześniej łagodnym ( $n=61$ ), umiarkowanym ( $n=23$ ) lub ciężkim ( $n=1$ ) zaburzeniem czynności nerek (według wersji wstępnej wytycznych kryteriów FDA z 2010 r.). Łagodne i umiarkowane zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny  $\geq 30$  do  $< 90$  ml/min) nie ma istotnego wpływu na maksymalną szybkość eliminacji oraz systemową ekspozycję (AUC i  $C_{max}$ ) na paklitaksel. Brak wystarczających danych farmakokinetycznych w odniesieniu do pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek; nie ma dostępnych danych w odniesieniu do pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Populacyjna analiza farmakokinetyczna produktu Abraxane obejmowała pacjentów w wieku od 24 do 85 lat i wykazała, że wiek nie wpływa istotnie na maksymalną szybkość eliminacji oraz systemową ekspozycję (AUC i  $C_{max}$ ) na paklitaksel. Modelowanie farmakokinetyczne/farmakodynamiczne wykorzystujące dane pochodzące od 125 pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi wykazało, że pacjenci w wieku 65 lat i powyżej mogą być bardziej narażeni na wystąpienie neutropenii podczas pierwszego cyklu leczenia, jednak wiek nie wpływa na oszczepną ekspozycję na paklitaksel.

#### Inne czynniki wewnętrzne

Populacyjne analizy farmakokinetyczne produktu Abraxane wykazują, że płeć, rasa (azjatycka w porównaniu do białej) oraz rodzaj litego guza nie mają klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję systemową (AUC i  $C_{max}$ ) na paklitaksel. AUC dla paklitakselu u pacjentów o masie ciała równej 50 kg było niższe o około 25% w

## Wskazanie

Rak piersi: paklitaksel jest wskazany w leczeniu uzupełniającym (adiuwantowym) raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych u pacjentów po standardowej terapii antracykliną i cyklofosfamidem (AC). Leczenie uzupełniające paklitaksel powinno być rozpatrywane jako alternatywa do przedłużonej terapii AC.

Paklitaksel jest wskazany w początkowym leczeniu miejscowo zaawansowanych lub przerzutowych postaci raka piersi albo w skojarzeniu z antracykliną u pacjentów, u których można stosować antracyklinę, albo w skojarzeniu z trastuzumabem u pacjentów ze zwiększoną ekspresją receptora HER-2 (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*-receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2) na poziomie 3+, oznaczanym w badaniu immunohistochemicznym i u których stosowanie antracyklin jest niewskazane.

W monoterapii, paklitaksel jest wskazany w leczeniu raka piersi z przerzutami u pacjentów, u których leczenie antracykliną nie przyniosło rezultatów lub u pacjentów, którzy nie mogą zostać poddani standardowemu leczeniu antracykliną.

Paklitaksel powinien być stosowany wyłącznie pod nadzorem wykwalifikowanego onkologa w ośrodkach wyspecjalizowanych w podawaniu leków cytotoksycznych.

Przed podaniem paklitakselu, u wszystkich pacjentów należy zastosować premedykację kortykosteroidami,

porównaniu do pacjentów o masie ciała równej 75 kg. Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest niepewne.

Monoterapia produktem leczniczym Abraxane jest wskazana w leczeniu przerzutowego raka piersi u dorosłych pacjentów, u których leczenie pierwszego rzutu choroby przerzutowej okazało się nieskuteczne, i u których nie można zastosować standardowej terapii z antracyklinami.

Produkt Abraxane powinien być podawany wyłącznie pod kontrolą wykwalifikowanego lekarza onkologa w jednostce służby zdrowia specjalizującej się w leczeniu środkami cytotoksycznymi. Nie należy zastępować go paklitaksel w innej formacji.

Docetaxel Accord w połączeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem wskazany jest w leczeniu uzupełniającym u pacjentów z:

- operacyjnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych
- operacyjnym rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych.

Leczenie uzupełniające u pacjentów z operacyjnym rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych powinno być ograniczone do pacjentów kwalifikujących się do otrzymania chemioterapii zgodnie z międzynarodowymi kryteriami dotyczącymi leczenia wczesnego raka piersi.

Docetaxel Accord w skojarzeniu z doksorubicyną jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka piersi lub raka piersi z przerzutami u pacjentów, którzy nie otrzymywali poprzednio leków cytotoksycznych w tym wskazaniu.

Docetaxel Accord w monoterapii jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanych leków cytotoksycznych. Poprzednie leczenie powinno zawierać antracykliny lub lek alkilujący.

Docetaxel Accord w połączeniu z trastuzumabem wskazany jest w leczeniu raka piersi z przerzutami u pacjentów, u których guzy wykazują nadekspresję genu HER2 i którzy uprzednio nie otrzymywali chemioterapii w leczeniu przerzutów.

Docetaxel Accord w skojarzeniu z kapecytabiną jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanej chemioterapii. Poprzednie leczenie powinno zawierać antracykliny.

Docetaxel należy stosować wyłącznie na oddziałach wyspecjalizowanych w podawaniu leków cytotoksycznych i należy go podawać tylko pod kontrolą lekarza mającego odpowiednie kwalifikacje do stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej.

lekami przeciwhistaminowymi i antagonistami receptora H2, np.:

Produkt leczniczy	Dawka	Podanie przed zastosowaniem paklitakselu
Deksametazon	20 mg doustnie* lub iv.	podanie doustne: około 12 i 6 godz. lub podanie iv.: 30 do 60 min
Difenhydramina**	50 mg iv.	30 do 60 min
Cymetydyna lub Ranitydyna	300 mg iv. / 50 mg iv.	30 do 60 min

\* 8 do 20 mg dla pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego;  
\*\* lub odpowiednik leku przeciwhistaminowego, np. chlorfenyramina.

Paklitaksel w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji musi zostać rozcieńczony przed użyciem i powinien być podawany tylko dożylnie. Paklitaksel powinien być podawany przez filtr wewnętrzny z membraną o średnicy porów  $\leq 0,22 \mu\text{m}$ .

**Leczenie uzupełniające (adiuwantowe) raka piersi:** zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m<sup>2</sup> pc. podawana w ciągu 3 godzin z 3-tygodniowymi przerwami podczas 4 cykli leczenia, po terapii AC.

**Leczenie pierwszego rzutu raka piersi:** jeśli paklitaksel jest stosowany w skojarzeniu z dokсорubicyną (50 mg/m<sup>2</sup> pc.) powinien być stosowany 24 godziny po dokсорubicynie. Zalecana dawka paklitakselu wynosi 220 mg/m<sup>2</sup> pc. podawana dożylnie w ciągu 3 godzin, z 3-tygodniowymi przerwami pomiędzy cyklami leczenia. W skojarzeniu z trastuzumabem, zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m<sup>2</sup> pc. podawanego dożylnie w ciągu 3 godzin z 3-tygodniowymi odstępami pomiędzy cyklami leczenia. Paklitaksel w skojarzeniu z trastuzumabem może być podany w infuzji następnego dnia po pierwszej dawce trastuzumabu lub bezpośrednio po kolejnej dawce trastuzumabu, jeśli poprzednia dawka trastuzumabu była dobrze tolerowana (szczegółowe informacje dotyczące

#### Dawkowanie- Rak piersi

Zalecana dawka produktu Abraxane to 260 mg/m<sup>2</sup> pc. dożylnie przez okres 30 minut, co 3 tygodnie.

**Dostosowanie dawki w trakcie terapii raka piersi** W przypadku pacjentów, u których w czasie terapii produktem leczniczym Abraxane wystąpiła silna neutropenia (liczba neutrofilów < 500 komórek/mm<sup>3</sup> utrzymująca się przez tydzień lub dłużej) lub silna neuropatia czuciowa, dawka leku powinna zostać w dalszych cyklach leczenia zmniejszona do 220 mg/m<sup>2</sup> pc. Po nawrocie silnej neutropenii lub silnej neuropatii czuciowej, dawkę należy zredukować dalej do 180 mg/m<sup>2</sup> pc. Nie należy podawać produktu Abraxane, dopóki liczba neutrofilów nie zwiększy się powyżej 1 500 komórek/mm<sup>3</sup>. W przypadku neuropatii czuciowej stopnia 3., leczenie należy wstrzymać do czasu regresji do stopnia 1. lub 2., po czym stosować zmniejszoną dawkę we wszystkich dalszych cyklach leczenia.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

W przypadku pacjentów z łagodną niewydolnością wątroby (bilirubina całkowita > 1 do  $\leq 1,5 \times$  górna granica normy i aminotransferaza asparaginianowa [AST]  $\leq 10 \times$  górna granica normy) nie jest konieczna modyfikacja dawki, niezależnie od wskazania. U tych pacjentów należy stosować takie same dawki, jak u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. W przypadku pacjentów z przerzutowym rakiem piersi i pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby (bilirubina całkowita > 1,5 do  $\leq 5 \times$  górna granica normy i AST  $\leq 10 \times$  górna granica normy), wskazane jest zmniejszenie dawki o 20%. Zmniejszoną dawkę można ponownie zwiększyć do poziomu stosowanego u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby, jeżeli pacjent dobrze znosi leczenie przez co najmniej dwa cykle. Nie ma wystarczających danych pozwalających na zalecanie modyfikacji dawki u pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby. Nie ma wystarczających danych pozwalających na określenie dawkowania u pacjentów z bilirubiną całkowitą > 5 x górna granica normy lub AST > 10 x górna granica normy, niezależnie od wskazania.

#### Dawkowanie- Rak piersi

W przypadku raka piersi, niedrobnokomórkowego raka płuc, raka żołądka oraz raka głowy i szyi o ile nie ma przeciwwskazań, może być zastosowana premedykacja składająca się z doustnego kortykosteroidu, takiego jak deksametazon w dawce 16 mg/dobę (np. 8 mg dwa razy na dobę) przez 3 dni, zaczynając 1 dzień przed rozpoczęciem podawania docetakselu. W przypadku raka gruczołu krokowego, jeśli równocześnie podawane są prednizon lub prednizolon, zalecanym schematem premedykacji jest doustnie podawany deksametazon w dawce 8 mg 12 godzin, 3 godziny i 1 godzinę przed wlewem docetakselu. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej, można profilaktycznie podać G-CSF. Docetaksel podaje się w postaci jednogodzinnej wlewu, raz na trzy tygodnie.

W leczeniu uzupełniającym operacyjnego raka piersi z przerzutami i bez przerzutów do węzłów chłonnych zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m<sup>2</sup> pc., podawana 1 godzinę po dokсорubicynie w dawce 50 mg/m<sup>2</sup> pc. i cyklofosfamidzie w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> pc, co 3 tygodnie, przez 6 cykli (schemat leczenia TAC) (patrz także: Dostosowanie dawki w trakcie leczenia). W przypadku leczenia pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami, zalecana dawka docetakselu wynosi 100 mg/m<sup>2</sup> pc. w monoterapii. W leczeniu pierwszego rzutu, docetaksel w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> pc. stosuje się w skojarzeniu z dokсорubicyną (50 mg/m<sup>2</sup> pc.).

W połączeniu z trastuzumabem, zalecana dawka docetakselu wynosi 100 mg/m<sup>2</sup> pc. co trzy tygodnie, z trastuzumabem podawanym co tydzień. W badaniach głównych po pierwszej dawce trastuzumabu podawano następnego dnia pierwszy wlew docetakselu. Kolejne dawki docetakselu podawano natychmiast po zakończeniu wlewu trastuzumabu, jeśli podana poprzednio dawka trastuzumabu była dobrze tolerowana. Dawka i sposób podawania trastuzumabu, patrz: charakterystyka produktu leczniczego trastuzumabu.

W skojarzeniu z kapecytabiną, zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m<sup>2</sup> pc. co trzy tygodnie, jednocześnie z kapecytabiną w dawce 1250 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na

dawkowania trastuzumabu patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego Herceptin).

**Leczenie drugiego rzutu raka piersi:** zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m<sup>2</sup> pc. podawana w ciągu 3 godzin z 3-tygodniowymi przerwami między kolejnymi cyklami leczenia.

#### **Szczególne grupy pacjentów**

##### Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności paklitakselu u dzieci w wieku poniżej 18 lat, dlatego też nie zaleca się stosowania paklitakselu u dzieci i młodzieży.

##### Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Dostępne dane są niewystarczające, aby zalecić dostosowanie dawek u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie należy leczyć paklitaksemem.

##### Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

W przypadku pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (szacowany klirens kreatyniny  $\geq 30$  do  $< 90$  ml/min) nie jest konieczna modyfikacja początkowej dawki produktu Abraxane. Nie ma wystarczających danych pozwalających na zalecanie modyfikacji dawki Abraxane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek (szacowany klirens kreatyniny  $< 30$  ml/min).

##### Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku 65 lat i powyżej nie ma konieczności innych modyfikacji dawkowania niż te, które dotyczą wszystkich pacjentów. Spośród 229 pacjentów biorących udział w randomizowanym badaniu, którzy otrzymywali produkt Abraxane w monoterapii raka piersi, 13% pacjentów było w wieku 65 lat i powyżej, a mniej niż 2% pacjentów było w wieku 75 lat i powyżej. Nie stwierdzono zwiększonej częstości objawów toksycznych u pacjentów w wieku co najmniej 65 lat, którym podawano produkt Abraxane. Kolejna analiza, przeprowadzona w grupie 981 pacjentów, którzy otrzymywali produkt Abraxane w monoterapii przerzutowego raka piersi, spośród których 15% było w wieku 65 lat i powyżej oraz 2% w wieku 75 lat i powyżej, wykazała jednak częstsze występowanie krwawienia z nosa, biegunki, odwodnienia, zmęczenia oraz obrzęków obwodowych u pacjentów w wieku 65 lat i powyżej. Spośród 421 pacjentów z gruczolakorakiem trzustki biorących udział w randomizowanym badaniu, którzy otrzymywali produkt Abraxane w skojarzeniu z gemcytabiną, 41% pacjentów było w wieku 65 lat i powyżej, a 10% pacjentów było w wieku 75 lat i powyżej. U pacjentów w wieku 75 lat i powyżej, którzy otrzymywali produkt Abraxane i gemcytabinę, stwierdzono zwiększoną częstość ciężkich działań niepożądanych oraz działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia. Zanim leczenie będzie wzięte pod uwagę, pacjentów z gruczolakorakiem trzustki w wieku 75 lat i powyżej należy dokładnie zbadać. Spośród 514 pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc biorących udział w randomizowanym badaniu, którzy otrzymywali produkt Abraxane w skojarzeniu z karboplatyną, 31% pacjentów było w wieku 65 lat i powyżej, a 3,5% pacjentów było w

dobę (w ciągu 30 minut po jedzeniu) przez 2 tygodnie, a następnie 1 tydzień przerwy. W celu obliczenia dawki kapecytabiny w przeliczeniu na powierzchnię ciała – patrz charakterystyka produktu leczniczego zawierającego kapecytabinę.

#### **Dostosowanie dawki w trakcie leczenia**

##### Ogólne

Docetaksel można podawać, jeśli liczba neutrofilów wynosi  $\geq 1500$  komórek/mm<sup>3</sup>. U pacjentów, u których podczas leczenia docetaksemem wystąpiła gorączka w przebiegu neutropenii, z liczbą neutrofilów  $< 500$  komórek/mm<sup>3</sup> przez okres dłuższy niż jeden tydzień i wystąpiły ciężkie lub masywne odczyny skórne lub objawy ciężkiej neuropatii obwodowej, dawkę docetakselu należy zmniejszyć ze 100 mg/m<sup>2</sup> pc. do 75 mg/m<sup>2</sup> pc. i (lub) z 75 mg/m<sup>2</sup> pc. do 60 mg/m<sup>2</sup> pc. Jeżeli mimo zmniejszenia dawki leku do 60 mg/m<sup>2</sup> pc. objawy powyższe utrzymują się, leczenie należy przerwać.

##### Leczenie uzupełniające w raku piersi

U pacjentów otrzymujących docetaksel, doksorubicynę i cyklofosamid (TAC) w leczeniu uzupełniającym raka piersi, należy rozważyć pierwotną profilaktykę z zastosowaniem G-CSF. U pacjentów, u których wystąpiła gorączka neutropeniczna i (lub) zakażenie z neutropenią, należy zmniejszyć dawkę docetakselu do 60 mg/m<sup>2</sup> pc. we wszystkich kolejnych cyklach. U pacjentów, u których występowało zapalenie jamy ustnej w stopniu 3. lub 4. należy zmniejszyć dawkę leku do 60 mg/m<sup>2</sup> pc.

#### **Specjalne grupy pacjentów**

##### Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Na podstawie danych farmakokinetycznych uzyskanych po podaniu docetakselu w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> pc. stosowanego w monoterapii u pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie aktywności aminotransferaz alaninowej i (lub) asparaginowej [AlAT i (lub) AspAT] w surowicy krwi  $> 1,5$ -krotnej wartości górnej granicy normy (GGN) i zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej w surowicy  $> 2,5$ -krotnej wartości GGN, zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m<sup>2</sup> pc. U pacjentów ze zwiększonym stężeniem bilirubiny w surowicy  $> \text{GGN}$  i (lub) ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz (AlAT i AspAT)  $> 3,5$ -krotnej

## Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, zwłaszcza makroglicerolu rycynooleinian (polioksoetylowany olej rycynowy)
- Stosowanie paklitakselu jest przeciwwskazane u pacjentów z początkową liczbą
- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- Laktacja
- Pacjenci, u których przed leczeniem liczba neutrofilów była  $< 1\,500$  komórek/mm<sup>3</sup>.
- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych
- Pacjenci z liczbą neutrofilów  $< 1\,500$  komórek/mm<sup>3</sup> oznaczoną przed rozpoczęciem podawania leku

wieku 75 lat i powyżej. Przypadki mielosupresji, neuropatii obwodowej oraz bólu stawów były częstsze u pacjentów w wieku 65 lat i powyżej, w 7 porównaniu do pacjentów w wieku poniżej 65 lat. Doświadczenie związane ze stosowaniem produktu Abraxane/karboplatyny u pacjentów w wieku 75 lat i powyżej jest ograniczone. Modelowanie farmakokinetyczne/farmakodynamiczne wykorzystujące dane pochodzące od 125 pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi wykazało, że pacjenci w wieku 65 lat i powyżej mogą być bardziej narażeni na wystąpienie neutropenii podczas pierwszego cyklu leczenia.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Abraxane u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 17 lat. Nie ma uzasadnienia stosowanie produktu Abraxane w populacji dzieci i młodzieży we wskazaniu przerzutowy rak piersi, gruczolakorak trzustki lub niedrobnokomórkowy rak płuc.

**Sposób podawania**

Przygotowaną do użycia zawiesinę produktu Abraxane należy podawać dożylnie, poprzez zestaw do infuzji zawierający filtr 15 µm. Po podaniu zaleca się przepłukać linię dożylną 9 mg/ml (0,9%) roztworem sodu chlorku do wstrzykiwań, aby zapewnić całkowite podanie dawki.

wartości GGN oraz ze zwiększoną aktywnością fosfatazy zasadowej  $> 6$ -krotnej wartości GGN, nie zaleca się zmniejszania dawki leku i lek należy stosować ściśle zgodnie z zaleceniem. W głównym badaniu klinicznym, dotyczącym stosowania docetakselu w skojarzeniu z cisplatiną i 5-fluorouracyłem w leczeniu gruczolakoraka żołądka, zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT lub AspAT)  $> 1,5$ -krotnej wartości GGN, z jednoczesnym zwiększeniem aktywności fosfatazy zasadowej  $> 2,5$ -krotnej wartości GGN oraz zwiększeniem stężenia bilirubiny  $> GGN$ , było kryterium 7 wykluczenia z udziału w badaniu. Nie zaleca się zmniejszenia dawki w tej grupie pacjentów i nie należy podawać docetakselu, z wyjątkiem przypadków, gdy jest to ściśle wskazane. Brak dostępnych danych dotyczących stosowania docetakselu u pacjentów z niewydolnością wątroby w chemioterapii skojarzonej w innych wskazaniach.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności docetakselu w leczeniu raka nosogardzieli u dzieci w wieku od 1. miesiąca życia do poniżej 18 lat. Stosowanie docetakselu u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniach: rak piersi, niedrobnokomórkowy rak płuc, rak gruczołu krokowego, gruczolakorak żołądka i rak głowy i szyi, wyłączając mało zróżnicowanego raka nosogardzieli typu II i III.

Pacjenci w podeszłym wieku

Z analizy populacyjnych danych farmakokinetycznych wynika, że nie ma szczególnych zaleceń dotyczących stosowania leku u pacjentów w podeszłym wieku. U pacjentów w wieku 60 lat i starszych leczonych docetakselem w skojarzeniu z kapecytabiną, zaleca się zmniejszenie dawki początkowej kapecytabiny do 75% dawki zalecanej (patrz: charakterystyka produktu leczniczego zawierającego kapecytabinę).

### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

neutrofili  $<1500/\text{mm}^3$  ( $<1000/\text{mm}^3$  dla pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego).

- Paklitaksel jest przeciwwskazany również u pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego, u których występują równocześnie ciężkie, niepoddające się leczeniu zakażenia.
- Stosowanie paklitakselu jest przeciwwskazane w okresie karmienia piersią

Paklitaksel powinien być podawany pod kontrolą lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych leków chemioterapeutycznych. Ponieważ mogą wystąpić ciężkie reakcje nadwrażliwości, powinien być dostępny odpowiedni sprzęt do intensywnej terapii. Biorąc pod uwagę możliwość wynaczynienia, zaleca się ścisłą obserwację miejsca infuzji pod kątem możliwego wycieku podczas podawania produktu leczniczego. Przed zastosowaniem paklitakselu należy zastosować premedykację kortykosteroidami, lekami przeciwhistaminowymi oraz UK/H/1335/001/IB/033 4 antagonistami receptora H2. Paklitaksel należy podać przed cisplatiną, w przypadku leczenia skojarzonego.

**Ciężkie reakcje nadwrażliwości** charakteryzujące się wymagającymi leczenia dusznością i niedociśnieniem, obrzękiem naczynioruchowym i uogólnioną pokrzywką występowały u  $<1\%$  pacjentów otrzymujących paklitaksel po właściwej premedykacji. Reakcje tego typu są prawdopodobnie wywołane działaniem histaminy. Jeśli wystąpią objawy ciężkich reakcji nadwrażliwości należy natychmiast przerwać infuzję dożylną paklitakselu, rozpocząć leczenie objawowe i nie podawać ponownie pacjentowi tego produktu leczniczego.

**Zahamowanie czynności szpiku kostnego** (głównie neutropenia) jest objawem toksyczności ograniczającym wielkość stosowanej dawki paklitakselu. Podczas trwania terapii należy regularnie wykonywać morfologię krwi. Nie należy podawać produktu leczniczego pacjentowi, jeśli liczba neutrofili nie osiągnie wartości  $\geq 1500/\text{mm}^3$  ( $1000/\text{mm}^3$  u pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego), a liczba płytek krwi nie osiągnie  $\geq 100\,000/\text{mm}^3$  ( $\geq 75\,000/\text{mm}^3$  u pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego). W badaniach klinicznych większość pacjentów z mięsakiem

Produkt Abraxane jest nanocząsteczkową formacją paklitakselu opartą na nośniku albuminowym, przez co może on wykazywać odmienne właściwości farmakologiczne od paklitakselu w innej formacji. Nie należy zastępować go paklitakselem w innej formacji.

#### Nadwrażliwość

Zgłaszano rzadkie występowanie ciężkich reakcji nadwrażliwości, w tym bardzo rzadkie reakcje anafilaktyczne ze skutkiem śmiertelnym. W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości należy natychmiast przerwać podawanie leku, rozpocząć leczenie objawowe i nie podejmować powtórnie leczenia paklitakselem.

#### Hematologia

Podczas leczenia produktem Abraxane często występuje zahamowanie czynności szpiku kostnego (głównie neutropenia). Neutropenia, zależna od dawki, jest objawem toksyczności ograniczającym jej wielkość. W czasie terapii produktem Abraxane należy często kontrolować morfologię krwi. Produktu Abraxane nie należy podawać pacjentowi powtórnie, dopóki liczba neutrofili nie zwiększy się do powyżej  $1\,500$  komórek/ $\text{mm}^3$ , a liczba płytek krwi do powyżej  $100\,000$  komórek/ $\text{mm}^3$ .

#### Neuropatia

W czasie leczenia produktem Abraxane często występuje neuropatia czuciowa, choć rozwinięcie się ciężkich objawów obserwowane jest rzadziej. Pojawienie się neuropatii stopnia 1. lub 2. zwykle nie powoduje konieczności zmniejszenia dawki. W przypadku rozwoju neuropatii czuciowej stopnia 3. w trakcie stosowania produktu leczniczego Abraxane w monoterapii, leczenie należy wstrzymać do czasu jej regresji do stopnia 1. lub 2., po czym zmniejszyć dawkę produktu Abraxane we wszystkich

- Pacjenci z ciężką niewydolnością wątroby
- Obowiązują także przeciwwskazania do stosowania innych produktów leczniczych, podawanych wleczaniu skojarzonym z docetakselem.

W przypadku raka piersi i niedrobnokomórkowego raka płuc, premedykacja składająca się z kortykosteroidów o ile nie są przeciwwskazane, np. deksametazon w dawce  $16\text{ mg/dobę}$  (dawka  $8\text{ mg}$  2 razy na dobę) podawany doustnie przez 3 dni zaczynając od 1 dnia poprzedzającego podanie docetakselu, może zmniejszyć częstość występowania i nasilenie zatrzymania płynów w organizmie oraz nasilenie reakcji nadwrażliwości. W przypadku raka gruczołu krokowego premedykacją stanowi doustne podanie  $8\text{ mg}$  deksametazonu,  $12$  godzin,  $3$  godziny i  $1$  godzinę przed wlewem docetakselu

#### Układ krwiotwórczy

Neutropenia jest najczęściej występującym działaniem niepożądanym po podaniu docetakselu. Najmniejsza liczba neutrofili występowała po około 7 dniach od rozpoczęcia leczenia, ale okres ten może być krótszy u pacjentów uprzednio intensywnie leczonych chemioterapią. Podczas leczenia docetakselem zaleca się częste wykonywanie badania morfologii krwi. Kolejnego cyklu leczenia docetakselem nie należy stosować, dopóki liczba neutrofili nie osiągnie wartości  $\geq 1\,500$  komórek/ $\text{mm}^3$ . W przypadku ciężkiej neutropenii ( $< 500$  komórek/ $\text{mm}^3$  przez 7 dni lub dłużej) podczas leczenia docetakselem zalecane jest zmniejszenie dawki leku w kolejnych cyklach leczenia lub rozpoczęcie odpowiedniego leczenia objawowego. Częstość występowania gorączki neutropenicznej i zakażenia z neutropenią była mniejsza wśród pacjentów leczonych docetakselem w skojarzeniu z cisplatiną i 5-fluorouracylem, w sytuacji, gdy podawano im profilaktycznie G-CSF. Pacjenci leczeni docetakselem z cisplatiną i 5-fluorouracylem (ang. TCF) powinni otrzymywać profilaktycznie G-CSF w celu zmniejszenia ryzyka neutropenii z powikłaniami (gorączka neutropeniczna,

Kaposi'ego otrzymywała czynnik stymulujący powstawanie granulocytów (G-CSF).

**Ciężkie zaburzenia w układzie przewodzącym serca** opisywano rzadko w trakcie monoterapii paklitakselem. W przypadku wystąpienia istotnych zaburzeń w układzie przewodzącym serca należy wdrożyć odpowiednie leczenie, a podczas kolejnych cykli leczenia paklitakselem prowadzić ciągłe monitorowanie czynności serca. Podczas podawania paklitakselu obserwowano niedociśnienie, nadciśnienie oraz bradykardię, zwykle bezobjawowe i niewymagające leczenia. Podczas terapii paklitakselem zalecane jest częste monitorowanie czynności życiowych, szczególnie podczas pierwszej godziny infuzji. Ciężkie zaburzenia czynności układu krążenia obserwowano częściej u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca niż u pacjentów z rakiem piersi lub jajnika. Pojedynczy przypadek niewydolności serca związanej ze stosowaniem paklitakselu zaobserwowano w badaniu klinicznym mięsaka Kaposi'ego związanego z AIDS.

Stosując paklitaksel w skojarzeniu z dokсорubicyną lub trastuzumabem w leczeniu początkowym raka piersi z przerzutami, należy zwrócić szczególną uwagę na monitorowanie czynności serca. U wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem powyższego leczenia skojarzonego należy przeprowadzić podstawowe badanie kardiologiczne z historią choroby, badaniem fizykalnym, EKG, ECHO i (lub) obrazowaniem techniką MUGA. Należy monitorować czynność serca podczas całego okresu leczenia (np. co 3 miesiące). Monitorowanie może pomóc w rozpoznaniu pacjentów, u których występują zaburzenia czynności serca. Lekarz prowadzący, podejmując decyzję o częstotliwości badania czynności komorowej serca powinien dokładnie ocenić skumulowaną dawkę antracykliny (mg/m<sup>2</sup> pc.). Jeśli badania wykazują osłabienie czynności serca, nawet bezobjawowe, lekarz prowadzący powinien dokładnie ocenić korzyści leczenia w porównaniu z możliwością wystąpienia uszkodzenia serca, włączając uszkodzenie nieodwracalne. Jeśli leczenie zostaje wprowadzone, monitorowanie czynności serca powinno być przeprowadzane częściej (np. co 1-2 cykle). W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z treścią

dalszych cyklach leczenia. W przypadku skojarzonego podawania produktu Abraxane oraz karboplatyny, jeżeli wystąpi neuropatia obwodowa stopnia 3. lub wyższego, należy wstrzymać leczenie do momentu ustąpienia objawów do stopnia 0. lub 1., a następnie zmniejszyć dawkę w kolejnych cyklach podawania produktu Abraxane i karboplatyny.

#### Posocznica

U 5% pacjentów otrzymujących produkt Abraxane w skojarzeniu z gemcytabiną zgłaszano wystąpienie posocznicy, niezależnie od tego, czy wystąpiła u nich neutropenia. Powikłania choroby podstawowej- raka trzustki, a w szczególności niedrożność dróg żółciowych lub obecność stentu w drogach żółciowych, uznano za istotne czynniki przyczyniające się do rozwoju posocznicy. Jeżeli u pacjenta wystąpi gorączka (niezależnie od liczby neutrofilii), należy rozpocząć stosowanie antybiotyków o szerokim spektrum działania. W przypadku gorączki neutropenicznej, należy wstrzymać podawanie produktu Abraxane i gemcytabiny do czasu ustąpienia gorączki i zwiększenia całkowitej liczby neutrofilii do  $\geq 1\ 500$  komórek/mm<sup>3</sup>, a następnie należy kontynuować leczenie z zastosowaniem mniejszych dawek.

#### Zapalenie pęcherzyków płucnych

Zapalenie pęcherzyków płucnych wystąpiło u 1% pacjentów, u których stosowano produkt Abraxane w monoterapii oraz u 4% pacjentów, u których stosowano produkt Abraxane w skojarzeniu z gemcytabiną. Należy dokładnie obserwować wszystkich pacjentów pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia pęcherzyków płucnych. Po zdiagnozowaniu zapalenia pęcherzyków płucnych i po wykluczeniu etiologii infekcyjnej, należy definitywnie przerwać stosowanie produktu Abraxane i gemcytabiny i niezwłocznie wdrożyć odpowiednie leczenie oraz działania wspomagające.

#### Zaburzenie czynności wątroby

Ponieważ paklitaksel może wykazywać wyższą toksyczność u pacjentów z niewydolnością wątroby, należy zachować ostrożność podczas podawania produktu Abraxane pacjentom z tej grupy. Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby znajdujący się w grupie podwyższonego

przedłużająca się neutropenia lub zakażenie z neutropenią). Pacjenci otrzymujący schemat leczenia TCF powinni być ściśle monitorowani. U pacjentów leczonych docetakselem w skojarzeniu z dokсорubicyną i cyklofosfamidem (TAC), częstość występowania gorączki neutropenicznej i (lub) zakażenia z neutropenią była mniejsza, gdy pacjenci otrzymywali pierwotną profilaktykę z zastosowaniem G-CSF. U pacjentów z rakiem piersi otrzymujących leczenie uzupełniające schematem TAC należy rozważyć zastosowanie pierwotnej profilaktyki G-CSF w celu zmniejszenia ryzyka neutropenii z powikłaniami (gorączka neutropeniczna, przedłużająca się neutropenia lub zakażenie z neutropenią). Pacjenci otrzymujący schemat leczenia TAC powinni być ściśle monitorowani.

#### Reakcje żołądkowo-jelitowe

Zalecane jest zachowanie ostrożności u pacjentów z neutropenią, zwłaszcza w związku z ryzykiem rozwoju zaburzeń żołądkowo-jelitowych. Chociaż większość przypadków wystąpiła podczas pierwszego lub drugiego cyklu leczenia zawierającego docetaksel, zapalenie jelit mogło rozwinąć się w dowolnym czasie i mogło doprowadzić do zgonu już w pierwszym dniu wystąpienia zapalenia. Pacjentów należy uważnie obserwować w celu wykrycia wczesnych objawów ciężkiej toksyczności żołądkowo-jelitowej.

#### Reakcje nadwrażliwości

Należy dokładnie obserwować, czy u pacjenta nie występują reakcje nadwrażliwości, zwłaszcza w trakcie pierwszego lub drugiego wlewu dożylnego. Reakcje nadwrażliwości mogą wystąpić w ciągu kilku minut po rozpoczęciu wlewu dożylnego docetakselu. Z tego powodu lek można podawać wyłącznie wtedy, gdy dysponuje się odpowiednim wyposażeniem zapewniającym możliwość leczenia niedociśnienia lub skurczu oskrzeli. Jeśli wystąpią objawy nadwrażliwości o niewielkim nasileniu takie jak zaczerwienienie lub miejscowe odczyny skórne, nie jest konieczne przerwanie leczenia docetakselem. W przypadku wystąpienia ciężkich objawów, takich jak niedociśnienie, skurcz oskrzeli, uogólniona wysypka lub rumień, należy natychmiast przerwać podawanie docetakselu i zastosować odpowiednie leczenie. Pacjentom, u których wystąpiły ciężkie reakcje nadwrażliwości, nie należy ponownie



Charakterystyki Produktu Leczniczego Herceptin lub docetakselu.

Chociaż **neuropatia obwodowa** występuje często, to rzadko dochodzi do rozwinięcia ciężkich jej postaci. W ciężkich przypadkach zaleca się zmniejszenie dawki paklitakselu w kolejnych cyklach leczenia o 20% (25% u pacjentów z mięsakiem Kaposiego). Ciężka neurotoksyczność występuje częściej u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i z rakiem jajnika poddanych chemioterapii pierwszego rzutu paklitaksem podanym w 3-godzinnej infuzji w skojarzeniu z cisplatyną, niż u pacjentów poddanych leczeniu paklitaksem lub cyklofosfamidem w monoterapii, po którym następnie podaje się cisplatynę.

Podczas stosowania paklitakselu, należy zwrócić szczególną uwagę, aby unikać dotętniczego podawania, ponieważ w badaniach miejscowej tolerancji przeprowadzonych na zwierzętach, po podaniu dotętnicznym obserwowano ciężkie odczyny tkankowe. Paklitaksel w skojarzeniu z radioterapią płuc, niezależnie od kolejności zastosowania, może przyczynić się do rozwoju śródmiąższowego zapalenia płuc.

**U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby** może zwiększać się ryzyko toksyczności, szczególnie mielosupresji 3-4 stopnia. Nie ma dowodów na to, że toksyczność paklitakselu zwiększa się po podaniu w 3-godzinnej infuzji dożylniej u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Po podawaniu paklitakselu w dłuższych infuzjach dożylnych u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby może pojawić się zwiększona mielosupresja. Pacjenci powinni być dokładnie monitorowani w kierunku rozwoju głębokiej mielosupresji. Dostępne dane są niewystarczające, aby zalecić dostosowywanie dawek u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Brak danych dotyczących pacjentów z ciężką wyjściową cholestazą wątrobową. Nie należy podawać paklitakselu pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

**Rzekomobloniaste zapalenie okrężnicy** rzadko obserwowano, w tym u pacjentów, którzy nie otrzymywali równocześnie antybiotyków. Należy rozważyć tę reakcję w diagnozie różnicowej w przypadku wystąpienia ciężkiej lub

ryzyka wystąpienia toksyczności, szczególnie pod względem zahamowania czynności szpiku; pacjenci tacy powinni być pod ścisłą obserwacją w kierunku objawów silnego zahamowania czynności szpiku. Produkt Abraxane nie jest wskazany do stosowania u pacjentów z bilirubiną całkowitą  $> 5 \times$  górna granica normy lub AST  $> 10 \times$  górna granica normy. Ponadto, produkt Abraxane nie jest wskazany do stosowania u pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby (bilirubina całkowita  $> 1,5 \times$  górna granica normy i AST  $\leq 10 \times$  górna granica normy).

#### Kardiotoksyczność

Wśród pacjentów przyjmujących produkt Abraxane obserwowano rzadko przypadki zastoinowej niewydolności serca i zaburzenia czynności lewej komory serca. Większość z tych pacjentów była uprzednio narażona na działanie produktów leczniczych o działaniu kardiotoxycznym, takich jak antracykliny, lub cierpiała na chorobę serca. Z tego względu pacjenci z tej grupy otrzymujący produkt Abraxane muszą być ściśle monitorowani przez lekarzy w celu wykrycia zaburzeń czynności serca.

#### Przerzuty do OUN

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Abraxane u pacjentów z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) nie zostały jeszcze ustalone. Przerzuty do OUN zwykle nie poddają się chemioterapii systemowej.

#### Objawy żołądkowo-jelitowe

Jeśli po podaniu produktu Abraxane wystąpią u pacjenta nudności, wymioty lub biegunka, można podać typowe leki przeciwwymiotne i zapierające.

#### Pacjenci w wieku 75 lat i powyżej

W przypadku pacjentów w wieku 75 lat i powyżej nie wykazano korzyści z leczenia skojarzonego produktem Abraxane i gemcytabiną. U pacjentów w bardzo podszłym wieku ( $\geq 75$  lat), którzy otrzymywali produkt Abraxane i gemcytabinę, częściej występowały ciężkie działania niepożądane oraz działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, w tym zaburzenia obrazu krwi, neuropatia obwodowa, zmniejszony apetyt i odwodnienie. Należy dokładnie ocenić możliwość

podawać docetakselu. Pacjenci, którzy doświadczyli w przeszłości reakcji nadwrażliwości na paklitaksel mogą być narażeni na ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości na docetaksel, w tym na bardziej nasilonie reakcje nadwrażliwości. Pacjenci ci powinni być ściśle monitorowani podczas rozpoczynania leczenia docetaksemem.

#### Reakcje skórne

Obserwowano występowanie miejscowego rumienia kończyn (dłoni i podeszew stóp) z obrzękiem i następującym po nim złuszczeniem. Stwierdzano ciężkie reakcje w postaci wykwitów skórnych poprzedzających złuszczenie, które prowadziły do przerwania lub zaprzestania leczenia docetaksemem.

#### Zatrzymanie płynów

Należy dokładnie monitorować pacjentów, u których występuje ciężkie zatrzymanie płynów takie jak wysięk opłucnowy, wysięk osierdziowy lub wodobrzusz.

#### Zaburzenia układu oddechowego

Zgłaszano występowanie zespołu ostrej niewydolności oddechowej, śródmiąższowego zapalenia płuc, śródmiąższowej choroby płuc, zwłóknienia płuc oraz niewydolności oddechowej, które mogą być związane się zgonem. U pacjentów otrzymujących równocześnie radioterapię zgłaszano przypadki występowania popromiennego zapalenia płuc. W przypadku wystąpienia nowych lub pogorszenia istniejących objawów ze strony układu oddechowego, pacjentów należy uważnie monitorować, niezwłocznie zbadać oraz poddać właściwemu leczeniu. Przerwanie terapii docetaksemem jest zalecane do czasu otrzymania diagnozy. Wczesne zastosowanie środków podtrzymujących może pomóc poprawić stan pacjenta. Należy uważnie rozważyć korzyści wynikające z wznowienia terapii docetaksemem.

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów leczonych docetaksemem w monoterapii w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> pc., u których wystąpiło zwiększenie aktywności aminotransferaz [AlAT i (lub) AspAT] powyżej 1,5-krotnej wartości GGN jednocześnie ze zwiększeniem aktywności fosfatazy zasadowej- powyżej 2,5-krotnej wartości GGN, zwiększa się ryzyko wystąpienia poważnych reakcji niepożądanych, takich jak zagrażająca życiu

uporczywej biegunki występującej w czasie lub krótko po zakończeniu leczenia paklitakselem.

Wykazano teratogenne, embriotoksyczne i mutagenne działanie paklitakselu w wielu modelach eksperymentalnych. Z tego względu, pacjenci w wieku rozrodczym i (lub) ich partnerzy powinni stosować skuteczne metody antykoncepcji podczas i do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia paklitakselem. Antykoncepcja hormonalna jest przeciwwskazana w przypadku guzów z dodatnimi receptorami hormonalnymi.

U pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego rzadko dochodzi do ciężkiego zapalenia błon śluzowych. Jeśli wystąpi ciężkie zapalenie błon śluzowych dawkę paklitakselu należy zmniejszyć o 25%.

#### Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera 49,7% objętościowych etanolu (alkoholu). Może on wywierać szkodliwy wpływ na pacjentów uzależnionych od alkoholu. Należy uwzględnić to w przypadku kobiet w okresie ciąży lub karmienia piersią, dzieci oraz pacjentów z grupy dużego ryzyka, takich jak osoby z chorobami wątroby lub padaczką. Ponieważ Paclitaxel Kabi zawiera etanol (393 mg/ml), należy uwzględnić możliwość wpływu alkoholu na ośrodkowy układ nerwowy i inne efekty jego działania. Produkt leczniczy zawiera rycynooleinian makrogoliglicerolu, który może powodować ciężkie reakcje nadwrażliwości.

tolerowania produktu Abraxane w skojarzeniu z gemcytabiną u pacjentów z gruczolakorakiem trzustki w wieku 75 lat i powyżej, mając szczególnie na uwadze ocenę sprawności, schorzenia towarzyszące i podwyższone ryzyko zakażeń.

#### Inne

Pomimo, że dostępne dane są ograniczone, nie wykazano jednoznacznej korzyści względem wydłużenia całkowitego przeżycia pacjentów z gruczolakorakiem trzustki z prawidłowym poziomem markera nowotworowego CA 19-9 mierzonym przed rozpoczęciem leczenia produktem Abraxane i gemcytabiną. Erlotynibu nie należy podawać jednocześnie z produktem Abraxane i gemcytabiną.

#### Substancje pomocnicze

Każdy ml koncentratu produktu Abraxane zawiera 0,183 mmol sodu, co odpowiada 4,2 mg sodu. Należy o tym pamiętać, jeśli stosowana jest dieta z kontrolowaniem podaży sodu.

posocznica, zagrażające życiu krwawienie z przewodu pokarmowego, gorączka neutropeniczna, zakażenia, trombocytopenia, zapalenie jamy ustnej i osłabienie. Dlatego u pacjentów, u których występuje zwiększenie wartości wyników testów czynności wątroby zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m<sup>2</sup> pc., a parametry czynności wątroby należy oznaczać przed rozpoczęciem leczenia docetakselem oraz przed rozpoczęciem każdego kolejnego cyklu leczenia. U chorych ze zwiększonym stężeniem bilirubiny w surowicy powyżej GGN i (lub) ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz (AIAT i AspAT) powyżej 3,5-krotnej wartości GGN oraz ze zwiększoną aktywnością fosfatazy zasadowej powyżej 6-krotnej wartości GGN, nie zaleca się zmniejszania dawki leku i nie należy stosować docetakselu, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. W głównym badaniu klinicznym, dotyczącym stosowania docetakselu w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem w leczeniu gruczolakoraka żołądka, zwiększenie aktywności aminotransferaz (AIAT lub AspAT) powyżej 1,5-krotnej wartości GGN, z jednoczesnym zwiększeniem aktywności fosfatazy zasadowej powyżej 2,5-krotnej wartości GGN oraz zwiększeniem stężenia bilirubiny powyżej GGN, było kryterium wykluczenia z udziału w badaniu. Nie zaleca się zmniejszenia dawki w tej grupie pacjentów i nie należy podawać docetakselu, z wyjątkiem przypadków, gdy jest to ściśle wskazane. Brak danych dotyczących stosowania docetakselu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w chemioterapii skojarzonej w innych wskazaniach.

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

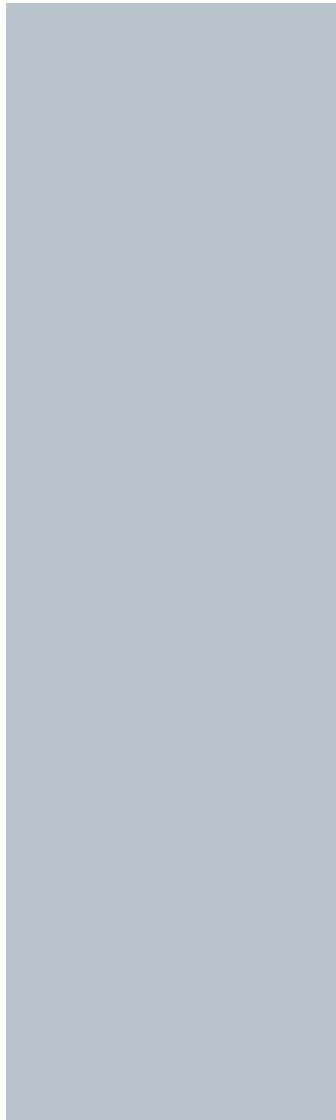
Brak danych dotyczących stosowania docetakselu u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek.

#### Układ nerwowy

W przypadku wystąpienia objawów ciężkich zaburzeń obwodowego układu nerwowego konieczne jest zmniejszenie dawki leku.

#### Kardiotoksyczność

U pacjentów otrzymujących docetaksel w połączeniu z trastuzumabem, szczególnie po zastosowaniu chemioterapii zawierającej antracykliny (doksorubicyna lub epirubicyna), obserwowano niewydolność serca. Może ona



mieć umiarkowany lub ciężki przebieg i związana była z przypadkami zgonu. Pacjentów będących kandydatami do leczenia skojarzonego docetaksel z trastuzumabem należy poddać podstawowej ocenie kardiologicznej. U pacjentów leczonych takim schematem, należy oceniać następnie w trakcie leczenia czynność serca (np. co trzy miesiące), tak aby wykryć ewentualnie rozwijające się zaburzenia czynności serca. Więcej szczegółów, patrz charakterystyka produktu leczniczego trastuzumabu. Zgłaszano przypadki arytmii komorowej, w tym częstoskurczu komorowego (czasami prowadzącego do zgonu) u pacjentów leczonych docetakselem w schematach leczenia skojarzonego, w tym z doksorubicyną, 5 fluorouracylem i (lub) cyklofosfamidem. Zaleca się wykonanie podstawowej oceny kardiologicznej.

#### **Zaburzenia oka**

U pacjentów leczonych docetakselem zgłaszano występowanie torbielowatego obrzęku plamki żółtej (ang. *cystoid macular oedema*, CMO). U pacjentów z zaburzeniami widzenia należy niezwłocznie przeprowadzić pełne badanie okulistyczne. W przypadku zdiagnozowania torbielowatego obrzęku plamki żółtej, należy zakończyć leczenie docetakselem oraz zastosować odpowiednie leczenie.

#### **Wtórne nowotwory złośliwe**

Zgłaszano przypadki wystąpienia wtórnych nowotworów złośliwych, gdy docetaksel podawano w skojarzeniu z terapiami przeciwnowotworowymi, o których wiadomo, że są związane z wystąpieniem wtórnych nowotworów złośliwych. Wtórne nowotwory złośliwe (w tym ostra białaczka szpikowa, zespół mielodysplastyczny, chłoniak niezłośliwy) mogą wystąpić kilka miesięcy lub lat po terapii z wykorzystaniem docetakselu. Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia wtórnych nowotworów złośliwych.

#### **Inne**

W trakcie leczenia docetakselem kobiety i mężczyźni muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji oraz dodatkowo mężczyźni, przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.6). Należy unikać jednoczesnego stosowania docetakselu z silnymi

inhibitorami CYP3A4 (np. ketokonazolem, itrakonazolem, klarytromycyną, indynawirem, nefazodonem, nelfinawirem, rytonawirem, sakwinawirem, telitromycyną i worykonazolem).

**Dodatkowe ostrzeżenia dotyczące stosowania w leczeniu uzupełniającym w raku piersi**

Neutropenia powikłana

U pacjentów, u których wystąpiła neutropenia powikłana (przedłużająca się neutropenia z gorączką neutropeniczną lub zakażeniem) należy rozważyć podanie G-CSF i zmniejszenie dawki leku.

Reakcje żołądkowo-jelitowe

Wczesne objawy takie jak ból brzucha i tkliwość, gorączka, biegunka z neutropenią i bez neutropenii, mogą być wczesnymi objawami ciężkiej toksyczności żołądkowo-jelitowej. Dlatego należy je monitorować i wdrożyć szybko odpowiednie leczenie.

Zastoinowa niewydolność serca (CHF, ang. *Congestive heart failure*)

Pacjentów należy monitorować podczas leczenia i w okresie obserwacji po leczeniu w zakresie objawów zastoinowej niewydolności serca. U pacjentów z rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych leczonych schematem TAC, ryzyko CHF było większe w pierwszym roku po zakończeniu leczenia.

Pacjenci z liczbą węzłów zajętych 4+

Ponieważ korzyść w przeżyciu bez nawrotu choroby (DFS) oraz całkowitym czasie przeżycia (OS) obserwowana u pacjentów z liczbą węzłów zajętych 4+ nie była istotna statystycznie, pozytywny współczynnik korzyści do ryzyka u pacjentów z liczbą zajętych węzłów 4+, leczonych schematem TAC nie został całkowicie wykazany w końcowej analizie.

Pacjenci w podeszłym wieku

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania docetakselu w połączeniu z dokсорubicyną i cyklofosfamidem u pacjentów w wieku > 70 lat. W badaniu raka gruczołu krokowego, wśród 333 pacjentów przyjmujących docetaksel co trzy tygodnie, 209 pacjentów było w wieku 65 lat lub powyżej i 68 pacjentów w wieku powyżej 75 lat. U

#### Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

Paklitaksel powinien być stosowany wyłącznie pod nadzorem wykwalifikowanego onkologa w ośrodkach wyspecjalizowanych w podawaniu leków cytotoksycznych. Ponieważ mogą wystąpić ciężkie reakcje nadwrażliwości, powinien być dostępny odpowiedni sprzęt do intensywnej terapii.

Produkt Abraxane powinien być podawany wyłącznie pod kontrolą wykwalifikowanego lekarza onkologa w jednostce służby zdrowia specjalizującej się w leczeniu środkami cytotoksycznymi. Nie należy zastępować go paklitaksellem w innej formulacji.

pacjentów leczonych docetakselem co trzy tygodnie przypadki zmian w obrębie paznokci występowały z częstością o  $\geq 10\%$  większą u pacjentów w wieku 65 lat i powyżej niż u pacjentów młodszych. Przypadki gorączki, biegunki, jadłowstrętu i obrzęków obwodowych występowały z częstością o  $\geq 10\%$  większą u pacjentów w wieku 75 lat lub powyżej niż u pacjentów w wieku 65 lat. Wśród 300 pacjentów leczonych docetakselem w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracyłem z powodu raka żołądka (w tym 221 pacjentów w części badania należącym do III fazy oraz 79 pacjentów w części badania należącym do II fazy), 74 pacjentów było w wieku 65 lat lub powyżej, a 4 pacjentów w wieku 75 lat lub powyżej. Częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych była większa wśród pacjentów w wieku podeszłym, w porównaniu do osób młodszych. Częstość występowania następujących rodzajów zdarzeń niepożądanych (wszystkich stopni) wynosiła  $\geq 10\%$  wśród pacjentów w wieku 65 lat lub powyżej, w porównaniu z młodszymi pacjentami: letarg, zapalenie jamy ustnej, neutropenia z zakażeniem. Należy ściśle monitorować pacjentów w wieku podeszłym, leczonych z zastosowaniem schematu TCF.

#### Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera 50 vol. % etanolu bezwodnego (alkoholu) czyli do 395 mg etanolu bezwodnego w jednej fiole. Ilość alkoholu w jednej fiole odpowiada jego zawartości w 10 ml piwa lub 4 ml wina. Alkohol może wywierać niekorzystny wpływ na osoby z chorobą alkoholową. Zawartość alkoholu należy wziąć pod uwagę w przypadku kobiet w ciąży i karmiących piersią, a także dzieci i osób z grup wysokiego ryzyka, takich jak pacjenci ze schorzeniami wątroby i padaczką. Należy rozważyć potencjalny wpływ produktu leczniczego na ośrodkowy układ nerwowy.

Docetaksel należy stosować wyłącznie na oddziałach wyspecjalizowanych w podawaniu leków cytotoksycznych i należy go podawać tylko pod kontrolą lekarza mającego odpowiednie kwalifikacje do stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej

<b>Obecny sposób finansowania komparatora</b>	Refundacją ze środków publicznych objęte są następujące preparaty zawierające substancję czynną paklitaksel (zgodnie z załącznikiem C.47 do Obwieszczenia MZ): Paclitaxel Kabi, Paclitaxel – Ebewe, Paclitaxelum Accord.	Refundacja ze środków publicznych zgodnie z załącznikiem B.85 do Obwieszczenia MZ.	Refundacją ze środków publicznych objęte są następujące preparaty zawierające substancję czynną docetaksel (zgodnie z załącznikiem C.19 do Obwieszczenia MZ): Docetaxel – Ebewe, Docetaxel Accord.
-----------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tecentriq® (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

Tabela 33. Opis komparatora – chemioterapia – antracykliny.

Leki z grupy antracyklin, dostępne w Polsce, wymienione w zaleceniach PTOK 2020 leczenia zaawansowanego HER2-ujemnego mBC					
		epirubicyna (dostępne preparaty generyczne, opis na podst. <i>ChPL Epirubicin Accord 2019</i> )	doksorubicyna (dostępne preparaty generyczne, opis na podst. <i>ChPL Doxorubicinum Accord 2018</i> )	doksorubicyna liposomalna pegylowana (produkt leczniczy Caelyx – <i>ChPL Caelyx 2021</i> )	doksorubicyna liposomalna (produkt leczniczy Myocet – <i>ChPL Myocet 2020</i> )
Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o. ul. Taśmowa 7 02-677 Warszawa Polska	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o. ul. Taśmowa 7 02-677 Warszawa Polska	Janssen Cilag International NV Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgia	Teva B.V. Swensweg 5 2031 GA Haarlem Holandia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	17072	17953	EU/1/96/011/001 EU/1/96/011/002 EU/1/96/011/003 EU/1/96/011/004	EU/1/00/141/001-002
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	2010-07-20	11.03.2011	Data wydania pierwszego pozwolenia: 21 czerwiec 1996 r. Data przedłużenia pozwolenia: 19 maj 2006 r.	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 lipca 2000 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 02 lipca 2010
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	05.04.2019 r.	07.12.2018 r.	08.09.2021 r.	16.09.2020 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	Antracykliny i substancje pochodne.	Antracykliny i substancje pochodne.	Leki cytotoksyczne (antracykliny i substancje pochodne).	Leki przeciwnowotworowe, antracykliny i związki pochodne.
	Kod ATC	L01D B03	L01D B01	L01D B01	L01D B01
	Dostępne preparaty	Epirubicin Accord, 2 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji.	Doxorubicinum Accord, 2 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.	Caelyx 2 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.	Myocet 50 mg proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do koncentratu do sporządzania dyspersji do infuzji.

Tecentriq® (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

**Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne**
**Właściwości farmakodynamiczne**

Mechanizm działania epirubicyny jest związany z jej zdolnością wiązania się z DNA. Badania hodowli komórkowych wykazały, że epirubicyna szybko przenika do komórek, umiejscawia się w jądrze komórkowym hamując syntezę kwasu nukleinowego i mitozę. Udowodniono działanie epirubicyny w szerokim spektrum nowotworów eksperymentalnych, w tym w białaczkach L1210 i P388, mięsaku SA180 (postacie lita i puchlinowa), w czerniaku B16, w raku piersi, w raku płuc Lewisa i w guzach okrężnicy 38. Wykazano także jej działanie na ludzkie guzy przeszczepione bezwłosym myszom bez grasicy (czerniak, rak piersi, płuc, prostaty i jajnika).

**Właściwości farmakokinetyczne**

U pacjentów z prawidłową czynnością wątroby i nerek po podaniu dożylnym dawki wynoszącej 60-150 mg/m<sup>2</sup> następuje trójfazowa eliminacja leku z osocza, bardzo szybka w fazie początkowej i wolna w fazie końcowej. Średni okres półtrwania wynosi około 40 godzin. Dawki te mieszczą się w zakresie farmakokinetyki liniowej, zarówno odnośnie wartości klirensu osocza, jak i szlaku metabolicznego. Głównymi metabolitami, które zostały zidentyfikowane są epirubicynol (13-OH epirubicyna) oraz glukuronidy epirubicyny i epirubicynolu.

W trakcie badań farmakokinetycznych u pacjentów z rakiem in situ pęcherza moczowego, stężenie epirubicyny w osoczu po podaniu dożylowym było zwykle niskie (<10 ng/ml). Dlatego zakłada się brak mającej znaczenie resorpcji ogólnoustrojowej. U pacjentów z uszkodzeniami błony śluzowej pęcherza moczowego (np. na skutek guza, zapalenia pęcherza, zabiegów operacyjnych) można spodziewać się zwiększenia wskaźnika resorpcji. Proces 4'-O-glukuronidacji odróżnia epirubicynę od doksorubicyny i może

**Właściwości farmakodynamiczne**

Doksorubicyna jest antybiotykiem antracyklinowym. Mechanizm działania nie został całkowicie wyjaśniony. Uważa się, że działanie przeciwnowotworowe chlorowodorku doksorubicyny odbywa się za pomocą cytotoksycznych mechanizmów, w szczególności zdolności wbudowania w DNA, hamowania enzymu topoiizomery II, jak również przez tworzenie reaktywnych postaci tlenu (wolnych rodników). Wszystkie te mechanizmy wywierają negatywny wpływ na syntezę DNA: wbudowanie cząsteczki doksorubicyny do DNA hamuje działanie polimeraz RNA i DNA przez zaburzenie zdolności rozpoznawania zasad i specyficzności ich sekwencji. Hamowanie topoiizomery-II powoduje pęknięcia w pojedynczych i podwójnych łańcuchach helisy DNA. Rozszczepienie DNA następuje także w reakcji chemicznej z reaktywnymi postaciami tlenu, takimi jak rodnik hydroksylowy OH•. W wyniku tego procesu powstają mutacje i aberracje chromosomalne. Swoistość toksyczności doksorubicyny wydaje się być związana głównie z aktywnością proliferacyjną prawidłowej tkanki. Szpik kostny, przewód pokarmowy i gruczoły płciowe są głównymi tkankami, zwykle uszkodzonymi. Ważną przyczyną niepowodzenia leczenia doksorubicyną i innymi antracyklinami jest rozwinięcie się oporności. W celu zwalczania oporności komórkowej na doksorubicynę rozważano zastosowanie antagonistów kanałów wapniowych, takich jak werapamil, ponieważ podstawowym miejscem jego działanie jest błona komórkowa. Werapamil hamuje wolny transport w kanale wapniowym i może zwiększać wychwyt doksorubicyny przez komórki. Jednoczesne podawanie doksorubicyny i werapamilu jest związane z wystąpieniem ciężkich działań kardiotoksycznych.

**Właściwości farmakokinetyczne**
**Właściwości farmakodynamiczne**
**Mechanizm działania**

Substancją czynną produktu leczniczego Caelyx jest chlorowodorek doksorubicyny, cytotoksyczny antybiotyk antracyklinowy otrzymany z *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. Dokładny mechanizm przeciwnowotworowego działania doksorubicyny nie jest znany. Ogólnie uważa się, że zahamowanie syntezy DNA, RNA i syntezy białka jest odpowiedzialne za większość efektów cytotoksycznych. Jest to prawdopodobnie wynik wstawienia antracykliny między sąsiednie pary zasad w podwójnej helisie DNA, co uniemożliwia jej rozwinięcie konieczne do replikacji.

**Właściwości farmakokinetyczne**

Produkt leczniczy Caelyx jest pegylovaną, liposomalną postacią chlorowodorku doksorubicyny długo przebywającą w układzie krążenia. Pegylowane liposomy zawierają wszczepione w powierzchnię segmenty hydrofilowego polimeru - metoksy-polietylenoglikolu (MPEG). Liniowe ugrupowania MPEG wystają z powierzchni liposomu, tworząc ochronną otoczkę, która zmniejsza interakcje między podwójną warstwą lipidową i składnikami osocza. Pozwala to na wydłużenie czasu przebywania liposomów produktu leczniczego Caelyx w krążeniu. Pegylowane liposomy są dostatecznie małe (przeciętna średnica w przybliżeniu 100 nm), aby mogły w nienaruszonej formie opuścić uszkodzone naczynia zaopatrujące guzy. Dowody przenikania pegylovanych liposomów z naczyń krwionośnych, ich wnikaniami i kumulacji w guzie, uzyskano u myszy z guzami nowotworowymi okrężnicy C-26 i myszy transgenicznymi z uszkodzeniami podobnymi do mięsaka Kaposiego. Pegylowane liposomy mają również słabo przepuszczalną strukturę lipidową i wewnętrzny wodny układ buforujący, które wspólnie utrzymują

**Właściwości farmakodynamiczne**

Substancją czynną produktu leczniczego Myocet jest chlorowodorek doksorubicyny. Doksorubicyna może wywierać działanie przeciwnowotworowe i toksyczne za pomocą szeregu mechanizmów obejmujących hamowanie topoiizomery II, jak również poprzez polimerazę DNA i RNA, tworzenie wolnych rodników oraz wiązanie z błoną komórkową. Doksorubicyna w liposomach w porównaniu do konwencjonalnej doksorubicyny nie okazała się bardziej aktywna w liniach komórek opornych na doksorubicynę in vitro. U zwierząt doksorubicyna w liposomach wykazywała zmniejszenie dystrybucji do serca, błony śluzowej żołądka i jelit w porównaniu z konwencjonalną doksorubicyną, jednocześnie utrzymując skuteczność przeciwnowotworową w doświadczalnych guzach.

**Właściwości farmakokinetyczne**

Farmakokinetyka całkowitej doksorubicyny w osoczu u pacjentów otrzymujących Myocet wykazuje duży stopień zróżnicowania pomiędzy poszczególnymi pacjentami. Ogólnie jednak stężenie całkowitej doksorubicyny w osoczu jest znacząco większe w przypadku stosowania produktu Myocet niż w przypadku stosowania konwencjonalnej doksorubicyny. Dane wskazują natomiast, że największe stężenie w osoczu wolnej (nie w liposomach) doksorubicyny jest mniejsze w przypadku stosowania produktu Myocet niż w przypadku konwencjonalnej doksorubicyny. Dostępne dane farmakokinetyczne wykluczają wnioski odnośnie istnienia związku pomiędzy stężeniem w osoczu całkowitej/wolnej doksorubicyny a jego wpływem na skuteczność/bezpieczeństwo stosowania produktu Myocet. Klirens całkowitej doksorubicyny wynosił  $5,1 \pm 4,8$  l/h a objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (Vd) wynosiła  $56,6 \pm 61,5$  l, natomiast po podaniu konwencjonalnej doksorubicyny



odpowiadać za szybszą eliminację epirubicyny i jej zmniejszoną toksyczność. Stężenia w osoczu głównego metabolitu leku- 13-OH pochodnej (epirubicynol) są zawsze mniejsze niż leku i wykazują przebieg prawie równoległy. Epirubicyna jest wydalana głównie przez wątrobę; wysokie wartości klirensu osocza (0,9 l/min) wskazują, że powolne wydalanie leku jest spowodowane dystrybucją leku do tkanek w dużym stopniu. Około 9-10% podawanej dawki jest wydalana z moczem w ciągu 48 godzin. Wydzielanie do żółci uważane jest za główną drogę eliminacji leku, w ciągu 72 godzin w żółci wykrywa się około 40% podanej dawki. Lek nie przenika przez barierę krew-mózg.

#### Dystrybucja

Po podaniu dożylnym, dokсорubicyna jest bardzo szybko eliminowana z krwi i rozprowadzana do wielu tkanek, w tym płuc, wątroby, serca, śledziony, węzłów chłonnych, szpiku kostnego i nerek. Objętość dystrybucji wynosi około 25 litrów. Wiązanie z białkami wynosi 60-70%.

Dokсорubicyna nie przenika przez barierę krew mózg, chociaż wyższe stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym mogą być osiągane w przypadku przerzutów guzów do mózgu lub rozsiania białaczki do mózgu. Dystrybucja dokсорubicyny do płynu jamy otrzewnej (wodobrzusza) zachodzi szybko, gdzie osiąga wyższe stężenia niż w osoczu. Dokсорubicyna jest wydzielana do mleka matki.

#### Eliminacja

Eliminacja dokсорubicyny z krwi jest trójfazowa, ze średnimi okresami półtrwania wynoszącymi 12 minut (dystrybucja), 3,3 godziny i około 30 godzin. Dokсорubicyna jest bardzo szybko metabolizowana w wątrobie. Głównym metabolitem jest farmakologicznie czynny dokсорubicynol. Inne metabolity to aglikon deoksyryubicyny, glukuronid i sprzężony siarczan. Około 40 do 50% dawki jest wydalane z żółcią w ciągu 7 dni, z czego około połowa w niezmienionej postaci, a reszta jako metabolity. Tylko 5-15% podanej dawki jest wydalane z moczem.

#### Szczególne grupy pacjentów

Ze względu na to, że eliminacja dokсорubicyny zachodzi głównie w wątrobie, zaburzenia czynności wątroby powodują wolniejsze usuwanie, a w konsekwencji zwiększone zatrzymywanie i gromadzenie się leku w osoczu i tkankach. Zwykle zaleca się zmniejszenie dawki. Chociaż wydalanie przez nerki jest drugą drogą eliminacji dokсорubicyny, ciężkie zaburzenia czynności nerek mogą

chlorowodorek dokсорubicyny zamknięty w czasie przebywania liposomu w krążeniu.

Farmakokinetyka produktu leczniczego Caelyx w osoczu ludzi znacznie odbiega od opisywanej w literaturze dla standardowych produktów dokсорubicyny. Po podaniu mniejszych dawek (10 mg/m<sup>2</sup> pc. – 20 mg/m<sup>2</sup> pc.) produkt leczniczy Caelyx wykazuje farmakokinetykę liniową. W zakresie dawek 10 mg/m<sup>2</sup> pc. – 60 mg/m<sup>2</sup> pc., farmakokinetyka produktu leczniczego Caelyx była nieliniowa. Standardowy chlorowodorek dokсорubicyny w znacznym stopniu ulega dystrybucji do tkanek (objętość dystrybucji 700 do 1100 l/m<sup>2</sup> pc.) i szybkiej eliminacji (24 do 73 l/godz/m<sup>2</sup> pc.). W przeciwieństwie do tego, profil farmakokinetyczny produktu leczniczego Caelyx wskazuje, że pozostaje on głównie w objętości płynu naczyniowego i że klirens dokсорubicyny z krwi jest zależny od nośnika liposomalnego. Dokсорubicyna staje się dostępna po opuszczeniu przez liposomy naczynia i przejściu do kompartmentu tkankowego.

Po podaniu równoważnych dawek, wartości stężenia w osoczu i AUC dla produktu leczniczego Caelyx, które odpowiadają głównie chlorowodorkowi dokсорubicyny w postaci pegylowanych liposomów (zawierających 90% do 95% oznaczanej dokсорubicyny) są znacznie większe niż wartości uzyskiwane po standardowych produktach chlorowodorku dokсорubicyny. Produktu leczniczego Caelyx nie należy stosować wymiennie z innymi produktami chlorowodorku dokсорubicyny.

#### Farmakokinetyka populacyjna

Farmakokinetykę produktu leczniczego Caelyx oceniano u 120 pacjentów z 10 różnych badań klinicznych, stosując zasady farmakokinetyki populacyjnej. Farmakokinetykę produktu leczniczego Caelyx w zakresie dawek od 10 mg/m<sup>2</sup> pc. do 60 mg/m<sup>2</sup> pc. najlepiej opisują dwukompartментowy nieliniowy model

klirens i wartość Vd wynosiły odpowiednio 46,7 ± 9,6 l/h i 1,451 ± 258 l. Główny krążący metabolit dokсорubicyny- dokсорubicynol powstaje w wyniku działania aldoketoreduktazy. Największe stężenie dokсорubicyny w osoczu występuje później w przypadku podania produktu Myocet niż po podaniu konwencjonalnej dokсорubicyny. Nie przeprowadzono specjalnych badań farmakokinetyki produktu Myocet u pacjentów z niewydolnością nerek. Wiadomo, że dokсорubicyna w dużej części jest eliminowana przez wątrobę. Wykazano, że zmniejszenie dawki produktu Myocet jest stosowne w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Wykazano, że substancje będące inhibitorami glikoproteiny P zmieniają dostępność dokсорubicyny i dokсорubicynolu.

## Wskazanie

Epirubicyna jest stosowana w leczeniu wielu stanów nowotworowych, w tym:

- Raka piersi
- Raka żołądka

Stwierdzono korzystne działanie epirubicyny podawanej dopęcherzowo w leczeniu:

- Brodawczakowego raka pęcherza moczowego z komórek nabłonka przejściowego
- Raka przedinwazyjnego (in situ) pęcherza moczowego
- W profilaktyce nawrotów powierzchownego raka pęcherza moczowego po resekcji przezcewkowej

wpływać na całkowitą eliminację i wymagać zmniejszenia dawki. W badaniu pacjentów otyłych (o masie ciała > 130% idealnej masy) klirens dokсорubicyny był zmniejszony, a okres półtrwania zwiększony w porównaniu do tego w kontrolnej grupie pacjentów z prawidłową masą ciała. U pacjentów otyłych może być konieczne dostosowanie dawki. U pacjentów onkologicznych dokсорubicyna redukowana jest do adriamycynolu, który jest aktywnym czynnikiem cytotoksycznym. Redukcja ta katalizowana jest przez cytoplazmatyczne NADPH-zależne reduktazy aldo-keetonowe, które występują we wszystkich tkankach i odgrywają istotną rolę w farmakokinetyce dokсорubicyny. Mikrosomalne glikozydazy występujące w większości tkanek przekształcają dokсорubicynę i adriamycynol do nieaktywnych aglikonów. Aglikony poddane następnie O-demetylacji i sprzęganiu z siarczanami lub estrami kwasu glukuronowego wydalane są z żółcią.

Dokсорubicyna jest wskazana do stosowania w leczeniu następujących chorób nowotworowych; Przykłady obejmują:

- drobnokomórkowy rak płuca (ang. SCLC– *small cell lung cancer*)
- rak piersi
- zaawansowany rak jajnika
- rak pęcherza moczowego (dopęcherzowo)
- leczenie neoadiuwantowe i adiuwantowe kostniakomięsaka
- zaawansowany mięsak tkanek miękkich u dorosłych
- mięsak Ewinga
- ziarnica złośliwa (choroba Hodgkina)
- chłoniak nieziarniczny (ang. *Non-Hodgkin's lymphoma*)

wchłaniania zerowego rzędu i eliminacja Michaelisa-Mentena. Średni wewnętrzny klirens produktu leczniczego Caelyx wyniósł 0,030 l/godz/m<sup>2</sup> pc. (zakres 0,008 do 0,152 l/godz/m<sup>2</sup> pc.) natomiast średnia centralna objętość dystrybucji wyniosła 1,93 l/m<sup>2</sup> pc. (zakres 0,96-3,85 l/m<sup>2</sup> pc.) zbliżając się do objętości osocza. Okres półtrwania wyniósł od 24 do 231 godzin, ze średnią 73,9 godzin.

#### Pacjentki z rakiem piersi

Farmakokinetyka produktu leczniczego Caelyx oznaczona u 18 pacjentów z rakiem piersi była podobna do oznaczonej w większej populacji 120 pacjentów z różnymi typami raka. Średni wewnętrzny klirens wyniósł 0,016 l/godz/m<sup>2</sup> pc. (zakres 0,008-0,027 l/godz/m<sup>2</sup> pc.), średnia centralna objętość dystrybucji wyniosła 1,46 l/m<sup>2</sup> pc. (zakres 1,10-1,64 l/m<sup>2</sup> pc.). Średni okres półtrwania wyniósł 71,5 godz. (zakres 45,2-98,5 godz.).

Produkt leczniczy Caelyx jest wskazany:

- w monoterapii raka piersi z przerzutami u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem powikłań ze strony mięśnia sercowego
- w leczeniu zaawansowanego raka jajnika u pacjentek, u których chemioterapia I rzutu związkami platyny zakończyła się niepowodzeniem
- w leczeniu pacjentów z progresją szpiczaka mnogiego w terapii skojarzonej z bortezomibem, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden rzut leczenia i którzy już zostali poddani transplantacji szpiku lub się do niej nie kwalifikują
- w leczeniu mięsaka Kaposiego (ang. Kaposi's sarcoma, KS) w przebiegu AIDS u pacjentów z

Myocet w skojarzeniu z cyklofosfamidem jest wskazany jako lek pierwszego rzutu w leczeniu dorosłych kobiet z rakiem piersi z przerzutami.

### Dawkowanie i sposób podawania

Epirubicyna przeznaczona jest wyłącznie do stosowania dożylnego lub dopęcherzowego. Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania epirubicyny u dzieci.

#### Podanie dożylnie

Zaleca się podawanie epirubicyny przez cewnik podczas bieżącej infuzji dożylną 0,9% roztworu chlorku sodu (soli fizjologicznej), po upewnieniu się, że igła jest prawidłowo umieszczona w żyłę. Należy zachować ostrożność, aby uniknąć wynaczynienia leku. W przypadku wynaczynienia należy natychmiast przerwać podawanie leku.

#### Dawka standardowa

W przypadku stosowania epirubicyny w monoterapii, zalecana dawka u dorosłych wynosi 60-90 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała. Epirubicynę należy wstrzykiwać dożylnie przez 3 do 5 minut. Dawkę należy powtarzać w odstępach 21-dniowych, w zależności od stanu czynnościowego szpiku i układu krwiotwórczego pacjenta. Jeśli wystąpią objawy toksyczności, w tym ciężka neutropenia i (lub) gorączka neutropeniczna oraz małopłytkowość (które mogłyby utrzymywać się w 21. dniu), mogą być

- ostra białaczka limfatyczna
- ostra białaczka szpikowa
- zaawansowany szpiczak mnogii
- zaawansowany lub nawrotowy rak trzonu macicy
- guz Wilmsa
- zaawansowany rak brodawczakowaty i (lub) pęcherzykowy tarczycy
- rak anaplastyczny tarczycy
- zaawansowany nerwiak niedojrzały

Doksorubicynę często stosuje się w schemacie chemioterapii skojarzonej z innymi lekami cytotoksycznymi.

Doksorubicynę w postaci roztworu do infuzji należy podawać wyłącznie pod nadzorem lekarza wykwalifikowanego, mającego duże doświadczenie w stosowaniu leków cytotoksycznych. Pacjenci muszą być także regularnie i dokładnie monitorowani w trakcie leczenia.

Z powodu ryzyka często powodującej zgon kardiomiopatii, ryzyko i korzyści dla danego pacjenta powinny być ocenione przed każdym podaniem. Doksorubicynę podaje się dożylnie i do pęcherza moczowego. Nie wolno jej podawać doustnie, podskórnie, domięśniowo lub dokanałowo. Doksorubicynę można podawać w bolusie trwającym kilka minut, w krótkim wlewie trwającym do godziny lub we wlewie ciągłym nie dłuższym niż 96 godzin. Roztwór podaje się przez cewnik swobodnie trwającego wlewu dożylnego 0,9% roztworu chlorku sodu (9 mg/ml) do wstrzykiwań lub 5% roztworu glukozy (50 mg/ml) do wstrzykiwań w ciągu 2 do 15 minut. Technika ta minimalizuje ryzyko zakrzepowego zapalenia żył lub wynaczynienia poza żyłę, które mogą prowadzić do miejscowego, ciężkiego zapalenia tkanki łącznej, powstawania pęcherzy i martwicy tkanek. Nie zaleca się wykonywania

małą liczbą CD4 (<200 limfocytów CD4/mm<sup>3</sup>) ze znacznym zajęciem błon śluzowych, skóry lub narządów wewnętrznych. Produkt leczniczy Caelyx może być stosowany u pacjentów z AIDS-KS w chemioterapii pierwszego lub drugiego rzutu, gdy pomimo wcześniej stosowanej chemioterapii skojarzonej złożonej z co najmniej dwóch spośród następujących leków: alkaloidów barwinka, bleomycyny i standardowej postaci farmaceutycznej doksorubicyny (lub innej antracykliny) obserwowano postęp choroby lub brak tolerancji.

Produkt leczniczy Caelyx należy podawać tylko pod nadzorem specjalisty onkologa, mającego doświadczenie w stosowaniu leków cytotoksycznych.

Produkt leczniczy Caelyx wykazuje unikalne właściwości farmakokinetyczne. Nie wolno go stosować zamiennie z innymi postaciami farmaceutycznymi chlorowodorku doksorubicyny. Dawkowanie

#### Rak piersi lub rak jajnika

Produkt leczniczy Caelyx podawany jest dożylnie w dawce 50 mg/m<sup>2</sup> pc. co 4 tygodnie o ile choroba nie postępuje i tak długo jak pacjent toleruje leczenie.

#### Wszystkie grupy pacjentów

Jeśli u pacjenta występują wczesne objawy przedmiotowe lub podmiotowe reakcji na wlew, podawanie należy natychmiast przerwać, zastosować odpowiednią premedykację (leki przeciwhistaminowe i (lub) krótko działające kortykosteroidy) i ponowić wlew z mniejszą szybkością.

#### Wytyczne dotyczące modyfikacji dawkowania produktu leczniczego Caelyx

Myocet może być stosowany wyłącznie w ośrodkach wyspecjalizowanych w podawaniu chemioterapii cytotoksycznej. Należy go podawać wyłącznie pod kontrolą lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu chemioterapii.

#### Dawkowanie

Jeśli Myocet jest stosowany w leczeniu skojarzonym z cyklofosfamidem (600 mg/m<sup>2</sup> pc.), zalecana początkowa dawka produktu Myocet wynosi 60-75 mg/m<sup>2</sup> pc. co trzy tygodnie.

#### Osoby starsze

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Myocet oceniono u 61 pacjentek z rakiem piersi z przerzutami w wieku od 65 lat. Dane z randomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną dowodzą, że skuteczność i bezpieczeństwo kardiologiczne produktu Myocet w tej populacji i u pacjentek w wieku poniżej 65 lat były porównywalne.

#### Pacjentki z niewydolnością wątroby

W związku z tym, że doksorubicyna jest metabolizowana głównie w wątrobie i wydalana z

wymagane modyfikacja dawki lub późniejsze podanie kolejnej dawki.

#### Duża dawka

W monoterapii raka płuc duże dawki epirubicyny należy podawać według następującego schematu: drobnokomórkowy rak płuc (wcześniej nieleczony): 120 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1., co 3 tygodnie. W przypadku podawania dużych dawek, epirubicynę można stosować w dożylnym bolusie przez 3 do 5 minut lub w infuzji dożylnej trwającej 30 minut.

#### Rak piersi

W leczeniu uzupełniającym pacjentów z wczesnym rakiem piersi z dodatnim wynikiem badania węzłów chłonnych, zaleca się dożylnie podawanie epirubicyny w dawkach od 100 mg/m<sup>2</sup> (jako pojedyncza dawka w dniu 1.) do 120 mg/m<sup>2</sup> (w dwóch dawkach podzielonych w dniu 1. i 8.), co 3-4 tygodnie, w skojarzeniu z cyklofosfamidem i 5-fluorouracylem podawanymi dożylnie oraz tamoksyfenem podawanym doustnie (zgodnie z lokalnymi zaleceniami).

U pacjentów z zaburzeniami czynności szpiku kostnego spowodowanymi wcześniejszą chemioterapią lub radioterapią, wiekiem lub nowotworowym naciekem szpiku, zaleca się podawanie mniejszych dawek (60-75 mg/m<sup>2</sup> w leczeniu standardowym oraz 105-120 mg/m<sup>2</sup> w leczeniu dużymi dawkami). Całkowita dawka przewidziana na cykl leczenia może być podzielona na 2-3 kolejne dni. Następujące dawki epirubicyny są zwykle stosowane w monoterapii i leczeniu skojarzonym różnych nowotworów jak przedstawiono:

Wskazanie w leczeniu raka	Dawka epirubicyny (mg/m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	
	Monoterapia	Leczenie skojarzone
rak jajnika	60-90	50-100

bezpośredniego wstrzyknięcia dożylnego, ze względu na możliwość wynaczynienia, które może wystąpić nawet w przypadku prawidłowego wkłucia do światła naczynia żylnego potwierdzonego aspiracją krwi przez igłę.

#### Podanie dożylne

Dawka doksorubicyny zależy od schematu dawkowania, stanu ogólnego i wcześniejszego leczenia pacjenta. Dawka chlorowodoru doksorubicyny może się różnić w zależności od wskazania (guzy lite lub ostra białaczka) oraz zastosowanego określonego schematu leczenia (lek może być podawany w monoterapii, w skojarzeniu z innymi środkami cytotoksycznymi lub jako część wielodyscyplinarnej procedury, która obejmuje połączenie chemioterapii, zabiegu chirurgicznego i radioterapii oraz leczenia hormonalnego).

#### Monoterapia

Dawka jest zazwyczaj obliczana na podstawie powierzchni ciała (mg/m<sup>2</sup>). Na tej podstawie, w przypadku stosowania doksorubicyny w monoterapii, zalecana dawka wynosi 60-75 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała (pc.), co trzy tygodnie.

#### Specjalne grupy pacjentów

##### Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

W związku z tym, że doksorubicyna jest metabolizowana głównie w wątrobie i wydalana z żółcią, eliminacja produktu leczniczego może ulec opóźnieniu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub zahamowaniem przepływu żółci, co może prowadzić do wystąpienia ciężkich skutków wtórnych. Ogólne zalecenia modyfikacji dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby są oparte na stężeniu bilirubiny w surowicy:

W celu opanowania działań niepożądanych, takich jak erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (ang. *palmar-plantar erythrodysesthesia*, PPE), zapalenie jamy ustnej lub toksyczny wpływ na układ krwiotwórczy, dawka może być zmniejszona lub podana później. Wytyczne dotyczące modyfikacji dawkowania produktu leczniczego Caelyx w związku z działaniami niepożądanymi podano w tabelach poniżej. Stopnie toksyczności przedstawione w tabelach oparte zostały na kryteriach toksyczności Narodowego Instytutu Raka (ang. National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, NCI-CTC). Tabele dotyczące PPE (tabela 1) i zapalenia jamy ustnej (tabela 2) przedstawiają schemat modyfikacji dawkowania zastosowany w badaniach klinicznych leczenia raka piersi i raka jajnika (modyfikacja zalecanego 4-tygodniowego cyklu leczenia). Jeśli wymienione objawy toksyczności wystąpią u pacjentów z mięśniakiem Kaposiego w przebiegu AIDS, zalecany 2-3-tygodniowy cykl leczenia może być zmodyfikowany w podobny sposób. Tabela dotycząca toksycznego wpływu na układ krwiotwórczy (tabela 3) przedstawia schemat modyfikacji dawkowania zastosowany tylko w badaniach klinicznych dotyczących leczenia raka piersi i raka jajnika.

Tabela 1. Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (PPE).

Stopień toksyczności w aktualnej ocenie	Tydzień po poprzedniej dawce produktu leczniczego Caelyx		
	4. tydzień	5. tydzień	6. tydzień
Stopień 1. (tagodny rumień, obrzęk lub pękanie się nie	Taka sama dawka, jeśli u pacjenta nie wystąpiła	Taka sama dawka, jeśli u pacjenta nie wystąpiła	Zmniejszyć dawkę o 25%; powrócić do 4-

żółcią, przed rozpoczęciem i podczas leczenia produktem Myocet, należy ocenić czynność wątroby i wydzielanie żółci. Opierając się na ograniczonej liczbie danych o pacjentach z przerzutami nowotworowymi w wątrobie zalecamy zmniejszenie pierwszej dawki produktu Myocet zgodnie z następującą tabelą:

Testy czynnościowe wątroby	Dawka
Bilirubina < górnej granicy normy i prawidłowa wartość AspAT	Standardowa dawka 60- 75mg/m <sup>2</sup> pc.
Bilirubina < górnej granicy normy i zwiększona wartość AspAT	Rozważyć zmniejszenie dawki o 25%
Bilirubina > górnej granicy normy ale < 50 µmol/l	Zmniejszyć dawkę o 50%
Bilirubina > 50 µmol/l	Zmniejszyć dawkę o 75%

Ponieważ rekomendacje oparte są głównie na ekstrapolacjach, należy starać się unikać podawania produktu Myocet pacjentom ze stężeniem bilirubiny > 50 µmol/l.

##### Pacjentki z niewydolnością nerek

Doksorubicyna jest metabolizowana głównie w wątrobie i wydalana z żółcią. Stąd też dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentek z zaburzeniami czynności nerek.

##### Dzieci i młodzież

Nie ustalono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Myocet u dzieci w wieku poniżej 17 lat. Nie ma dostępnych danych.

##### Sposób podawania

rak żołądka	60-90	50	<b>Stężenie bilirubiny w surowicy</b>	<b>Dawka zalecana</b>	ograniczające codziennej aktywności)	poprzednio toksyczność skórna stopnia 3. lub 4.; jeśli wystąpiła należy odczekać dodatkowy tydzień	poprzednio toksyczność skórna stopnia 3. lub 4.; jeśli wystąpiła należy odczekać dodatkowy tydzień	tygodniowej przerwy	Przed podaniem produktu Myocet musi być najpierw odtworzony, a następnie musi być rozcieńczony. Końcowe stężenie chlorowodoru doksorubicyny powinno wynosić od 0,4 mg/ml do 1,2 mg chlorowodoru doksorubicyny w 1 ml. Myocet jest podawany w infuzji dożylną przez 1 godzinę. Nie wolno podawać produktu Myocet domięśniowo lub podskórnie, ani w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolus).
drobnokomórkowy rak płuca	120	120							
rak pęcherza moczowego	50 mg/50 ml lub 80 mg/50 ml (rak <i>in situ</i> ) Pro-filaktyka: 50 mg/50 ml tygodniowo przez 4 tygodnie, następnie miesięcznie przez 11 miesięcy.		> 50 mikromoli/l	½ dawki zwykle stosowanej					
a- Dawki zwykle podawane w dniu 1. lub dniu 1., 2. i 3. w odstępach 21-dniowych			U pacjentów z niewydolnością nerek (GFR < 10 ml/min) należy podać jedynie 75% planowanej dawki. W celu uniknięcia kardiomiopatii, zaleca się, aby otrzymana w ciągu życia całkowita, skumulowana dawka doksorubicyny (w tym leków pochodnych, takich jak daunorubicyna) nie przekroczyła 450- 550 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała. U pacjentów z chorobą serca jednocześnie poddanych napromienianiu śródpiersia i (lub) mięśnia sercowego, leczonych wcześniej środkami alkilującymi i u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka (nadciśnienie tętnicze od ponad 5 lat, z wcześniejszym uszkodzeniem naczyń wieńcowych, zastawek lub mięśnia sercowego, w wieku powyżej 70 lat), nie powinno się przekraczać maksymalnej dawki skumulowanej 400 mg/m <sup>2</sup> . U tych pacjentów należy monitorować czynność serca.		Stopień 2. (rumień, łuszczenie się lub obrzęk utrudniający, lecz nie uniemożliwiający normalnej aktywności fizycznej; małe pęcherze lub owrzodzenia o średnicy mniejszej niż 2 cm)				
<b>Leczenie skojarzone</b>									
W przypadku stosowania epirubicyny w skojarzeniu z innymi produktami cytotoksycznymi, jej dawkę należy odpowiednio zmniejszyć. Zwykle stosowane dawki przedstawiono w tabeli powyżej. Podczas ustalania maksymalnych dawek skumulowanych epirubicyny (zwykle: 720 – 1000 mg/m <sup>2</sup> ), należy wziąć pod uwagę wszystkie jednocześnie stosowane leki o potencjalnie kardiotoksycznym działaniu.									
<b>Szczegółne grupy pacjentów</b>									
<u>Zaburzenia czynności wątroby</u>									
Główną drogą eliminacji epirubicyny jest wątroba i drogi żółciowe. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy zmniejszyć dawkę w zależności od stężenia bilirubiny w surowicy według następującego schematu:									
<b>Stężenie bilirubiny w surowicy</b>	<b>AspAT</b>	<b>Zmniejszenie dawki</b>							
1,4 – 3 mg/100 ml		50%							
			<u>Dawkowanie u dzieci</u>						
			Może być konieczne zmniejszenie dawki u dzieci. Należy zapoznać się z protokołami leczenia i specjalistycznym piśmiennictwem.						
			<u>Pacjenci otyli</u>						
			U pacjentów otyłych konieczne może być rozważenie zmniejszenia dawki początkowej lub wydłużenie odstępów między dawkami.		Stopień 3. (tworzenie się pęcherzy, owrzodzeń lub obrzęków utrudniających chodzenie lub		Należy odczekać dodatkowy tydzień		Należy odczekać dodatkowy tydzień
							Zaprzestać podawania leku		

> 3 mg/100 ml	> 4 razy większa od górnej granicy normy	70%
---------------	------------------------------------------	-----

#### Zaburzenia czynności nerek

Umiarkowane zaburzenia czynności nerek nie wymagają zmniejszenia dawki, ponieważ tylko ograniczona ilość epirubicyny jest eliminowana tą drogą. Należy rozważyć podawanie mniejszych dawek początkowych pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy >450µmol/l).

normalną codzienną aktywność; niemożliwe noszenie normalnej odzieży)

Stopień 4. (rozległe lub miejscowe procesy powodujące powikłania związane z zakażeniami lub wymagające pozostania w łóżku bądź hospitalizacji)

Należy odczekać dodatkowy tydzień	Należy odczekać dodatkowy tydzień	Zaprzestać podawania leku
-----------------------------------	-----------------------------------	---------------------------

Tabela 2. Zapalenie jamy ustnej

Stopień toksyczności w aktualnej ocenie	Tydzień po poprzedniej dawce produktu leczniczego Caelyx		
	4. tydzień	5. tydzień	6. tydzień
Stopień 1. (bezbolesne owrzodzenie, rumień lub niewielka bolesność)	Taka sama dawka, jeśli u pacjenta nie wystąpiła poprzednio toksyczność skórna stopnia 3. lub 4.;	Taka sama dawka, jeśli u pacjenta nie wystąpiła poprzednio toksyczność skórna stopnia 3. lub 4.;	Zmniejszyć dawkę o 25%; powrócić do 4-tygodniowej przerwy lub na podstawie oceny lekarza

	jeśli wy- stąpiła- należy od- czekać do- datkowy tydzień	jeśli wy- stąpiła- należy od- czekać do- datkowy tydzień	zaprześcić podawania leku
Stopień 2. (bolesny rumień, obrzęk lub ow- rzodze- nie, ale z możliwo- ścią je- dzenia)	Należy od- czekać do- datkowy tydzień	Należy od- czekać do- datkowy tydzień	Zmniejszyć dawkę o 25%; po- wrócić do 4-tygo- dniowej przerwy lub na podstawie oceny le- karza za- prześcić podawania leku
Stopień 3. (bolesny rumień, obrzęk lub ow- rzodzenie bez możli- wości je- dzenia)	Należy od- czekać do- datkowy tydzień	Należy od- czekać do- datkowy tydzień	Zaprześcić podawania leku
Stopień 4. (wymaga żywienia parente- ralnego lub dojeli- towego)	Należy od- czekać do- datkowy tydzień	Należy od- czekać do- datkowy tydzień	Zaprześcić podawania leku

Tabela 3. Toksyczny wpływ na układ krwio-  
twórczy [bezwzględną liczbę neutrofilii (ang.  
*Absolute Neutrophil Count*, ANC) lub płytki] –

postępowanie dotyczące pacjentek z rakiem piersi lub rakiem jajnika

Stopień	ANC	Płytki	Modyfikacja
Stopień 1.	1500-1900	75 000-150 000	Wznowić leczenie bez zmniejszenia dawki.
Stopień 2.	1000- <1500	50 000- <75 000	Należy odczekać do osiągnięcia ANC $\geq 1500$ i płytek $\geq 75 000$ ; podać ponownie bez zmniejszenia dawki
Stopień 3.	500- <1000	25 000- <50 000	Należy odczekać do osiągnięcia ANC $\geq 1500$ i płytek $\geq 75 000$ ; podać ponownie bez zmniejszenia dawki
Stopień 4.	<500	<25 000	Należy odczekać do osiągnięcia ANC $\geq 1500$ i płytek $\geq 75 000$ ; zmniejszyć dawkę o 25% lub

Tecentriq® (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi



kontynuować leczenie pełną dawką podając czynnik wzrostu

### Specjalne grupy pacjentów

#### Pacjenci z zaburzoną czynnością wątroby

Farmakokinetyka produktu leczniczego Caelyx zbadana w nielicznej grupie pacjentów ze zwiększonym całkowitym stężeniem bilirubiny nie różni się od obserwowanej u pacjentów z prawidłowym całkowitym stężeniem bilirubiny. Jednakże, do czasu uzyskania dalszych danych, dawkowanie produktu leczniczego Caelyx u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby należy zmniejszać w następujący, ustalony na podstawie doświadczeń pochodzących z programu badań klinicznych dotyczących piersi i jajnika, sposób: początek leczenia – jeśli stężenie bilirubiny mieści się w granicach 1,2- 3,0 mg/dl, pierwszą dawkę należy zmniejszyć o 25%. Jeśli stężenie bilirubiny jest >3,0 mg/dl, pierwszą dawkę należy zmniejszyć o 50%. Jeśli pacjent toleruje pierwszą dawkę bez zwiększenia stężenia bilirubiny lub aktywności enzymów wątrobowych w surowicy, dawka w drugim cyklu może zostać zwiększona do następnego poziomu dawkowania, tj. jeśli zmniejszono pierwszą dawkę o 25%, to w drugim cyklu należy zwiększyć dawkę do pełnej wartości; jeśli zmniejszono pierwszą dawkę o 50%, to w drugim cyklu należy zwiększyć dawkę do 75% pełnej wartości. Jeśli jest tolerowana, dawka może zostać zwiększona do pełnej wartości w następnych cyklach. Produkt leczniczy Caelyx można podawać pacjentom z przerzutami do wątroby z towarzyszącym zwiększeniem

Tecentriq® (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

stężenia bilirubiny i aktywności enzymów wątrobowych do 4-krotnego przekroczenia górnej granicy wartości prawidłowych. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Caelyx należy dokonać oceny czynności wątroby stosując standardowe kliniczne testy laboratoryjne, takie jak oznaczenie aktywności ALAT i AspAT, aktywności fosfatazy zasadowej i stężenia bilirubiny.

#### Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek

Ponieważ dokсорubicyna jest metabolizowana przez wątrobę i wydalana z żółcią modyfikacja dawkowania nie jest konieczna. Wyniki badań dotyczących farmakokinetyki populacyjnej (w zakresie badanego klirensu kreatyniny 30-156 ml/min) wskazują, że klirens produktu leczniczego Caelyx nie zależy od czynności nerek. Brak jest danych farmakokinetycznych dotyczących pacjentów z klirensem kreatyniny poniżej 30 ml/min.

#### Pacjenci z mięśniakiem Kaposiego w przebiegu AIDS po splenektomii

Ze względu na brak doświadczenia nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Caelyx u pacjentów po splenektomii.

#### Dzieci i młodzież

Doświadczenie dotyczące stosowania u dzieci jest ograniczone. Z tego powodu nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Caelyx u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Analiza populacyjna wykazała brak istotnego wpływu wieku pacjentów w badanym zakresie wieku (21-75 lat) na farmakokinetykę produktu leczniczego Caelyx.

#### **Sposób podawania**

Produkt leczniczy Caelyx podawany jest w infuzji dożylniej. Nie wolno podawać produktu leczniczego Caelyx w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) lub nierozcieńczonego

## Przeciwwskazania

Epirubicyna jest przeciwwskazana:

- U pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, oraz inne antracykliny lub antracenydiony
- Karmienie piersią

Stosowanie dożylne:

Nadwrażliwość na substancję czynną (chlorowodorek dokсорubicyny) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Przeciwwskazania do podawania dożylnego:

- nadwrażliwość na antracenydiony lub inne antracykliny
- wyraźne przedłużenie zahamowania czynności szpiku kostnego i

roztworu. Zaleca się, aby zestaw do wlewu produktu leczniczego Caelyx był połączony przez rozgałęzienie boczne cewnika z dożylnym wlewem 5% (50 mg/ml) roztworu glukozy, w celu uzyskania dalszego rozcieńczenia i zminimalizowania ryzyka powstania zakrzepu i wynaczynienia. Wlew może być podawany do żyły obwodowej. Nie używać wbudowanych filtrów infuzyjnych. Produktu leczniczego Caelyx nie wolno podawać drogą domięśniową lub podskórną. Dawki <90 mg: produkt leczniczy Caelyx rozcieńczyć w 250 ml 5% (50 mg/ml) roztworu glukozy do wlewów. Dawki ≥90 mg: produkt leczniczy Caelyx rozcieńczyć w 500 ml 5% (50 mg/ml) roztworu glukozy do wlewów.

Rak piersi/ Rak jajnika/ Szpiczak mnogi

W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia reakcji na wlew, pierwszą dawkę należy podawać z szybkością nie większą niż 1 mg/minutę. Jeśli nie wystąpi reakcja na wlew, kolejne wlewy produktu leczniczego Caelyx mogą być podawane w ciągu 60 minut. U pacjentów, u których wystąpi reakcja na wlew, należy następująco zmodyfikować sposób jego podawania: w ciągu pierwszych 15 minut należy podać 5% dawki całkowitej w powolnym wlewie. Jeśli wlew jest tolerowany bez reakcji, w ciągu kolejnych 15 minut można zwiększyć dwukrotnie szybkość podawania. Jeśli wlew jest nadal tolerowany, można go zakończyć w ciągu kolejnej godziny, tak aby całkowity czas wlewu wynosił 90 minut.

- Nadwrażliwość na substancję czynną, orzeszki ziemne lub soję lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Produktu leczniczego Caelyx nie należy stosować w leczeniu pacjentów z mięśniakiem Kaposiego w przebiegu AIDS, u których może

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

**Specjalne ostrzeżenia  
i środki ostrożności  
dotyczące stosowania**

- U pacjentów z trwałym zahamowaniem czynności szpiku kostnego.
- U pacjentów ze znacznym zahamowaniem czynności szpiku kostnego w wyniku wcześniejszego leczenia innymi lekami przeciwnowotworowymi lub radioterapii okołosercowej części śródpiersia i (lub) u pacjentów poddawanych leczeniu produktami leczniczymi o potencjalnym działaniu kardiotoksycznym.
- U pacjentów leczonych maksymalnymi skumulowanymi dawkami epirubicyny i/lub innymi antracyklinami, (np. doksorubicyna lub daunorubicyna) lub antracenedionami.
- U pacjentów z niewydolnością serca i naruszeniem mięśnia sercowego obecnie lub w wywiadzie.
- U pacjentów z ostrymi ogólnoustrojowymi zakażeniami.
- U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.
- U pacjentów z ciężką arytmią.
- U pacjentów z niestabilną dławicą piersiową.
- U pacjentów z kardiomiopatią

**Ogólne**

Epirubicynę należy podawać wyłącznie pod nadzorem wyspecjalizowanego lekarza, który ma doświadczenie w stosowaniu leków cytotoksycznych. Wszelkie środki diagnostyczne i terapeutyczne powinny być łatwo dostępne celem przeprowadzenia terapii i leczenia możliwych powikłań związanych z zahamowaniem czynności szpiku, zwłaszcza wywołanych stosowaniem dużych dawek epirubicyny. Przed

(lub) ciężkie zapalenie jamy ustnej spowodowane uprzednim leczeniem środkami cytotoksycznymi i (lub) napromienianiem

- uprzednie leczenie maksymalnymi dawkami skumulowanymi doksorubicyny i (lub) innymi antracyklinami (np. daunorubicyna, epirubicyna, idarubicyna) i antracenedionami
- zakażenie uogólnione
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby
- ciężkie arytmie, niewydolność serca, przebyty zawał mięśnia sercowego, ostra zapalna choroba serca
- zwiększona skłonność do krwawień
- karmienie piersią

Doksorubicynę w postaci roztworu do infuzji należy podawać wyłącznie pod nadzorem lekarza wykwalifikowanego i doświadczonego w stosowaniu leków cytotoksycznych dożylnie lub dopełcherzowo. Chlorowodorek doksorubicyny może nasilać toksyczność innych terapii przeciwnowotworowych. Należy przeprowadzać uważną kontrolę czy nie występują możliwe powikłania kliniczne, w szczególności u pacjentów w podeszłym wieku, u pacjentów

być skuteczne leczenie miejscowe lub ogólne alfa-interferonem.

Ze względu na różnice w profilach farmakokinetycznych i schematach dawkowania nie należy stosować produktu leczniczego Caelyx zamiennie z innymi produktami zawierającymi chlorowodorek doksorubicyny.

**Kardiotoksyczność**

Zaleca się, aby wszyscy pacjenci otrzymujący produkt leczniczy Caelyx byli rutynowo poddawani częstemu badaniu EKG.

**Mielosupresja**

Leczenie produktem leczniczym Myocet powoduje mielosupresję. Produktu Myocet nie należy podawać pacjentom z bezwzględną liczbą granulocytów obojętnochłonnych (ANC) poniżej 1500 komórek/ $\mu$ l lub liczbą płytek poniżej 100 000/ $\mu$ l przed kolejnym cyklem. Podczas leczenia produktem Myocet należy monitorować parametry hematologiczne (w tym liczbę krwinek białych i płytek

rozpoczęciem leczenia epirubicyną pacjent powinien odzyskać sprawność po ostrej toksyczności (np. zapalenie jamy ustnej, neutropenia, małopłytkowość i zakażenia uogólnione) związanej z uprzednim leczeniem cytotoksycznym. Leczenie dużymi dawkami epirubicyny (np.  $\geq 90$  mg/m<sup>2</sup> przez 3 do 4 tygodni) powoduje zazwyczaj wystąpienie działań niepożądanych podobnych do tych występujących po podaniu standardowych dawek ( $< 90$  mg/m<sup>2</sup> przez 3 do 4 tygodni), jednakże nasilenie neutropenii i zapalenie jamy ustnej/zapalenie śluzówki może być zwiększone. Leczenie dużymi dawkami epirubicyny wymaga stałej obserwacji ze względu na możliwość wystąpienia klinicznych powikłań związanych ze znacznym zahamowaniem czynności szpiku kostnego.

#### Zaburzenia czynności serca.

Leczenie antracyklinami wiąże się z ryzykiem wystąpienia kardiotoxyczności, która może pojawić się wcześniej (tj. ostra) lub późno (tj. opóźniona).

#### Kardiotoxyczność wczesna (tj. ostra).

Wczesna kardiotoxyczność powstająca na skutek stosowania epirubicyny charakteryzuje się głównie częstoskurczem zatokowym i/lub nieprawidłowościami w zapisie elektrokardiogramu (EKG), takimi jak niespecyficzne zmiany fali ST-T. Zgłaszane również były: tachyarytmia, w tym przedwczesne skurcze komorowe, częstoskurcz komorowy i bradykardia, jak również blok przedsionkowo-komorowy i blok odnogi pęczka Hisa. Zmiany te zwykle nie rozwijają się w kardiotoxyczność opóźnioną, rzadko są istotne klinicznie i nie muszą być wskazaniem do przerwania leczenia epirubicyną.

#### Kardiotoxyczność późna (tj. opóźniona).

Kardiotoxyczność późna rozwija się na skutek długiego leczenia epirubicyną lub w przeciagu

z chorobą serca w wywiadzie lub zahamowaniem czynności szpiku kostnego lub pacjentów wcześniej leczonych antracyklinami lub napromienianiem śródpiersia. Na początku leczenia doksorubicyną pacjenci wymagają ścisłej obserwacji i rozległego monitorowania laboratoryjnego. Dlatego, zaleca się hospitalizację pacjentów, przynajmniej w początkowej fazie leczenia. Podczas okresu przyjmowania leku, doksorubicyna może powodować bezpłodność. Leczenie pacjentów doksorubicyną można rozpocząć po ustąpieniu ostrych objawów działania toksycznego zastosowanego wcześniej leczenia cytotoksycznego (takich jak: zapalenie jamy ustnej, neutropenia, małopłytkowość i uogólnione zakażenia).

Przed rozpoczęciem leczenia doksorubicyną i w jego trakcie, zaleca się przeprowadzenie następujących badań monitorujących (częstość badań będzie zależać od ogólnego stanu pacjenta, wielkości dawki i jednocześnie stosowanych leków):

- zdjęcia rentgenowskie płuc i klatki piersiowej oraz badanie EKG
- regularna kontrola czynności serca (ocena frakcji wyrzutowej lewej komory – ang. LVEF poprzez np. badanie EKG (elektrokardiografia), UKG (ultrasonokardiografia) i MUGA (angiokardiografia radioizotopowa))
- codzienne kontrolowanie stanu jamy ustnej i gardła czy nie występują zmiany błony śluzowej
- badania krwi: hematokryt, płytki krwi, morfologia krwi z rozmazem, aminotransferazy glutaminianowo-pirogronowa (SGPT) i glutaminianowo-szczawiooctowa (SGOT), dehydrogenaza mleczanowa (LDH), bilirubina i kwas moczowy.

Przemijających zmian w zapisie EKG, takich jak spłaszczenie załamka T, obniżenie odcinka ST i łagodne zaburzenia rytmu nie uważa się za bezwzględne wskazanie do przerwania leczenia produktem leczniczym Caelyx. Jednakże obniżenie zespołu QRS jest uważane za bardziej czuły wskaźnik kardiotoxyczności. Jeśli wystąpi taka zmiana, konieczne należy rozważyć wykonanie najbardziej jednoznacznego testu określającego uszkodzenie mięśnia sercowego przez antracykliny, tj. biopsji mięśnia sercowego. Bardziej specyficznymi w porównaniu z zapisem EKG metodami oceny i monitorowania czynności serca są: echokardiograficzny pomiar frakcji wyrzutowej lewej komory serca, lub lepiej angiografia metodą wielobramkową (ang. *Multiple Gated Angiography*, MUGA). Metody te muszą być stosowane rutynowo przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Caelyx i powtarzane okresowo podczas leczenia. Ocena czynności lewej komory jest uznawana za obowiązkową przed każdym dodatkowym podaniem produktu leczniczego Caelyx, które przekracza skumulowaną dawkę 450 mg antracyklin/m<sup>2</sup> pc. w ciągu życia. Wymienione wyżej badania i metody oceny pracy serca podczas leczenia antracykliną należy stosować w następującej kolejności: zapis EKG, pomiar frakcji wyrzutowej lewej komory serca, biopsja endomiokardialna. Jeśli wynik badania wskazuje na możliwe uszkodzenie serca związane z leczeniem produktem leczniczym Caelyx, należy dokonać dokładnej oceny korzyści wynikających z kontynuowania leczenia wobec ryzyka wystąpienia uszkodzenia mięśnia sercowego. U pacjentów z chorobami serca wymagającymi leczenia produktem leczniczym Caelyx można stosować tylko wówczas, gdy oczekiwane korzyści przewyższają ryzyko dla pacjenta. Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Caelyx u pacjentów z niewydolnością serca. Każdorazowo w przypadku podejrzenia

krwi oraz stężenie hemoglobiny). Metaanaliza wykazała statystycznie istotną mniejszą częstość występowania neutropenii stopnia 4 (RR = 0,82, p=0,005) u pacjentek leczonych produktem Myocet, niż u pacjentek leczonych konwencjonalną doksorubicyną. Jednakże nie zauważono istotnych różnic w występowaniu niedokrwistości, trombocytopenii i epizodów gorączki neutropenicznej. W razie toksyczności hematologicznej oraz innego rodzaju toksyczności może być konieczne zmniejszenie dawki lub wydłużenie odstępów pomiędzy podawaniem leku. Podczas leczenia zaleca się poniższe dostosowanie dawkowania równoległe, zarówno dla produktu Myocet, jak i cyklofosfamid. O dawkowaniu po zmniejszeniu dawki decyduje lekarz prowadzący.

Toksyczność hematologiczna:

Stopień	Nadir ANC (liczba komórek/ $\mu$ l)	Nadir	
		liczby płytek krwi (liczba komórek/ $\mu$ l)	Dostosowanie dawki
1	1500 – 1900	75 000 – 150 000	Bez zmian
2	1000 – poniżej 1500	50 000 – poniżej 75 000	Bez zmian
3	500 – 999	25 000 – poniżej 50 000	Czekać do momentu, gdy ANC wyniesie co najmniej 1500 i (lub) liczba płytek krwi wyniesie co najmniej 100 000, a następnie

2-3 miesięcy po zakończeniu leczenia. Obserwowano wystąpienie późnych objawów kardiotoxyczności nawet kilka miesięcy do roku po zakończeniu leczenia. Opóźniona kardiomiopatia przejawia się zmniejszeniem frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) i/lub objawami zastoinowej niewydolności serca (CHF), takimi jak duszność, obrzęk płuc, obrzęk ortostatyczny, kardiomegalia i powiększenie wątroby, skąpomocz, wodobrzusze, wysięk opłucnowy oraz rytm cwałowy serca. Zagrożająca życiu CHF jest najbardziej ciężką postacią kardiomiopatii powstającą na skutek stosowania antracyklin i stanowi wskazanie do zmniejszenia dawki leku. Ryzyko rozwoju CHF wzrasta gwałtownie wraz ze wzrostem całkowitej dawki skumulowanej epirubicyny powyżej 900 mg/m<sup>2</sup>, dawka ta może być przekroczona tylko przy zachowaniu szczególnej ostrożności. Zarówno przed rozpoczęciem leczenia epirubicyną jak i w trakcie leczenia należy monitorować czynność serca pacjentów, aby zmniejszyć ryzyko ciężkiej niewydolności serca. Regularne monitorowanie LVEF w trakcie leczenia zmniejsza ryzyko ciężkiej niewydolności serca. Po wystąpieniu pierwszych objawów zaburzenia czynności serca należy natychmiast przerwać podawanie epirubicyny. Odpowiednie metody ilościowe stosowane do wielokrotnej oceny czynności serca (ocena LVEF) obejmują wielobramkową wentryklografię radioizotopową (MUGA) lub echokardiografię (ECHO). Wyjściowa ocena czynności serca za pomocą badania EKG i/lub metod MUGA lub ECHO jest szczególnie zalecana wśród pacjentów z czynnikami ryzyka do wystąpienia kardiotoxyczności. Ponowne zastosowanie metod MUGA lub ECHO do oceny LVEF powinno być wykonywane w szczególności przy stosowaniu skumulowanej dawki antracyklin. Techniki stosowane do oceny czynności serca powinny być spójne podczas całego procesu leczenia. Biorąc pod uwagę

#### Kontrola leczenia

Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się przeprowadzenie oceny czynności wątroby z zastosowaniem standardowych testów, takich jak badanie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), aminotransferazy alaninowej (AlAT), alkalicznej fosfatazy, stężenia bilirubiny, a także czynności nerek.

#### Kontrola czynności lewej komory

Analizę LVEF z zastosowaniem ultrasonografii lub scyntygrafii serca należy przeprowadzić w celu optymalizacji stanu serca pacjenta. Kontrolę tę należy przeprowadzić przed rozpoczęciem leczenia i po każdym podaniu dawki skumulowanej wynoszącej około 100 mg/m<sup>2</sup>.

#### Czynność serca

Kardiotoxyczność stanowi ryzyko związane z leczeniem antracyklinami, które może objawiać się w postaci zdarzeń wczesnych (tj. ostrych) lub późnych (tj. opóźnionych).

**Zdarzenia wczesne (ostre):** wczesna kardiotoxyczność doksorubicyny obejmuje głównie przyspieszenie zatokowe i (lub) nieprawidłowości w elektrokardiogramie (EKG), takie jak nieswoiste zmiany odcinka ST lub załamka T. Opisywano także częstoskurcze, w tym przedwczesne pobudzenia komorowe i częstoskurcz komorowy, bradykardię, a także blok przedsionkowo-komorowy i blok odnogi. Objawy te zwykle wskazują na przemijającą ostrą toksyczność. Objawy te zwykle nie wskazują na możliwy rozwój kardiotoxyczności opóźnionej i na ogół nie są wskazaniem do przerwania leczenia doksorubicyną. Spłaszczenie i poszerzenie zespołu załamek elektrokardiogramu QRS poza wartości prawidłowe może wskazywać na kardiomiopatię indukowaną chlorowodorciem doksorubicyny. Z reguły, u pacjentów z prawidłową wartością wyjściową LVEF (=50%), zmniejszenie całkowitej wartości LVEF o 10% lub jej zmniejszenie do wartości

kardiomiopatii, tj. kiedy frakcja wyrzutowa lewej komory jest zmniejszona w stosunku do wartości sprzed leczenia i (lub) frakcja wyrzutowa lewej komory jest mniejsza niż wartość istotna prognostycznie (np. <45%), zaleca się rozważenie wykonania biopsji mięśnia sercowego. Należy jednocześnie dokonać wnikliwej oceny korzyści z kontynuowania leczenia wobec ryzyka powstania nieodwracalnych uszkodzeń mięśnia sercowego. Zastoinowa niewydolność serca spowodowana kardiomiopatią może wystąpić nagle, bez wcześniejszych zmian w zapisie EKG, może także wystąpić w kilka tygodni po zaprzestaniu leczenia. Należy wykazać ostrożność u pacjentów otrzymujących inne antracykliny. Całkowita dawka chlorowodoru doksorubicyny musi uwzględniać każde wcześniejsze (lub równoległe) leczenie związkami kardiotoxycznymi, takimi jak inne antracykliny czy antrachinony, lub np. 5-fluorouracyl. Kardiotoxyczność może wystąpić także po podaniu skumulowanej dawki antracyklin mniejszej niż 450 mg/m<sup>2</sup> pc. u pacjentów poddanych wcześniej napromienianiu śródpiersia lub otrzymujących równocześnie cyklofosfamid. Profil bezpieczeństwa w odniesieniu do serca dla schematu dawkowania zalecanego w leczeniu raka piersi i raka jajnika (50 mg/m<sup>2</sup> pc.) jest podobny do profilu dla dawkowania 20 mg/m<sup>2</sup> pc. u pacjentów z mięśniakiem Kaposiego w przebiegu AIDS.

#### Zaburzenia czynności szpiku (mielosupresja)

Wielu pacjentów leczonych produktem leczniczym Caelyx ma zaburzoną podstawową czynność szpiku z powodu takich czynników jak: wcześniej istniejące zakażenie HIV, liczne, stosowane równocześnie lub wcześniej metody lecznicze, lub nowotwory z zajęciem szpiku kostnego. W podstawowym badaniu u pacjentek z rakiem jajnika otrzymujących dawkę 50 mg/m<sup>2</sup> pc. zaburzenie czynności szpiku miało nasilenie niewielkie lub umiarkowane, było odwracalne i nie towarzyszyły mu

podawać dawkę zmniejszoną o 25%

Czekać do momentu, gdy ANC wyniesie co najmniej 1500 i (lub) liczba płytek krwi wyniesie co najmniej 100 000, a następnie podawać dawkę zmniejszoną o 50%

4      Poniżej 500      Poniżej 25 000

Jeśli mielotoksyczność powoduje opóźnienie leczenia o ponad 35 dni po podaniu pierwszej dawki z poprzedniego cyklu, należy rozważyć zaprzestanie podawania leku.

#### Zapalenie błony śluzowej:

Stopień	Objawy	Dostosowanie dawkowania
1	Bezbolesne wrzody, rumień lub łagodna bolesność.	Bez zmian
2	Bolesny rumień, obrzęk lub owrzodzenie, lecz pacjent może	Odczekać jeden tydzień, jeśli objawy ulegną poprawie podawać 100% dawki.

ryzyko kardiomiopatii, skumulowane dawki 900 mg/m<sup>2</sup> epirubicyny należy przekraczać tylko przy zachowaniu szczególnej ostrożności. Czynniki ryzyka kardiotoksyczności obejmują aktywne lub uśpione choroby układu krążenia, wcześniejszą lub równoczesną radioterapię w okolicy śródpiersiowej/osierdziowej, wcześniejsze leczenie innymi antracyklinami lub antracenodionami, jednoczesne stosowanie innych leków wpływających na kurczliwość serca lub leków o działaniu kardiotoksycznym (np. trastuzumab). Czynność serca u pacjentów otrzymujących wysokie dawki skumulowane oraz u pacjentów z czynnikami ryzyka kardiotoksyczności musi być ściśle monitorowana. Bez względu na występowanie czynników ryzyka podawanie niższych dawek skumulowanych epirubicyny także może wpływać na wystąpienie kardiotoksyczności. Istnieje prawdopodobieństwo addytywnej toksyczności epirubicyny i innych antracyklin lub antracenodionów.

#### Zaburzenia czynności szpiku kostnego.

Tak jak inne leki cytotoksyczne, epirubicyna może powodować zahamowanie czynności szpiku kostnego. Profil hematologiczny w tym profil białych krwinek (WBC) powinien być oceniany przed i podczas każdego cyklu leczenia epirubicyną. Dawkozależna, odwracalna leukopenia i/lub granulocytopenia (neutropenia) jest dominującym objawem toksyczności hematologicznej epirubicyny i jest najczęstszą przyczyną limitującą wielkość dawki uderzeniowej produktu leczniczego. Objawy leukopenii i neutropenii są zazwyczaj ostrzejsze w przypadku stosowania wysokich dawek epirubicyny osiągając najwyższe natężenie między 10 a 14 dniem po podaniu produktu leczniczego. W większości przypadków poziom WBC/neutrofilii wraca do wartości prawidłowych 21 dnia po podaniu produktu. Może również wystąpić małopłytkowość i niedokrwistość. Kliniczne konsekwencje ciężkiego

poniżej 50% wartości progowej wskazują na zaburzenia czynności serca. W takiej sytuacji należy dokładnie rozważyć leczenie chlorodorkiem dokсорubicyną.

**Zdarzenia późne:** opóźniona kardiotoksyczność zwykle rozwija się w późniejszej fazie leczenia dokсорubicyną lub w ciągu 2 do 3 miesięcy po zakończeniu leczenia, lecz opisywano także późniejsze zdarzenia kilka miesięcy lub nawet lat po zakończeniu leczenia. Opóźniona kardiomiopatia przejawia się zmniejszeniem frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) i (lub) objawami subiektywnymi i obiektywnymi zastoinowej niewydolności serca (CHF), takimi jak duszność, obrzęk płuc, obrzęk opadowy, powiększenie serca i wątroby, skąpomocz, wodobrzusze, wysięk opłucnowy i rytm cwałowy. Opisywano także działania podostre, takie jak zapalenie osierdzia i (lub) zapalenie mięśnia sercowego. Zagrożająca życiu zastoinowa niewydolność serca jest najcięższą postacią kardiomiopatii indukowanej antracyklinami i stanowi działanie toksyczne leku ograniczające dawkę skumulowaną.

Przed rozpoczęciem leczenia dokсорubicyną u pacjentów należy ocenić czynność serca oraz kontrolować ją w trakcie leczenia w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia ciężkiej niewydolności serca. Ryzyko to można zmniejszyć, regularnie monitorując LVEF w trakcie leczenia i niezwłocznie przerywając leczenie dokсорubicyną po wystąpieniu pierwszych objawów zaburzeń czynności serca. Właściwe metody ilościowe do powtarzanej oceny czynności serca (ocena LVEF) obejmują angiografię wielobramkową z zastosowaniem radionuklidu (MUGA) lub echokardiografię (ECHO). Podstawowa ocena czynności serca z badaniem EKG lub badaniem MUGA lub ECHO, jest zalecana szczególnie u pacjentów ze zwiększonymi czynnikami ryzyka kardiotoksyczności. Należy powtarzać ocenę LVEF w badaniach MUGA lub ECHO, zwłaszcza przy

epizody zakażeń z neutropenią lub posocznica. Ponadto, w kontrolowanym badaniu klinicznym produktu leczniczego Caelyx wobec topotekanu, częstość występowania posocznicy związanej z leczeniem była istotnie mniejsza u pacjentek z rakiem jajnika leczonych produktem leczniczym Caelyx niż w grupie otrzymującej topotekan. Podobnie mały wskaźnik zaburzenia czynności szpiku obserwowano u pacjentek otrzymujących produkt leczniczy Caelyx z powodu raka piersi z przerzutami w badaniu klinicznym I rzutu. W przeciwieństwie do pacjentek z rakiem piersi lub rakiem jajnika, zahamowanie czynności szpiku wydaje się być działaniem niepożądanym ograniczającym wielkość dawki u pacjentów z mięsakiem Kaposiego w przebiegu AIDS. Ze względu na możliwość zaburzenia czynności szpiku, w czasie leczenia produktem leczniczym Caelyx należy często oznaczać liczbę krwinek. Badanie powinno być wykonywane przynajmniej przed podaniem każdej dawki produktu leczniczego Caelyx. Przetrwale ciężkie zaburzenie czynności szpiku może prowadzić do nadkażeń i krwawień. W kontrolowanych badaniach klinicznych u pacjentów z mięsakiem Kaposiego w przebiegu AIDS wobec schematu bleomycyna/winkrystyna zakażenia oportunistyczne były wyraźnie częstsze w czasie leczenia produktem leczniczym Caelyx. Pacjenci i lekarze muszą być świadomi tej większej częstości i podejmować odpowiednie działania.

#### Wtórne hematologiczne nowotwory złośliwe

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnowotworowych uszkadzających DNA, u pacjentów poddanych leczeniu skojarzonemu z dokсорubicyną obserwowano wtórne, ostre białaczki szpikowe i mielodysplazje. Z tego powodu każdy pacjent otrzymujący dokсорubicynę musi pozostawać pod kontrolą hematologiczną.

		przyjmować pokarm
3	Bolesny rumień, obrzęk lub owrzodzenie, pacjent nie może przyjmować pokarmu	Odczekać jeden tydzień, jeśli objawy ulegną poprawie podawać dawkę zmniejszoną o 25%.
4	Pacjent wymaga żywienia parenteralnego lub dojelitalnego	Odczekać jeden tydzień, jeśli objawy ulegną poprawie podawać dawkę zmniejszoną o 50%.

#### Kardiotoksyczność

Dokсорubicyna i inne antracykliny mogą działać kardiotoksycznie. Ryzyko toksyczności wzrasta wraz ze zwiększeniem dawki skumulowanej tych leków i jest większe u pacjentów z kardiomiopatią w wywiadzie, napromiowaniem śródpiersia lub istniejącą wcześniej chorobą serca. Analiza kardiotoksyczności podczas badań klinicznych wykazała statystycznie znamienne zmniejszenie liczby zdarzeń kardiologicznych u pacjentek leczonych produktem Myocet w porównaniu z liczbą jaką wystąpiła u pacjentów leczonych konwencjonalną dokсорubicyną w takiej samej dawce w mg. Metaanaliza wykazała istotną statystycznie mniejszą częstość występowania zarówno klinicznie objawowej niewydolności serca (RR = 0,20, p=0,02) jak i łącznie klinicznie objawowej i bezobjawowej niewydolności serca (RR = 0,38, p< 0,001) u pacjentek leczonych produktem Myocet, niż u pacjentek leczonych konwencjonalną dokсорubicyną. W retrospektywnej analizie również wykazano zmniejszone ryzyko kardiotoksyczności u pacjentek otrzymujących wcześniej wspomagająco

zaburzenia czynności szpiku kostnego obejmują gorączkę, infekcje, sepsę/posocnicę, wstrząs septyczny, krwotok, niedotlenienie tkanek lub śmierć.

#### Wtórna białaczka.

Wtórna białaczka występująca z lub bez preleukemii (stanu przedbiałczkowego) obserwowano u pacjentów leczonych antracyklinami w tym epirubicyną. Wtórna białaczka występuje częściej przy stosowaniu skojarzonego leczenia epirubicyną z lekami przeciwnowotworowymi uszkadzającymi DNA, w połączeniu z radioterapią, u pacjentów nieleczonych wcześniej lekami cytotoksycznymi lub gdy dawka antracyklin zostanie zwiększona. Okres latencji białaczki może wynosić 1-3 lat.

#### Zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

Epirubicyna jest substancją wywołującą wymioty. W krótkim czasie po podaniu produktu leczniczego pojawia się zapalenie błony śluzowej/zapalenie jamy ustnej, które może doprowadzić w przeciągu kilku dni do owrzodzenia błony śluzowej. U większości pacjentów objawy tego działania niepożądanego cofają się w 3 tygodniu po rozpoczęciu leczenia.

#### Zaburzenia czynności wątroby.

Główną drogą eliminacji epirubicyny jest układ wątrobowo-żółciowy. Należy monitorować stężenie bilirubiny i poziomu AST w surowicy krwi przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia epirubicyną. U pacjentów z podwyższonym stężeniem bilirubiny i AST w surowicy może występować wolniejszy klirens produktu leczniczego z jednoczesnym wzrostem toksyczności. U tych pacjentów zaleca się stosowanie niższych dawek produktu leczniczego. Pacjenci z ciężką niewydolnością wątroby nie powinni być leczeni epirubicyną.

#### Zaburzenia czynności nerek.

Przed rozpoczęciem terapii, jaki i w trakcie jej trwania należy oznaczyć stężenie kreatyniny w

wyższych skumulowanych dawkach antracyklin. Ocenę czynności serca należy przeprowadzić z zastosowaniem tej samej techniki badania przez cały okres obserwacji. Prawdopodobieństwo wystąpienia zastoinowej niewydolności serca, szacowane na około 1% do 2% przy dawce skumulowanej 300 mg/m<sup>2</sup>, powoli zwiększa się do całkowitej dawki skumulowanej 450- 550 mg/m<sup>2</sup>. Następnie ryzyko zastoinowej niewydolności serca wzrasta znacznie; dlatego też nie zaleca się przekraczania maksymalnej dawki skumulowanej 550 mg/m<sup>2</sup>. Kardiotoksyczność po zastosowaniu doksorubicyny może wystąpić także przy mniejszych dawkach skumulowanych, jeśli u pacjenta występują inne potencjalne czynniki ryzyka kardiotoksyczności (choroby układu krążenia w wywiadzie, uprzednie leczenie innymi antracyklinami lub antracenedionami, wcześniejsza lub równoczesna radioterapia na okolicę śródpiersia i (lub) osierdzia, a także równoczesne stosowanie produktów leczniczych ze zdolnością hamowania kurczliwości serca, w tym cyklofosamid i 5-fluorouracyl). Dlatego należy dokładnie kontrolować czynność serca. Dzieci i młodzież znajdującą się w grupie podwyższonego ryzyka rozwoju opóźnionej radiotoksyczności po podaniu doksorubicyny. Ryzyko to w większym stopniu może dotyczyć kobiet niż mężczyzn. 6 W celach profilaktycznych zaleca się okresowe badania czynności serca. U dzieci i młodzieży istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia opóźnionej kardiotoksyczności po podaniu doksorubicyny. Ryzyko wystąpienia opóźnionej kardiotoksyczności jest większe u kobiet niż u mężczyzn. Zaleca się okresowe monitorowanie czynności serca. Prawdopodobnie toksyczność doksorubicyny i innych antracyklin lub antracenedionów jest addytywna.

#### Czynność wątroby

Główną drogą eliminacji doksorubicyny jest wątroba i drogi żółciowe. Przed rozpoczęciem

#### Wtórne nowotwory złośliwe jamy ustnej

Bardzo rzadko zgłaszano przypadki wtórnego raka jamy ustnej u pacjentów narażonych na Caelyx długotrwale (ponad rok) oraz u pacjentów otrzymujących skumulowaną dawkę większą niż 720 mg/m<sup>2</sup> pc. Przypadki wtórnego raka jamy ustnej stwierdzano zarówno podczas terapii produktem leczniczym Caelyx, oraz do 6 lat po podaniu ostatniej dawki. Należy regularnie badać pacjentów czy nie występują u nich owrzodzenia jamy ustnej ani jakikolwiek dyskomfort w jamie ustnej co mogłoby wskazywać na wtórny raka jamy ustnej.

#### Reakcje związane z wlewem

W kilka minut po rozpoczęciu wlewu produktu leczniczego Caelyx mogą wystąpić poważne i czasami zagrażające życiu reakcje rzekomoalergiczne i rzekomoanafilaktyczne z objawami takimi jak: astma, nagłe zaczerwienienie, pokrzywka, ból w klatce piersiowej, gorączka, nadciśnienie, tachykardia, świąd, potliwość, skrócony oddech, obrzęk twarzy, dreszcze, ból pleców, ucisk w klatce piersiowej i gardle i (lub) niedociśnienie. Bardzo rzadko, w związku z reakcjami związanymi z wlewem, obserwowano także drgawki (patrz punkt 4.8). Czasowe wstrzymanie wlewu zwykle powoduje ustanie tych objawów bez konieczności dalszego ich leczenia. Jednakże leki niezbędne do leczenia tych objawów (np. przeciwhistaminowe, kortykosteroidy, adrenalina i przeciwdrgawkowe), jak również sprzęt pierwszej pomocy muszą być dostępne do natychmiastowego użycia. U większości pacjentów, po ustąpieniu wszystkich objawów bez wrotu, można wznowić podawanie produktu leczniczego Caelyx. Reakcje związane z wlewem rzadko występują w kolejnych cyklach leczenia. W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia reakcji związanych z wlewem,

doksorubicynę (test log-rank P=0,001, współczynnik ryzyka = 5,42). W badaniu III fazy leczenia skojarzonego z cyklofosfamidem (CPA), w którym porównywano leczenie produktem Myocet (60 mg/m<sup>2</sup> pc.) w skojarzeniu z CPA (600 mg/m<sup>2</sup> pc.) z leczeniem doksorubicyną (60 mg/m<sup>2</sup> pc.) w skojarzeniu z CPA (600 mg/m<sup>2</sup> pc.), znaczące obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) wystąpiło odpowiednio u 6% pacjentek w pierwszej grupie i u 21% pacjentek w drugiej grupie. W badaniu III fazy porównującym monoterapię produktem Myocet (75 mg/m<sup>2</sup> pc.) z monoterapią doksorubicyną (75 mg/m<sup>2</sup> pc.), znaczące obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory wystąpiło odpowiednio u 12% pacjentek oraz u 27% pacjentek. Odpowiednie liczby odnoszące się do zastoinowej niewydolności serca (ang. *congestive heart failure* - CHF), która została mniej dokładnie oceniona, wynosiły 0% w przypadku stosowania produktu Myocet w skojarzeniu z CPA w porównaniu do 3% w przypadku stosowania doksorubicyny w skojarzeniu z CPA oraz 2% w przypadku stosowania produktu Myocet w monoterapii i 8% w przypadku stosowania doksorubicyny w monoterapii. Średnia, otrzymana w ciągu życia skumulowana dawka produktu Myocet w leczeniu skojarzonym z CPA dla zaburzeń czynności serca wynosiła > 1260 mg/m<sup>2</sup> pc. w porównaniu do 480 mg/m<sup>2</sup> pc. dla doksorubicyny w leczeniu skojarzonym z CPA. Nie ma doświadczeń związanych z podawaniem produktu leczniczego Myocet u pacjentek z chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie, np. z zawałem serca przeżytym w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia. Dlatego też należy zachować ostrożność w przypadku pacjentek z zaburzeniami czynności serca. U pacjentek leczonych jednocześnie produktem Myocet i trastuzumabem należy odpowiednio monitorować czynność serca w sposób opisany poniżej. Podczas ustalania całkowitej



surowicy krwi. U pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy > 5 mg/dL należy odpowiednio dostosować dawkę produktu leczniczego.

#### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.

W miejscu podania może pojawić się stwardnienie ścian naczyń żylnych na skutek wstrzyknięcia produktu leczniczego do małych naczyń krwionośnych lub na skutek wielokrotnego podawania do tej samej żyły. Przestrzegając zasad dawkowania produktu leczniczego można zminimalizować ryzyko zapalenia żył/zakrzepowego zapalenia żył występującego w miejscu podania.

#### Wynacznienie.

Wynacznienie epirubicyny podczas iniekcji dożylnych może powodować ból, poważne uszkodzenie tkanek (pęcherze, ciężkie zapalenie tkanki łącznej), martwicę tkanek. Jeżeli wystąpią objawy wynacznienia podczas podawania dożylnego epirubicyny wlew produktu należy natychmiast przerwać. Występujący ból można złagodzić poprzez ochłodzenie powierzchni podawania i utrzymywanie jej w stanie schłodzenia przez 24 godziny. Ponieważ martwica może wystąpić po kilku tygodniach od wynacznienia pacjent powinien być pod ścisłą kontrolą lekarza. W przypadku wystąpienia martwicy należy się skonsultować z chirurgiem plastycznym w celu usunięcia martwej tkanki.

#### Inne zaburzenia.

Tak jak w przypadku innych leków cytotoksycznych, w przypadku stosowania epirubicyny opisywano występowanie zakrzepowego zapalenia żył i zjawisk zakrzepowo-zatorowych w tym zatoru tętnicy płucnej (w niektórych przypadkach śmiertelnego).

#### Zespół rozpadu guza.

Epirubicyna może powodować hiperurykemię ze względu na znaczny katabolizm puryn,

leczenia doksorubicyną oraz w jego trakcie należy oceniać całkowite stężenie bilirubiny w surowicy. U pacjentów ze zwiększonym stężeniem bilirubiny klirens leku może być wolniejszy ze zwiększeniem ogólnej toksyczności. U pacjentów tych zaleca się stosowanie mniejszych dawek. Pacjenci z ciężką niewydolnością wątroby nie powinni otrzymywać doksorubicyny.

#### Toksyczność hematologiczna

Doksorubicyna może powodować zahamowanie czynności szpiku kostnego (patrz punkt 4.8). Przed każdym cyklem leczenia doksorubicyną oraz podczas każdego cyklu należy wykonywać badania hematologiczne, w tym liczbę białych krwinek (WBC) w morfologii krwi z rozmazem. Głównym objawem toksyczności chematologicznej doksorubicyny jest zależna od dawki, przemijająca leukopenia i (lub) granulocytopenia (neutropenia) i jest to najczęstsze ograniczające dawkę ostre działanie toksyczne tego leku. Leukopenia i neutropenia zazwyczaj osiągają nadir pomiędzy 10. do 14. dniem po podaniu leku. Liczba leukocytów i (lub) neutrofilów w większości przypadków wraca do prawidłowych wartości do dnia 21. Należy rozważyć zmniejszenie dawki lub wydłużenie odstępów między kolejnymi dawkami, jeśli parametry krwi nie są prawidłowe. Mogą także wystąpić małopłytkowość i niedokrwistość. Do następstw klinicznych ciężkiego zahamowania czynności szpiku kostnego należą gorączka, zakażenia, sepsa i (lub) posocznica, wstrząs septyczny, krwawienie, niedotlenienie tkanek lub zgon.

#### Wtórna białaczka

U pacjentów leczonych antracyklinami (w tym doksorubicyną) opisywano wtórną białaczkę z fazą preleukemiczną lub bez tej fazy. Wtórna białaczka występuje częściej, gdy leki te są podawane w połączeniu ze środkami przeciwnowotworowymi uszkadzającymi DNA, gdy

pierwszą dawkę należy podawać z szybkością nie większą niż 1 mg/minutę.

#### Pacjenci z cukrzycą

Należy pamiętać, że każda fiołka produktu leczniczego Caelyx zawiera sacharozę, a lek jest podawany w 5% (50 mg/ml) roztworze glukozy do wlewów.

dawki produktu Myocet należy także brać pod uwagę wcześniejsze lub równoczesne leczenie innymi lekami o działaniu kardiotoksycznym, w tym antracyklinami i antrachinonami. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Myocet zaleca się rutynowe pomiary frakcji wyrzutowej lewej komory za pomocą wentrykulografii izotopowej (metodą wielobramkową, ang. *Multiple Gated Arteriography* – MUGA) lub za pomocą echokardiografii. Metody te należy również stosować rutynowo w trakcie leczenia produktem Myocet. Przeprowadzenie oceny lewokomorowej frakcji wyrzutowej jest obowiązkowe przed każdym dodatkowym podaniem produktu Myocet po przekroczeniu przez pacjenta skumulowanej otrzymanej w życiu dawki antracyklin 550 mg/m<sup>2</sup> pc. lub zawsze, gdy podejrzewana jest kardiomiopatia. Jeśli wartość LVEF znacznie zmniejszyła się w stosunku do wartości wyjściowej, np. o > 20 punktów do wartości ostatecznej > 50% lub o > 10 punktów do wartości ostatecznej < 50%, należy starannie ocenić korzyści wynikające z kontynuowania terapii wobec ryzyka nieodwracalnego uszkodzenia serca. Niemniej należy brać pod uwagę wykonanie najbardziej rozstrzygającego badanie określającego uszkodzenie mięśnia sercowego przez antracykliny, a mianowicie biopsji serca. U wszystkich pacjentów otrzymujących Myocet należy rutynowo monitorować EKG. Przemijające zmiany w EKG, takie jak spłaszczenie załamka T, obniżenie odcinka S-T i łagodne zaburzenia rytmu nie uważa się za konieczne wskazanie do przerwania podawania produktu Myocet. Jednakże, obniżenie zespołu QRS jest uważane za bardziej czuły wskaźnik kardiotoksyczności. Zastoinowa niewydolność serca związana z kardiomiopatią może pojawić się nagle i może również wystąpić po zakończeniu leczenia.

#### Zaburzenia żołądka i jelit

który towarzyszy szybkiemu polekowemu rozpadowi komórek nowotworowych (zespół rozpadu guza). Po rozpoczęciu leczenia należy monitorować poziom kwasu moczowego, potasu, fosforanów, wapnia i kreatyniny we krwi. Potencjalne powikłania zespołu rozpadu guza można minimalizować poprzez nawadnianie pacjenta, alkalizację moczu oraz profilaktykę hiperurykemi podając allopurinol.

#### **Działanie immunosupresyjne/zwiększona podatność na infekcje.**

Podawanie żywych lub żywych atenuowanych (o osłabionej zjadliwości) szczepionek pacjentom z obniżoną przez chemioterapeutyki odpornością, w tym epirubicynę, może spowodować wystąpienie ostrych lub śmiertelnych infekcji.

#### **Zaburzenia układu rozrodczego.**

Epirubicyna może mieć działanie genotoksyczne. Zarówno mężczyźni, jak i kobiety, leczeni epirubicyną, powinni stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie terapii. Pacjenci planujący posiadanie dzieci po zakończeniu leczenia powinni zasięgnąć porady genetyka.

#### **Dodatkowe ostrzeżenia i środki ostrożności dla innych dróg podania produktu leczniczego**

**Podanie dopełcherzowe** – epirubicyna może powodować chemiczne zapalenie pęcherza moczowego (trudności w oddawaniu moczu, wielomocz, moczenie nocne, bolesne oddawanie moczu, krwiomocz, dyskomfort pęcherza moczowego, martwicę ściany pęcherza) oraz ściśnięcie pęcherza moczowego. Szczególnej uwagi wymagają problemy z cewnikowaniem pacjenta (np. niedrożność cewki moczowej na skutek występowania dużego guza wewnątrz pęcherza moczowego).

**Podanie dotętnicze** – dotętnicze podanie epirubicyny (przezcewnikowa embolizacja tętnicy w miejscowej lub obszarowej terapii

pacjenci byli wcześniej intensywnie leczeni lekami cytotoksycznymi lub gdy dawki antracyklin były zwiększane. W białaczkach tego typu okres utajenia może trwać 1-3 lata.

#### **Radioterapia**

Opisywano również działania toksyczne indukowane napromienianiem (dotyczące mięśnia sercowego, błon śluzowych, skóry i wątroby). Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów poddanych radioterapii w przeszłości, poddawanych radioterapii obecnie lub u pacjentów, u których planuje się zastosowanie radioterapii. U tych pacjentów istnieje szczególne ryzyko wystąpienia miejscowych reakcji w polu naświetlania (ang. *recall phenomenon* - "reakcja pamięci promieniowania") podczas stosowania chlorowodoru doksorubicyny. Zgłaszano związane z tym przypadki ciężkiej, czasami kończącej się zgonem hepatotoksyczności (uszkodzenie wątroby). Wcześniejsze napromienianie śródpiersia zwiększa kardiotoxyczność doksorubicyny. Szczególnie w takim przypadku nie wolno przekraczać dawki skumulowanej 400 mg/m<sup>2</sup>.

#### **Nieplodność**

Doksorubicyna może wykazywać działanie genotoksyczne. Podczas okresu przyjmowania leku, doksorubicyna może powodować bezpłodność. U kobiet doksorubicyna może powodować brak miesiączki. Chociaż owulacja i miesiączka zwykle wracają po zakończeniu leczenia, może dojść do wystąpienia przedwczesnej menopauzy. Kobiety nie powinny zachodzić w ciążę w trakcie leczenia i przez sześć miesięcy po jego zakończeniu. Doksorubicyna wykazuje działanie mutagenne i może indukować uszkodzenie chromosomalne w ludzkich plemnikach. Oligospermia lub azospermia mogą być trwałe; jakkolwiek donoszono, że liczba plemników w nasieniu w niektórych przypadkach wraca do prawidłowego poziomu. Może to nastąpić kilka lat po

Metaanaliza wykazała statystycznie istotnie mniejszą częstość występowania nudności i (lub) wymiotów stopnia  $\geq 3$  (RR = 0,65, p=0,04) i biegunki stopnia  $\geq 3$  (RR = 0,3, p=0,03) u pacjentek leczonych produktem Myocet, niż u pacjentek leczonych konwencjonalną doksorubicyną.

#### **Reakcje w miejscu podania**

Myocet należy traktować jak środek drażniący i stosować odpowiednie środki ostrożności zapobiegające wynaczynieniu. W przypadku wynaczynienia należy natychmiast przerwać infuzję. W miejscu wynaczynienia można przykładać lód przez około 30 minut. Następnie należy kontynuować infuzję leku do innej żyły niż ta, w której nastąpiło wynaczynienie. Myocet można podawać do żyły centralnej lub obwodowej. Podczas programu klinicznego zdarzyło się dziewięć przypadków wynaczynienia produktu Myocet, jednak żadnemu z nich nie towarzyszyło ciężkie uszkodzenie skóry, owrzodzenie ani martwica.

#### **Reakcje związane z infuzją**

Odnotowywano ostre reakcje związane z szybkimi infuzjami liposomów. Odnotowane objawy obejmują uderzenie krwi do głowy, duszność, gorączkę, obrzmienie twarzy, ból głowy, ból pleców, dreszcze, uczucie ucisku w klatce piersiowej i gardle i(lub) niedociśnienie. Można uniknąć wystąpienia tych objawów podając wlew przez 1 godzinę.

#### **Inne**

Podobnie jak w przypadku innych produktów zawierających antracykliny i doksorubicynę, w miejscach uprzednio napromienianych może wystąpić nawrót objawów popromiennych. Nie określono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Myocet w terapii adiuwantowej raka piersi. Znaczenie widocznych różnic w dystrybucji tkankowej produktu Myocet oraz konwencjonalnej postaci

pierwotnego lub przerzutowego nowotworu wątroby) może powodować (oprócz toksyczności ogólnej jakościowo podobnej do obserwowanej po podaniu dożylnym epirubicyny) miejscowe lub obszarowe zaburzenia obejmujące wrzody żołądka i dwunastnicy (prawdopodobnie na skutek refluksu produktu leczniczego do tętnicy żołądkowej) oraz zwężenie dróg żółciowych występujące z powodu polekowego pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych. Ta droga podania może doprowadzić do szerokiej martwicy tkanek, które uległy perfuzji.

zakończeniu leczenia. Mężczyźni poddawani leczeniu doksorubicyną powinni stosować skuteczne metody antykoncepcji. Zaleca się, aby mężczyźni leczeni doksorubicyną nie stali się o dziecko podczas trwania leczenia i przez sześć miesięcy po jego zakończeniu. Powinni oni też zasięgnąć porady w sprawie przechowywania nasienia zebranego przed leczeniem, z powodu ryzyka wystąpienia niepłodności po leczeniu doksorubicyną.

#### Leczenie przeciwnowotworowe

Doksorubicyna może zwiększać toksyczność innego leczenia przeciwnowotworowego. Opisywano zaostrzenie indukowanego cyklofosfamidem krwotocznego zapalenia pęcherza oraz nasilenie hepatotoksyczności 6-merkaptopuryny. Podobnie jak w przypadku innych produktów cytotoksycznych, przypadkowo zgłaszano powikłania w trakcie stosowania doksorubicyny, takie jak zakrzepowe zapalenie żył i powikłania zakrzepowo-zatorowe, w tym zatorowość płucna (która w niektórych przypadkach prowadziła do zgonu).

#### Szczepionki

Nie jest zazwyczaj zalecane stosowanie tego produktu leczniczego w połączeniu z żywymi, atenuowanymi szczepionkami. Należy unikać kontaktu z osobami niedawno zaszczepionymi przeciw polio (polimielitis). Podanie żywych lub żywych, atenuowanych szczepionek pacjentom z obniżoną odpornością na skutek podawania chemioterapii, w tym doksorubicyny może spowodować wystąpienie poważnych lub infekcji prowadzących do zgonu. Można zastosować szczepionki żywe lub nieaktywne. Jednak odpowiedź na takie szczepionki może być obniżona.

#### Inne

U otyłych pacjentów (tj. o masie ciała > 130% idealnej masy) dochodzi do zmniejszenia klirensu ogólnoustrojowego doksorubicyny.

doksorubicyny nie zostało wyjaśnione w aspekcie długotrwałej skuteczności przeciwnowotworowej.

<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji</p>		<p>Zespół rozpadu guza: Doksorubicyna może wywoływać hiperurykemię w wyniku nasilonego katabolizmu puryn, który towarzyszy szybkiemu rozpadowi komórek nowotworowych po podaniu cytostatyku (zespół lizy guza). Po rozpoczęciu leczenia (chemioterapii), należy ocenić stężenie kwasu moczowego, potasu, fosforanu wapnia i kreatyniny we krwi. Nawodnienie, alkalizacja moczu oraz profilaktyka z zastosowaniem allopurinolu w celu zapobiegania hiperurykემii mogą ograniczyć do minimum potencjalne powikłania zespołu lizy guza.</p> <p>Kłucie lub pieczenie w miejscu podania może oznaczać wynaczynienie niewielkiego stopnia. Jeśli podejrzewa się wynaczynienie lub wynaczynienie wystąpi, należy natychmiast przerwać wlew i rozpocząć podawanie do innego naczynia krwionośnego. Chłodzenie okolic miejsca podania przez 24 godziny może zmniejszyć dyskomfort. Pacjenta należy uważnie kontrolować przez kilka tygodni. Konieczne mogą być zabiegi chirurgiczne.</p> <p>Chlorowodorek doksorubicyny może powodować czerwone zabarwienie moczu. Pacjentów należy poinformować, że nie stanowi to zagrożenia dla zdrowia.</p> <p>Dawek nie należy powtarzać w obecności lub w fazie rozwoju depresji szpiku kostnego albo owrzodzeń okolicy ust. Owrzodzenie okolicy ust może być poprzedzone uczuciem pieczenia w okolicy ust. Nie zaleca się powtarzania dawek w obecności tego objawu.</p> <p>Doksorubicynę w postaci roztworu do infuzji należy podawać wyłącznie pod nadzorem lekarza wykwalifikowanego, mającego duże doświadczenie w stosowaniu leków cytotoksycznych. Pacjenci muszą być także regularnie i dokładnie monitorowani w trakcie leczenia.</p>	<p>Produkt leczniczy Caelyx należy podawać tylko pod nadzorem specjalisty onkologa, mającego doświadczenie w stosowaniu leków cytotoksycznych.</p>	<p>Myocet może być stosowany wyłącznie w ośrodkach wyspecjalizowanych w podawaniu chemioterapii cytotoksycznej. Należy go podawać wyłącznie pod kontrolą lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu chemioterapii.</p>
<p>Obecny sposób finansowania komparatora</p>	<p>Refundacją ze środków publicznych objęte są następujące preparaty zawierające substancję</p>	<p>Refundacją ze środków publicznych objęte są następujące preparaty zawierające substancję</p>	<p>Refundacją ze środków publicznych objęte są następujące preparaty zawierające substancję</p>	<p>Refundacją ze środków publicznych objęte są następujące preparaty zawierające substancję</p>

czynną epirubicyna (zgodnie z załącznikiem C.23 do Obwieszczenia MZ): Epirubicin – Ebewe, Epirubicin Accord.

czynną doksorubicyna (zgodnie z załącznikiem C.20 do Obwieszczenia MZ): Adriblastina PFS, Doxorubicin- Ebewe, Doxorubicinum Accord.

czynną doksorubicyna liposomalna pegylo- wana zgodnie z załącznikiem C.22 do Ob- wieszczenia MZ): Caelyx.

czynną doksorubicyna liposomalna pegylo- wana zgodnie z załącznikiem C.21a i C.21a do Obwieszczenia MZ): Myocet.

Tecentriq® (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

Tabela 34. Opis komparatora – chemioterapia – gemcytabina.

Opis komparatora –gemcytabina (w oparciu <i>ChPL Gemcitabine Accord 2018</i> )	
Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego
Grupa farmakoterapeutyczna	
Kod ATC	
Dostępne preparaty	
<p><b>Właściwości farmakodynamiczne</b></p> <p><b><u>Mechanizm działania</u></b></p> <p>Metabolizm komórkowy i mechanizm działania: Gemcytabina (dFdC), jest antymetabolitem pirymidyny, jest przekształcana wewnątrzkomórkowo przez kinazy nukleozydowe do aktywnych nukleozydów: difosforanu (dFdCDP) i trifosforanu (dFdCTP). Cytotoksyczne właściwości gemcytabiny zależą od hamowania syntezy DNA dzięki połączeniu dwóch mechanizmów działania dFdCDP i dFdCTP. Difosforan (dFdCDP) hamuje aktywność reduktazy nukleotydowej, która jest jedynym katalizatorem reakcji prowadzących do powstawania trifosforanów deoksynukleozydów (dCTP), wykorzystywanych w syntezie DNA. Zahamowanie aktywności tego enzymu przez dFdCDP 13 zmniejsza stężenie wszystkich deoksynukleozydów, a w szczególności stężenie dCTP. Trifosforan (dFdCTP) konkuruje z dCTP o wbudowywanie do nici DNA (tzw. zjawisko samowzmocnienia). Niewielkie ilości gemcytabiny mogą również zostać wbudowane w nić RNA. Zmniejszenie stężenia wewnątrzkomórkowego dCTP nasila wbudowywanie dFdCTP w nić DNA. Polimeraza epsilon DNA nie jest zdolna do usunięcia gemcytabiny i naprawy wydłużającej się nici DNA. Po wbudowaniu gemcytabiny do DNA, do nici dodawany jest tylko jeden dodatkowy nukleotyd, po czym dalsza synteza DNA zostaje całkowicie zahamowana (maskowane terminacji łańcucha). Po przyłączeniu do nici DNA gemcytabina inicjuje proces zaprogramowanej śmierci komórki, tzw. apoptozy.</p> <p><b>Właściwości farmakokinetyczne</b></p> <p>Właściwości farmakokinetyczne gemcytabiny oceniano u 353 pacjentów w 7 badaniach. W badaniach wzięło udział 121 kobiet i 232 mężczyzn w wieku od 29 do 79 lat. U około 45% pacjentów stwierdzono niedrobnokomórkowego raka płuca a u 35% raka trzustki. Uzyskano następujące parametry farmakokinetyczne po podaniu dawek od 500 do 2592 mg/m<sup>2</sup> we wlewach trwających od 0,4 do 1,2 godziny. Maksymalne stężenie w osoczu (mierzone w ciągu 5 minut po zakończeniu wlewu)</p>	

Tecentriq® (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

### Opis komparatora –gemcytabina (w oparciu *ChPL Gemcitabine Accord 2018*)

wynosiło od 3,2 µg/ml do 45,50 µg/ml. Po podaniu dawki 1000 mg/m<sup>2</sup> pc./30 min. stężenie związku macierzystego w osoczu jest większe niż 5 µg/ml przez około 30 minut po zakończeniu wlewu, a przez następną godzinę pozostaje większe niż 0,4 µg/ml.

#### Dystrybucja

Objętość dystrybucji środkowego przedziału wynosiła 12,4 l/m<sup>2</sup> pc. u kobiet i 17,5 l/m<sup>2</sup> pc. u mężczyzn (zmiennosc osobnicza 91,9%). Objętość dystrybucji przedziału obwodowego wynosiła 47,4 l/m<sup>2</sup> pc. Objętość przedziału obwodowego nie była zależna od płci. Wiązanie z białkami osocza uważa się za nieistotne. Okres półtrwania: wynosił od 42 do 94 minut w zależności od wieku i płci. Po podaniu zgodnie z zalecanym schematem, gemcytabina powinna być wydalona z organizmu w ciągu od 5 do 11 godzin od rozpoczęcia infuzji. Gemcytabina nie kumuluje się w organizmie, jeżeli jest podawana raz w tygodniu.

#### Metabolizm

Gemcytabina jest szybko przekształcana przez deaminazę cytydyny w wątrobie, nerkach, krwi i innych tkankach. Produktami wewnątrzkomórkowego metabolizmu gemcytabiny są jedno-, dwu i trójfosforan gemcytabiny (dFdCMP, dFdCDP i dFdCTP). Di- i trifosforan są uważane za czynne metabolity. Metabolitów wewnątrzkomórkowych nie wykrywa się w osoczu ani w moczu. Główny metabolit, o nazwie 2'-deoksy-2', 2'-difluorourydyna (dFdU), występujący w osoczu i w moczu, nie jest biologicznie czynny.

#### Wydalenie

Klirens układowy wynosi od 29,2 l/h/m<sup>2</sup> pc. do 92,2 l/h/m<sup>2</sup> pc. i zależy od płci oraz wieku (zmiennosc osobnicza 52,2%). Klirens u kobiet jest około 25% mniejszy niż u mężczyzn. Pomimo dużego tempa, klirens wydaje się zmniejszać u kobiet i u mężczyzn wraz z wiekiem. Po podaniu zalecanej dawki gemcytabiny 1000 mg/m<sup>2</sup> pc./30 min, uzyskanie mniejszej wartości klirensu u kobiet i mężczyzn nie stanowi powodu, aby zmniejszyć dawkę gemcytabiny. Wydalenie z moczem: mniej niż 10% leku wydajne jest w postaci niezmienionej Klirens nerkowy: od 2 do 7 l/h/m<sup>2</sup> pc. W ciągu tygodnia po podaniu, 92-98% podanej dawki gemcytabiny jest wydalane, w tym 99% w moczu, głównie w postaci dFdU, a 1% z kałem.

#### Kinetyka trifosforanu gemcytabiny (dFdCTP)

Ten metabolit można wykryć w krążących we krwi komórkach jednojądrzastych. Poniższe informacje odnoszą się do tych komórek. Stężenie wewnątrz komórki jest proporcjonalne do dawki gemcytabiny: dawki od 35 do 350 mg/m<sup>2</sup> pc./30 min. dają stężenia w stanie stacjonarnym od 0,4 do 5 µg/ml. Stężenia trifosforanu nie wzrastają, gdy stężenie gemcytabiny w osoczu jest większe niż 5 µg/ml, co wskazuje, że wewnątrzkomórkowe zasoby metabolitu są wtedy wysyczone. Okres półtrwania w fazie końcowej eliminacji wynosi od 0,7 do 12 godzin.

#### Kinetyka dFdU

Maksymalne stężenie w osoczu (w 3-15 minut po zakończeniu wlewu 1000 mg/m<sup>2</sup> pc./30 min.): 28-52 µg/ml. Po podawaniu produktu raz na tydzień najmniejsze stężenie wynosi 0,07-1,12 µg/ml bez objawów kumulacji dFdU w organizmie. Zmiany stężeń w osoczu odpowiadające trójfazowej krzywej eliminacji: średni okres półtrwania w fazie końcowej wynosi 65 godzin (w zakresie 33-84 godzin). Przekształcenie gemcytabiny w dFdU: 91%-98% Średnia objętość dystrybucji przedziału środkowego wynosi 18 l/m<sup>2</sup> pc. (w zakresie 11-22 l/m<sup>2</sup> pc.) Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (VSS) – 150 l/m<sup>2</sup> pc. (w zakresie 96-228 l/m<sup>2</sup> pc.) Przenikanie do tkanek: w dużym stopniu Średni klirens wynosi 2,5 l/h/m<sup>2</sup> pc. (w zakresie 1-4 l/h/m<sup>2</sup> pc.). Wydalenie w moczu: całkowite

#### Leczenie gemcytabiną w skojarzeniu z paklitakselem

Leczenie skojarzone nie zmienia farmakokinetyki gemcytabiny ani paklitakselu.

#### Leczenie gemcytabiną w skojarzeniu z karboplatyną

Jednoczesne stosowanie karboplatyny nie zmienia farmakokinetyki gemcytabiny.

#### Zaburzenia czynności nerek

Łagodna i umiarkowana niewydolność nerek (klirens kreatyniny od 30 do 80 ml/min) nie ma istotnego wpływu na farmakokinetykę gemcytabiny.

Opis komparatora –gemcytabina (w oparciu *ChPL Gemcitabine Accord 2018*)

## Wskazanie

- Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną wskazana jest w leczeniu pacjentów z rakiem pęcherza moczowego miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami.
- Gemcytabina wskazana jest w leczeniu pacjentów z gruczolakorakiem trzustki miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami.
- Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną, wskazana jest jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami. U pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów o stanie sprawności 2 można rozważyć stosowanie gemcytabiny w monoterapii.
- Gemcytabina w skojarzeniu z karboplatyną wskazana jest w leczeniu pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu chemioterapii I rzutu opartej na związkach platyny i co najmniej 6-miesięcznym okresie bez nawrotu.
- Gemcytabina w skojarzeniu z paklitaksemem wskazana jest w leczeniu pacjentów z nawrotem miejscowym raka piersi niekwalifikującym się do leczenia operacyjnego lub z przerzutami, po niepowodzeniu chemioterapii zawierającej antracykliny i (lub) w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania. Poprzednia chemioterapia powinna obejmować leczenie antracyklinami, chyba że jest to klinicznie przeciwwskazane.

Gemcytabina może być przepisana wyłącznie przez lekarza wykwalifikowanego w zakresie stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej.

**Zalecane dawkowanie****Rak piersi**

Terapia skojarzona W leczeniu skojarzonym gemcytabiną z paklitaksemem zalecane jest podanie paklitakselu (175 mg/m<sup>2</sup> pc.) we wlewie dożylnym trwającym około 3 godziny w 1. dniu, a następnie podanie gemcytabiny (1250 mg/m<sup>2</sup> pc.) w 30-minutowym wlewie dożylnym w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta można rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu. Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego gemcytabiną z paklitaksemem, bezwzględna liczba granulocytów u pacjentki powinna wynosić nie mniej niż 1500 komórek x 10<sup>6</sup> /l.

**Monitorowanie i modyfikacja dawki w zależności od wystąpienia objawów toksyczności****Modyfikacja dawki w przypadku wystąpienia objawów toksyczności niehematologicznej**

W celu wykrycia toksyczności niehematologicznej, należy okresowo wykonywać badania czynności wątroby i nerek. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta można rozważyć zmniejszenie dawki w każdym kolejnym cyklu lub podczas jego trwania. W przypadku wystąpienia 3 objawów ciężkiej toksyczności niehematologicznej (stopnia 3. lub 4.) z wyjątkiem nudności i (lub) wymiotów, należy wstrzymać leczenie gemcytabiną lub zmniejszyć dawkę, zależnie od decyzji lekarza. Nie należy podawać kolejnych dawek do czasu zmniejszenia objawów toksyczności zgodnie z oceną lekarza. Zalecenia dotyczące modyfikacji dawki cisplatyny, karboplatyny i paklitakselu w leczeniu skojarzonym zawarte są w charakterystykach tych produktów leczniczych.

**Modyfikacja dawki w przypadku wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej****Rozpoczęcie cyklu**

We wszystkich wskazaniach przed podaniem każdej dawki należy u pacjenta oznaczyć płytki krwi i granulocyty. Przed rozpoczęciem cyklu bezwzględna liczba granulocytów powinna wynosić nie mniej niż 1500 komórek (x 10<sup>6</sup> /l), a liczba płytek krwi nie mniej niż 100 000 (x 10<sup>6</sup> /l).

**Podczas cyklu**

Modyfikacji dawki gemcytabiny w czasie trwania cyklu należy dokonywać zgodnie z poniższymi tabelami:

**Modyfikacja dawki gemcytabiny stosowanej w skojarzeniu z paklitaksemem w czasie trwania cyklu leczenia raka piersi**Bezwzględna liczba granulocytów (x 10<sup>6</sup> /l)Liczba płytek krwi (x 10<sup>6</sup> /l)

Procent zalecanej dawki produktu Gemcitabine Accord (%)



Opis komparatora –gemcytabina (w oparciu *ChPL Gemcitabine Accord 2018*)

$\geq 1200$	$i > 75\ 000$	100
1000- <1200	lub 50 000-75 000	75
700- <1000	$i \geq 50\ 000$	50
<1000	lub < 50 000	pominąć dawkę*

\*Nie należy podawać pominiętej dawki w czasie trwania cyklu. Leczenie należy wznowić w 1. dniu następnego cyklu, jeżeli bezwzględna liczba granulocytów osiągnie wartość co najmniej 1500 komórek ( $\times 10^6 / l$ ), a liczba płytek krwi 100 000 ( $\times 10^6 / l$ ).

Modyfikacja dawki ze względu na toksyczność hematologiczną w kolejnych cyklach leczenia, dla wszystkich wskazań

W przypadku wystąpienia następujących objawów toksyczności hematologicznej dawkę gemcytabiny należy zmniejszyć tak, aby wynosiła 75% dawki początkowej podanej w pierwszym cyklu:

- bezwzględna liczba granulocytów  $< 500 \times 10^6 / l$  dłużej niż 5 dni
- bezwzględna liczba granulocytów  $< 100 \times 10^6 / l$  dłużej niż 3 dni
- gorączka neutropeniczna
- liczba płytek krwi  $< 25\ 000 \times 10^6 / l$  • opóźnienie cyklu dłużej niż o 1 tydzień, z powodu toksyczności.

**Sposób podawania**

Gemcytabina jest dobrze tolerowana podczas wlewu i może być stosowana u pacjentów ambulatoryjnych. W przypadku wynacznienia należy natychmiast przerwać podawanie leku i rozpocząć wlew do innego naczynia krwionośnego. Po zakończeniu wlewu należy uważnie kontrolować stan pacjenta.

**Szczególne grupy pacjentów**

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Gemcytabinę należy ostrożnie stosować u pacjentów z niewydolnością wątroby lub nerek, ponieważ dane uzyskane w badaniach klinicznych nie są wystarczające, aby określić zalecenia dotyczące dawkowania w tej populacji pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku (>65 lat)

Gemcytabina jest dobrze tolerowana przez pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Nie ma danych wskazujących, że poza ogólnymi zaleceniami, konieczna jest modyfikacja dawki leku u osób w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież (< 18 lat)

Nie zaleca się stosowania gemcytabiny u dzieci w wieku poniżej 18 lat ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Karmienie piersią

**Przeciwwskazania**

**Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Przedłużenie czasu wlewu i zwiększenie częstości podawania wiąże się ze zwiększeniem toksyczności gemcytabiny.  
Toksyczność hematologiczna

### Opis komparatora –gemcytabina (w oparciu ChPL Gemcitabine Accord 2018)

Gemcytabina może powodować uszkodzenie szpiku kostnego przebiegające z leukopenią, trombocytopenią i niedokrwistością. W trakcie leczenia gemcytabiną przed podaniem kolejnej dawki produktu należy oznaczyć liczbę płytek krwi, liczbę leukocytów i granulocytów. W razie wystąpienia objawów toksycznego wpływu produktu na szpik kostny należy rozważyć przerwanie lub zmodyfikowanie leczenia. Zahamowanie czynności szpiku nie trwa jednak długo i zazwyczaj nie jest konieczne zmniejszenie dawki produktu, a przerwanie leczenia z tego powodu zdarza się rzadko. Po przerwaniu leczenia liczba komórek krwi może się nadal zmniejszać. Rozpoczynając stosowanie gemcytabiny u pacjentów z zaburzeniem czynności szpiku kostnego należy zachować ostrożność. Tak jak inne leki cytotoksyczne gemcytabina podawana równocześnie z inną chemioterapią może powodować kumulowanie się działania uszkadzającego szpik.

#### Niewydolność wątroby

U pacjentów, u których występują przerzuty do wątroby lub u pacjentów, u których stwierdzono zapalenie wątroby, alkoholizm lub marskość wątroby w wywiadzie, podanie gemcytabiny może spowodować zaostrzenie niewydolności wątroby. Należy okresowo wykonywać badania czynności nerek i wątroby (w tym testy wirusologiczne). Gemcytabinę należy ostrożnie stosować u pacjentów z niewydolnością wątroby lub z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ dane uzyskane w badaniach klinicznych nie są wystarczające, aby określić jednoznaczne zalecenia dotyczące dawkowania w tej populacji pacjentów. Jednoczesne stosowanie radioterapii Stosowanie radioterapii jednocześnie z gemcytabiną (lub w odstępie krótszym niż 7 dni): zgłaszano występowanie objawów.

#### Żywe szczepionki

Nie zaleca się stosowania szczepionki przeciwko żółtej gorączce i innych żywych atenuowanych szczepionek u pacjentów leczonych gemcytabiną.

#### Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Ze względu na ryzyko wystąpienia zaburzeń serca i (lub) naczyń krwionośnych, należy zachować szczególną ostrożność stosując gemcytabinę u pacjentów z zaburzeniami sercowo-naczyniowymi w wywiadzie.

#### Zespół przeziąkania włóściczek

U pacjentów otrzymujących gemcytabinę w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami zgłaszano występowanie zespołu przeziąkania włóściczek. W przypadku wczesnego rozpoznania i podjęcia odpowiedniego postępowania stan ten jest zazwyczaj odwracalny, jednakże zgłaszano także przypadki zakończone zgonem. Charakteryzuje się on uogólnioną przepuszczalnością naczyń włosowatych, która prowadzi do przenikania płynu i białek z przestrzeni wewnątrzcząsteczkowej do tkanki śródmiąższowej. Objawy kliniczne obejmują uogólniony obrzęk, zwiększenie masy ciała, hipoalbuminemię, niedociśnienie tętnicze, ostrą niewydolnością nerek i obrzęk płuc. W razie wystąpienia zespołu przeziąkania włóściczek podczas leczenia, należy przerwać stosowanie gemcytabiny i zastosować odpowiednie leczenie wspomagające. Zespół przeciekania włóściczek może występować w kolejnych cyklach leczenia. Doniesienia literaturowe wskazują, że był on związany z występowaniem zespołu ostrego wyczerpania oddechowego dorosłych.

#### Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii

U pacjentów otrzymujących gemcytabinę w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami zgłaszano przypadki zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. *Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome* PRES) z potencjalnie poważnymi konsekwencjami. U większości pacjentów otrzymujących gemcytabinę, u których wystąpił PRES, obserwowano ostre nadciśnienie tętnicze i zwiększoną aktywność drgawkową, mogą występować także inne objawy, takie jak ból głowy, senność, splątanie i ślepoty. Rozpoznanie PRES należy potwierdzić rezonansem magnetycznym. PRES był zazwyczaj odwracalny po zastosowaniu odpowiedniego leczenia wspomagającego. W razie wystąpienia PRES należy przerwać stosowanie gemcytabiny i wdrożyć leczenie podtrzymujące, obejmujące kontrolę ciśnienia tętniczego i leczenie przeciwdrgawkowe.

#### Powikłania płucne

U pacjentów leczonych gemcytabiną zgłaszano powikłania płucne, czasami ciężkie (takie jak obrzęk płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc lub zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych- ARDS) o nieznanym etiologii. W razie wystąpienia tych powikłań należy rozważyć odstawienie gemcytabiny. Wczesne rozpoczęcie leczenia wspomagającego może przynieść poprawę stanu pacjenta.

#### Zaburzenia czynności nerek; Zespół hemolityczno-mocznicowy

Opis komparatora –gemcytabina (w oparciu <i>ChPL Gemcitabine Accord 2018</i> )	
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji</p> <p>Obecny sposób finansowania komparatora</p>	<p>U pacjentów otrzymujących gemcytabinę rzadko obserwowano objawy kliniczne odpowiadające zespołowi hemolityczno-mocznicowemu (HUS). Podawanie gemcytabiny należy przerwać w razie wystąpienia pierwszych objawów mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej, takich jak gwałtowny spadek ilości hemoglobiny z współistniejącą trombocytopenią i wzrostem stężenia bilirubiny i kreatyniny w surowicy, mocznika i LDH we krwi. Niewydolność nerek może być nieodwracalna nawet pomimo odstawienia produktu, a u pacjentów może być konieczne leczenie dializami.</p> <p><u>Wpływ na płodność</u></p> <p>W badaniach oceniających wpływ na płodność, gemcytabina powodowała zaburzenia spermatogenezy u samców myszy. Dlatego mężczyźni nie powinni zapładniać kobiet podczas leczenia gemcytabiną i przez okres do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Ze względu na możliwość wywołania przez gemcytabiną niepłodności zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni zwrócili się o poradę do ośrodka specjalizującego się w zamrażaniu nasienia.</p> <p><u>Sód</u></p> <p>Produkt leczniczy Gemcitabine Accord, 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 3,5 mg (&lt;1 mmol) sodu w fiolce. Produkt leczniczy Gemcitabine Accord, 1g, proszek do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 17,5 mg (&lt; 1 mmol) sodu w fiolce. Należy zwrócić na to uwagę w przypadku pacjentów stosujących dietę z kontrolowaną zawartością sodu.</p> <p>Gemcytabina może być przepisana wyłącznie przez lekarza wykwalifikowanego w zakresie stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej.</p>

Tabela 35. Opis komparatora –pembrolizumab.

Opis komparatora –pembrolizumab (w oparciu <i>ChPL Keytruda 2022</i> )	
<p>Zagadnienia rejestracyjne</p> <p>Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</p>	<p>Merck Sharp &amp; Dohme B.V.            Waarderweg 39            2031 BN Haarlem            Holandia</p>
<p>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu</p>	<p>EU/1/15/1024/002</p>
<p>Data</p> <p>Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:</p> <p>Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego</p>	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 lipca 2015 r.            Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 marca 2020 r.</p> <p>11.01.2022 r.</p>

Tecentriq® (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

## Opis komparatora – pembrolizumab (w oparciu ChPL Keytruda 2022)

Grupa farmakoterapeutyczna	leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
Kod ATC	L01XC18
Dostępne preparaty	<p>KEYTRUDA 50 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.</p> <p><b>Właściwości farmakodynamiczne</b></p> <p><u>Mechanizm działania</u></p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Produkt leczniczy KEYTRUDA wzmacnia odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodowisku guza.</p> <p><b>Właściwości farmakokinetyczne</b></p> <p>Farmakokinetykę pembrolizumabu oceniano u 2993 pacjentów z przerzutami lub z nieoperacyjnym czerniakiem, niedrobnokomórkowym rakiem płuca lub rakiem, którzy otrzymywali pembrolizumab w zakresie dawek od 1 do 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie, od 2 do 10 mg/kg mc. co 3 tygodnie lub 200 mg co 3 tygodnie.</p> <p><u>Wchłanianie</u></p> <p>Pembrolizumab jest podawany dożylnie, wykazuje zatem całkowitą dostępność biologiczną bezpośrednio po podaniu.</p> <p><u>Dystrybucja</u></p> <p>Objętość dystrybucji pembrolizumabu w stanie stacjonarnym jest niewielka (~6,0 l; CV: 20%), co potwierdza występowanie ograniczonej pozanaczyniowej dystrybucji leku. Zgodnie z oczekiwaniami, jako przeciwciało pembrolizumab nie wiąże się z białkami osocza w sposób swoisty.</p> <p><u>Metabolizm</u></p> <p>Pembrolizumab ulega katabolizmowi w sposób niespecyficzny; metabolizm leku nie przyczynia się do jego eliminacji.</p> <p><u>Eliminacja</u></p> <p>Wartość klirensu ustrojowego (CL) pembrolizumabu jest o około 23% mniejsza (średnia geometryczna, 195 ml na dobę [CV%: 40%]) po osiągnięciu maksymalnej zmiany w stanie stacjonarnym w porównaniu z wartością uzyskaną po podaniu pierwszej dawki (252 ml na dobę [CV%: 37%]); to zmniejszenie wartości CL z upływem czasu nie jest uważane za znaczące klinicznie. Średnia geometryczna (CV%) okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi 22 dni (32%) w stanie stacjonarnym.</p> <p><u>Liniowość lub nieliniowość</u></p> <p>Ekspozycja na pembrolizumab oceniana na podstawie stężeń maksymalnych (Cmax) lub pola powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie (ang. AUC, Area Under the Curve) zwiększała się proporcjonalnie do dawki w zakresie skutecznych dawek leku. Stężenie pembrolizumabu w stanie stacjonarnym osiągnęto przed upływem 16 tygodni w przypadku podawania w dawkach wielokrotnych co 3 tygodnie, a kumulacja ogólnoustrojowa wzrosła 2,1-krotnie. Mediana wartości stężenia minimalnego w stanie stacjonarnym (Cmin) w przedziale dawkowania wynosiła około 22 µg/ml podczas stosowania dawki 2 mg/kg mc. co 3 tygodnie i 29 µg/ml podczas stosowania dawki 200 mg co 3 tygodnie. Mediana pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu w stanie stacjonarnym w okresie 3 tygodni (AUC0-3tyg.) wynosiła 794 µg·dobę/ml podczas stosowania dawki 2 mg/kg mc. co 3 tygodnie i 1053 µg·dobę/ml podczas stosowania dawki 200 mg co 3 tygodnie.</p>
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	

Tecentriq® (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

## Opis komparatora – pembrolizumab (w oparciu ChPL Keytruda 2022)

Po podaniu pembrolizumabu w dawce wynoszącej 200 mg co 3 tygodnie u pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkina mediana wartości C<sub>min</sub> w stanie stacjonarnym była do 40% wyższa niż u pacjentów z innymi rodzajami nowotworów leczonych tą samą dawką; jednak zakres minimalnych wartości stężeń w przedziale dawkowania jest podobny. Nie stwierdzono zauważalnych różnic mediany C<sub>max</sub> w przypadku klasycznego chłoniaka Hodgkina i w nowotworach innego rodzaju. Na podstawie dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania w leczeniu klasycznego chłoniaka Hodgkina i nowotworów innego rodzaju wykazano, że różnice te nie są znaczące klinicznie.

Szczególne grupy pacjentów

Wpływ różnych współzmiennych na farmakokinetykę pembrolizumabu oceniano w analizach farmakokinetyki populacyjnej. Dla następujących czynników nie wykazano występowania istotnego klinicznie wpływu na klirens pembrolizumabu: wiek (w przedziale 15-94 lat), płeć, rasa, łagodne lub umiarkowane zaburzenie czynności nerek, łagodne zaburzenie czynności wątroby oraz masa guza. Związek między masą ciała a klirensiem stanowi argument za zastosowaniem stałej dawki lub dawki ustalonej na podstawie masy ciała w celu uzyskania odpowiedniej i podobnej kontroli ekspozycji. Narażenie na pembrolizumab w przypadku podawania dawki ustalonej na podstawie masy ciała wynoszącej 2 mg/kg mc. co 3 tygodnie dzieciom i młodzieży (w wieku od 3 do 17 lat) są porównywalne do narażenia obserwowanego u dorosłych, którym podawano tę samą dawkę.

*Zaburzenia czynności nerek*

Wpływ zaburzenia czynności nerek na klirens pembrolizumabu oceniano w analizach farmakokinetyki populacyjnej w grupie pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Porównanie pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek z pacjentami z ich prawidłową czynnością nie wykazało występowania istotnych klinicznie różnic dotyczących klirensu pembrolizumabu. Nie prowadzono badań pembrolizumabu z udziałem pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek.

*Zaburzenia czynności wątroby*

Wpływ zaburzenia czynności wątroby na klirens pembrolizumabu oceniano w analizach farmakokinetyki populacyjnej w grupie pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby [zgodnie z kryteriami oceny zaburzeń czynności wątroby amerykańskiego Narodowego Instytutu Raka (ang. NCI, *National Cancer Institute*)] w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby. Porównanie pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby z pacjentami z jej prawidłową czynnością nie wykazało występowania istotnych klinicznie różnic dotyczących klirensu pembrolizumabu. Nie prowadzono badań pembrolizumabu z udziałem pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

- Czerniak

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych. U osób dorosłych produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym czerniaka stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji.

- Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (ang. TPS, *tumour proportion score*) wynosi  $\geq 50\%$  i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej.

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej.

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem lub nab-paklitakselem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych.

## Wskazanie

Tecentriq® (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

## Opis komparatora – pembrolizumab (w oparciu ChPL Keytruda 2022)

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS  $\geq$  1%, u których zastosowano wcześniej 3 przynajmniej jeden schemat chemioterapii. U pacjentów z dodatnim wynikiem mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej, przed podaniem produktu leczniczego KEYTRUDA należy również zastosować terapię celowaną.

- Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. cHL, *classical Hodgkin lymphoma*)

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. ASCT, *autologous stem cell transplant*), lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, gdy ASCT nie jest opcją leczenia.

- Rak urotelialny

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny.

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny (ang. CPS, *Combined Positive Score*) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq$  10.

- Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi (ang. HNSCC, *head and neck squamous cell carcinoma*)

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu (5-FU) jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq$  1.

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi nawrotowego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS  $\geq$  50% w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu.

- Rak nerkowokomórkowy (ang. RCC, *renal cell carcinoma*)

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z aksytynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych.

- Rak jelita grubego (ang. CRC, *colorectal cancer*)

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami u osób dorosłych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. MSI-H, *microsatellite instability-high*) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR, *mismatch repair deficient*).

- Rak przełyku

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem przełyku nieoperacyjnym lub z przerzutami lub HER-2 ujemnego gruczolakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq$  10.

- Potrójnie ujemny rak piersi (ang. TNBC, *triple-negative breast cancer*)

## Opis komparatora – pembrolizumab (w oparciu ChPL Keytruda 2022)

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany do stosowania w leczeniu miejscowo nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 10$  i które wcześniej nie otrzymały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami.

- Rak endometrium (ang. EC, *endometrial carcinoma*)

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z lenwatinibem jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium u osób dorosłych, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu zawierającym pochodne platyny w dowolnym zestawieniu i którzy nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego lub radioterapii.

Leczenie musi być rozpoczynane i kontrolowane przez lekarza specjalistę z doświadczeniem w leczeniu nowotworów.

**Ocena ekspresji PD-L1**

Jeżeli jest to zgodne ze wskazaniem do stosowania, wybór pacjenta do leczenia produktem leczniczym KEYTRUDA na podstawie dodatniej ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, należy potwierdzić zwalidowanym testem.

**Dawkowanie**

Zalecana dawka produktu leczniczego KEYTRUDA u osób dorosłych to zarówno 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut. Zalecana dawka produktu leczniczego KEYTRUDA w monoterapii u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z klasycznym chłoniakiem Hodgkina to 2 mg/kg masy ciała (mc.) (maksymalnie do 200 mg) co 3 tygodnie, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut. Pacjentom powinno się podawać produkt leczniczy KEYTRUDA do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Obserwowano reakcje nietypowe (tzn. początkowe przemijające zwiększenie rozmiaru guza lub pojawienie się nowych małych zmian w ciągu pierwszych kilku miesięcy z następującą redukcją wielkości guza). Zaleca się, aby stabilni klinicznie pacjenci z cechami początkowej progresji choroby kontynuowali leczenie do momentu potwierdzenia progresji. W leczeniu adjuwantowym czerniaka produkt leczniczy KEYTRUDA należy podawać aż do nawrotu choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub przez okres do jednego roku.

Opóźnienie podania dawki lub zakończenie leczenia

Nie zaleca się zmniejszania dawki produktu leczniczego KEYTRUDA. Należy wstrzymać lub zakończyć stosowanie produktu leczniczego KEYTRUDA w celu opanowania działań niepożądanych zgodnie z opisem w tabeli poniżej- zalecane modyfikacje leczenia produktem leczniczym KEYTRUDA:

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego	Stopień nasilenia	Modyfikacja leczenia
Zapalenie płuc	Stopień 2	Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1*
	Stopnie 3 lub 4, lub nawracające stopnia 2.	Zakończyć
Zapalenie jelita grubego	Stopnie 2 lub 3	Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1*
	Stopień 4 lub nawracające stopnia 3.	Zakończyć
Zapalenie nerek	Stopień 2 ze stężeniami kreatyniny $> 1,5$ do $\leq 3$ razy powyżej górnej granicy normy (GGN)	Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1*

## Dawkowanie i sposób podawania

Opis komparatora – pembrolizumab (w oparciu ChPL Keytruda 2022)		
		Stopień $\geq 3$ ze stężeniami kreatyniny $> 3$ razy powyżej GGN Zakończyć GGN
Zaburzenia endokrynologiczne	Niedoczynność kory nadnerczy stopnia 2. i zapalenie przysadki mózgowej	Wstrzymać leczenie do czasu uzyskania kontroli za pomocą substytucji hormonalnej
	Niedoczynność kory nadnerczy stopnia 3. lub 4., lub objawowe zapalenie przysadki mózgowej	Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1*
	Cukrzyca typu 1 z hiperglikemią stopnia $\geq 3$ (stężenia glukozy $> 250$ mg/dl lub $> 13,9$ mmol/l) lub z kwasicią ketonową Nadczynność tarczycy stopnia $\geq 3$ .	U pacjentów z zaburzeniami endokrynologicznymi stopnia 3. lub 4., które uległy poprawie do stopnia 2. lub niższego i są kontrolowane substytucją hormonalną, zależnie od wskazań, można rozważyć kontynuację stosowania pembrolizumabu po stopniowym zmniejszaniu dawek kortykosteroidów, jeśli to konieczne. W przeciwnym razie leczenie należy zakończyć.
	Niedoczynność tarczycy	Niedoczynność tarczycy może być leczona substytucją hormonalną bez przerywania terapii.
Zapalenie wątroby	Stopień 2 z aktywnością aminotransferazy asparaginanowej (AspAT) lub aminotransferazy alaninowej (AlAT) $> 3$ do 5 razy powyżej GGN lub stężeniem bilirubiny całkowitej $> 1,5$ do 3 razy powyżej GGN	Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1*
	Stopień $\geq 3$ z aktywnością AspAT lub AlAT $> 5$ razy powyżej GGN lub stężeniem bilirubiny całkowitej $> 3$ razy powyżej GGN	Zakończyć
	U pacjentów z przerzutami do wątroby z wyjściowym podwyższeniem aktywności AspAT lub AlAT stopnia 2., zapalenie wątroby ze wzrostem aktywności AspAT lub AlAT $\geq 50\%$ trwającym $\geq 1$ tydzień	Zakończyć
Reakcje skórne	Stopień 3 lub podejrzewanie zespołu Stevensa-Johnsona (ang. SJS) lub martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (ang. TEN)	Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1*
	Stopień 4 lub potwierdzony SJS lub TEN	Zakończyć
Inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego	Opierając się na stopniu nasilenia i rodzaju działania niepożądanego (stopień 2 lub stopień 3)	Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1*



## Opis komparatora – pembrolizumab (w oparciu ChPL Keytruda 2022)

	Zapalenie mięśnia sercowego stopnie 3 lub 4	Zakończyć
	Zapalenie mózgu stopnie 3 lub 4 Zespół Guillain-Barré stopnie 3 lub 4 Stopień 4 lub nawracające stopnia 3.	Zakończyć
Reakcje związane z infuzją dożylną	Stopień 3 lub 4	Zakończyć

Uwaga: stopnie toksyczności wg kryteriów Powszechnej Terminologii Zdarzeń Niepożądanych National Cancer Institute (ang. NCI-CTCAE, National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), wersja 4. \* Jeśli objawy toksyczności związane z leczeniem nie ulegają poprawie do stopni 0-1 w ciągu 12 tygodni od podania ostatniej dawki produktu leczniczego KEYTRUDA lub jeśli w ciągu 12 tygodni nie jest możliwe zmniejszenie dawek kortykosteroidów do dawki  $\leq 10$  mg na dobę prednizonu lub dawki równoważnej stosowanie produktu leczniczego KEYTRUDA należy zakończyć

U pacjentów, u których w przeszłości wystąpiło zapalenie mięśnia sercowego pochodzenia immunologicznego bezpieczeństwo ponownego rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem nie jest znane. Należy zakończyć stosowanie produktu leczniczego KEYTRUDA w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, w przypadku wystąpienia działań niepożądanych stopnia 4. lub w przypadku nawracających działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego stopnia 3., chyba że w tabeli powyżej stwierdzono inaczej. W przypadku wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej stopnia 4., tylko u pacjentów z cHL należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego KEYTRUDA do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1.

Szczególne grupy pacjentów

- Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki leku u pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat. Dane zebrane od pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat są zbyt ograniczone, aby możliwe było wyciągnięcie wniosków dotyczących populacji z klasycznym chłoniakiem Hodgkina. Dostępne są ograniczone dane dla pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat dotyczące stosowania pembrolizumabu w monoterapii u pacjentów po resekcji czerniaka stopnia III oraz z rakiem jelita grubego z MSI-H lub dMMR; dotyczące stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z aktywnym w pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym; w skojarzeniu z chemioterapią u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z przerzutami oraz z rakiem przełyku; oraz dotyczące stosowania pembrolizumabu (w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią) u pacjentów otrzymujących leczenie pierwszego rzutu z powodu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego.

- Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki leku u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie prowadzono badań z zastosowaniem produktu leczniczego KEYTRUDA u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek

- Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki leku u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie prowadzono badań z zastosowaniem produktu leczniczego KEYTRUDA u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

- Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego KEYTRUDA u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z wyjątkiem dzieci i młodzieży z klasycznym chłoniakiem Hodgkina.

**Sposób podawania**

## Opis komparatora –pembrolizumab (w oparciu ChPL Keytruda 2022)

	<p>Produkt leczniczy KEYTRUDA podawany jest we wlewie dożylnym. Musi być podawany w infuzji przez 30 minut. Produktu leczniczego KEYTRUDA nie wolno podawać we wstrzyknięciu dożylnym lub w bolusie. Dane dotyczące stosowania w leczeniu skojarzonym, patrz ChPL stosowanych jednocześnie leków. W przypadku podawania produktu leczniczego KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią podawaną dożylnie, produkt leczniczy KEYTRUDA należy podawać jako pierwszy.</p>
<p><b>Przeciwwskazania</b></p>	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p><b>Identyfikowalność</b></p> <p>W celu umożliwienia identyfikacji biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę własną i numer serii podawanego produktu.</p> <p><b>Ocena ekspresji PD-L1</b></p> <p>W przypadku oceny ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej istotny jest wybór dobrze zwalidowanej i wiarygodnej metody w celu zminimalizowania fałszywie ujemnych lub fałszywie dodatnich wyników oznaczeń.</p> <p><b>Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego</b></p> <p>U pacjentów przyjmujących pembrolizumab występowały działania niepożądane pochodzenia immunologicznego, w tym ciężkie i zakończone zgonem. Większość działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego występujących podczas leczenia pembrolizumabem była odwracalna i ustępowała po przerwaniu leczenia pembrolizumabem, podaniu kortykosteroidów i (lub) zastosowaniu leczenia objawowego. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego występowały również po przyjęciu ostatniej dawki pembrolizumabu. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące więcej niż jednego układu w organizmie mogą wystąpić jednocześnie. W przypadku podejrzenia wystąpienia działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego należy przeprowadzić dokładną ocenę w celu potwierdzenia jego etiologii lub wykluczenia innych przyczyn. Kierując się stopniem nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu i podać kortykosteroidy. Po uzyskaniu poprawy do stopnia <math>\leq 1</math> należy rozpocząć stopniowe zmniejszanie dawki kortykosteroidów i kontynuować je co najmniej przez 1 miesiąc. Opierając się na ograniczonych danych pochodzących z badań klinicznych u pacjentów z działaniami niepożądanymi pochodzenia immunologicznego, które nie mogły być kontrolowane kortykosteroidami, można rozważyć ogólnoustrojowe zastosowanie innych leków immunosupresyjnych. Do stosowania pembrolizumabu można powrócić w ciągu 12 tygodni od przyjęcia ostatniej dawki produktu leczniczego KEYTRUDA, jeśli nasilenie działania niepożądanego powróci do stopnia <math>\leq 1</math> a dawka kortykosteroidu została zmniejszona do <math>\leq 10</math> mg na dobę prednizonu lub dawki równoważnej. Stosowanie pembrolizumabu należy zakończyć w przypadku jakiegokolwiek działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego stopnia 3., które nawraca oraz jakiegokolwiek działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego stopnia 4., za wyjątkiem zaburzeń endokrynologicznych, które mogą być kontrolowane substytucją hormonalną.</p>
<p><b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b></p>	<p><b>Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego</b></p> <p>U pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano występowanie zapalenia płuc. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia płuc. W przypadku podejrzenia zapalenia płuc rozpoznanie należy potwierdzić na podstawie badań radiologicznych płuc i wykluczyć inne przyczyny. W razie wystąpienia reakcji stopnia <math>\geq 2</math> należy podać kortykosteroidy (początkowa dawka prednizonu 1-2 mg/kg mc./dobę lub dawka równoważna, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki); wstrzymać podawanie pembrolizumabu w przypadku zapalenia płuc stopnia 2. oraz odstawić lek na stałe w przypadku zapalenia płuc stopnia 3., stopnia 4. lub nawracającego w stopniu 2.</p> <p><b>Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego</b></p> <p>Zgłaszano występowanie zapalenia jelita grubego u pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia jelita grubego i wykluczyć inne przyczyny. W razie wystąpienia reakcji stopnia <math>\geq 2</math> należy podać kortykosteroidy (początkowa dawka prednizonu 1-2 mg/kg mc./dobę lub dawka równoważna, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki); wstrzymać podawanie pembrolizumabu w przypadku zapalenia jelita grubego stopnia 2. lub stopnia 3. oraz odstawić lek na stałe w przypadku zapalenia jelita grubego stopnia 4 lub nawracającego w stopniu 3. Należy wziąć pod uwagę możliwe ryzyko perforacji przewodu pokarmowego.</p> <p><b>Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego</b></p>

### Opis komparatora – pembrolizumab (w oparciu ChPL Keytruda 2022)

Zgłaszano występowanie zapalenia wątroby u pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia zmian parametrów czynności wątroby (na początku leczenia, okresowo podczas terapii i w razie wskazań klinicznych) i objawów zapalenia wątroby oraz wykluczyć inne przyczyny. Należy podać kortykosteroidy (dawka początkowa 0,5-1 mg/kg mc./dobę (stopień nasilenia 2) lub 1-2 mg/kg mc./dobę (stopień nasilenia  $\geq 3$ ) prednizonu lub dawka równoważna, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki) oraz, kierując się stopniem podwyższenia aktywności enzymów wątrobowych, należy wstrzymać lub zakończyć stosowanie pembrolizumabu.

#### Zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego

Zgłaszano występowanie zapalenia nerek u pacjentów przyjmujących pembrolizumab (patrz punkt 4.8). Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia zmian parametrów czynności nerek i wykluczyć inne przyczyny zaburzenia czynności nerek. W razie wystąpienia reakcji stopnia  $\geq 2$  należy podać kortykosteroidy (początkowa dawka prednizonu 1-2 mg/kg mc./dobę lub dawka równoważna, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki) oraz, kierując się stopniem podwyższenia stężenia kreatyniny należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu w przypadku zapalenia nerek stopnia 2., oraz zakończyć stosowanie leku na stałe w przypadku zapalenia nerek stopnia 3. lub stopnia 4.

#### Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego

Podczas leczenia pembrolizumabem obserwowano występowanie ciężkich zaburzeń endokrynologicznych, w tym niedoczynności kory nadnerczy, zapalenia przysadki mózgowej, cukrzycy typu 1, cukrzycowej kwasicy ketonowej, niedoczynności tarczycy i nadczynności tarczycy. W przypadku wystąpienia endokrynopatii pochodzenia immunologicznego może być konieczne długotrwałe stosowanie substytucji hormonalnej. U pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano także występowanie zapalenia przysadki. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych niedoczynności kory nadnerczy i zapalenia przysadki (w tym niedoczynności przysadki) i wykluczyć inne przyczyny. W celu leczenia niedoczynności kory nadnerczy należy podać kortykosteroidy i inne rodzaje substytucji hormonalnej, w zależności od wskazań klinicznych. W razie niedoczynności kory nadnerczy stopnia 2. lub zapalenia przysadki należy wstrzymać stosowanie pembrolizumabu do momentu uzyskania kontroli za pomocą substytucji hormonalnej. W przypadku niedoczynności kory nadnerczy stopnia 3. lub 4., lub objawowego zapalenia przysadki mózgowej należy wstrzymać lub zakończyć stosowanie pembrolizumabu. Można również rozważyć kontynuację stosowania pembrolizumabu po stopniowym zmniejszaniu dawek kortykosteroidów, jeśli to konieczne. W celu zapewnienia odpowiedniej substytucji hormonalnej należy monitorować czynność przysadki mózgowej i stężenia hormonów. Zgłaszano występowanie cukrzycy typu 1, w tym cukrzycowej kwasicy ketonowej, u pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia hiperglikemii lub innych objawów podmiotowych i przedmiotowych cukrzycy. W leczeniu cukrzycy typu 1 należy podać insulinę, w przypadku cukrzycy typu 1 związanej z hiperglikemią stopnia  $\geq 3$ . lub kwasicą ketonową należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu do czasu uzyskania kontroli metabolicznej. U pacjentów przyjmujących pembrolizumab obserwowano występowanie zaburzeń czynności tarczycy, w tym niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy i zapalenia tarczycy; mogą one wystąpić w każdym momencie leczenia. Niedoczynność tarczycy zgłaszano częściej u pacjentów z HNSCC po wcześniejszej radioterapii. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia zmian parametrów czynności tarczycy (na początku leczenia, okresowo podczas terapii i w razie wskazań klinicznych) oraz objawów podmiotowych i przedmiotowych zaburzeń czynności tarczycy. Niedoczynność tarczycy może być leczona poprzez substytucję hormonalną, bez konieczności przerywania leczenia i stosowania kortykosteroidów. Nadczynność tarczycy może być leczona objawowo. Stosowanie pembrolizumabu należy wstrzymać w przypadku nadczynności tarczycy stopnia  $\geq 3$ . do czasu regresji do stopnia  $\leq 1$ . W celu zapewnienia odpowiedniej substytucji hormonalnej należy monitorować czynność tarczycy i stężenia hormonów. W przypadku pacjentów z zaburzeniami endokrynologicznymi stopnia 3. lub 4., które uległy poprawie do stopnia 2. lub niższego i są kontrolowane substytucją hormonalną, zależnie od wskazań, po stopniowym zmniejszaniu dawek kortykosteroidów, można rozważyć kontynuowanie podawania pembrolizumabu, jeśli to konieczne. W przeciwnym razie leczenie należy przerwać.

#### Niepożądane reakcje skórne pochodzenia immunologicznego

U pacjentów otrzymujących pembrolizumab zgłaszano występowanie ciężkich reakcji skórnych pochodzenia immunologicznego. Pacjentów należy monitorować w przypadku podejrzenia ciężkich reakcji skórnych i należy wykluczyć inną etiologię takich powikłań. W zależności od stopnia nasilenia działania niepożądanego podawanie pembrolizumabu należy wstrzymać w przypadku reakcji skórnych stopnia 3. do czasu poprawy do stopnia  $\leq 1$ , lub zakończyć w przypadku reakcji skórnych stopnia 4. i podać kortykosteroidy. U pacjentów otrzymujących pembrolizumab zgłaszano przypadki zespołu Stevensa-Johnsona (ang. SJS) i martwicy

### Opis komparatora – pembrolizumab (w oparciu ChPL Keytruda 2022)

toksyczno-rozplywnej naskórka (ang. TEN). W przypadku wystąpienia SJS lub TEN należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu, a pacjenta należy skierować do ośrodka medycznego specjalizującego się w diagnostyce i leczeniu tych schorzeń. W przypadku potwierdzenia SJS lub TEN należy całkowicie zakończyć podawanie pembrolizumabu. Należy starannie rozważyć zastosowanie pembrolizumabu u pacjentów, u których w przeszłości wystąpiła ciężka lub zagrażająca życiu niepożądana reakcja skórna podczas wcześniejszego leczenia innymi lekami przeciwnowotworowymi pobudzającymi układ odpornościowy.

#### Inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego

W badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie następujących dodatkowych, istotnych klinicznie działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego: zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie stawów, zapalenie mięśni, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie trzustki, zespół Guillain-Barré, zespół miasteniczny, niedokrwistość hemolityczna, sarkoidoza, zapalenie mózgu, zapalenie rdzenia kręgowego, zapalenie naczyń, stwardniające zapalenie dróg żółciowych, zapalenie żołądka i niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego. W zależności od stopnia nasilenia i rodzaju działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu w przypadku zdarzeń stopnia 2. lub stopnia 3. i zastosować kortykosteroidy. Do stosowania pembrolizumabu można powrócić w ciągu 12 tygodni od przyjęcia ostatniej dawki produktu leczniczego KEYTRUDA, jeśli nasilenie działania niepożądanego powróci do stopnia  $\leq 1$  a dawka kortykosteroidu została zmniejszona do  $\leq 10$  mg na dobę prednizonu lub dawki równoważnej. Stosowanie pembrolizumabu należy zakończyć w przypadku jakiegokolwiek działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego stopnia 3., które nawraca oraz jakiegokolwiek działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego stopnia 4. Stosowanie pembrolizumabu należy zakończyć w przypadku zapalenia mięśnia sercowego stopni 3 lub 4, zaburzeń endokrynologicznych lub zespołu Guillain-Barré.

#### Działania niepożądanego związane z przeszczepieniem

##### Odrzucenie przeszczepionego narządu litego

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów leczonych inhibitorami PD-1 notowano przypadki odrzucenia przeszczepionego narządu litego. Leczenie pembrolizumabem może zwiększać ryzyko odrzucenia przeszczepionego narządu litego u biorców. U tych pacjentów należy rozważyć korzyści z leczenia pembrolizumabem wobec ryzyka odrzucenia przeszczepionego narządu.

##### Powikłania po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. HSCT, *Haematopoietic Stem Cell Transplant*)

Allogeniczne przeszczepienie HSCT po leczeniu pembrolizumabem

U pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkina, poddawanych allogenicznemu przeszczepieniu HSCT po wcześniejszym leczeniu pembrolizumabem, występowały przypadki choroby „przeszczep przeciw gospodarzowi” (ang. GVHD, *Graft-Versus-Host Disease*) i choroby zarostowej żył wątrobowych (ang. VOD, *Veno-Occlusive Disease*). Do czasu udostępnienia większej liczby danych w każdym przypadku należy dokonywać starannej oceny korzyści osiągniętych dzięki HSCT oraz możliwego zwiększenia ryzyka powikłań związanych z przeszczepieniem.

Allogeniczne przeszczepienie HSCT przed rozpoczęciem leczenia pembrolizumabem

U pacjentów po allogenicznym HSCT w wywiadzie po leczeniu pembrolizumabem, zgłaszano przypadki ostrej choroby „przeszczep przeciw gospodarzowi”, w tym choroby GVHD zakończonej śmiercią. U pacjentów, u których wystąpiła GVHD po zabiegu przeszczepienia, może występować zwiększone ryzyko GVHD po leczeniu pembrolizumabem. W przypadku pacjentów po allogenicznym HSCT w wywiadzie należy rozważyć stosunek korzyści z leczenia pembrolizumabem do możliwego ryzyka wystąpienia GVHD.

#### Reakcje związane z infuzją dożylną

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano występowanie ciężkich reakcji związanych z wlewem dożylnym, w tym nadwrażliwość i anafilaksja. W przypadku reakcji związanych z infuzją dożylną stopni 3. lub 4. należy przerwać infuzję i zakończyć stosowanie pembrolizumabu. Pacjenci, u których wystąpią reakcje związane z infuzją dożylną stopni 1. lub 2., mogą nadal otrzymywać pembrolizumab pod ścisłą obserwacją. Można rozważyć podanie premedykacji z zastosowaniem leków przeciwgorączkowych i antyhistaminowych.

#### Środki ostrożności specyficzne dla choroby

## Opis komparatora – pembrolizumab (w oparciu ChPL Keytruda 2022)

<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji</p> <p>Obecny sposób finansowania komparatora</p>	<p><u>Stosowanie pembrolizumabu w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc</u></p> <p>Ogólnie, częstość występowania działań niepożądanych jest większa w przypadku leczenia skojarzonego pembrolizumabem niż w przypadku zastosowania pembrolizumabu w monoterapii lub samej chemioterapii, co wskazuje na to, że do ich wystąpienia przyczynia się każda ze składowych takiej terapii. Dane dotyczące bezpośredniego porównania stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią ze stosowaniem pembrolizumabu w monoterapii są niedostępne. Przed rozpoczęciem leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej, wcześniej nieleczonych, lekarze powinni rozważyć stosunek korzyści do ryzyka dostępnych metod leczenia (pembrolizumab w monoterapii lub pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią). W badaniu KEYNOTE-042 większą liczbę zgonów w okresie 4 miesięcy po rozpoczęciu leczenia, a następnie długoterminowy korzystny wpływ na przeżycie odnotowano w grupie otrzymującej pembrolizumab w monoterapii w porównaniu do grupy otrzymującej chemioterapię. Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania zebrane od pacjentów w wieku <math>\geq 75</math> lat są ograniczone. W przypadku pacjentów w wieku <math>\geq 75</math> lat, leczenie skojarzone z pembrolizumabem należy stosować z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka w każdym przypadku indywidualnie.</p> <p>Leczenie musi być rozpoczynane i kontrolowane przez lekarza specjalistę z doświadczeniem w leczeniu nowotworów.</p> <p>Lek objęty finansowaniem ze środków publicznych zgodnie z załącznikami B.6. i B.59. do Obwieszczenia MZ.</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tecentriq® (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

## 10.4 Leki refundowane w Polsce w leczeniu TNBC

W ramach katalogu chemioterapii w leczeniu raka piersi (ICD-10: C50) finansowane są następujące substancje czynne: kapecytabina, karboplatyna, cisplatylna, cyklofosfamid, docetaxel, doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna, doksorubicyna liposomalna pegylowana, epirubicyna, etopozyd, fluorouracyl, gemcytabina, ifosfamid, metotreksat, paklitaxel, winkrystyna, winorelbina. Szczegółowe dane dotyczące refundacji przedstawiono w tabeli poniżej, z wyodrębnieniem grup leków wybranych jako główne komparatory (monoterapia taksoidami lub antracyklinami). Ponadto finansowaniem we wskazaniu C50 w ramach katalogu chemioterapii objęte są substancje czynne stosowane w hormonoterapii (fulwestrant, tamoksyfen) - leki te jednak nie mają zastosowania w leczeniu TNBC, nie zostały więc uwzględnione w poniższej tabeli. Podobnie, nie uwzględniono leków stosowanych w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-1- C50)”, stanowiącego załącznik B.9 do Obwieszczenia MZ – żaden z leków refundowanych w wymienionych programach nie jest wskazany do stosowania w TNBC.

Tabela 36. Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka piersi – leki stosowane w chemioterapii (MZ 20/12/2021).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
Taksoidy								
Docetaxelum	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 16 ml	1013.0, Docetaxelum	432,00	453,60	453,60	bezpłatny	0
Docetaxelum	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	1013.0, Docetaxelum	54,00	56,70	56,70	bezpłatny	0
Docetaxelum	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	1013.0, Docetaxelum	216,00	226,80	226,80	bezpłatny	0
Docetaxelum	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	1013.0, Docetaxelum	32,40	34,02	34,02	bezpłatny	0
Docetaxelum	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	1013.0, Docetaxelum	129,60	136,08	136,08	bezpłatny	0

Tecentriq® (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
Docetaxelum	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	1013.0, Docetaxelum	259,20	272,16	272,16	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,7 ml	1032.0, Paclitaxelum	51,30	53,87	53,87	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	1032.0, Paclitaxelum	67,39	70,76	70,76	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1032.0, Paclitaxelum	25,38	26,65	26,65	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	1032.0, Paclitaxelum	135,00	141,75	141,75	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 16,7 ml	1032.0, Paclitaxelum	108,00	113,40	113,40	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.po 25 ml	1032.0, Paclitaxelum	145,80	153,09	153,09	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 30 mg	1 fiol.po 5 ml	1032.0, Paclitaxelum	32,40	34,02	34,02	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.po 50 ml	1032.0, Paclitaxelum	324,00	340,20	340,20	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	1032.0, Paclitaxelum	48,60	51,03	51,03	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	1032.0, Paclitaxelum	14,58	15,31	15,31	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	1032.0, Paclitaxelum	145,80	153,09	153,09	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	1032.0, Paclitaxelum	259,20	272,16	272,16	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	1032.0, Paclitaxelum	72,90	76,55	76,55	bezpłatny	0

Tecentriq® (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
Antracykliny								
Doxorubicinum	Myocet, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do koncentratu do sporządzania dyspersji do infuzji, 50 mg	2 zest. po 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor)	1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum	3580,20	3759,21	3759,21	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	8,64	9,07	9,07	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	1014.1, Doxorubicinum	82,08	86,18	86,18	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	1014.1, Doxorubicinum	164,16	172,37	172,37	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	1014.1, Doxorubicinum	41,04	43,09	43,09	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,56	38,56	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,48	11,48	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1462,86	1536,00	1536,00	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	1014.1, Doxorubicinum	30,24	31,75	31,75	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	1014.1, Doxorubicinum	15,66	16,44	16,44	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	1014.1, Doxorubicinum	120,96	127,01	127,01	bezpłatny	0

Tecentriq® (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi



Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	6,70	7,04	7,04	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	1014.1, Doxorubicinum	61,56	64,64	64,64	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	1015.0, Epirubicinum	27,00	28,35	28,35	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	1015.0, Epirubicinum	270,00	283,50	283,50	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	1015.0, Epirubicinum	540,00	567,00	567,00	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	1015.0, Epirubicinum	135,00	141,75	141,75	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	1015.0, Epirubicinum	24,84	26,08	26,08	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	1015.0, Epirubicinum	164,16	172,37	172,37	bezpłatny	0
Inne refundowane leki cytotoksyczne								
Capecitabinum	Capecitabine Accord, tabl. powl., 150 mg	60 szt.	1006.0, Capecitabinum	74,52	78,25	68,04	bezpłatny	0
Capecitabinum	Capecitabine Accord, tabl. powl., 300 mg	60 szt.	1006.0, Capecitabinum	149,04	156,49	136,08	bezpłatny	0
Capecitabinum	Capecitabine Accord, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	1006.0, Capecitabinum	432,00	453,60	453,60	bezpłatny	0
Capecitabinum	Capecitabine Glenmark, tabl. powl., 150 mg	60 szt.	1006.0, Capecitabinum	75,49	79,26	68,04	bezpłatny	0
Capecitabinum	Capecitabine Glenmark, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	1006.0, Capecitabinum	503,28	528,44	453,60	bezpłatny	0

Tecentriq® (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
Capecitabinum	Ecansya, tabl. powl., 150 mg	60 tabl.	1006.0, Capecitabinum	113,40	119,07	68,04	bezpłatny	0
Capecitabinum	Ecansya, tabl. powl., 500 mg	120 tabl.	1006.0, Capecitabinum	756,00	793,80	453,60	bezpłatny	0
Capecitabinum	Xeloda, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	1006.0, Capecitabinum	585,36	614,63	453,60	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	1005.0, Carboplatinum	257,04	269,89	269,89	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	1005.0, Carboplatinum	39,96	41,96	41,96	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	1005.0, Carboplatinum	102,06	107,16	107,16	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	1005.0, Carboplatinum	18,25	19,16	19,16	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	1005.0, Carboplatinum	170,64	179,17	179,17	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	1005.0, Carboplatinum	24,62	25,85	25,85	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	1005.0, Carboplatinum	45,90	48,20	48,20	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	1005.0, Carboplatinum	139,32	146,29	146,29	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	1005.0, Carboplatinum	186,84	196,18	196,18	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	1005.0, Carboplatinum	36,72	38,56	38,56	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	1005.0, Carboplatinum	104,76	110,00	110,00	bezpłatny	0

Tecentriq® (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1005.0, Carboplatinum	12,74	13,38	13,38	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	1005.0, Carboplatinum	131,76	138,35	138,35	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	1005.0, Carboplatinum	41,90	44,00	44,00	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	1005.0, Carboplatinum	102,06	107,16	107,16	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1005.0, Carboplatinum	24,84	26,08	26,08	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	1008.0, Cisplatinum	71,28	74,84	74,84	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,48	9,48	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	1008.0, Cisplatinum	42,12	44,23	44,23	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	1008.0, Cisplatinum	6,26	6,57	6,57	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	1008.0, Cisplatinum	62,64	65,77	65,77	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	1008.0, Cisplatinum	31,32	32,89	32,89	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol.	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	54,96	57,71	57,71	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	14,58	15,31	11,54	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52	76,15	76,15	bezpłatny	0

Tecentriq® (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	1016.0, Etoposidum	20,52	21,55	21,55	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	1016.0, Etoposidum	41,04	43,09	43,09	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.po 20 ml	1016.0, Etoposidum	82,08	86,18	86,18	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml	1016.0, Etoposidum	12,31	12,93	12,93	bezpłatny	0
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	1016.0, Etoposidum	30,13	31,64	31,64	bezpłatny	0
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	1016.0, Etoposidum	60,37	63,39	63,39	bezpłatny	0
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1016.0, Etoposidum	11,88	12,47	12,47	bezpłatny	0
Fluorouracilum	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 20 ml	1018.0, Fluorouracilum	14,57	15,30	15,20	bezpłatny	0
Fluorouracilum	5-Fluorouracil-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 500 mg	1 fiol.po 100 ml	1018.0, Fluorouracilum	72,36	75,98	75,98	bezpłatny	0
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	1018.0, Fluorouracilum	6,05	6,35	6,35	bezpłatny	0
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	1018.0, Fluorouracilum	60,48	63,50	63,50	bezpłatny	0
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	1018.0, Fluorouracilum	12,10	12,71	12,71	bezpłatny	0
Fluorouracilum	Fluorouracil medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	1018.0, Fluorouracilum	7,45	7,82	7,60	bezpłatny	0
Fluorouracilum	Fluorouracil medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	1018.0, Fluorouracilum	72,36	75,98	75,98	bezpłatny	0

Tecentriq® (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
Fluorouracilum	Fluorouracil medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	1018.0, Fluorouracilum	14,36	15,08	15,08	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	1020.0, Gemcitabinum	81,00	85,05	85,05	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	1020.0, Gemcitabinum	118,80	124,74	124,74	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	1020.0, Gemcitabinum	17,82	18,71	18,71	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	1020.0, Gemcitabinum	162,00	170,10	170,10	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	1020.0, Gemcitabinum	102,60	107,73	107,73	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1020.0, Gemcitabinum	27,00	28,35	28,35	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	1020.0, Gemcitabinum	205,20	215,46	215,46	bezpłatny	0
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	1023.0, Ifosfamidum	120,42	126,44	126,44	bezpłatny	0
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	1023.0, Ifosfamidum	217,62	228,50	228,50	bezpłatny	0
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg	50 szt.	1028.3, Methotrexatum p.o	32,36	33,98	33,98	bezpłatny	0
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	1028.2, Methotrexatum inj.	378,00	396,90	297,68	bezpłatny	0

Tecentriq® (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
Methotrexatum	Metotreksat Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	1028.2, Methotrexatum inj.	283,50	297,68	297,68	bezpłatny	0
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	1041.0, Vincristinum	24,84	26,08	26,08	bezpłatny	0
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1041.0, Vincristinum	124,20	130,41	130,41	bezpłatny	0
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	1041.0, Vincristinum	24,84	26,08	26,08	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 amp. 1 ml	1042.1, Vinorelbinum inj	486,86	511,20	226,80	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 amp. 5 ml	1042.1, Vinorelbinum inj	2434,32	2556,04	1134,00	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	1042.2, Vinorelbinum p.o.	174,59	183,32	136,08	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	1042.2, Vinorelbinum p.o.	261,88	274,97	204,12	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	1042.1, Vinorelbinum inj	216,00	226,80	226,80	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	1042.1, Vinorelbinum inj	1080,00	1134,00	1134,00	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	1042.1, Vinorelbinum inj	32,40	34,02	22,68	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	1042.1, Vinorelbinum inj	162,00	170,10	113,40	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 1 ml	1042.1, Vinorelbinum inj	21,60	22,68	22,68	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	1042.1, Vinorelbinum inj	108,00	113,40	113,40	bezpłatny	0

Tecentriq® (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
Vinorelbinum	Vinorelbine Alvogen, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	1042.2, Vinorelbinum p.o.	129,60	136,08	136,08	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Vinorelbine Alvogen, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	1042.2, Vinorelbinum p.o.	194,40	204,12	204,12	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Vinorelbine Alvogen, kaps. miękkie, 80 mg	1 kaps.	1042.2, Vinorelbinum p.o.	518,40	544,32	544,32	bezpłatny	0

Tecentriq® (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

### 10.5 Wnioskowany program lekowy

Tabela 37. [Redacted]

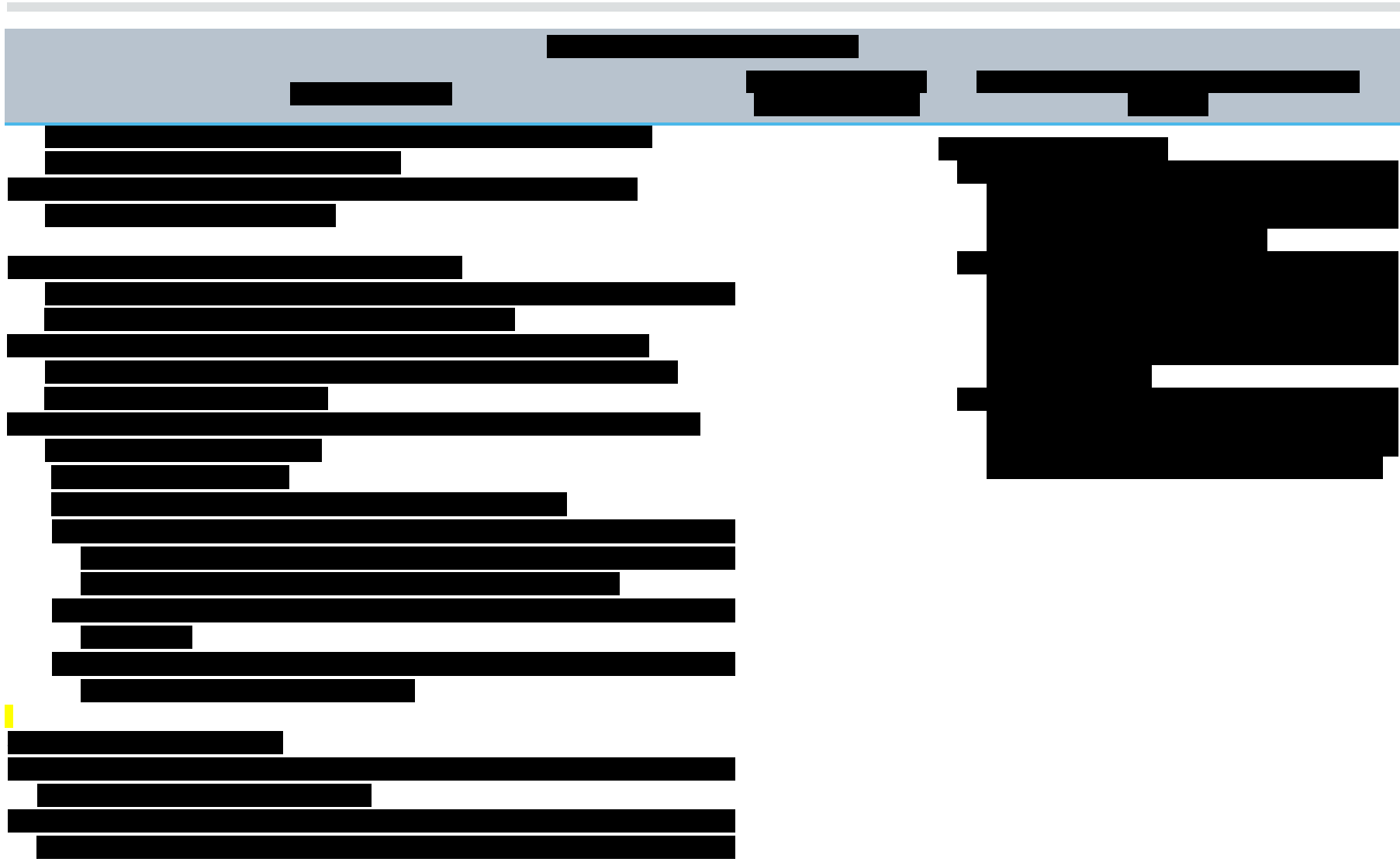
[Redacted Table Content]

Tecentriq® (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi



[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]





## 10.6 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autor	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

## Spis Tabel

Tabela 1. Międzynarodowa klasyfikacja chorób i problemów zdrowotnych ICD-10 ( <i>ICD-10 2019</i> ).....	16
Tabela 2. Klasyfikacja Statystyczna Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-11 złośliwych nowotworów piersi ( <i>ICD-11 2021</i> ).....	17
Tabela 3. Klasyfikacja ICD-11 dotycząca umiejscowienia guza ( <i>ICD-11 2021</i> ).....	17
Tabela 4. Czynniki zwiększające ryzyko raka piersi u kobiet ( <i>ACS 2019</i> ).....	19
Tabela 5. Grupy ryzyka zachorowania na dziedziczną postać raka piersi/jajnika ( <i>Jassem 2020</i> ).....	20
Tabela 6. Klasyfikacja kliniczna zaawansowania raka piersi (rewizja 8. TNM z 2017 r.) ( <i>Krzemieniecki 2021</i> ).....	21
Tabela 7. Kategorie końcowych wniosków wg systemu BIRADS ( <i>Jassem 2020</i> ).....	24
Tabela 8. Uproszczona klasyfikacja WHO nowotworów piersi ( <i>Jassem 2020</i> ).....	25
Tabela 9. Ocena stopnia histologicznej złośliwości ( <i>Jassem 2020</i> ).....	28
Tabela 10. Zasady oceny ekspresji HER2 wg ASCO/CAP 2018 ( <i>Wolff 2018</i> za: <i>Marszałek 2018</i> ).....	28
Tabela 11. Algorytm decyzji diagnostycznych, po wykonaniu badań hybrydyzacji <i>in situ</i> (ISH, z ang. <i>insitu hybridization</i> ) wg ASCO/CAP 2018 ( <i>Wolff 2018</i> za: <i>Marszałek 2018</i> ).....	29
Tabela 12. Definicja podtypów naciekającego raka piersi na podstawie immunohistochemicznych surogatów ( <i>Jassem 2020</i> ).....	30
Tabela 13. Główne cechy potrójnie ujemnego raka piersi ( <i>Foulkes 2010</i> ).....	30
Tabela 14. Charakterystyka podtypów raka potrójnie ujemnego ( <i>Ryś 2014</i> ).....	32
Tabela 15. Skumulowane ryzyko zachorowania i zgonu na raka piersi na świecie u obu płci, dane z 2020 roku ( <i>GLOBOCAN 2020</i> ).....	35
Tabela 16. Zachorowalność i umieralność na raka piersi wśród kobiet w Polsce w latach 1980 – 2019; na 100 000 osób ( <i>KRN 2022</i> ).....	36
Tabela 17. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery identyfikatory pacjenta), u których postawiono rozpoznanie wg ICD-10 C50 z rozszerzeniami (główne bądź współistniejące) w latach 2014-2018 ( <i>AWA Kadcyła 2018</i> ).....	37
Tabela 18. Zestawienie wszystkich rodzajów kosztów gospodarczych dla społeczeństwa spowodowanych rakiem piersi (ICD-10: C50) w Polsce, w latach 2010-2014 [mln zł] (na podst. <i>Nojszewska 2016</i> ).....	39
Tabela 19. Średnie koszty przypadające na pacjenta na miesiąc podczas terapii TNBC w stadium III i IV w USA w latach 2007 - 2011 ( <i>Schwartz 2018</i> ).....	42
Tabela 20. Średnie, całkowite koszty postępowania z chorym z rozpoznaniem mTNBC w zależności od etapu leczenia; dane z USA z 2017 roku ( <i>Aly 2019</i> ).....	42
Tabela 21. Schematy chemioterapii stosowane w zaawansowanym HER2-ujemnym raku piersi wg zaleceń PTOK 2020 (na podst. <i>Jassem 2020</i> ).....	52
Tabela 22. Schematy stosowane w postępowaniu u chorych na przerzutowego raka HER2-ujemnego, w tym TNBC wg wytycznych NCCN (na podst. <i>NCCN 2.2022</i> ).....	59

Tabela 23. Podsumowanie przeglądu wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia 1. linii zaawansowanego TNBC. ....	65
Tabela 24. [REDACTED] .....	74
Tabela 25. [REDACTED] .....	77
Tabela 26. Opis ocenianej interwencji – Tecentriq® (atezolizumab).....	81
Tabela 27. Stanowiska i rekomendacje ATOMiT dotyczące produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) we wskazaniu TNBC.....	98
Tabela 28. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Tecentriq w 1. linii leczenia TNBC.....	103
Tabela 29. Schemat PICOS ustalony dla analizy klinicznej atezolizumabu w leczeniu 1. linii zaawansowanego TNBC.....	117
Tabela 30. Stanowiska i rekomendacje ATOMiT dotyczące produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) wydane zgodnie z procedurą opisaną w art. 35 ust. 1 ust. ref. we wskazaniach inne niż wnioskowane.....	123
Tabela 31. Stanowiska i rekomendacje ATOMiT dotyczące produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) wydane zgodnie z procedurą opisaną art. 47 f ust. 1 ust. o św. we wskazaniach inne niż wnioskowane.....	126
Tabela 32. Opis komparatora – chemioterapia – taksoidy (taksany). ....	134
Tabela 33. Opis komparatora – chemioterapia – antracykliny. ....	151
Tabela 34. Opis komparatora – chemioterapia – gemcytabina. ....	174
Tabela 35. Opis komparatora – pembrolizumab. ....	179
Tabela 36. Leki refundowane w Polsce w leczeniu w leczeniu raka piersi – leki stosowane w chemioterapii (MZ 20/12/2021).....	190
Tabela 37. [REDACTED] .....	200

## Spis Wykresów

Wykres 1. Strategia leczenia miejscowo zaawansowanego raka piersi wg zaleceń PTOK 2020 (na podst. <i>Jassem 2020</i> ).....	51
Wykres 2. Pierwszorazowe leczenie systemowe zaawansowanego raka piersi bez ekspresji receptora estrogenowego wg zaleceń PTOK 2020 (na podst. <i>Jassem 2020</i> ).....	54
Wykres 3. Strategia leczenia I linii przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi wg zaleceń ESMO 2021 (na podst. <i>ESMO 2021</i> ).....	55
Wykres 4. Schemat postępowania u chorych na zaawansowanego TNBC wg wytycznych ESO-ESMO (na podst. <i>ESO-ESMO 2020</i> ).....	58
Wykres 5. Diagram oszacowania liczebności populacji docelowej dla atezolizumabu w pierwszej linii leczenia zaawansowanego TNBC z obecnością ekspresji PD-L1.....	71

## Piśmiennictwo

- ACS 2019** American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2019-2020. Atlanta: American Cancer Society, Inc. 2019  
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/breast-cancer-facts-figures.html>  
Data ostatniego dostępu: 03.02.2022 r.
- AGO 2021** AGO Breast Committee. Diagnosis and Treatment of Patients with early and advanced Breast Cancer. Chemotherapy With or Without Targeted Drugs in Metastatic Breast Cancer. Version 2021.1E  
Dostępne on-line pod adresem: [https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/\\_leitlinien/kommission\\_mamma/2021/englisch/\\_ohne\\_Literatur/2021E\\_19\\_Chemotherapy\\_with\\_or\\_without\\_Targeted\\_Drugs\\_MASTER\\_final\\_20210329.pdf](https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2021/englisch/_ohne_Literatur/2021E_19_Chemotherapy_with_or_without_Targeted_Drugs_MASTER_final_20210329.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 03.02.2022 r.
- Aly 2019** Aly A, Shah R, Hill K. Overall survival, costs and healthcare resource use by number of regimens received in elderly patients with newly diagnosed metastatic triple negative breast cancer. *Future Oncol.* 2019 Mar;15(9):1007-1020.
- AOTMiT 118/2020** Opinia nr 118/2020 z dnia 23 września 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Tecentriq (atezolizumab) we wskazaniu: przerzutowy, trójjemny rak piersi (ICD-10: C50.9) w terapii skojarzonej z nabpaklitakselem, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej  
Dostępne on-line pod adresem: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6935-197-2020-zlc>  
Data ostatniego dostępu: 03.02.2022
- AOTMiT 200/2020** Opinia Rady Przejrzystości nr 200/2020 z dnia 24 sierpnia 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Tecentriq (atezolizumab) we wskazaniu: rak piersi (ICD-10: C50.8) w ramach terapii skojarzonej z nab-paklitakselem.  
Dostępne on-line pod adresem: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6872-167-2020-zlc>  
Data ostatniego dostępu: 03.02.2022
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). Wersja 3.0. Dostępne online na stronie: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/>  
Data ostatniego dostępu: 03.02.2022
- AOTMiT 22/2018** Rekomendacja nr 22/2018 z dnia 20 marca 2018r. 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. 20 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)”.  
Dostępne on-line pod adresem: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5374-16-2018-zlc>  
Data ostatniego dostępu: 03.02.2022



- AOTMiT 23/2018** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 23/2018 z dnia 19 marca 2018 roku w sprawie oceny leku Tecentriq (atezolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)”.  
Dostępne on-line pod adresem: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5374-16-2018-zlc>  
Data ostatniego dostępu: 03.02.2022
- AOTMiT 232/2019** Opinia Rady Przejrzystości nr 232/2019 z dnia 5 sierpnia 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Tecentriq (atezolizumab) we wskazaniu: mięsak pęcherzykowy tkanek miękkich, progresja choroby (ICD-10: C49.2)  
Dostępne on-line pod adresem: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6169-151-2019-zlc>  
Data ostatniego dostępu: 03.02.2022
- AOTMiT 235/2020** Opinia Rady Przejrzystości nr 235/2020 z dnia 21 września 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Tecentriq (atezolizumab) we wskazaniu: przerzutowy, trójjujemny rak piersi (ICD-10: C50.9).  
Dostępne on-line pod adresem: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6935-197-2020-zlc>  
Data ostatniego dostępu: 03.02.2022
- AOTMiT 31/2020** Opinia nr 31/2020 z dnia 25 marca 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Tecentriq (atezolizumab) we wskazaniu: drobnokomórkowy rak płuca – choroba rozległa (ICD10: C34), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.  
Dostępne on-line pod adresem: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6618-49-2020-zlc>  
Data ostatniego dostępu: 03.02.2022
- AOTMiT 33/2020** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 33/2020 z dnia 8 czerwca 2020 roku w sprawie oceny leku Tecentriq (atezolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”.  
Dostępne on-line pod adresem: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6582-31-2020-zlc>  
Data ostatniego dostępu: 03.02.2022
- AOTMiT 33/2020a** Rekomendacja nr 33/2020 z dnia 30 czerwca 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Tecentriq (atezolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”.  
Dostępne on-line pod adresem: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6582-31-2020-zlc>  
Data ostatniego dostępu: 03.02.2022
- AOTMiT 63/2019** Opinia nr 63/2019 z dnia 7 sierpnia 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Tecentriq (atezolizumab) we wskazaniu: mięsak pęcherzykowy tkanek miękkich (ICD-10: C49.2), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych  
Dostępne on-line pod adresem: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6169-151-2019-zlc>  
Data ostatniego dostępu: 03.02.2022
- AOTMiT 65/2020** Opinia Rady Przejrzystości nr 65/2020 z dnia 23 marca 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do

technologii lekowych, leku Tecentriq (atezolizumab) we wskazaniu: drobnokomórkowy rak płuca – choroba rozległa (ICD-10: C34) – leczenie w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem.

Dostępne on-line pod adresem: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6618-49-2020-zlc>

Data ostatniego dostępu: 03.02.2022

**AOTMiT 71/2021**

Stanowisko Rady Przejrzystości nr 71/2021 z dnia 14 czerwca 2021 roku w sprawie oceny leku Tecentriq (atezolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C22.0)”

Dostępne on-line pod adresem: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7349-56-2021-zlc>

Data ostatniego dostępu: 03.02.2022

**AOTMiT 71/2021a**

Rekomendacja nr 71/2021 z dnia 14 czerwca 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Tecentriq (atezolizumab) w skojarzeniu z lekiem Avastin (bewacyzumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C22.0)”.

Dostępne on-line pod adresem: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7349-56-2021-zlc>

Data ostatniego dostępu: 03.02.2022

**AOTMiT 95/2020**

Opinia nr 95 /2020 z dnia 27 sierpnia 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Tecentriq (atezolizumab) w skojarzeniu z nab-paklitakselem we wskazaniu: rak piersi (ICD-10: C50.8), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Dostępne on-line pod adresem: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6872-167-2020-zlc>

Data ostatniego dostępu: 03.02.2022

**ASCO 2021**

Moy B, Rumble RB, Come SE, Davidson NE, Di Leo A, Gralow JR, Hortobagyi GN, Yee D, Smith IE, Chavez-MacGregor M, Nanda R, McArthur HL, Spring L, Reeder-Hayes KE, Ruddy KJ, Unger PS, Vinayak S, Irvin WJ Jr, Armaghani A, Danso MA, Dickson N, Turner SS, Perkins CL, Carey LA. Chemotherapy and Targeted Therapy for Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer That is Either Endocrine-Pretreated or Hormone Receptor-Negative: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2021;39(35):3938-3958.

**AWA Kadcyła 2018**

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Kadcyła (trastuzumab emtanzyny) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50). Analiza Weryfikacyjna Nr: OT.4331.40.2018. Dostępne on-line pod adresem: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5788-209-2018-zlc>

Data ostatniego dostępu: 03.02.2022

**AWA Talzenna 2021**

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Talzenna (talazoparyb) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50). Analiza Weryfikacyjna Nr: Nr: OT.4231.47.2021. Dostępne on-line pod adresem: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/144/AWA/144\\_AWA\\_OT.4231.47.2021\\_Talzenna\\_21.12.23\\_BIP\\_REO-PTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/144/AWA/144_AWA_OT.4231.47.2021_Talzenna_21.12.23_BIP_REO-PTR.pdf)

Data ostatniego dostępu: 03.02.2022

**AWMSG 2019**

AWMSG. Medicines appraisals: atezolizumab (Tecentriq®). Date of issue: 23/07/2019. Dostępne on-line pod adresem: <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/atezolizumab-tecentriq1/>

Data ostatniego dostępu: 03.02.2022

- Baser 2012** Baser O, Wei W, Henk HJ, Teitelbaum A, Xie L. Patient survival and healthcare utilization costs after diagnosis of triple-negative breast cancer in a United States managed care cancer registry. *Curr Med Res Opin.* 2012 Mar;28(3):419-28.
- Bednarek 2020** Bednarek A., Ocena związku pomiędzy stężeniem witaminy D i wybranych cytokin w krwi kobiet z rakiem piersi Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych Promotor Prof. dr hab. n. med. Jerzy Wojnar Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Chemioterapii Onkologicznej, Śląski Uniwersytet Medyczny, Wydział Lekarski w Katowicach. Katowice 2020
- CADTH 2020** CADTH pan-Canadian Oncology Drug Review. Atezolizumab (Tecentriq) for Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. Project Number: pCODR 10171. Last Updated: February 12, 2020.  
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.cadth.ca/atezolizumab-tecentriq-advanced-or-metastatic-triple-negative-breast-cancer-details>  
Data ostatniego dostępu: 03.02.2022
- Carey 2007** Carey LA, Dees EC, Sawyer L, Gatti L, Moore DT, Collichio F, Ollila DW, Sartor CI, Graham ML, Perou CM. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res.* 2007 Apr 15;13(8):2329-34.
- ChPL Abraxane 2022** Charakterystyka Produktu Leczniczego Abraxane z dnia 25.01.2022 r.  
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/abraxane>  
Data ostatniego dostępu: 03.02.2022
- ChPL Caelyx 2021** Charakterystyka Produktu Leczniczego Caelyx z dnia 08.09.2021 r.  
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/caelyx-pegylated-liposomal>  
Data ostatniego dostępu: 03.02.2022
- ChPL Docetaxel Accord 2021** Charakterystyka Produktu Leczniczego Docetaxel Accord z dnia 21.12.2021 r.  
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/docetaxel-accord>  
Data ostatniego dostępu: 03.02.2022
- ChPL Doxorubicinum Accord 2018** Charakterystyka Produktu Leczniczego Doxorubicinum Accord z dnia 07.12.2018 r.  
Dostępne on-line pod adresem: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/>  
Data ostatniego dostępu: 03.02.2022
- ChPL Epirubicin Accord 2019** Charakterystyka Produktu Leczniczego Epirubicin Accord z dnia 05.04.2019 r.  
Dostępne on-line pod adresem: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/>  
Data ostatniego dostępu: 03.02.2022
- ChPL Gemcitabine Accord 2018** Charakterystyka Produktu Leczniczego Gemcitabine Accord z dnia 25.12.2018 r.  
Dostępne on-line pod adresem: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/>  
Data ostatniego dostępu: 03.02.2022
- ChPL Keytruda 2022** Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda z dnia 11.01.2022 r.  
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda>  
Data ostatniego dostępu: 03.02.2022 r.
- ChPL Myocet 2020** Charakterystyka Produktu Leczniczego Myocet z dnia 16.09.2020 r.

- Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/myocet>  
Data ostatniego dostępu: 03.02.2022
- ChPL Paclitaxel Kabi** Charakterystyka Produktu Leczniczego Paclitaxel Kabi z dnia 10.03.2021 r.  
Dostępne on-line pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> Data ostatniego dostępu: 03.02.2022
- ChPL Tecentriq® 2021** Charakterystyka Produktu Leczniczego Tecentriq® z dnia 21.10.2021 r. Dostępne online pod adresem: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_pl.pdf). Data ostatniego dostępu: 03.02.2022 r.
- Cyprian 2019** Cyprian FS, Akhtar S, Gatalica Z, Vranic S. Targeted immunotherapy with a checkpoint inhibitor in combination with chemotherapy: A new clinical paradigm in the treatment of triple-negative breast cancer. *Bosn J Basic Med Sci.* 2019 Aug 20;19(3):227-233.
- Dent 2007** Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, Lickley LA, Rawlinson E, Sun P, Narod SA. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res.* 2007 Aug 1;13(15 Pt 1):4429-34.
- Didkowska 2009** Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Prognozy zachorowalności i umieralności na nowotwory złośliwe w Polsce do 2025 roku. Centrum Onkologii Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Krajowy Rejestr Nowotworów. Warszawa 2009.
- Didkowska 2021** Didkowska J, Wojciechowska U, Olasek P, Caetano dos Santos F, Michałek I. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2019 roku. Warszawa 2021. Dostępne on-line pod adresem: [http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory\\_2019.pdf](http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2019.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 03.02.2022
- EMA 2017** European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 22 September 2017 EMA/CHMP/205/95 Rev.5 Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-anticancer-medicinal-products-man>  
Data ostatniego dostępu: 03.02.2022
- EMA 2020** Draft guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man - Revision 6. EMA/CHMP/205/95 Rev.6. First published: 16/11/2020.  
Dostępne on-line pod adresem: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf) Data ostatniego dostępu: 03.02.2022
- EPAR Keytruda 2021** EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report EMA/CHMP/563896/2021. 16 September 2021.  
Dostępne online pod adresem: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0099-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0099-epar-assessment-report-variation_en.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 03.02.2022 r.
- Eralp 2014** Eralp Y, Kiliç L, Alço G, Başaran G, Doğan M, Dinçol D, Demirci S, İçli F, Onur H, Saip P, Haydaroglu A. The Outcome of Patients with Triple Negative Breast Cancer: The Turkish Oncology Group Experience. *J Breast Health.* 2014 Oct 1;10(4):209-215.
- ESMO 2021** Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, Dent R, Fenlon D, Gligorov J, Hurvitz SA, Im SA, Krug D, Kunz WG, Loi S, Penault-Llorca F, Ricke J, Robson M, Rugo HS, Saura C, Schmid P, Singer CF, Spanic T, Tolaney SM, Turner NC, Curigliano G, Loibl S, Paluch-Shimon S, Harbeck N; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: [clinicalguidelines@esmo.org](mailto:clinicalguidelines@esmo.org). ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2021 Dec;32(12):1475-1495.

- ESO-ESMO 2020** Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, Barrios CH, Bergh J, Bhattacharyya GS, Biganzoli L, Boyle F, Cardoso MJ, Carey LA, Cortés J, El Saghir NS, Elzayat M, Eniu A, Fallowfield L, Francis PA, Gelmon K, Gligorov J, Haidinger R, Harbeck N, Hu X, Kaufman B, Kaur R, Kiely BE, Kim SB, Lin NU, Mertz SA, Neciosup S, Offer- sen BV, Ohno S, Pagani O, Prat A, Penault-Llorca F, Rugo HS, Sledge GW, Thomssen C, Vorobiof DA, Wiseman T, Xu B, Norton L, Costa A, Winer EP. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol.* 2020 Dec;31(12):1623-1649.
- Ess 2018** Ess SM, Herrmann C, Bouchardy C, Neyroud I, Rapiti E, Konzelmann I, Bordoni A, Ortelli L, Rohrmann S, Frick H, Mousavi M, Thürlimann B. Impact of subtypes and comorbidities on breast cancer relapse and survival in population-based studies. *Breast.* 2018 Oct;41:151-158.
- FDA 2018** U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Oncology Center of Excellence Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry. December 2018. Dostępne online na stronie: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-trial-endpoints-approval-cancer-drugs-and-biologics>  
Data ostatniego dostępu: 03.02.2022
- FDA 2019** U. S. Food & Drug Administration (FDA). FDA approves atezolizumab for PD-L1 positive unresectable locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer. Informacja dostępna online: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-atezolizumab-pd-l1-positive-unresectable-locally-advanced-or-metastatic-triple-negative>  
Data ostatniego dostępu: 03.02.2022
- Foulkes 2010** Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Potrójnie receptorowo ujemny rak piersi. *N Engl J Med.* 2010;363:1938-1948.
- Foulkes 2010** Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Potrójnie receptorowo ujemny rak piersi. *N Engl J Med.* 2010;363:1938-1948.
- G-BA 2020** Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, triple-negativ, PD-L1-Expression  $\geq 1\%$ ). Beschlussfassung: 02.04.2020.  
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/493/>  
Data ostatniego dostępu: 03.02.2022
- GEICAM/SOLTI 2018** Chacón López-Muñiz JI, de la Cruz Merino L, Gavilá Gregori J, Martínez Dueñas E, Oliveira M, Seguí Palmer MA, Álvarez López I, Antolin Novoa S, Bellet Ezquerria M, López-Tarruella Cobo S. SEOM clinical guidelines in advanced and recurrent breast cancer (2018). *Clin Transl Oncol.* 2019 Jan;21(1):31-45.
- GLOBOCAN 2020** International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Global Cancer Observatory. Globocan 2020. Cancer Fact Sheets: All Cancer.  
Dostępne on-line pod adresem: <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>  
Data ostatniego dostępu: 03.02.2022
- GVK 2021** GKV-Spitzenverband. Erstattungsbetragsverhandlungen nach § 130b SGB V. Details zum Wirkstoff: Atezolizumab. Handelsnamen: Tecentriq. Letzte Aktualisierung: 10.03.2021.  
Dostępne on-line pod adresem: [https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/arzneimittel/verhandlungen\\_nach\\_amnog/ebv\\_130b/wirkstoff\\_777472.jsp](https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/arzneimittel/verhandlungen_nach_amnog/ebv_130b/wirkstoff_777472.jsp)  
Data ostatniego dostępu: 03.02.2022

- Hamer 2016** Hamer J, McDonald R, Zhang L. Quality of life (QOL) and symptom burden (SB) in patients with breast cancer. *Support Care Cancer*. 2017 Feb;25(2):409-419.
- HAS 2020** HAS. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE. AVIS 20 MARS 2020. Atezolizumab TECENTRIQ 840 mg, solution à diluer pour perfusion. Première évaluation  
Dostępne on-line pod adresem: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3167438/fr/tecentriq-atezolizumab](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3167438/fr/tecentriq-atezolizumab)  
Data ostatniego dostępu: 03.02.2022
- Higgins 2019** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.0 (updated July 2019). Cochrane, 2019. Available from [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook)  
Data ostatniego dostępu: 01.10.2019
- ICD-10 2019** ICD-10 Version: 2019. Dostęp on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/C50.0>  
Data ostatniego dostępu: 03.02.2022
- ICD-11 2021** ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (Version : 05/2021). Dostęp on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/517546180>  
Data ostatniego dostępu: 03.02.2022
- IOZ 2017** Zalecenia dla polityki państwa w zakresie zaawansowanego raka piersi. Raport Instytutu Ochrony Zdrowia na zlecenie Fundacji Żyjmy Zdrowo. Warszawa 2017. Dostęp online: [http://www.zyjmyzdrowo.org.pl/upl/press/files/Raport%20Rak%20Piersi\\_112017\\_WWW.pdf](http://www.zyjmyzdrowo.org.pl/upl/press/files/Raport%20Rak%20Piersi_112017_WWW.pdf)
- IQWiG 2019** IQWiG. [A19-81] Atezolizumab (breast cancer) - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. Last updated 02.01.2020  
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.iqwig.de/en/projects/a19-81.html>  
Data ostatniego dostępu: 03.02.2022
- IQWiG 2020** IQWiG. [A20-11] Atezolizumab (breast cancer) - Addendum to Commission A19-81. Last updated 02.04.2020. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.iqwig.de/en/projects/a20-11.html>  
Data ostatniego dostępu: 03.02.2022
- Jassem 2020 / PTOK 2020** Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B, Duchnowska R, Jeziorski A, Olszewski W, Senkus-Konefka E, Tchórzewska-Korba H, Wysocki P. Breast cancer. *Oncol Clin Pract* 2020; 16.
- Ji 2015** Ji M, Liu Y, Li Q, Li X-D, Zhao W-Q, Zhang H, Zhang X, Jiang J-T, Wu C-P. PD-1/PD-L1 pathway in non-small-cell lung cancer and its relation with EGFR mutation. *J Transl Med*. 2015;13. doi:10.1186/s12967-014-0373-0.
- KE Tecentriq** Union Register of medicinal products for human use. Product information: Tecentriq. <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1220.htm> Dokumenty opublikowane w dniu 5 września 2019 roku. [Dostęp w dniu 16.09.2019]
- Kennecke 2010** Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MC, Voduc D, Speers CH, Nielsen TO, Gelmon K. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2010 Jul 10;28(20):3271-7.
- Khosravi-Shahi 2017** Khosravi-Shahi P, Cabezon-Gutierrez L, Custodio-Cabello S. Metastatic triple negative breast cancer: Optimizing treatment options, new and emerging targeted therapies. *Asia-Pac J Clin Oncol*. 2017;1-8

- Koo 2017** Koo MM, von Wagner C, Abel GA. Typical and atypical presenting symptoms of breast cancer and their associations with diagnostic intervals: Evidence from a national audit of cancer diagnosis. *Cancer Epidemiology* 48 (2017) 140–146
- KRN 2022** Krajowy Rejestr Nowotworów. Opracowanie własne na podstawie danych zamieszczonych na portalu. Dostęp on-line pod adresem: <http://onkologia.org.pl/raporty/>  
Data ostatniego dostępu: 03.02.2022 r.
- Krzemieniecki 2021** Krzemieniecki K, Krzakowski M. Rak piersi w: Gałęcki P. Interna Szczeklika (wersja elektroniczna). Medycyna Praktyczna 2021.
- Krzemieniecki 2021** Krzemieniecki K, Krzakowski M. Rak piersi w: Gałęcki P. Interna Szczeklika (wersja elektroniczna). Medycyna Praktyczna 2021.
- Kumar 2016** Kumar P, Aggarwal R. An overview of triple-negative breast cancer. *Arch Gynecol Obstet.* 2016 Feb;293(2):247-69.
- Kumar Pal 2011** Kumar Pal S, Childs BH, Pegram M. Triple negative breast cancer: unmet medical needs. *Breast Cancer Res Treat.* 2011 Feb;125(3):627-36.
- Lebert 2018** Lebert JM, Lester R, Powel E. Advances in the systemic treatment of triple-negative breast cancer. *Curr Oncol.* 2018;25(S1):S142-S150.
- Li 2016** Li X, Yang J, Peng L. Triple-negative breast cancer has worse overall survival and cause-specific survival than non-triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2017 Jan;161(2):279-287.
- Marszałek 2018** Marszałek A, Krzakowski M. Recommendations for evaluation of predictive marker HER2 in patients with invasive breast cancer. *Oncol Clin Pract* 2018; 14.
- MPZ 2015** Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski na rok 2015. Dostęp online: <http://mpz.mz.gov.pl/mapy-onkologiczne/>, data dostępu: 03.02.2022.
- MPZ 2018** Ministerstwo zdrowia. Mapy onkologiczne 2018. <http://mpz.mz.gov.pl/mapy-onkologiczne/#tab-2018>  
Data ostatniego dostępu: 03.02.2022
- MZ 08/01/2021** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 20/12/2021** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r.
- MZ 2018** Ministerstwo Zdrowia. Program profilaktyki raka piersi (mammografia). Dostęp on-line pod adresem: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/program-profilaktyki-raka-piersi-mammografia->  
Data ostatniego dostępu: 03.02.2022
- NCCN 2.2022** National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 2.2022 – December 20, 2021. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>  
Data ostatniego dostępu: 03.02.2022
- NCPE 2020** National Centre for Pharmacoeconomics. Atezolizumab (Tecentriq®) for triple-negative breast cancer.  
Dostępne on-line pod adresem: <http://www.ncpe.ie/drugs/atezolizumab-tecentriq-for-triple-negative-breast-cancer/>  
Data ostatniego dostępu: 03.02.2022

- NICE 2020** National Institute for Health and Care Excellence. Health Technology Appraisal. Atezolizumab for untreated, locally advanced or metastatic, triple negative, PD-L1 positive breast cancer. Technology appraisal guidance [TA639]Published: 01 July 2020.  
Dostępne online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta639>  
Data ostatniego dostępu: 03.02.2022
- Nojszewska 2016** Nojszewska E.. Instytut Innowacyjna Gospodarka 2016. Dostępne online: <http://ingos.pl/pl/wszystkie-publicacje>  
Data ostatniego dostępu: 03.02.2022
- Parisi 2018** Parisi M, Pelletier C, Cherepanov D. Outcomes research examining treatments, quality of life and costs in HER2-negative and triple-negative metastatic breast cancer: a systematic literature review. J. Comp. Eff. Res. (2018) 7(1), 67–83
- PBAC 2020** PBAC. Public Summary Document – March 2020 PBAC Meeting. ATEZOLIZUMAB, Solution concentrate for I.V. infusion, 840 mg in 14 mL, Tecentriq®  
Dostępne on-line pod adresem: [https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-03/batch\\_2/files/atezolizumab-psd-march-2020.pdf](https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-03/batch_2/files/atezolizumab-psd-march-2020.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 03.02.2022
- PBAC 2021** PBAC. Public Summary Document – March 2021 PBAC Meeting. ATEZOLIZUMAB, Solution concentrate for I.V. infusion, 840 mg in 14 mL, Tecentriq®.  
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-03/files/atezolizumab-psd-mar-2021.pdf>  
Data ostatniego dostępu: 03.02.2022
- Pogoda 2013** Pogoda K, Niwińska A, Murawska M, Pierńkowski T. Analysis of pattern, time and risk factors influencing recurrence in triple-negative breast cancer patients. Med Oncol. 2013 Mar;30(1):388.
- Pogoda 2017** Pogoda K, Krzakowski M, Jagiełło-Gruszfeld A. Chemioterapia metronomiczna w raku piersi. Oncol Clin Pract 2017;13:161-168.
- PTOK 2020 /Jassem 2020** Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B, Duchnowska R, Jeziorski A, Olszewski W, Senkus-Konefka E, Tchórzewska-Korba H, Wysocki P. Breast cancer. Oncol Clin Pract 2020; 16.
- Randall 2019** Randal LM, Coakley K. Badania pojedynczych genów w opiece ginekologicznej – przewodnik dla początkujących. Ginekologia po dyplomie 2019;01. Dostęp on-line pod adresem: <https://podyplomie.pl/ginekologia/31862,badania-pojedynczych-genow-w-opiece-ginekologicznej-przewodnik-dla-poczatkujacych>  
Data ostatniego dostępu: 17.04.2019
- Rugo 2015** Rugo HS, Barry WT, Moreno-Aspitia A, Lyss AP, Cirrincione C, Leung E, Mayer EL, Naughton M, Toppmeyer D, Carey LA, Perez EA, Hudis C, Winer EP. Randomized Phase III Trial of Paclitaxel Once Per Week Compared With Nanoparticle Albumin-Bound Nab-Paclitaxel Once Per Week or Ixabepilone With Bevacizumab As First-Line Chemotherapy for Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer: CALGB 40502/NCCTG N063H (Alliance). J Clin Oncol. 2015;33(21):2361-9.
- Rugo 2021** Rugo HS, Loi S, Adams S, Schmid P, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, Diéras V, Winer EP, Kockx MM, Peeters D, Chui SY, Lin JC, Duc AN, Viale G, Molinero L, Emens LA. PD-L1 Immunohistochemistry Assay Comparison in Atezolizumab plus nab-Paclitaxel-Treated Advanced Triple-Negative Breast Cancer. J Natl Cancer Inst. 2021 Jun 7;113(12):1733–43.
- Ryś 2014** Ryś J, Kruczek A. Potrójnie ujemny rak sutka (triple negative breast cancer) – jednorodna czy heterogenna grupa nowotworów. Pol J Pathol 2014;65(4):S53-S61.



- Saraiva 2017** Saraiva DP, Guadalupe Cabral M, Jacinto A, Braga S. How many diseases is triple negative breast cancer: the protagonism of the immune microenvironment. *ESMO Open*. 2017 Sep 14;2(4):e000208.
- Schilling 2019** Schilling J, Busch S, Heinrich G. Treatment patterns, health care resource use, and outcomes in metastatic triple negative breast cancer in Germany: retrospective chart review study (OBTAIN). *Current Medical Research and Opinion* 2019. Dostęp on-line pod adresem: <https://tandfonline.com/doi/abs/10.1080/03007995.2019.1595551?journalCode=icmo20>  
Data ostatniego dostępu: 03.02.2022
- Schmid 2018** Schmid P, Adams S, Rugo HS. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2108-21.
- Schwartz 2018** Schwartz KL, Simon MS, Bylisma LC. Clinical and Economic Burden Associated With Stage III to IV Triple-Negative Breast Cancer: A SEER-Medicare Historical Cohort Study in Elderly Women in the United States. *Cancer*. 2018 May 15;124(10):2104-2114.
- SMC 2020** Scottish Medicines Consortium. Medicine name: atezolizumab (Tecentriq). SMC ID: SMC2267. Date advice published: 09 November 2020.  
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/atezolizumab-tecentriq-full-smc2267/>  
Data ostatniego dostępu: 03.02.2022
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.)
- Vadaparampil 2017** Vadaparampil ST, Christie J, Donovan KA. Health-related quality of life in Black breast cancer survivors with and without triple-negative breast cancer (TNBC). *Breast Cancer Res Treat*. 2017 Jun;163(2):331-342
- Wockel 2018** Wöckel A, Albert US, Janni W. The Screening, Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Breast Cancer. *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115: 316–23.
- Woźniacki 2013** Woźniacki P. Charakterystyka kliniczna chorych na raka piersi objętych Populacyjnym Programem Wczesnego Wykrywania Raka Piersi w województwie pomorskim (lata 2007-2010). Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych. Katedra i Klinika Chirurgii Onkologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, Gdańsk 2013.
- Yang 2007** Yang XR, Sherman ME, Rimm DL, Lissowska J, Brinton LA, Peplonska B, Hewitt SM, Anderson WF, Szeszenia-Dabrowska N, Bardin-Mikolajczak A, Zatonski W, Cartun R, Mandich D, Rymkiewicz G, Ligaj M, Lukaszek S, Kordek R, García-Closas M. Differences in risk factors for breast cancer molecular subtypes in a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007 Mar;16(3):439-43.
- Zhang 2017** Zhang M, Sun H, Zhao S, Wang Y, Pu H, Wang Y, Zhang Q. Expression of PD-L1 and prognosis in breast cancer: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017 May 9;8(19):31347-31354.
- Zhu 2019** Zhu X, Zhang Q, Wang D. Expression of PD-L1 Attenuates the Positive Impacts of High-level Tumor-infiltrating Lymphocytes on Prognosis of Triple-negative Breast Cancer. *Cancer Biol Ther*. 2019 Mar 31:1-8.