



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Tecentriq (atezolizumab)
w skojarzeniu z nab-paklitakselem
w leczeniu raka piersi (ICD-10 C50)
Analiza weryfikacyjna

nr OT.4331.70.2019

Data ukończenia: 23.03.2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Roche Polska sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Roche Polska sp. z o.o

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna

Wykaz wybranych skrótów

95% CI	przedział ufności dla $\alpha=0,05$
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
ATEZO	atezolizumab
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
BSC	najlepsze leczenie wspomagające
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
COVID-19	choroba koronawirusowa typu 2019 (od ang. coronavirus disease 2019)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
EAN	europejski kod towarowy (ang. european article number)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HRQoL	jakość życia związana ze zdrowiem
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICD-10	międzynarodowa klasyfikacja chorób i stanów zdrowia
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
JGP	jednorodna grupa pacjentów
Komparator	<i>interwencja alternatywna finansowana w tożsamym wskazaniu ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku, opcjonalna wobec interwencji ocenianej</i>
LEK	baza Narodowego Funduszu Zdrowia, w której gromadzone są informacje dotyczące realizacji recept aptecznych u pacjentów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2021 r. poz. 974, 981)
Lek	<i>substancja lub mieszanina substancji, przedstawiana jako posiadająca właściwości zapobiegania lub leczenia chorób występujących u ludzi lub zwierząt lub podawana w celu postawienia diagnozy lub w celu przywrócenia, poprawienia lub modyfikacji fizjologicznych funkcji organizmu poprzez działanie farmakologiczne, immunologiczne lub metaboliczne</i>
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nab-p	nab-paklitaksel (<i>paklitaxelum albuminatum</i>)
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	iloraz szans (odds ratio)

P	paklitaksel
PESEL	numer identyfikacyjny zgodny z Powszechnym Elektronicznym Systemem Ewidencji Ludności
PKB	produkt krajowy brutto
PO	poziom odpłatności
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RCT	randomizowane badania kliniczne
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
SAEs	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMPT	system monitorowania programów terapeutycznych
SWIAD	baza świadczeń NFZ
Technologia	<p>technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach</p> <p><i>leki, urządzenia, procedury diagnostyczne i terapeutyczne stosowane w określonych wskazaniach, a także organizacyjne systemy wspomagające, w obrębie których wykonywane są świadczenia zdrowotne</i></p> <p>lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji</p> <p><i>środek spożywczy, o którym mowa w art. 24 ust. 2 pkt 1 i 4 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz. U. z 2020 r. poz. 2021) przeznaczony do dietetycznego odżywiania pacjentów pod nadzorem lekarza, którego stosowania nie można uniknąć przez modyfikację normalnej diety lub podawanie innych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego</i></p> <p><i>wyrób medyczny, wyposażenie wyrobu medycznego, wyrób medyczny do diagnostyki in vitro, wyposażenie wyrobu medycznego do diagnostyki in vitro, o których mowa w art. 2 ust. 1 pkt 33, 34, 38 i 39 ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych</i></p>
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
WBC	liczba leukocytów
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	15
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	15
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	15
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	16
3.2. Problem zdrowotny	17
3.3. Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej	18
3.3.1. Metodologia badania rzeczywistej praktyki klinicznej	18
3.3.2. Liczebność populacji	18
3.3.3. Stosowane opcje terapeutyczne	22
3.3.4. Refundacja u pacjentów – obciążenie budżetu	24
3.3.5. Opinie ekspertów klinicznych	27
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	27
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	27
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	30
3.5. Refundowane technologie medyczne	30
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	31
4. Ocena analizy klinicznej	32
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	32
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	32
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	34
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	34
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	35
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	37
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	39
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	40

4.2.1.	Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	40
4.2.1.1.	Wyniki badania IMpassion130	40
4.2.1.2.	Wyniki analizy bezpieczeństwa – badanie IMpassion130	45
4.2.2.	Informacje na podstawie innych źródeł.....	50
4.2.2.1.	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	50
4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	56
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	57
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	57
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	57
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	57
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	58
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	58
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	58
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	59
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	60
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	61
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	61
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	61
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	62
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	63
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	63
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	63
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	63
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	65
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	66
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	67
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	68
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	68
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	69
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	70
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	71
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	73
11.	Kluczowe informacje i wnioski	74
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	78
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	79
14.	Źródła.....	80

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 20.12.2019
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.1600.2019.MO

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Tecentriq (atezolizumab)

Wnioskowana technologia:

- Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 840 mg, 1, fiol. 14 ml, EAN 07613326025546

w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi atezolizumabem (ICD-10 C50)”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?



Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet
- analiza racjonalizacyjna
- analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny:

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Niemcy

Wnioskodawca:

Roche Polska sp. z o.o.
ul. Domaniewska 39B
02-672 Warszawa
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 20.12.2019 r., znak PLR.4600.1600.2019.MO (data wpływu do AOTMiT 20.12.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 840 mg, 1, fiol. 14 ml, EAN 07613326025546

w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi atezolizumabem (ICD-10 C50)”.

Analizy załączone do wniosków nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 24.01.2020 r., znak OT.4331.70.2019.PK.8. Pismem Ministra Zdrowia na wniosek strony, znak PLD.4600.1690.2019.19.MG z dn. 11.02.2020 r. zawieszono postępowanie, pismem z dnia 28.02.2022 r. znak PLR.4600.1690.2019.22.MGA podjęto postępowanie. W związku z pierwszym wezwaniem, wraz z dniem podjęcia postępowania, uzupełnienia analiz zostały przekazane Agencji. Analizy nie spełniały wymagań określonych w rozporządzeniu, w związku z czym pismem z dnia 04.03.2022 r., znak OT.4331.70.2019.KD.19 wezwano wnioskodawcę do uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane dnia 11.03.2022 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- ██████████ et al., Analiza problemu decyzyjnego. Tecentriq (atezolizumab) w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozsianego potrójnie ujemnego raka piersi, Kraków 2022 r., wersja 1.1
- ██████████ et al., Analiza kliniczna. Tecentriq (atezolizumab) w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozsianego potrójnie ujemnego raka piersi, Kraków 2022 r., wersja 1.1
- ██████████ et al., Analiza ekonomiczna. Tecentriq (atezolizumab) w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozsianego potrójnie ujemnego raka piersi, Kraków 2022 r., wersja 1.1
- ██████████ et al., Analiza wpływu na budżet. Tecentriq (atezolizumab) w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozsianego potrójnie ujemnego raka piersi, Kraków 2022 r., wersja 1.1
- ██████████ et al., Analiza racjonalizacyjna. Tecentriq (atezolizumab) w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozsianego potrójnie ujemnego raka piersi, Kraków 2022 r., wersja 1.1

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 840 mg, 1, fiol. 14 ml, EAN 07613326025546
Kod ATC	L01XC32
Substancja czynna	atezolizumab
Wnioskowane wskazanie	Program lekowy „Leczenie raka piersi atezolizumabem (ICD-10 C50)”.
Dawkowanie	<p>Leczenie produktem leczniczym Tecentriq musi być inicjowane i nadzorowane przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu chorób nowotworowych.</p> <p><u>Oznaczenie ekspresji PD-L1 u pacjentów z rakiem urotelialnym (UC) lub z potrójnie ujemnym rakiem piersi (TNBC).</u></p> <p><i>Pacjenci leczeni Tecentriq w monoterapii</i></p> <p>Pacjenci z uprzednio nieleczonym UC lub TNBC powinni być kwalifikowani do leczenia na podstawie ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej potwierdzonej zwalidowanym testem.</p> <p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Zalecana dawka produktu leczniczego Tecentriq wynosi a bo 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.</p> <p><i>Tecentriq w skojarzeniu z nab-paklitaksellem w 1 linii leczenia mTNBC</i></p> <p>Pacjenci z uprzednio nieleczonym TNBC powinni być kwalifikowani do leczenia na podstawie ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej potwierdzonej zwalidowanym testem</p> <p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Zalecana dawka produktu Tecentriq wynosi 840 mg we wlewie dożylnym, po której podawany jest nab-paklitaksel w dawce 100 mg/m² pc. Podczas każdego 28-dniowego cyklu Tecentriq jest podawany w dniach 1. i 15., a nab-paklitaksel w dniach 1., 8. i 15. Należy również zapoznać się z pełną informacją o produktach stosowanych w leczeniu skojarzonym (patrz także punkt 5.1).</p>
Droga podania	Podanie dożylnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>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 m krośrodowisku 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.</p> <p>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.</p>

Źródło: ChPL Tecentriq

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EMA: 21 września 2017
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Rak urotelialny</u></p> <p>Produkt leczniczy Tecentriq w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym rakiem urotelialnym (UC):</p> <ul style="list-style-type: none"> • po wcześniejszej chemioterapii zawierającej związki platyny lub • u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia cisplatyną i u których ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 5\%$ <p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca</u></p> <p>Produkt leczniczy Tecentriq, w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatiną, jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym niepłaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP). U pacjentów z NDRP z mutacją EGFR lub z ALK-dodatnim NDRP produkt leczniczy Tecentriq w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatiną jest wskazany dopiero po niepowodzeniu odpowiednich terapii ukierunkowanych molekularnie.</p> <p>Produkt leczniczy Tecentriq w skojarzeniu z nab-paklitakselem i karboplatiną jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym niepłaskonabłonkowym NDRP, u których nie występuje mutacja EGFR ani rearanżacja ALK.</p> <p>Produkt leczniczy Tecentriq w monoterapii jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym NDRP, z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ na komórkach guza (ang. tumour cells, TC) lub $\geq 10\%$ na komórkach immunologicznych naciekających guz (ang. immune cells, IC) oraz których nowotwór nie wykazuje mutacji EGFR i nie jest ALK-dodatnim NDRP.</p> <p>Produkt leczniczy Tecentriq w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym NDRP po wcześniejszej chemioterapii. Pacjenci z NDRP z mutacją EGFR lub ALK-dodatnim NDRP przed leczeniem produktem Tecentriq powinni otrzymać również terapie ukierunkowane molekularnie.</p> <p><u>Drobnokomórkowy rak płuca</u></p> <p>Produkt leczniczy Tecentriq, w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca (DRP) w chorobie rozległej (ang. extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC).</p> <p><u>Potrójnie ujemny rak piersi</u></p> <p>Produkt leczniczy Tecentriq w skojarzeniu z nab-paklitakselem 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) $\geq 1\%$, którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii z powodu choroby rozsianej.</p> <p><u>Rak wątrobowokomórkowy</u></p> <p>Produkt leczniczy Tecentriq, w skojarzeniu z bewacyzumabem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub nieresekcyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (ang. hepatocellular carcinoma, HCC), którzy wcześniej nie otrzymywali leczenia systemowego.</p>
Status leku sierocego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	<p>Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania.</p> <p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków</p>

Źródło: ChPL Tecentriq

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Dotychczas produkt leczniczy Tecentriq (atezolizumab) był przedmiotem oceny Agencji we wskazaniach:

- leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C22.0),
- **przerzutowy, trójumyjny rak piersi (ICD-10 C50.9) w terapii skojarzonej z nab-paklitakselem w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych,**
- rak piersi (ICD-10: C50.8) w ramach terapii skojarzonej z nab-paklitakselem w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych,
- drobnokomórkowy rak płuca - choroba rozległa (ICD-10 C34) leczenie w skojarzeniu z karboplatyną i etopozydem, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych,
- leczenie drobnokomórkowego raka płuc (ICD-10 C34),
- mięsak pęcherzykowy tkanek miękkich, progresja choroby (ICD-10 C49.2), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych,
- leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem w ramach programu lekowego.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące atezolizumabu

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 71/2021 z dnia 14 czerwca 2021 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab), (...), w ramach programu lekowego „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C22.0)”.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Opierają się na randomizowanym, niezaślepionym 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–bevacizumabu vs 54.6% (95% CI, 45.2 - 64.0) w grupie sorafenibu). Zdaniem Rady, zasadne byłoby finansowanie wnioskowanej technologii wyłącznie u pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym z przerzutami pozawątrobowymi.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 71/2021 z dnia 14 czerwca 2021 r.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) w skojarzeniu z lekiem Avastin (bevacizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C22.0)” na zaproponowanych warunkach.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>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).</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 235/2020 z dnia 21 września 2020 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Tecentriq (atezolizumab), (...) we wskazaniu: przerzutowy, trójumyjny rak piersi (ICD-10: C50.9) – w ramach terapii skojarzonej z nab-paklitakselem.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania, zidentyfikowano 1 wielośrodowe badanie kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem – IMpassion130. 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>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT</p> <p>nr 118/2020 z dnia 23 września 2020 r.</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, trójjemny rak piersi (ICD-10: C50.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL).</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Wnioskowaną populację stanowią pacjenci z przerzutowym, trójjemnym (ER - neg, PGR - neg, HER2 – neg) rakiem piersi. Zgodnie z rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) i European Society for Medical Oncology (ESMO) w rozsiały raku piersi stosuje się antracykliny, taksoidy, kapecytabinę, winorelbina, erybulinę, pochodne platyny, gemcytabinę, cyklofosfamid i metotreksat. Taksoidy, jeżeli były stosowane w leczeniu adjuwantowym, mogą zostać zastosowane ponownie, jako pierwsza linia leczenia zaawansowanego raka piersi, zwłaszcza u chorych, u których uzyskano co najmniej roczne przeżycie wolne od choroby. Ponowne zastosowanie (w analogicznej sytuacji) antracyklin jest możliwe, o ile nie została osiągnięta maksymalna dawka skumulowana i przy braku przeciwwskazań kardiologicznych - zwłaszcza u chorych, u których uzyskano co najmniej roczne przeżycie wolne od choroby. Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologią 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>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości</p> <p>nr 200/2020 z dnia 24 sierpnia 2020 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne 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: rak piersi (ICD-10: C50:8) w ramach terapii skojarzonej z nab-paklitakselem.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Terapia Tecentriq (w leczeniu skojarzonym) niesie liczne działania niepożądane. Profil bezpieczeństwa terapii skojarzonej uważa się za ogólnie akceptowalny w warunkach leczenia paliatywnego.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT</p> <p>nr 95/2020 z dnia 27 sierpnia 2020 r.</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 : rak piersi (ICD-10: C50:8) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>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, 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%).</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości</p> <p>nr 65/2020 z dnia 23 marca 2020r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne 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.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>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 miesięcy.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT</p> <p>nr 31/2020 z dnia 25 marca 2020 r.</p>	<p>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).</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>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 dłużą o miesiąc medianę czasu do progresji choroby w porównaniu do placebo.</p> <p>Odnalezione wytyczne wskazują na zastosowanie atezolizumabu w skojarzeniu karboplatyną i etopozydem jako jednej z opcji terapeutycznych w ocenianym wskazaniu.</p> <p>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.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości</p> <p>nr 33/2020 z dnia 8 czerwca 2020 r.</p>	<p>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.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Wyniki analizy klinicznej wskazują na istotnie statystyczną różnicę na korzyść zastosowania w terapii skojarzonej atezolizumabu w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji u pacjentów z rozległą postacią DRP. Korzyści kliniczne przeważają nad ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Wyniki analizy ekonomicznej wskazują jednak, że oszacowany inkrementalny współczynnik użyteczności kosztowej (ICUR) ocenianej terapii, w porównaniu ze standardową terapią, przewyższa ustalony próg opłacalności (również po uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka RSS) i stanowi znaczne obciążenie dla płatnika. 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 zapewnia też użyteczności kosztowej. Z uwagi na powyższe, konieczna jest modyfikacja i pogłębienie zaproponowanego mechanizmu dzielenia ryzyka.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT</p> <p>nr 33/2020 z dnia 30 czerwca 2020r.</p>	<p>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.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego ze schematem chemioterapii cisplatyna i etopozyd (CPE) wskazują na istotne statystycznie różnice na korzyść ATEZO+CHT vs CPE m.in. w punktach końcowych odnoszących się do przeżycia wolnego od progresji.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości</p> <p>nr 232/2019 z dnia 5 sierpnia 2019 r.</p>	<p>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).</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>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.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 63/2019 z dnia 7 sierpnia 2019 r.</p>	<p>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.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>W ramach analizy klinicznej odnaleziono badanie Coyne 2018 w postaci abstraktu konferencyjnego. Zgodnie z wynkami 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 pojawią 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.</p> <p>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.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 23/2018 z dnia 19 marca 2018 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego: Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiole. 20 ml, kod EAN: 5902768001167, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)”.</p> <p>Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiole. 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.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Rada uznaje za dobrze udokumentowaną skuteczność atezolizumabu w niedrobnokomórkowym raku płuc. Jednocześnie proponowana cena technologii, mechanizm dzielenia ryzyka i wskaźniki opłacalności kosztowej przemawiają przeciwko jej akceptacji w polskim systemie refundacyjnym. Zasadne jest zatem istotne obniżenie ceny leku oraz wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka istotnie ograniczającego wydatki płatnika publicznego (np. capping). W przypadku podjęcia decyzji refundacyjnej konieczne jest ujednolicenie schematów leczenia poprzez włączenie terapii atezolizumabem do istniejącego ogólnego programu lekowego terapii niedrobnokomórkowego raka płuc.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 22/2018 z dnia 20 marca 2018 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiole. 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.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>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. 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 budżet 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 progów, powyżej którego wnioskodawca pokrywałby koszt leczenia pacjentów.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	1183.0, Atezolizumab
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi atezolizumabem (ICD-10 C50)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[REDACTED]

	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>
<p>Kryteria wyłączenia z programu</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>
<p>Określenie czasu leczenia w programie</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Kategoria refundacyjna, przynależność do grupy limitowej oraz poziom odpłatności zasadne. [Redacted]

Analitycy zwracają uwagę na brak refundacji nab-paklitakselu w ocenianym wskazaniu. W związku z czym brak jest produktu kontraktowego, za pomocą którego można rozliczyć podanie nab-paklitakselu w leczeniu raka piersi w schemacie skojarzonym z atezolizumabem.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Nowotwór złośliwy piersi (ICD-10: C50). Rak piersi (sutka) to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego.

Epidemiologia

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

Termin raka potrójnie ujemnego — TNBC (triple-negative breast cancer) — określa podtyp raka piersi, który charakteryzuje się brakiem receptorów steroidowych — estrogenowego i progesteronowego — oraz nadekspresji HER-2 i w około 80% pokrywa się z typem bazalnym wg klasyfikacji molekularnej. Podtyp potrójnie ujemny (TNBC) odsetkowo stanowi około 15–20% wszystkich przypadków raka piersi, częściej występuje u młodych kobiet i charakteryzuje się odmiennymi cechami biologicznymi, niekorzystnym przebiegiem klinicznym i złym rokowaniem. Występuje w 57% przypadków raka piersi stwierdzanych u nosicielek mutacji BRCA1.

Źródło: Raport OT.422.104.2020

Rokowanie

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

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

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

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

Naciekanie przez nowotwór okołoguzowych naczyń chłonnych i żylnych stanowi niezależny niekorzystny czynnik rokowniczy, bez względu na obecność przerzutów w pachowych węzłach chłonnych.

Nadmierna ekspresja białka HER2 lub amplifikacja genu HER2 (w dalszej części rozdziału oznaczane jako cecha HER2+) stanowią niekorzystny czynnik rokowniczy oraz warunkują celowość zastosowania terapii antyHER2.

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

Źródło: OT.422.85.2020, Ryś-Bednarska 2012

3.3. Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej

W toku prac analitycznych podjęto działania mające na celu analizę informacji zebranych w bazach danych prowadzących przez płatnika publicznego – Narodowy Fundusz Zdrowia. Główną motywacją do podjęcia tego typu działań była weryfikacja założeń wnioskodawcy. Nie zidentyfikowano również szczegółowych opracowań dotyczących epidemiologii trójmiejowego raka piersi, określonego jak we wnioskowanym wskazaniu. Brak ogólnodostępnych danych dotyczących wykorzystania zasobów, rozumianych jako technologie alternatywne i inne świadczenia finansowane ze środków publicznych w analizowanym lub szerszym wskazaniu.

3.3.1. Metodologia badania rzeczywistej praktyki klinicznej

Prace prowadzono wieloetapowo, punktem wyjścia była baza SWIAD, w której NFZ gromadzi dane dotyczące zrealizowanych świadczeń, wraz z informacją o rozpoznaniu zgodnym z ICD-10. Zwrócono uwagę, że obecnie nie ma żadnej możliwości na identyfikację pacjentów w pełni odpowiadających wnioskowanej populacji. Przyczyną tego stanu rzeczy jest w głównej mierze brak danych sprawozdawczych dotyczących obecności mutacji u pacjentów. Analiza dokumentów związanych z wytycznymi praktyki klinicznej nie wskazuje również żeby był charakterystyczny schemat terapeutyczny pozwalający na możliwość identyfikacji pacjentów z TNBC.

Mając na uwadze powyższe informacje przeprowadzono badanie w populacji szerszej od wnioskowanej – charakterystyka pacjentów z rakiem piersi w Polsce. Uwzględniona zostanie również charakterystyka udzielonych świadczeń, chemioterapii oraz kwalifikacji do programów lekowych w ujęciu globalnym.

3.3.2. Liczebność populacji

Populacja została określona na podstawie indywidualnych identyfikatorów pacjenta (zanonimizowana wersja numeru PESEL). Z uwagi na zakres gromadzonych danych analizowany zakres danych obejmuje okres między styczniem 2014 r., a czerwcem 2021 r. Dane zostały zaprezentowane jako unikalny identyfikator pacjenta w zadanych kryteriach bazy danych, w związku z czym dane nie podlegają kumulowaniu się.

Tabela 6. Łączna liczba pacjentów z rozpoznaniem C50 wraz z podkodami w podziale na lata i miesiące

Miesiąc	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021*
styczeń	57 734	58 965	59 907	63 408	67 022	70 973	73 655	67 288
luty	57 696	59 363	63 259	63 585	63 912	68 732	73 393	69 729
marzec	61 963	65 491	65 004	71 671	69 256	73 129	66 029	76 668
kwiecień	60 413	63 308	67 490	64 392	69 157	71 888	53 694	70 322
maj	61 274	62 529	63 482	68 240	68 254	73 688	61 216	71 998
czerwiec	59 573	62 999	67 789	67 812	69 100	68 879	69 656	73 949
lipiec	59 283	60 811	60 043	63 481	66 968	72 184	71 548	-
sierpień	54 282	55 749	60 995	63 070	64 906	66 620	66 174	-
wrzesień	63 395	64 624	67 488	67 333	69 126	74 124	74 593	-
październik	65 989	66 348	67 744	71 346	75 658	79 896	72 381	-
listopad	59 773	63 433	67 368	69 109	71 578	72 733	66 310	-
grudzień	58 826	60 570	61 881	61 618	62 265	67 375	66 040	-
Suma	178 430	187 623	194 652	201 072	207 004	216 437	209 282	172 964
dynamika		+5,15%	+3,75%	+3,30%	+2,95%	+4,56%	-3,31%	
wsp.epi.	463,712	488,128	506,471	523,168	538,916	563,894	546,928	-

* rok 2021 w czasie sporządzania niniejszego dokumentu został sprawozdany do końca czerwca

dynamika – oznacza odsetek przyrostu rocznego populacji rozpoznawanej w roku X względem roku poprzedniego (X-1)

wsp.epi. – oznacza współczynnik chorobowości na 100 tys. mieszkańców, na podstawie GUS^{1,2}

¹ Rocznik Demograficzny 2021, Podstawowe informacje o liczbie i strukturze ludności Polski w 2020 r. oraz dane retrospektywne opracowane na podstawie bilansów ludności.

[/roczn-k-demograficzny-2021](#)

² Ludność. Stan i struktura ludności oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym (stan w dniu 30.06.2021), Dane o liczbie ludności [ludnosc-stand-i-struktura-ludnosc-i-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-stand-w-dniu-30-06-2021](#)

Na przestrzeni lat 2014-2021 zidentyfikowano łącznie 380 959 pacjentów z rozpoznaniem zgodnym z ICD-10 wskazującym na raka piersi (kod główny C50 wraz z podkodami). Oszacowanie rozpowszechnienia zostało przeprowadzone w oparciu o dane sprawozdawcze NFZ, liczebność została zaprezentowana w rozbiu na poszczególne miesiące. Analizując dynamikę przyrostu populacji uwagę zwraca fakt, że największy przyrost został odnotowany dla porównania 2015/2014 r/r, gdzie wykazano ponad 5% przyrost populacji. Następnie obserwowano stopniowy spadek dynamiki przyrostu populacji w latach 2016-2018. W 2019 roku odnotowano drugi pod względem wielkości przyrost populacji na poziomie 4,6%. W roku kolejnym odnotowano, jedyny jak dotąd spadek wielkości populacji rozpoznawanej, prawdopodobnie wynikający z sytuacji epidemicznej związanej z pandemią koronawirusa SARS-CoV-2, trwającej od marca na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. W kwietniu 2020 roku odnotowano najniższą liczbę pacjentów, u których zrealizowano świadczenie związane z rozpoznaniem raka piersi. Analiza pierwszego półrocza 2021 roku wskazuje, że może być to rekordowy rok pod względem liczby analizowanej populacji.

Na podstawie danych o ludności w analizowanych latach oszacowano również współczynnik epidemiologiczny związany z chorobowością – liczba leczonych przypadków na 100 000 mieszkańców. W analizowanym okresie czasu obserwowano konsekwentny wzrost chorobowości z powodu raka piersi. W 2014 roku odnotowano 463,7 przypadku / 100 000 mieszkańców. W 2019 roku współczynnik był najwyższy i wyniósł 563,9 przypadku / 100 000 mieszkańców. W związku ze spadkiem liczebności populacji leczonej w 2020 roku, odnotowano również spadek współczynnika chorobowości. U uwagi na połowiczne dane z 2021 roku, nie szacowano współczynnika epidemiologicznego chorobowości.

Tabela 7. Przeżycie pacjentów z rozpoznaniem C50 w latach 2014-2021

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021*	ogółem
ogółem	178 430	187 623	194 652	201 072	207 004	216 437	209 282	172 964	380 959
żywi	135 068	148 076	159 269	170 833	182 554	198 556	199 861	172 963	302 796
zmarli	43 362	39 547	35 383	30 239	24 450	17 881	9 421	1	78 163
odsetek przeżycia	75,70%	78,92%	81,82%	84,96%	88,19%	91,74%	95,50%	100%	79,48%

* rok 2021 w czasie sporządzania niniejszego dokumentu został sprawozdany do końca czerwca

Analizując populację łączną pacjentów z rakiem piersi, na czas analizy, uwzględniając najdłuższy możliwy okres czasowy, ogółem z 381 tys. pacjentów pozostało przy życiu 80%. Obserwowano mniej więcej pięciopunktowe spadki w stosunku r/r.

Rozpoznawalność raka piersi została przeprowadzona również w oparciu o szczegółowe podkody zgodnie z klasyfikacją ICD-10. Korzystając z aktualnego, zatwierzonego wydania, nowotwór złośliwy piersi sklasyfikowany jest w następujący sposób:

C50 – Nowotwór złośliwy piersi	C50.4 – Kwadrant górny zewnętrzny piersi
C50.0 – Brodawka i otoczka brodawki sutkowej	C50.5 – Kwadrant dolny zewnętrzny piersi
C50.1 – Centralna część piersi	C50.6 – Część pachowa piersi
C50.2 – Kwadrant górny wewnętrzny piersi	C50.8 – Zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie piersi
C50.3 – Kwadrant dolny wewnętrzny piersi	C50.9 – Pierś, umiejscowienie nieokreślone

Tabela 8. Odsetki rozpoznań w podziale na podkody rozpoznania głównego C50

ICD-10	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021*	Ogółem
C50	72,47%	71,02%	69,99%	68,49%	67,74%	67,78%	67,57%	62,41%	87,09%
C50.0	4,30%	4,07%	3,67%	3,50%	3,46%	3,18%	3,01%	2,30%	8,88%
C50.1	3,58%	3,60%	3,37%	3,08%	2,86%	2,79%	2,58%	2,13%	6,42%
C50.2	2,76%	2,96%	2,88%	2,71%	2,51%	2,49%	2,38%	2,10%	4,83%
C50.3	1,67%	1,77%	1,69%	1,62%	1,49%	1,40%	1,37%	1,19%	2,97%
C50.4	16,66%	16,96%	16,88%	16,43%	15,73%	15,09%	14,62%	13,22%	24,44%
C50.5	2,49%	2,69%	2,61%	2,38%	2,25%	2,17%	2,11%	1,87%	4,46%
C50.6	0,18%	0,22%	0,19%	0,17%	0,19%	0,19%	0,19%	0,18%	0,46%
C50.8	6,78%	5,80%	5,29%	5,01%	4,95%	4,73%	4,49%	3,60%	11,41%
C50.9	47,12%	47,45%	47,85%	49,42%	50,33%	50,50%	49,94%	46,71%	63,90%
Suma	178 430	187 623	194 652	201 072	207 004	216 437	209 282	172 964	380 959

* rok 2021 w czasie sporządzania niniejszego dokumentu został sprawozdany do końca czerwca

W nawiązaniu do klasyfikacji uwagę zwraca, że najczęściej pacjenci sprawozdawani są w najbardziej ogólnym kodzie C50, na drugim miejscu pod względem częstości jest rozpoznanie niesugerujące umiejscowienia zmiany. Często wskazywany jest jeszcze górny wewnętrzny kwadrant piersi, poza tym rozpoznania w innych podkodach stanowią nieliczne odsetki pacjentów. Analizując poszczególne rozpoznania uwagę zwraca fakt, że udział kodu ogólnego zmalał od 72% do 62% na przestrzeni analizowanych lat sprawozdawczych. Zmiany przekraczające granice jednego umiejscowienia w obrębie piersi również zmniejszyły swój udział w rozpoznaniach, zmiana z 7% na 3,6%. Poza tym, nie widać żadnych istotnych zmian w strukturze udziałów rozpoznań.

Tabela 9. Struktura demograficzna pacjentów leczonych z powodu C50, na przestrzeni lat 2014-2021

Płeć	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021*	Ogółem
Kobieta	176 186	185 391	192 590	199 156	205 100	214 461	207 524	171 792	370 992
Mężczyzna	2 244	2 232	2 061	1 916	1 900	1 972	1 752	1 171	9 958
Nieokreślona		1	1		4	4	6	1	15
Suma	178 430	187 623	194 652	201 072	207 004	216 437	209 282	172 964	380 959

* rok 2021 w czasie sporządzania niniejszego dokumentu został sprawozdany do końca czerwca

Rozpoznanie raka piersi u 97% przypadków ogółem dotyczy kobiet. Udział mężczyzn wśród pacjentów z rakiem piersi maleje. Uwagę zwraca również fakt, że okres obserwacji mężczyzn mógł być znacznie krótszy, w porównaniu do kobiet.

Ze względu na fakt, że liczebność pacjentów określana jest na podstawie rozpoznania podczas udzielania świadczeń, możliwe jest również przeprowadzenie analizy liczebności populacji pacjentów w poszczególnych oddziałach wojewódzkich, do których należeli świadczeniodawcy.

Klasyfikacja oddziałów wojewódzkich NFZ jest następująca:

01 DOLNOŚLĄSKIE	09 PODKARPACKIE
02 KUJAWSKO-POMORSKIE	10 PODLASKIE
03 LUBELSKIE	11 POMORSKIE
04 LUBUSKIE	12 ŚLĄSKIE
05 ŁÓDZKIE	13 ŚWIĘTOKRZYSKIE
06 MAŁOPOLSKIE	14 WARMIŃSKO-MAZURSKIE
07 MAZOWIECKIE	15 WIELKOPOLSKIE
08 OPOLSKIE	16 ZACHODNIOPOMORSKIE

Tabela 10. Liczebność pacjentów w podziale na Oddział Wojewódzki NFZ

OW NFZ	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021*	Ogółem
01	14 769	15 500	16 027	16 701	17 254	17 906	17 256	14 175	33 109
02	11 934	12 338	12 829	13 240	13 724	14 074	13 811	10 980	25 796
03	9 021	9 488	9 862	10 167	10 566	11 235	10 959	9 038	19 198
04	4 434	4 563	4 651	4 810	4 920	5 159	5 021	4 142	10 477
05	12 191	12 719	13 166	13 873	14 245	15 065	14 334	11 616	30 327
06	13 008	13 791	14 560	14 938	15 965	16 470	15 875	13 328	30 807
07	28 963	30 437	31 494	32 036	32 901	34 303	33 043	26 095	64 482
08	3 788	3 862	3 963	4 048	4 089	4 281	4 030	3 230	8 782
09	6 877	7 254	7 482	7 808	8 176	8 659	8 496	7 261	15 799
10	4 657	4 876	4 983	5 154	5 488	5 675	5 566	4 739	10 454
11	11 740	12 563	13 075	13 873	14 137	14 728	14 688	12 146	27 407
12	25 997	27 110	28 062	29 108	29 543	31 484	29 094	24 418	57 280
13	5 597	5 884	6 136	6 363	6 586	6 949	6 754	5 628	13 519
14	6 709	6 919	7 291	7 532	7 730	8 001	7 854	6 331	14 574
15	18 407	19 630	20 467	20 928	21 637	22 480	21 744	17 516	40 343
16	8 951	9 579	9 933	10 207	10 466	11 014	10 648	8 499	20 045
Suma	178 430	187 623	194 652	201 072	207 004	216 437	209 282	172 964	380 959

* rok 2021 w czasie sporządzania niniejszego dokumentu został sprawozdany do końca czerwca

Najwięcej pacjentów było diagnozowanych w województwach Mazowieckim, Śląskim oraz Wielkopolskim. Uwzględniając populację tych województw, w 2020 roku chorobowość wahała się od 400 przypadków /100 000 mieszkańców w województwie Podkarpackim do 670 przypadków /100 000 mieszkańców w województwie Kujawsko-Pomorskim. Ograniczeniem wnioskowania epidemiologicznego jest fakt, że sprawozdawczość dotyczy świadczeniodawców a nie pacjentów, którym świadczenia są udzielone. Mimo tego ograniczenia, zidentyfikowano znaczne różnice we współczynnikach chorobowości pacjentów z powodu raka piersi w Polsce.

Tabela 11. Charakterystyka pacjentów nowodiagnozowanych z powodu raka piersi na przestrzeni lat 2014-2021

rok	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021*
liczba pacjentów	178 425	40 234	32 870	30 644	29 264	29 442	25 878	14 151
X	63,57	62,83	62,29	62,10	62,45	62,35	61,73	62,16
SD	11,79	14,02	14,57	14,55	14,30	14,38	14,24	14,21
95% CI	(63,51; 63,62)	(62,69; 62,97)	(62,13; 62,45)	(61,94; 62,26)	(62,29; 62,61)	(62,19; 62,52)	(61,55; 61,9)	(61,93; 62,4)
M	64	63	63	63	63	63	63	63
min	0	0	0	0	0	0	0	0
max	105	103	110	118	110	104	105	102

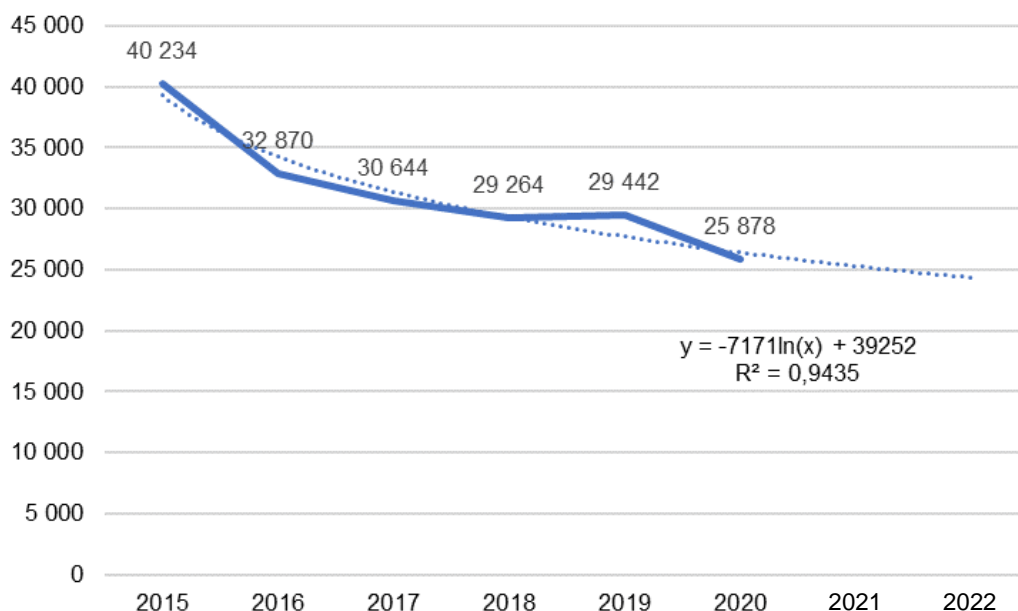
* rok 2021 w czasie sporządzania niniejszego dokumentu został sprawozdany do końca czerwca

X – średnia; SD – odchylenie standardowe populacji; 95% CI – przedział ufności dla $\alpha=0,05$; M – mediana; min – minimalna wartość dla zadanych kryteriów danych, max – maksymalna wartość dla zadanych kryteriów danych

Przyjmując rok 2014 jako rok bazowy, ponad 178 tys. pacjentów było już zdiagnozowanych, liczba nowodiagnozowanych pacjentów z roku na rok malała. W 2015 roku zdiagnozowanych zostało ponad 40 tys. pacjentów, z kolei w roku 2020, odnotowano 26 tys. nowodiagnozowanych pacjentów. Należy jednak mieć na uwadze, że od marca 2020 roku w Polsce obowiązuje stan epidemii spowodowanej koronawirusem typu SARS-CoV-2. Analizując okres czasu półrocze do półrocza, prawdopodobnie w roku 2021 poziom zapadalności wróci do wartości podobnych jak w roku 2019. Charakterystyka diagnozowanych pacjentów wykazuje stabilność i homogeniczność. Mediana wieku nowodiagnozowanych w każdym z analizowanych lat sprawozdawczych wyniosła 63, ze średnią wartością niższą o kilka części dziesiątych.

W ostatnim w pełni sprawozdanym roku odnotowano średnią na poziomie $61,73 \pm 14,19$ roku życia (95% CI: 61,55; 61,90). Zakres wiekowy diagnozowanych pacjentów obejmował zarówno niemowlęta jak i osoby powyżej setnego roku życia.

Na podstawie posiadanych danych z lat 2015-2020 przeprowadzono prognozę zachorowalności na dwa kolejne lata (2021-2022). Dane dopasowywano do rozkładów, wybrano rozkład opisujący zjawisko w sposób najlepszy kierując się wartością R^2 .



Rysunek 1. Zapadalność na raka piersi w latach 2015-2020, dopasowanie linii trendu

Wyznaczono, że najlepsze dopasowanie wykazuje linia logarytmiczna. Zgodnie z równaniem zapadalność prognozowana na rok 2021 wyniosła 25 297,88 nowo zdiagnozowanych przypadków, na rok 2022 prognozowane jest 24 340,32 nowych przypadków. Należy mieć jednak na uwadze, że w związku z rokiem 2020, który mógł zmienić trend zachorowalności, prognozowane dane mogą nie mieć przełożenia na faktyczną sytuację.

3.3.3. Stosowane opcje terapeutyczne

Sprawozdawaną populację podzielono zbiorczo na pacjentów w programach lekowych, pacjentów korzystających z substancji czynnych finansowanych w katalogu chemioterapii oraz na inne, rozumiane jako świadczenia rehabilitacyjne, hospitalizacje, udział w programach pilotażowych.

Program leczenia raka piersi funkcjonujący między styczniem 2014 a czerwcem 2021 roku przeszedł kilka istotnych zmian polegających w głównej mierze na włączaniu kolejnych substancji czynnych. Wszystkie możliwe do zastosowania w programach substancje czynne obejmowały:

- ABEMACLIBUM - P.O. 1 MG
- CAPECITABINUM - P.O. 1 MG
- LAPATYNIBUM - P.O. 1 MG
- PALBOCICLIBUM - P.O. 1 MG
- PERTUZUMABUM - INJ. 1 MG
- RIBOCICLIBUM - P.O. 1 MG
- TRASTUZUMABUM - INJ. 1 MG / S.C 1 MG
- TRASTUZUMABUM EMTANSINUM - INJ. 1 MG

Należy wskazać, że jak dotąd w programie leczenia raka piersi nie było żadnej opcji terapeutycznej skierowanej dla pacjentek z trójjemnym rakiem piersi na jakimkolwiek stadium zaawansowania.

W katalogu chemioterapii dla rozpoznania zgodnie z ICD-10 związanego z rakiem piersi (C50) dostępne były następujące substancje czynne:

- CAPECITABINUM
- CARBOPLATINUM
- CISPLATINUM
- CYKLOPHOSPHAMIDUM
- DOCETAXELUM
- DOXORUBICINUM
- DOXORUBICINUM LIPOSOMANUM
- DOXORUBICINUM LIPOSOMANUM PEGYLATUM
- EPIRUBICINUM
- ETOPOSIDUM
- FLUOROURACILUM
- FULVESTRANT
- GEMCYTABINUM
- IFOSFAMIDUM
- METHOTREXATUM
- MITOMYCINUM
- PACLITAXELUM
- TAMOXIFENUM
- VINCRISTINUM
- VINOELBINUM

Kapecytabina z programu lekowego do chemioterapii została przeniesiona w kwietniu 2014 r.

Tabela 12. Leczenie pacjentów z rakiem piersi

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021*	łącznie
suma	178 430	187 623	194 652	201 072	207 004	216 437	209 282	172 964	380 959
program lekowy	4 327	4 719	5 656	6 883	7 341	8 077	10 218	9 009	28 647
chemioterapia	19 193	20 156	20 724	20 939	21 515	22 437	22 048	15 488	97 969
PL+CTH	21 182	22 334	22 960	23 465	24 224	25 452	26 072	20 237	101 020
	11,87%	11,90%	11,80%	11,67%	11,70%	11,76%	12,46%	11,70%	26,52%
jednoczesne PL i CTH	2 338	2 541	3 420	4 357	4 632	5 062	6 194	4 254	30 384
	11,04%	11,38%	14,90%	18,57%	19,12%	19,89%	23,76%	21,02%	30,08%

* rok 2021 w czasie sporządzania niniejszego dokumentu został sprawozdany do końca czerwca

odsetki w wierszu „PL+CTH” odnoszą się do populacji diagnozowanej w danym roku sprawozdawczym, co oznacza, że w 2014 roku w ramach programu lekowego oraz chemioterapii leczonych było 11,84% pacjentów ze zdiagnozowanym rakiem piersi w danym roku

odsetki w wierszu „jednoczesne PL i CTH” odnoszą się do populacji leczonej w ramach programu lekowego i/lub chemioterapii w danym roku sprawozdawczym, co oznacza, że w 2014 roku jednocześnie w programie i chemioterapii było 11,04% pacjentów leczonych w PL+CTH

Analiza danych wykazała, że leczenie pacjentów z rakiem piersi realizowane jest w różny sposób. Wydawać by się mogło, że rozpoznanie raka piersi bezpośrednio związane jest z leczeniem farmakologicznym, w ramach chemioterapii albo programu lekowego. Wykazano, że około 1/8 pacjentów było rokrocznie leczonych farmakologicznie z wykorzystaniem wskazanych i zalecanych substancji czynnych wymienionych uprzednio. Odsetek wykazuje wysoką stabilność na przestrzeni analizowanego zakresu czasowego, dla populacji łącznej jest dwukrotnie wyższy, przewyższając 1/5 pacjentów ogółem. Oznacza to, że są pacjenci którzy zostali zdiagnozowani w C50, następnie skorzystali z leczenia, po czym zaprzestali jego stosowania, odnotowano zgon lub leczenie wymagało zastosowania przerwy (postępowanie okołoperacyjne, progresja itp.). Należy również wskazać, że w 2020 roku, pomimo pandemii koronawirusa typu SARS-CoV-2, w okresie której dostęp do leczenia mógł być utrudniony ze względu na obowiązujące ograniczenia oraz zmiany organizacyjne (szpitale jednoimienne), odnotowano najbardziej liczną populację leczoną w ramach programu lekowego, przez co odnotowano również najwyższy odsetek populacji aktywnie leczonej, który wyniósł 12,5%.

Przeanalizowano również jak liczna jest populacja pacjentów, którzy w danym roku sprawozdawczym korzystali zarówno z leczenia w programie lekowym jak i stosowania substancji z katalogu chemioterapii. Analiza danych wykazała, że jest to istotny odsetek pacjentów aktywnie leczonych ogółem, wykazujący trend wzrostowy. W 2014 roku odnotowano udział 11% takich pacjentów, do 2020 roku odsetek ten wzrósł ponad dwukrotnie osiągając wartość 23,8%. Ogółem, wśród wszystkich kiedykolwiek leczonych pacjentów w ramach programu lekowego oraz chemioterapii odnotowano 30% pacjentów, korzystających z jednoczesnej refundacji w ramach dwóch list substancji czynnych.

3.3.4. Refundacja u pacjentów – obciążenie budżetu

Analicyści Agencji zwracają szczególną uwagę dotyczącą wartości sprawozdawanej, ponieważ jest to cena pochodząca z przetargów szpitala, która nie może być wyższa niż cena określona przez obwieszczenie. Nie jest to jednak cena uwzględniająca zawarte RSS. Instrumenty, które są oparte np. o payback nie mają odzwierciedlenia w sprawozdawanej cenie przez NFZ. W związku z powyższym nie należy traktować wartości przetargu jako ceny uwzględniającej RSS.

Tabela 13. Refundacja u pacjentów z rakiem piersi

Rok	Liczba pacjentów	Suma refundacji	Refundacja program lekowy	Refundacja chemioterapia	PL+CTH	Udział
2014	178 430	908 082 785,38 zł	279 407 286,29 zł	66 623 181,26 zł	346 030 467,54 zł	38,11%
2015	187 623	941 354 167,15 zł	300 976 720,23 zł	63 651 729,94 zł	364 628 450,17 zł	38,73%
2016	194 652	1 011 601 744,88 zł	325 247 865,64 zł	70 947 865,45 zł	396 195 731,09 zł	39,17%
2017	201 072	1 223 625 808,90 zł	453 041 187,46 zł	79 320 725,53 zł	532 361 912,99 zł	43,51%
2018	207 004	1 307 695 841,00 zł	456 493 996,90 zł	76 956 765,58 zł	533 450 762,48 zł	40,79%
2019	216 437	1 334 268 124,86 zł	398 268 046,49 zł	77 020 006,51 zł	475 288 053,00 zł	35,62%
2020	209 282	1 406 542 877,40 zł	489 880 594,22 zł	72 543 371,50 zł	562 423 965,72 zł	39,99%
2021*	172 964	739 995 157,30 zł	270 423 971,87 zł	26 452 745,79 zł	296 876 717,65 zł	40,12%
Suma końcowa	380 959	8 873 166 506,87 zł	2 973 739 669,09 zł	533 516 391,55 zł	3 507 256 060,64 zł	39,53%

* rok 2021 w czasie sporządzania niniejszego dokumentu został sprawozdany do końca czerwca

Analiza danych wskazuje, że leczenie pacjentów w ramach programu lekowego oraz chemioterapii stanowi mniej więcej połowę całkowitego obciążenia budżetu. Udział kosztów ponoszonych z tytułu finansowania substancji czynnych stosowanych w ramach programu lekowego leczenia raka piersi oraz chemioterapii pozostaje na względnie podobnym poziomie w zakresie od 35,62% w 2019 roku do 43,51% odnotowanym dla danych z 2017 roku. Na uwagę zasługuje również obserwacja, która wskazuje na pozytywny trend, że koszty leczenia w programie lekowym nie rosną wprost proporcjonalnie do wzrostu populacji, co oznacza spadki cen jednostkowych wykorzystywanych produktów leczniczych.

Średni roczny całkowity koszt leczenia pacjenta z rakiem piersi w roku 2020 wyniósł **6 720,80 zł** i był najwyższym średniorocznym kosztem odnotowanym na przestrzeni lat 2014-2020. Oszacowano również ekstrapolowany średnioroczny koszt na podstawie danych za 2020, w których wzięto pod uwagę pacjentów obserwowanych przez pełne 12 miesięcy, który wyniósł 11 249,81 zł. Zawężając analizę na program lekowy dla pełnego sprawozdanego roku – 2020, średni koszt refundacji wyłącznie substancji czynnych u pacjenta w programie leczenia raka piersi wyniósł **47 942,90 zł** z odchyleniem standardowym na poziomie 47575,09. Skonstruowano przedział ufności dla średniej na poziomie 95%, który zawarł się między wartościami 47 020,45 zł, a 48 865,36 zł. Pomimo największej liczebności populacji oszacowana średnia dla 2020 roku była najniższą średnioroczną wartością refundacji w tym programie lekowym.

Tabela 14. Refundacja substancji czynnych w ramach programu leczenia raka piersi w 2020 roku

Nazwa substancji czynnej	Liczba pacjentów	Suma refundacji
ABEMACICLIBUM - P.O. 1 MG	79	819 645,05 zł
LAPATYNIBUM - P.O. 1 MG	564	20 704 450,85 zł
PALBOCICLIBUM - P.O. 1 MG	1 296	47 327 564,28 zł
PERTUZUMABUM - INJ. 1 MG	2 699	188 672 107,24 zł
RIBOCICLIBUM - P.O. 1 MG	774	21 915 878,40 zł
TRASTUZUMABUM - INJ. 1 MG	2 674	43 029 816,05 zł
TRASTUZUMABUM - S.C. 1 MG	5 015	124 422 598,21 zł
TRASTUZUMABUM EMTANSINUM - INJ. 1 MG	646	42 934 664,00 zł
Suma końcowa	10 218	489 880 594,22 zł

Łącznie w 2020 roku dostępnych było 8 substancji czynnych, z których trastuzumab był dostępny jako postać dożylna, podskórna oraz w połączeniu z emtanzyną. Największe koszty były generowane przez refundację pertuzumabu u 2,7 tys. pacjentów, na drugim miejscu pod względem rocznej wartości refundacji był trastuzumab podawany podskórnie, który zastosowano u 5 tys. pacjentów.

Tabela 15. Refundacja w ramach katalogu chemioterapii substancji stosowanych w leczeniu raka piersi, rok 2020

Nazwa substancji czynnej	Liczba pacjentów	Suma refundacji
CAPECITABINUM	3 034	3 695 330,41 zł
CARBOPLATINUM	2 718	1 256 075,84 zł
CISPLATINUM	458	73 652,44 zł
CYCLOPHOSPHAMIDUM	10 075	2 029 308,98 zł
DOCETAXELUM	4 436	1 716 977,91 zł
DOXORUBICINUM	8 224	1 882 768,46 zł
DOXORUBICINUM LIPOSOMANUM	701	10 432 033,03 zł
DOXORUBICINUM LIPOSOMANUM PEGYLATUM	129	671 834,15 zł
EPIRUBICINI HYDROCHLORIDUM	659	448 975,51 zł
ETOPOSIDUM	42	7 116,16 zł
FLUOROURACILUM	537	52 381,36 zł
FLUOROURACILUM - INJ. - 100 MG.	7	78,84 zł
FULVESTRANTUM	3 180	35 473 676,54 zł
GEMCITABINUM	627	279 000,88 zł
IFOSFAMIDUM	14	30 408,71 zł
METHOTREXATUM	132	1 810,82 zł
MITOMYCINUM	1	154,22 zł
PACLITAXELUM	7 988	3 722 921,66 zł
PACLITAXELUM ALBUMINATUM - INJ. 1 MG	2	27 002,56 zł
TAMOXIFENUM	802	59 326,37 zł
VINCRISTINI SULFAS	33	4 042,18 zł
VINORELBINUM	1 365	10 678 494,48 zł
Suma końcowa	22 048	72 543 371,50 zł

Analiza wskazuje, że praktycznie każdy z pacjentów korzystał z leczenia dwiema substancjami czynnymi, łącznie dostępnych było do stosowania 22 substancje czynne, doksorubicyna w trzech postaciach – klasyczna, liposomalna i liposomalna pegylowana, fluorouracyl rozliczono w dwóch produktach jednostkowych. Największe obciążenie dla płatnika było generowane przez refundację fulwestrantu u 3,2 tys. pacjentów. Drugim co do wielkości refundacji była winorelbina stosowana u 1,4 tys. pacjentów. Pod względem leczonej populacji wyróżniał się cyklofosfamid stosowany w leczeniu 10 tys. pacjentów z rakiem piersi.

Wśród świadczeń nielekowych, które generowały największe obciążenie (łączna wartość powyżej 100 mln zł) w danym okresie czasu były:

- teleradioterapia 3D → 1 140 473 797,13 zł
- kompleksowe zabiegi w obrębie piersi → 617 058 625,53 zł
- hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A → 305 793 207,34 zł
- teleradioterapia → 194 748 371,56 zł
- osobodzeń w hospicjum domowym → 178 025 874,16 zł
- osobodzeń w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym → 147 504 200,00 zł
- W13 świadczenie specjalistyczne 3-go typu → 121 791 785,50 zł
- hospitalizacja onkologiczna u dorosłych / zakwaterowanie → 104 718 379,38 zł

Wykorzystanie świadczeń w 2020 roku w leczeniu raka piersi pod względem rozpowszechnienia, rozumianego jako największa liczba unikalnych pacjentów korzystających z danego świadczenia co najmniej raz w ciągu roku, głównie obejmowało świadczenia specjalistyczne typu W11-W13, które udzielono łącznie u 182 335 (87,1% wszystkich diagnozowanych tego roku). Łączna kwota refundacji z tytułu tych świadczeń wyniosła 40 mln zł. Pod względem obciążenia budżetu najbardziej kosztownymi były świadczenia związane z realizacją leczenia za pomocą promieniowania jonizującego (teleradioterapia), które sprawozdano łącznie u 16 597 pacjentów na łączną kwotę 258 mln zł. Operacje chirurgiczne (kompleksowe zabiegi w obrębie piersi) stanowiły drugą pod względem obciążenia pozycję, świadczenia udzielono u 13 190 pacjentów na kwotę 107 mln zł.

Z uwagi na charakterystykę populacji docelowej, jaką są pacjenci dorośli z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym potrójnie ujemnym rakiem piersi, z ekspresją PD-L1 na komórkach immunologicznych naciekających guz (IC) $\geq 1\%$, którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii z powodu choroby rozsianej przeanalizowano jakie mogły być dostępne opcje leczenia. Analiza wytycznych praktyki klinicznej oraz katalogów chemioterapii i zapisów aktualnie funkcjonujących programów lekowych wskazuje, że dla pacjentów jedyną dostępną terapią jest paklitaksel. W badaniach klinicznych wnioskowaną technologię testowano również wobec nab-paklitakselu, czyli paklitakselu w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą. Wykorzystując pełną bazę pacjentów i świadczeń przeprowadzono wyszukiwanie, czy na czas sporządzenia niniejszego dokumentu nie sfinansowano już atezolizumabu lub nab-paklitakselu u pacjentów z rozpoznaniem C50, jakie były koszty jednostkowe za miligram tych substancji oraz jakie jest rozpowszechnienie refundacji paklitakselu klasycznego u pacjentek z rakiem piersi.

Tabela 16. Refundacja atezolizumabu oraz paklitakselu

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Suma
ATEZOLIZUMABUM - INJ. 1 MG									
L. pacj.						2	4	2	5
Suma mg						20 400	33 600	12 000	66 000
Cena jedn.						6,37	8,33	8,33	7,72
Wartość						129 938,28	279 857,76	99 949,20	509 745,24
PACLITAXELUM									
L. pacj.	4 147	5 607	6 627	7 134	7 898	8 491	7 988	4 635	42 549
Suma mg	5 008 762	6 935 529	8 288 174	8 818 405	9 684 529	10 780 621	9 781 755	4 746 346	64 044 121
Cena jedn.	0,46	0,42	0,39	0,37	0,36	0,37	0,38	0,38	0,39
Wartość	2 290 095,79	2 883 162,70	3 255 299,05	3 257 668,93	3 462 664,70	4 004 884,93	3 722 921,66	1 784 225,35	24 660 923,11
PACLITAXELUM ALBUMINATUM - INJ. 1 MG									
L. pacj.				1	2	2	2		6
Suma mg				480	2 567	1 700	3 482		8 229
Cena jedn.				8,15	8,15	7,75	7,75		7,90
Wartość				3 912,91	20 923,89	13 183,33	27 002,56		65 022,69
Suma	4 147	5 607	6 627	7 135	7 900	8 495	7 994	4 637	42 560

* rok 2021 w czasie sporządzania niniejszego dokumentu został sprawozdany do końca czerwca

Zidentyfikowano, że pacjenci zdiagnozowani z rakiem piersi mieli sprawozdany atezolizumab refundowany w leczeniu raka płuc oraz nab-paklitaksel refundowany w leczeniu raka trzustki. Nie jest jasne w jakim mechanizmie zostały sfinansowane wymienione substancje czynne w tym wskazaniu. Należy jednak zwrócić uwagę, że nie stosowano skojarzenia tych substancji czynnych.

Zważywszy na fakt, że wniosek dotyczy fiołki atezolizumabu zawierającej 840 mg substancji czynnej, produkt po średniej cenie z pierwszego półrocza 2021 roku mógłby kosztować 6 996,44 zł. Porównując cenę do wnioskowanej

należy wskazać, że jest to

do obecnie proponowanego

3.3.5. Opinie ekspertów klinicznych

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania liczebności populacji według ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję. Ankieta została przeprowadzona w 2019 r.

Tabela 17. Liczebność populacji według ankietowanych ekspertów klinicznych

Dorośli pacjenci z nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym potrójnie ujemnym rakiem piersi, z ekspresją PD-L1 na komórkach immunologicznych naciekających guz $\geq 1\%$, którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii z powodu choroby rozlanej			
Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowaną po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
[REDACTED]			
Ok. 350 chorych w zależności od daty wdrożenia programu lekowego	<ul style="list-style-type: none"> - ok 23 000 – rak piersi nowe zachorowania/rok - 15% TNBC – 3450 nowych chorych - ok. 500 chorych TNBC w st. IV - z 2900 chorych w st. I-II (ok. 800 chorych doświadczy uogólnienia choroby - w stopniu uogólnionym (IV) ok. 1300 chorych - 980 chorych – uogólniony lub miejscowo zaawansowany TNBC ECOG 0-1 - nadekspresja PD-L1 dotyczy ok.40% chorych 	Okolo 400 chorych w roku 2021	-średnia z zapadalności na raka piersi wg KRN i NFZ w 2016 r. (MPZ 2018), powiększona o prognozowany wzrost zapadalności w latach 2016-2021 (MPZ 2015) - dane odnośnie odsetka chorych PD-L1 dodatnich pochodzą z badania IMpassion 130, brak takich danych w populacji polskiej
dr n. med. Beata Jagielska			
Ok. 300 chorych	2700 TNBC z tego 810 chorych zaawansowanych z tego (w tym 41% >1% PDL-1, 332 chore)	20% tj. około 66 chorych	Dane własne
dr n. med. Joanna Streb			
Ok. 400 osób rocznie	Zachorowalność na raka piersi ok. 20 tys. Rocznie z tego rak TNBC – potrójnie ujemny ok 15% 3 tys.	W stopniu IV TNBC pierwotnie rozsiany ok. 450 pacjentów. Wznowa uogólniona u ok. 25% (750 pacjentów).	Dane z KRN oraz doświadczenie własne.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

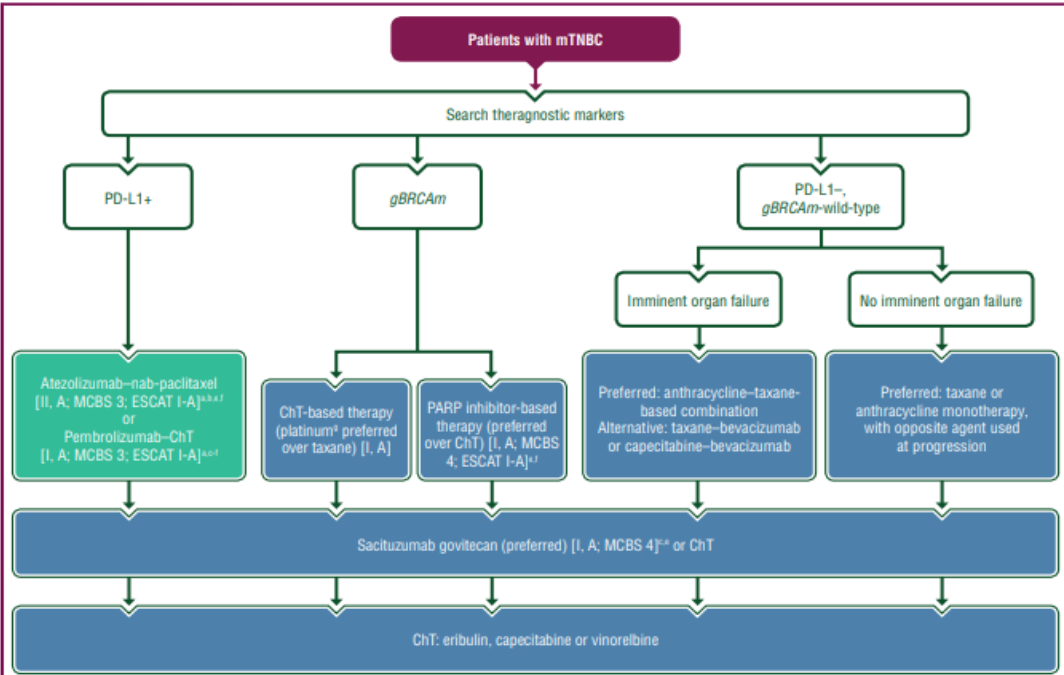
Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) (<https://ptok.pl/>);
- European Society for Medical Oncology (ESMO) (<https://www.esmo.org/>);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (<https://www.nccn.org/>);
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) (<https://www.asco.org/practice-patients/guidelines>);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<https://www.nice.org.uk/>);

Wyszukiwanie przeprowadzono 3 marca 2022 r. Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej. Wykorzystano słowa kluczowe: rak piersi / breast cancer; TNBC / triple-negative breast cancer. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli na kolejnej stronie.

Tabela 18. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTOK 2020 (Polska)</p>	<p>Wytyczny postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku piersi</p> <p><u>Leczenie rozsiańego raka piersi</u></p> <p>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.</p> <p>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].</p> <p><u>Leczenie miejscowo zaawansowanego raka piersi</u></p> <p>Terminem „miejscowo zaawansowany rak piersi” określa się nowotwór w stadiach IIB (T3N0) i IIIA–IIIC. U większości chorych w tej grupie stosuje się wstępne leczenie systemowe, a następnie chirurgię w połączeniu z radioterapią (RT) lub radykalną RT.</p> <p>*Leczenie anti-HER2 — łącznie przez 12 miesięcy P — pertuzumab; T — trastuzumab; TNBC (triple-negative breast cancer) — rak trójujemny</p>
<p>NCCN 2022</p>	<p>Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące raka piersi</p> <p>Terapia systemowa w przypadku choroby PD-L1-dodatniej, potrójnie ujemnej, nawracającej lub w stadium IV</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atezolizumab plus paklitaksel związany z a buminami jest uwzględniony jako preferowana opcja u chorych na zaawansowanego potrójnie ujemnego raka piersi z ekspresją PD-L1 w $\geq 1\%$ komórek immunologicznych naciekających guz <p>Preferowane schematy stosowane w postępowaniu u chorych na przerzutowego raka HER2-ujemnego, w tym TNBC wg wytycznych NCCN:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pembrolizumab + CHT (paklitaksel, nab-paklitaksel lub gemcytabina + kapecytabina) – dotyczy chorych z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 10 • antracykliny: doksorubicyna [2A] i doksorubicyna liposomalna [2A]; • taksoidy: paklitaksel [2A]; • antymetabolity: kapecytabina [2A] i gemcytabina [2A]; • inhibitory mikrotubul: winorelbina [2A] i erybulina [2A];
<p>ESO-ESMO 2020 (Europa)</p>	<p>Międzynarodowe wytyczne dotyczące zaawansowanego raka piersi</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z potrójnie ujemnym ABC (niezależnie od statusu BRCA) wcześniej leczonych antracyklinami z lub bez taksanów w leczeniu (neo)adjuwantowym, karboplatyna wykazała porównywalną skuteczność i korzystniejszy profil toksyczności w porównaniu z docetakselem i dlatego jest ważną opcją leczenia. [I/A; konsensus: 91%] • Atezolizumab + nab-paklitaksel jest opcją leczenia pierwszego rzutu w przypadku PD-L1-dodatniego i potrójnie ujemnego ABC, de novo lub co najmniej 12 miesięcy od (neo)adjuwantowej ChT. [I/B; konsensus: 95%]

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Monoterapia inhibitorem punktu kontrolnego w późniejszych liniach w przypadku potrójnie ujemnego ABC nie jest zalecana ze względu na niski odsetek odpowiedzi na leczenie. [I/E; konsensus: 89%] • ABC nie jest zalecana ze względu na niski odsetek odpowiedzi na leczenie. [I/E; konsensus: 89%] Skojarzenie atezolizumabu i nab-paklitakselu jest opcją leczenia w I linii u chorych na potrójnie ujemnego raka piersi z ekspresją PD-L1, zarówno nieleczonych jak i w okresie ≥ 12 miesięcy po leczeniu (neo)adjuwantowym [ESMO-MCBS v1.1 score: 3 I/B, konsensus 95%] • W leczeniu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego (LABC) TNBC jako leczenie I linii rekomenduje się stosowanie chemioterapii opartej na atracyklinach i taksanach (dopuszcza się skojarzenie pochodnych platyny z taksanem) [I/A, konsensus 85%]
ASCO 2021	<p>Wytyczne dotyczące chemioterapii i terapii celowanej u pacjentek z przerzutowym rakiem piersi</p> <p>U pacjentek z przerzutowym potrójnie ujemnym rakiem piersi z ekspresją PD-L1 (dodatni), u których nie stwierdza się przeciwwskazań do zastosowania immunoterapii rekomenduje się atezolizumab + nab-paklitaksel lub pembrolizumab + CHT, jako leczenie pierwszego rzutu. [typ rekomendacji: oparta na dowodach naukowych; korzyści przeważają nad ryzykiem; jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: silna]</p>
ESMO 2021 (Europa)	<p>Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące diagnostyki, oceny zaawansowania i leczenia chorych na raka piersi z przerzutami</p> <p>Leczeniem systemowym w 1 linii chorych na raka potrójnie ujemnego z ekspresją PD-L1 jest immunoterapia w skojarzeniu z chemioterapią:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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] • 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 ≥ 10 [I, A; ESMO-MCBS v1.1: 3; ESCAT: I-A].  <pre> graph TD A[Patients with mTNBC] --> B[Search therapeutic markers] B --> C[PD-L1+] B --> D[gBRCAm] B --> E["PD-L1-, gBRCAm-wild-type"] C --> F["Atezolizumab-nab-paclitaxel [II, A; MCBS 3; ESCAT I-A]*** or Pembrolizumab-ChT [I, A; MCBS 3; ESCAT I-A]**"] D --> G["ChT-based therapy (platinum* preferred over taxane) [I, A]"] D --> H["PARP inhibitor-based therapy (preferred over ChT) [I, A; MCBS 4; ESCAT I-A]**"] E --> I["Imminent organ failure"] E --> J["No imminent organ failure"] I --> K["Preferred: anthracycline-taxane-based combination Alternative: taxane-bevacizumab or capecitabine-bevacizumab"] J --> L["Preferred: taxane or anthracycline monotherapy, with opposite agent used at progression"] F --> M["Sacituzumab govitecan (preferred) [I, A; MCBS 4]** or ChT"] G --> M H --> M K --> M L --> M M --> N["ChT: eribulin, capecitabine or vinorelbine"] </pre>

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

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Otrzymano 3 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących:		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie
	aktualnie	w przypadku refundacji			
[REDACTED]					
Chemioterapia	3500 nowych chorych/rok	400 nowych chorych/rok	jedyna		
dr n. med. Beata Jagielska					
Chemioterapia	300	Ok. 66	x		Zalecenia PTOK/ESMO
Radioterapia	Brak danych	Brak danych	x		jw.
Leczenie objawowe	1000	1000	x		jw.
dr n. med. Joanna Streb					
Chemioterapia	80%	Pacjenci z PD-L1 + ok. 40%	x	x	Dane zgodne z wynikami badania IMpassion130
BSC	20%				

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrów. poz. 2022.18), we wnioskowanym wskazaniu (ICD-10 C50) obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce jest paklitaksel. Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 20. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,7 ml	259,20	272,16	272,16	bezpłatny	0
	1 fiol.po 25 ml	51,30	53,87	53,87	bezpłatny	0
	1 fiol.po 5 ml	67,39	70,76	70,76	bezpłatny	0
	1 fiol.po 50 ml	25,38	26,65	26,65	bezpłatny	0
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	1 fiol.po 5 ml	145,80	153,09	153,09	bezpłatny	0
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 16,7 ml	135,00	141,75	141,75	bezpłatny	0
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.po 25 ml	108,00	113,40	113,40	bezpłatny	0
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.po 50 ml	32,40	34,02	34,02	bezpłatny	0
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	324,00	340,20	340,20	bezpłatny	0
	1 fiol. a 5 ml	48,60	51,03	51,03	bezpłatny	0
	1 fiol. a 50 ml	14,58	15,31	15,31	bezpłatny	0
	1 fiol.po 100 ml	145,80	153,09	153,09	bezpłatny	0
	1 fiol.po 25 ml	259,20	272,16	272,16	bezpłatny	0

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 21. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
chemioterapia pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią	Aktualnie jedynym postępowaniem stosowanym i refundowanym w Polsce w leczeniu pierwszej linii chorych na zaawansowanego TNBC jest CTH, przy czym wybór określonego schematu jest wysoce zindywidualizowany.	wybór chemioterapii zasadny wybór pembrolizumabu niezasadny

Komparatorem głównym dla ocenianej interwencji zgodnie z założeniem wnioskodawcy jest standardowa chemioterapia +/- placebo (celem zaślepienia stosowania immunoterapii), co jest prawidłowym wyborem. Włączone do analiz dowody odnoszą się jednak jedynie do porównania z nab-paklitaksem stosowanym w skojarzeniu z placebo.

Nab-paklitaksel (paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą), zarejestrowany jako produkt leczniczy Abraxane, nie jest obecnie refundowany w Polsce. Pembrolizumab stosowany w skojarzeniu z chemioterapią nie jest aktualnie refundowany w leczeniu raka piersi w Polsce.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Tecentriq, zawierającego atezolizumab, w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji do podania dożylnego, podawanego w skojarzeniu z nab-paklitaksellem, w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozsiaśanego potrójnie ujemnego raka piersi.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji badań pierwotnych do analizy klinicznej wnioskodawcy oraz kryteria ich wykluczenia.

Tabela 22. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<p>histologicznie potwierdzony uogólniony lub miejscowo zaawansowany rak piersi, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania;</p> <p>histologiczne potwierdzenie TNBC;</p> <p>obecna ekspresja PD-L1 (IC) $\geq 1\%$;</p> <p>stan sprawności 0-1 ECOG;</p> <p>zmiany możliwe do oceny według systemu odpowiedzi RECIST 1.1 (mieralne lub oceniane);</p> <p>brak wcześniejszego leczenia systemowego nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego TNBC;</p> <p>wiek powyżej 18 roku życia.</p>	<p>wczesny rak piersi, kwalifikujący się do leczenia radykalnego;</p> <p>wcześniejsze leczenie systemowe (CTH, terapia ukierunkowana molekularnie) z powodu nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego TNBC;</p> <p>wcześniejsza CTH (w tym taksoidy) w terapii (neo)adiuwantowej dopuszczalna, jeśli leczenie zostało zakończone co najmniej 12 m przed;</p> <p>dopuszczano badania w szerszej populacji, pod warunkiem prezentacji wyników z PD-L1;</p> <p>brak odpowiedniej czynności nerek, wątroby i układu krwiotwórczego;</p> <p>ciąża lub okres karmienia piersią;</p> <p>współwystępowanie chorób o istotnym klinicznie znaczeniu bez możliwości kontroli za pomocą właściwego leczenia.</p> <p>ECOG ≥ 2.</p>	Brak uwag
Interwencja	atezolizumab w skojarzeniu z taksoidem, stosowany zgodnie z aktualną ChPL	atezolizumab w monoterapii atezolizumab w skojarzeniu z innym taksoidem niż nab-paklitaksel	Brak uwag
Komparatory	komparator główny: standardowa chemioterapia +/- placebo (celem zaślepienia immunoterapii); komparator dodatkowy: pembrolizumab w skojarzeniu z CTH, zgodnie z aktualną ChPL; porównanie pośrednie – badania porównujące pembrolizumab + CTH vs CTH (+/- placebo)	CTH w schemacie niestandardowym, nieuwzględnionym w polskich ani europejskich wytycznych leczenia zaawansowanego TNBC porównanie pośrednie – CTH nie będąca wspólnym komparatorem umożliwiającym porównanie po-średnie	Uwagi dotyczące komparatorów przedstawiono pod tabelą
Punkty końcowe	<p>przeżycie całkowite (OS)</p> <p>przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)</p> <p>obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) - uzyskanie odpowiedzi całkowitej (CR) lub odpowiedzi częściowej (PR)</p> <p>czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR)</p> <p>punkty końcowe oceniane przez pacjenta/QoL</p> <p>zdarzenia niepożądane: ogółem, ciężkie, w ≥ 3 stopnia nasilenia, związane z leczeniem, specjalnego zainteresowania, prowadzące do przerwania leczenia, czasowego wstrzymania lub redukcji dawki, zgony związane z leczeniem</p>	ocena wyłącznie farmakokinetyki, farmakodynamiki, parametrów laboratoryjnych nieistotnych klinicznie	Brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	<p>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</p> <p>porównanie pośrednie: pełnotekstowe badania RCT umożliwiające przeprowadzenie porównania z ATEZO+nab-P przez wspólny komparator oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych do badań RCT spełniających pozostałe kryteria włączenia</p> <p>badania wtórne: przeglądy systematyczne z metaanalizą danych włączonych badań lub bez metaanalizy,</p>	<p>badania na zwierzętach, badania in vitro, serie przypadków, analizy ekonomiczne</p> <p>abstrakty doniesień konferencyjnych do badań innych niż uwzględnione w analizie w formie pełnotekstowej</p> <p>publikacje w języku innym niż polski i angielski</p> <p>opracowania wtórne nie posiadające cech przeglądu systematycznego</p>	Brak uwag
Inne kryteria	włączano publikacje w języku polskim lub angielskim		Brak uwag

Komentarz dot. wyboru komparatora:

Komparatorem głównym dla ocenianej interwencji zgodnie z założeniem wnioskodawcy jest standardowa chemioterapia +/- placebo (celem zaślepienia stosowania immunoterapii), co jest prawidłowym wyborem. Włączone do analiz dowody odnoszą się jednak jedynie do porównania z nab-paklitakselem stosowanym w skojarzeniu z placebo.

Założenie o zbliżonej efektywności nab-paklitakselu i paklitakselu, będącego aktualną technologią leczniczą w Polsce, przyjęte przez wnioskodawcę, powołującego się na ocenę brytyjskiej Agencji NICE, jest nieuprawnione. Rekomendacja refundacyjna brytyjskiej Agencji NICE dla leku Tecentriq została opublikowana 1 lipca 2020 roku, wskazując, że w sytuacji braku bezpośredniego porównania z taksanami stosowanymi w ramach brytyjskiego systemu refundacyjnego (paklitaksel), można przyjąć założenie o zbliżonej efektywności nab-paklitakselu i paklitakselu. Trudno jednakże uznać to założenie za bezdyskusyjnie aktualne w sytuacji, gdy rok później zostały opublikowane wyniki badania klinicznego IMpassion131 (opisane w rozdz. 4.2.2 AWA), dostarczającego dowodów naukowych, że terapia skojarzona atezolizumabu i paklitakselu nie była skuteczniejsza niż paklitaksel w zakresie poprawy przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji.

Australijska Agencja PBAC wskazuje, że nab-paklitaksel nie może być traktowany jako lek reprezentatywny pod względem skuteczności całej grupy taksanów, z uwagi na inny profil bezpieczeństwa, koszty oraz sugerowaną niższą skuteczność w badaniu Rugo 2015 porównującym m.in. paklitaksel i nab-paklitaksel w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji u pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi. Szkocka Agencja SMC w swojej rekomendacji podniosła fakt, iż nab-paklitaksel nie może być uznany za komparator dla ocenianej interwencji, z uwagi na brak powszechnego zastosowania nab-paklitakselu w leczeniu raka piersi. Niemiecka Agencja IQWiG w uzasadnieniu rekomendacji podała, że nab-paklitaksel nie może być uznany za komparator z uwagi na różnice zarejestrowanych wskazań pomiędzy terapią skojarzoną atezolizumabem i nab-paklitakselem, a nab-paklitakselem. Z wyżej wymienionych powodów Agencja stoi na stanowisku, że nab-paklitaksel nie może zostać uznany za komparator w niniejszej analizie.

Dodatkowo trzeba zaznaczyć, że w badaniu IMpassion131 nie wykazano korzyści z dodania atezolizumabu do refundowanego w Polsce paklitakselu. Nie jest jasne z czego wynika rozbieżność pomiędzy wynikami badań IMpassion130 i IMpassion131. Jednocześnie odnaleziono doniesienia o dobrowolnej decyzji wnioskodawcy o wycofaniu rejestracji leku Tecentriq w USA w ocenianym wskazaniu³. Aktualnie Tecentriq nie posiada rejestracji FDA w ocenianym wskazaniu⁴.

³ <https://jncn360.org/breast/news/manufacturer-withdraws-atezolizumab-s-u-s-indication-in-triple-negative-breast-cancer/>, dostęp 11.03.22

⁴ https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/761041.bl.pdf, dostęp, 11.03.22

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, dokonano przeszukania w bazach:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE (przez Elsevier)
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
- rejestr badań klinicznych (National Institutes of Health – clinicaltrials.gov; EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu).

Wnioskodawca korzystał także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych i nawiązał kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu. Przeszukał również abstrakty z doniesień konferencyjnych medycznych towarzystw naukowych. Jako datę wyszukiwania podano 8 lutego 2022 r.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji i populacji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone 1 marca 2022 r. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli żadnych nowych publikacji.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do analizy wnioskodawcy włączono 2 badania RCT:

- IMpassion130 (atezolizumab + nab-paklitaksel vs. nab-paklitaksel + placebo). Badanie zostało opisane w 5 publikacjach: Schmid 2018, Schmid 2020, Adams 2020, Emens 2021 (końcowa analiza OS i bezpieczeństwa; odcięcie danych: 14.04.2020), Rugo 2021 (analiza post-hoc; zgodności analitycznej i klinicznej użyteczności testów VENTANA SP142, VENTANA SP263 i Dako 22C3 PD-L1 IHC).
- KEYNOTE-355 (pembrolizumab + chemioterapia vs. chemioterapia): Cortes 2020 – badanie umożliwiające wykonanie porównania pośredniego z atezolizumabem + nab-paklitakselem.

W niniejszej AWA zostały przedstawione wyniki dla badania IMpassion130 w najdłuższym odnotowanym okresie obserwacji. Wyniki porównania pośredniego z pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią zostały opisane w AKL wnioskodawcy (ss. 110-165).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli zaprezentowano skróconą charakterystykę badania IMpassion130.

Tabela 23. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>IMpassion130 (Schmid 2018, Schmid 2020; Emens 2021, Adams 2020, Rugo 2021)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Hoffmann-La Roche</p>	<p>Badanie kliniczne z randomizacją, III fazy, w układzie równoległym, wieloośrodkowe (246 ośrodków w 41 krajach);</p> <p><u>zaślepienie:</u> podwójne</p> <p><u>hipoteza:</u> superiority</p> <p><u>okres obserwacji:</u> mediana okresu obserwacji w populacji ITT wynosiła 18,8 (zakres: 8,9-34,7) miesiąca</p> <p><u>interwencja:</u> atezolizumab + nab-paklitaksel [ATEZO+nab-P]</p> <ul style="list-style-type: none"> • atezolizumab w dawce 840 mg i.v. podawany w dniu 1. i 15. • nab-paklitaksel w dawce 100 mg/m² i.v. w ciągu 30 minut w dniach: 1, 8 i 15 co 28 dni przez co najmniej 6 cykli (jeśli brak progresji choroby) <p>placebo + nab-paklitaksel [PLC+nab-P]</p> <ul style="list-style-type: none"> • placebo i.v. w 1 i 15 dniu • nab-paklitaksel w dawce 100 mg/m² i.v. w ciągu 30 minut w dniach: 1, 8 i 15 co 28 dni przez co najmniej 6 cykli (jeśli brak progresji choroby) <p>Redukcja dawki ATEZO i PLC nie była dozwolona. Modyfikacja lub przerwanie leczenia nab-P były dozwolone zgodnie z założeniami protokołu po pojawieniu się toksyczności.</p> <p>Dopuszczano zastosowanie premedykacji lekami przeciwhistaminowymi po 1 cyklu ATEZO lub PLC. W protokole do badania IMpassion130 zdefiniowano szczegółowo preparaty dozwolone i niedozwolone do stosowania podczas trwania badania.</p> <p>Brak możliwości przejścia pacjentów z grupy PLC i nab-P do grupy otrzymującej ATEZO z nab-P (ang. cross-over)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 r.ż. • pisemna zgoda na udział, • rozpoznanie przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego, TNBC (brak ER, PgR oraz HER2), • zmiany mierzalne wg RECIST v1.1 (zmiany uprzednio napromieniane uznawano za mierzalne w sytuacjach, gdy progresja choroby została udokumentowana w napromienianym miejscu), • brak wcześniejszej chemioterapii lub systemowej terapii celowanej w miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym lub przerzutowym TNBC (z wyjątkiem radioterapii choroby przerzutowej oraz wcześniejszej chemioterapii (neo)adjuwantowej, pod warunkiem jej zakończenia ≥12 miesięcy przed rozpoczęciem badania), • możliwość zastosowania monoterapii taksoidami (brak gwałtownej progresji klinicznej, zagrażających życiu przerzutów trzewnych, konieczności szybkiego uzyskania kontroli objawów i/lub choroby), • dostępność reprezentatywnej próbki guza dobrej jakości do oznaczenia statusu receptorowego i nadekspresji HER2 (archiwalna lub pozyskana przed rozpoczęciem leczenia) w postaci bloczku parafinowego (preferowane) lub przynajmniej 15 niebarwionych slajdów wraz z raportem patologicznym dokumentującym status ER, PgR oraz HER2 ECOG 0 lub 1, • przewidywana dalsza długość życia ≥ 12 tygodni, • odpowiednia czynność układu hematologicznego oraz narządów wewnętrznych, • w przypadku kobiet w wieku rozrodczym wymagano abstynencji seksualnej lub odpowiednio skutecznej antykoncepcji w trakcie leczenia oraz przynajmniej 5 miesięcy po jego zakończeniu terapii 	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) zdefiniowany jako czas od randomizacji do pojawienia się progresji choroby lub zgonu niezależnie od przyczyny; ocena badacza • przeżycie całkowite (OSI) – zdefiniowane jako czas od randomizacji do zgonu niezależnie od przyczyny <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie (ORR) – odsetek pacjentów, u których uzyskano obiektywną odpowiedź na leczenie, zdefiniowaną jako odpowiedź całkowita (CR), odpowiedź częściowa (PR), choroba stabilna (StD) oraz progresja choroby (PD) • czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) – ocenione zgodnie z kryteriami RECIST v1.1, zdefiniowany jako czas od pierwszego pojawienia się udokumentowanej odpowiedzi na leczenie do radiologicznej progresji choroby lub zgonu niezależnie od przyczyny • punkt końcowe oceniane przez pacjenta (PROs) – ocena stanu zdrowia i jakości życia za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30: ocena TTD (ang. time to deterioration) zdefiniowanego jako minimalne istotne zmniejszenie o ≥ 10 pkt. w skali EORTC QLQ-C30 • bezpieczeństwo – zgodnie z kategoriami Common Terminology Criteria for Adverse Events, v4.0 the National Cancer Institute

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>atezolizumabem/placebo lub 1 miesiąc po ostatniej dawce nab-paklitakselu, którekolwiek z nich nastąpi później,</p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku mężczyzn wymagano abstynencji seksualnej lub odpowiednich metod antykoncepcji, oraz powstrzymania się od donacji spermy, w okresie przynajmniej 6 miesięcy po ostatniej dawce nab-paklitakselu, • negatywny wynik testu ciążowego w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> opisane w AK wnioskodawcy (str. 257)</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> ATEZO+nab-P, N = 451 PLC+nab-P, N = 451</p>	

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 14.11 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badań włączonych do przeglądu za pomocą narzędzia oceny ryzyka błędów systematycznych Cochrane Collaboration oraz za pomocą skali Jadad. W skali Jadad badanie Impassion130 uzyskało 5 na 5 możliwych punktów. Wyniki oceny wnioskodawcy przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Ocena jakości badania Impassion130 przeprowadzona przez wnioskodawcę przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
Przeżycie całkowite (OS)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Ocena jakości życia (PROs - punkty końcowe oceniane przez pacjenta)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Ocena bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Ograniczenia badań według wnioskodawcy (rozdział 11 AKL wnioskodawcy):

- Do badania rejestracyjnego IMpassion130 włączano chorych bez względu na obecność ekspresji PD-L1 na komórkach immunologicznych naciekających guz (populacja ITT), ostatecznie jednak zarejestrowane wskazania dla atezolizumabu obejmują populację z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ [PD-L1 (+)] i takie też są wymogi kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego. Należy zaznaczyć, że wyniki w podgrupie PD-L1 (+) były korzystniejsze, zatem ocena w populacji ITT ma charakter konserwatywny. Populacja PD-L1 (+), będąca populacją docelową wnioskowanego programu lekowego, stanowiła 40,9% całkowitej populacji w badaniu IMpassion130 (185 vs 184). Ograniczenie to jest w dużej części znoszone przez fakt, że autorzy badania przeprowadzili analizy oddzielnie dla tej populacji dla wszystkich ocenionych punktów końcowych dotyczących skuteczności leczenia. Ocena w tej populacji została zaplanowana a priori w protokole badania i przedstawiono dla niej oddzielnie charakterystyki wyjściowe. Dodatkowo, status PD-L1 był jednym z kryteriów stratyfikacji chorych podczas randomizacji, co minimalizuje ryzyko błędu wynikającego z obecności dodatkowych czynników zakłócających w obrębie tej populacji (jest ono takie samo jak w populacji ITT).
- W ocenie OS w protokole badania założono hierarchiczną analizę statystyczną i warunkiem przeprowadzenia obliczeń w populacji PD-L1 (+) było uzyskanie wyniku istotnego statystycznie w populacji ITT. W związku z brakiem istotnego wyniku w populacji ITT, zgodnie z protokołem nie wykonano formalnej analizy w podgrupie chorych PD-L1 (+), jednak w publikacji podano mediany przeżycia i wartości HR wraz z odpowiednimi przedziałami ufności pozwalające wnioskować o znamienności wyniku na poziomie istotności 0,05.
- W badaniu IMpassion130 komparatorem jest terapia taksoidem (nab-paklitakselem), która jest jedną z możliwych form chemioterapii standardowej – zalecanej przez wytyczne kliniczne monoterapii taksoidem. Nie znaleziono innych badań umożliwiających porównanie bezpośrednie z paklitakselem lub antracyklinami, lub innymi schematami chemioterapii standardowej. Porównanie nab-paklitakselu oraz paklitakselu w leczeniu 1 linii chorych z mTNBC zostało przeprowadzone w dwóch obserwacyjnych badaniach przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (Luhn 2019, Mahtani 2018). Zarówno ocena przeżycia, jak i czasu do konieczności zastosowania kolejnej linii leczenia wskazywały na brak istotnych różnic pomiędzy analizowanymi taksoidami, co skłoniło autorów do przyjęcia konkluzji, że nab-paklitaksel oraz paklitaksel mogą być wymiennie stosowane w leczeniu chorych z mTNBC. Także w trakcie oceny leku Tecentriq przez NICE wskazano (NICE 2020), 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 (paklitakselem i docetakselem). Zamieszczono również informację o 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 tej NMA wykazano różnice w całkowitym czasie przeżycia między paklitakselem i docetakselem a nab-paklitakselem. Komisją ERG zauważono 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 ATEZO + nab-P z innymi chemioterapiami należy uznać stanowisko NICE, stwierdzające że porównanie z nab-paklitakselem jest wystarczające i odpowiada porównaniu z innymi chemioterapiami.

- 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.
- W badaniu IMpassion130 atezolizumab podawano jedynie w jednym z dostępnych obecnie schematów dawkowania, niemniej zgodnie z zapisami ChPL właściwości farmakokinetyczne atezolizumabu w postaci dożylniej w dawce 840 mg podawanego co 2 tygodnie, w dawce 1 200 mg podawanego co 3 tygodnie oraz w dawce 1 680 mg podawanego co 4 tygodnie są takie same; oczekuje się, że przy tych trzech schematach dawkowania zostaną osiągnięte porównywalne ekspozycje całkowite (ChPL Tecentriq).
- W badaniu KEYNOTE-355, wykorzystanym w ramach porównania pośredniego z dodatkowym komparatorem (pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią), wyniki dla w pełni zgodnej interwencji z tą ocenianą w badaniu IMpassion130 (skojarzenie z nab-paklitakselem) były dostępne jedynie dla podgrupy chorych (pacjenci otrzymujących nab-paklitaksel stanowili podgrupę chorych z chemioterapią tego badania, około 32% - w ramach chemioterapii pacjenci mogli otrzymać jeszcze paklitaksel [13%] oraz gemcytabinę z karboplatiną [około 55%]), co mogło ograniczać wiarygodność oszacowania, a sama analiza była ograniczona dostępnością danych dla tej podgrupy.
- W badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim, w ogólnej analizie różnie definiowano podgrupy z ekspresją PD-L1 – po stronie badania IMpassion130 ekspresję oceniano testem SP142, przyjmując próg >1% komórek immunologicznych naciekających tkankę guza (populacja opisywana jako PD-L1(+)), podczas gdy w próbie KEYNOTE-355 ekspresję oceniano testem 22C3 stosując wskaźnik CPS (stosunek liczby komórek z ekspresją PD-L1 [komórki guza i układu odpornościowego] do komórek guza, pomnożony przez 100) oraz 2 progi ekspresji: $CPS \geq 10$ oraz $CPS \geq 1$. Odnaleziono dodatkową publikację do badania IMpassion130 (Rugo 2021), w której oceniono najważniejsze punkty końcowe (PFS, OS) w podgrupie z ekspresją PD-L1 według testu 22C3 oraz wskaźnika CPS (a więc w podgrupach zgodnych z tymi prezentowanymi w próbie KEYNOTE-355) – w zakresie oceny PFS oraz OS dysponowano więc wynikami w zgodnych publikacjach, natomiast w przypadku pozostałych punktów końcowych (ORR, jakość życia) konieczne było zestawienie wyników dla podgrupy PD-L1(+) badania IMpassion130 z wynikami podgrup $CPS \geq 10$ oraz $CPS \geq 1$, co stanowiło organicznie analizy, gdyż podgrupy te nie są ze sobą w pełni zgodne (według Rugo 2021, około 64% chorych kwalifikowanych jako PD-L1(+) byłoby również kwalifikowanych jako $CPS \geq 1$, oraz około 74% jako $CPS \geq 10$).
- W badaniu KEYNOTE-355 ocenę bezpieczeństwa przedstawiono jedynie w całej ocenianej populacji chorych (bez podziału na podgrupy wyróżnione pod względem ekspresji PD-L1 oraz podgrupy wyróżnione względem otrzymywanego schematu chemioterapii), co ograniczało możliwość porównania pośredniego i zawężyło je do oceny w ogólnej populacji.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W badaniu IMpassion130 wśród kryteriów włączenia do badania wymieniono m.in. oczekiwany czas przeżycia wynoszący co najmniej 12 tygodni, podczas gdy proponowany program lekowy nie zawiera takiego ograniczenia; można wnioskować że w badaniu klinicznym brały udział pacjentki lepiej rokujące, u których oczekiwana skuteczność kliniczna ocenianej interwencji jest lepsza (w porównaniu z pacjentkami gorzej rokującymi).

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Wnioskodawca wskazała na następujące ograniczenia analizy klinicznej:

- W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano tylko jedno badanie z randomizacją IMpassion130 oceniające skuteczność atezolizumabu w skojarzeniu z nab-paklitakselem u pacjentek z rozpoznaniem nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozsianego potrójnie ujemnego raka piersi, które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii z powodu choroby zaawansowanej. Należy jednak zaznaczyć, że jest to poprawnie przeprowadzone badanie kliniczne, pozwalające wiarygodnie ocenić skuteczność analizowanego leczenia w zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych oraz jego bezpieczeństwo.
- W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie znaleziono odpowiednich badań obserwacyjnych, umożliwiających ocenę skuteczności praktycznej atezolizumabu z taksoidem w rozpatrywanym wskazaniu. Wynika to z upływu krótkiego czasu od rejestracji wnioskowanej terapii (rejestracja w Unii Europejskiej 29 sierpnia 2019 roku, w USA 28 marca 2019 roku).
- Porównanie pośrednie ze schematem będącym dodatkowym komparatorem rozpatrywanym w niniejszej analizie (pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią) było możliwe jedynie na drodze porównania pośredniego, na podstawie jednego badania oceniającego pembrolizumab w poszukiwanym skojarzeniu.

Analitycy Agencji nie zidentyfikowali dodatkowych ograniczeń.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki badania IMpassion130

Przeżycie całkowite (OS)

Przeżycie całkowite było pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu IMpassion130 (w listopadzie 2015 r. nastąpiła modyfikacja protokołu badania, przeżycie całkowite zostało dopisane jako pierwszorzędowy punkt końcowy obok przeżycia wolnego od progresji).

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki uzyskane w zakresie przeżycia całkowitego w najdłuższym okresie obserwacji, w populacji ITT. Różnica w zakresie mediany OS nie była istotna statystycznie.

Tabela 25. Przeżycie całkowite (OS) w badaniu IMpassion130, populacja ITT, mediana okresu obserwacji 18,8 miesiący (8,9-34,7)

Punkt końcowy	ATEZO + nab-P N = 451	PLC + nab-P N = 451	HR (95% CI)
mediana OS (95% CI)	21,0 mies. (19,0; 23,4)	18,7 mies. (16,9; 20,8)	0,87 (0,75; 1,02), p = 0,077
Prawdopodobieństwo przeżycia 36 miesięcy (95%CI)	28,1% (23,8; 32,4)	24,9% (20,8; 29,0)	nie dotyczy

ATEZO - atezolizumab, PLC - placebo, nab-P – nab-paklitaksel, HR – iloraz ryzyka (z ang. Hazard Ratio)

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki w zakresie przeżycia całkowitego w najdłuższym okresie obserwacji, w podgrupie chorych z PD-L1(+), odpowiadającej wskazaniu rejestracyjnemu. Zgodnie z protokołem badania, warunkiem oceny istotności w podgrupie PD-L1 było uzyskanie istotnej statystycznie różnicy w zakresie OS w populacji ITT, zatem przedstawione poniżej wyniki mają charakter nieformalny. Analiza przeżycia całkowitego w podgrupie chorych z PD-L1 (+) wskazuje na IS dłuższe przeżycia w grupie otrzymującej atezolizumab z nab-paklitakselem.

Tabela 26. Przeżycie całkowite (OS) w badaniu IMpassion130, subpopulacja PD-L1(+), mediana okresu obserwacji 18,8 miesiący (8,9-34,7)

Punkt końcowy	ATEZO + nab-P N = 185	PLC + nab-P N = 184	HR (95% CI)
mediana OS (95% CI)	25,4 mies. (19,6; 30,7)	17,9 mies. (13,6; 20,3)	0,67 (0,53; 0,86)
Prawdopodobieństwo przeżycia 36 miesięcy (95%CI)	35,8% (28,8; 42,9)	22,2% (15,9; 28,5)	nie dotyczy

ATEZO - atezolizumab, PLC - placebo, nab-P – nab-paklitaksel, HR – iloraz ryzyka (z ang. Hazard Ratio)

W AKL wnioskodawcy na stronach 80-88 przedstawiono szczegółowe wyniki w zakresie OS dla krótszych okresów obserwacji, a także dla subpopulacji pacjentów CPS ≥ 1 i CPS ≥ 10 oraz dla subpopulacji w zależności od charakterystyk wyjściowych.

Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Przeżycie wolne od progresji było pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu IMpassion130.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki uzyskane w zakresie przeżycia wolnego od progresji w populacji ITT. Analiza wyników w zakresie PFS z okresu obserwacji 12,9 miesięcy pierwotnie była uznana na ostateczną, jednakże później zaktualizowano uzyskane wyniki (minimalne zmiany).

Różnica w zakresie mediany PFS była istotna statystycznie, na korzyść grupy otrzymującej atezolizumab z nab-paklitakselem.

Tabela 27. Przeżycie wolne od progresji (PFS) w badaniu IMpassion130, populacja ITT

Punkt końcowy	ATEZO + nab-P N = 451	PLC + nab-P N = 451	HR (95% CI)
mediana PFS (95% CI), (okres obserwacji: 12,9 mies)	7,2 mies. (5,6; 7,5)	5,5 mies. (5,3; 5,6)	0,80 (0,69; 0,92), p = 0,0025
mediana PFS (95% CI), (okres obserwacji: 18,5 mies.)	7,2 mies. (5,6; 7,4)	5,5 mies. (5,3; 5,6)	0,80 (0,69; 0,92), p = 0,0021

ATEZO - atezolizumab, PLC - placebo, nab-P – nab-paklitaksel, HR – iloraz ryzyka (z ang. Hazard Ratio)

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki w zakresie przeżycia całkowitego w podgrupie chorych z PD-L1(+), odpowiadającej wskazaniu rejestracyjnemu. Analiza po okresie obserwacji 12,9 miesiąca pierwotnie była uznana za ostateczną dla PFS, jednak na skutek zmian w protokole badania, wykonano aktualizację jej wyników. Wyniki przeprowadzonych analiz post-hoc są zbieżne z wynikami uzyskanymi w pierwotnej analizie końcowej. Atezolizumab w skojarzeniu z nab-paklitakselem okazał się IS bardziej skuteczny w zakresie wydłużania przeżycia wolnego od progresji od placebo z nab-paklitakselem.

Tabela 28. Przeżycie wolne od progresji (PFS) w badaniu IMpassion130, subpopulacja PD-L1(+)

Punkt końcowy	ATEZO + nab-P N = 451	PLC + nab-P N = 451	HR (95% CI)
mediana PFS (95% CI), (okres obserwacji: 12,9 mies)	7,5 mies. (6,7; 9,2)	5,0 mies. (3,8; 5,6)	0,62 (0,49; 0,78), p < 0,001
mediana PFS (95% CI), (okres obserwacji: 18,5 mies.)	7,5 mies. (6,7; 9,2)	5,3 mies. (3,8; 5,6)	0,63 (0,50; 0,80), p < 0,0001
mediana PFS (95% CI), (okres obserwacji: 18,5 mies.)	7,5 mies. (6,7; 9,2)	5,3 mies. (3,8; 5,6)	0,63 (0,50; 0,79) p < 0,0001

ATEZO - atezolizumab, PLC - placebo, nab-P – nab-paklitaksel, HR – iloraz ryzyka (z ang. Hazard Ratio)

W AKL wnioskodawcy na stronach 70-79 przedstawiono szczegółowe wyniki w zakresie PFS dla pozostałych okresów obserwacji, a także dla subpopulacji pacjentów CPS ≥ 1 i CPS ≥ 10 oraz dla subpopulacji w zależności od charakterystyk wyjściowych.

Jakość życia

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

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dla poszczególnych punktów końcowych związanych z jakością życia opisanych w zaktualizowanej analizie Emens 2021 w populacji ITT. Wyniki pierwotnej analizy (Adams 2021) przedstawiono w AKL wnioskodawcy na stronie 93 (są zbieżne z przedstawionymi wynikami analizy Emens 2021).

Nie odnotowano IS różnic pomiędzy badanymi grupami w zakresie oceny jakości życia związanej ze zdrowiem, ani w zakresie funkcjonowania (domeny: funkcjonowanie fizyczne, rola społeczna, funkcje społeczne). Wnioskodawca podaje, że wyżej wymienione wyniki oceny HRQoL oraz objawy związane z leczeniem były stabilne w czasie trwania terapii. W czasie leczenia nie stwierdzono klinicznie istotnego pogorszenia HRQoL oraz poszczególnych składowych oceny funkcjonowania (zmniejszenie punktacji o ≥ 10 punktów

w stosunku do wartości początkowej w ≥ 2 kolejnych cyklach), chociaż zaobserwowano pogorszenie HRQoL w trakcie całego okresu obserwacji.

Tabela 29. Jakość życia w badaniu IMpassion130, populacja ITT (Emens 2021)

Punkt końcowy	ATEZO + nab-P N = 406	PLC + nab-P N = 400	HR (95% CI)
HRQoL, TTD	8,18 mies.	7,98 mies.	0,98 (0,81; 1,18), p = 0,8078
funkcjonowanie fizyczne, TTD	6,11 mies.	7,39 mies.	1,05 (0,87; 1,26), p = 0,6194
rola społeczna, TTD	5,62 mies.	6,77 mies.	1,00 (0,83; 1,20), p = 0,9855
funkcje poznawcze, TTD	8,80 mies.	7,52 mies.	0,90 (0,75; 1,10), p = 0,3083

ATEZO - atezolizumab, PLC - placebo, nab-P – nab-paklitaksel, HR – iloraz ryzyka (z ang. Hazard Ratio), HRQoL – jakość życia związana ze zdrowiem, TTD – czas do pogorszenia objawów klinicznych

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny nasilenia objawów raportowane przez pacjentów w badaniu IMpassion130 w populacji ITT. Nie odnotowano IS różnic pomiędzy grupami. Wnioskodawca podaje, że w trakcie oceny w czasie leczenia do 7 cyklu nie stwierdzono istotnego klinicznie pogorszenia objawów (zwiększenie punktacji o ≥ 10 punktów w stosunku do wartości początkowej w ≥ 2 kolejnych cyklach) w żadnej z grup.

Tabela 30. Ocena objawów związanych z chorobą w badaniu IMpassion130, populacja ITT (Adams 2020)

Oceniany parametr	ATEZO + nab-P, N = 403		PLC + nab-P, N = 397		Ocena istotności statystycznej
	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia zmiana w 7 cyklu (SD)	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia zmiana w 7 cyklu (SD)	
zmęczenie	33,0 (25,2)	4,6 (26,2)	35,0 (26,5)	5,8 (25,1)	NS
biegunka	5,5 (14,4)	5,3 (20,3)	5,5 (15,3)	4,8 (20,1)	NS
nudności i wymioty	8,7 (18,7)	0,9 (19,1)	7,5 (16,6)	2,2 (16,0)	NS

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dla poszczególnych punktów końcowych związanych z jakością życia opisanych w zaktualizowanej analizie Emens 2021 w podgrupie chorych z PD-L1(+). Wyniki pierwotnej analizy (Adams 2021) przedstawiono w AKL wnioskodawcy na stronie 95 (są zbieżne z przedstawionymi wynikami analizy Emens 2021).

Podobnie jak w populacji ITT, nie odnotowano IS różnic pomiędzy badanymi grupami w zakresie oceny jakości życia związanej ze zdrowiem, ani w zakresie funkcjonowania (domeny: funkcjonowanie fizyczne, rola społeczna, funkcje społeczne).

Tabela 31. Jakość życia w badaniu IMpassion130, subpopulacja PD-L1(+) (Emens 2021)

Punkt końcowy	ATEZO + nab-P N = 167	PLC + nab-P N = 160	HR (95% CI)
HRQoL, TTD	7,56 mies.	6,41 mies.	0,98 (0,73; 1,31), p = 0,8879
funkcjonowanie fizyczne, TTD	6,01 mies.	7,39 mies.	1,01 (0,76; 1,34), p = 0,9391
rola społeczna, TTD	6,51 mies.	4,86 mies.	0,80 (0,60; 1,06), p = 0,1203
funkcje poznawcze, TTD	7,66 mies.	6,80 mies.	0,89 (0,66; 1,20), p = 0,4524

ATEZO - atezolizumab, PLC - placebo, nab-P – nab-paklitaksel, HR – iloraz ryzyka (z ang. Hazard Ratio), HRQoL – jakość życia związana ze zdrowiem, TTD – czas do pogorszenia objawów klinicznych

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny nasilenia objawów raportowane przez pacjentów w badaniu IMpassion130 w podgrupie chorych z PD-L1(+). Nie odnotowano IS różnic pomiędzy grupami.

Tabela 32. Ocena objawów związanych z chorobą w badaniu IMpassion130, subpopulacja PD-L1(+) (Adams 2020)

Oceniany parametr	ATEZO + nab-P, N = 403		PLC + nab-P, N = 397		Ocena istotności statystycznej
	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia zmiana w 7 cyklu (SD)	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia zmiana w 7 cyklu (SD)	
zmęczenie	31,4 (24,3)	7,0 (25,5)	33,2 (26,7)	8,0 (27,1)	NS
biegunka	4,7 (14,3)	8,7 (19,7)	4,4 (12,0)	2,2 (19,3)	NS
nudności i wymioty	7,5 (16,3)	2,9 (18,9)	7,0 (16,6)	3,6 (14,8)	NS

ATEZO - atezolizumab, PLC - placebo, nab-P – nab-paklitaksel, HR – iloraz ryzyka (z ang. Hazard Ratio)

Pozostałe punkty końcowe

W tabeli poniżej przedstawiono wybrane punkty końcowe dotyczące odpowiedzi na leczenie w populacji ITT z badania IMpassion 130. Atezolizumab z nab-paklitaksellem był IS lepszy niż placebo z nab-paklitaksellem w zakresie odsetka pacjentów, którzy uzyskali obiektywną odpowiedź (ang. Objective Response Rate, ORR) na leczenie oraz odsetka pacjentów, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie (ang. complete response, CR). Nie odnotowano różnic pomiędzy grupami w zakresie odsetka chorych, którzy uzyskali częściową odpowiedź na leczenie (ang. partial response, PR).

Tabela 33. Odpowiedź na leczenie w badaniu IMpassion 130, populacja ITT, okres obserwacji 12,9 mies.

Punkt końcowy	ATEZO + nab-P N = 450	PLC + nab-P N = 449	RB (95% CI)	RD (95% CI)
ORR, n (%) (95 % CI)	252 (56,0%) (51,3; 60,6)	206 (45,9%) (41,2; 50,6)	1,22 (1,07; 1,39) p = 0,0026	0,10 (0,04; 0,17) NNT = 10 (7; 28) p = 0,0023
CR, n (%) (95 % CI)	32 (7,1%) (4,9; 9,9)	7 (1,6%) (0,6; 3,2)	4,56 (2,03; 10,23) p = 0,0002	0,06 (0,03; 0,08) NNT = 19 (13; 35) p < 0,0001
PR, n (%) (95 % CI)	220 (48,9%) (44,2; 53,6)	199 (44,3%) (39,7; 49,1)	1,10 (0,96; 1,27) p = 0,1704	0,05 (-0,02; 0,11) p = 0,1693

ATEZO- atezolizumab, PLC - placebo, nab-P – nab-paklitaksel, RB – korzyść względna, RD - różnica ryzyka, ORR – odsetek obiektywnych odpowiedzi, CR- odpowiedź całkowita, PR-odpowiedź częściowa

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące czasu trwania odpowiedzi na leczenie w populacji ITT z badania IMpassion 130. Czas trwania odpowiedzi na leczenie był IS dłuższy u chorych leczonych atezolizumabem w skojarzeniu z nab-paklitaksellem niż u chorych otrzymujących placebo z nab-paklitaksellem.

Tabela 34. Czas trwania odpowiedzi na leczenie w badaniu IMpassion 130, populacja ITT, okres obserwacji 12,9 mies.

Punkt końcowy	ATEZO + nab-P N = 252	PLC + nab-P N = 206	HR (95% CI)
mediana DoR (95%CI)	7,4 mies. (6,9; 9,0)	5,6 mies. (5,5; 6,9)	0,78 (0,63; 0,98)

ATEZO - atezolizumab, PLC - placebo, nab-P – nab-paklitaksel, HR – ryzyko względne, DoR – czas trwania odpowiedzi

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki uzyskane w badaniu IMpassion 130 dla punktów końcowych związanych z odpowiedzią na leczenie w podgrupie pacjentów z PD-L1(+). Wyniki uzyskane z tej podgrupie pacjentów były zbliżone z wynikami w populacji ITT.

Tabela 35. Odpowiedź na leczenie w badaniu IMpassion 130, subpopulacja PD-L1(+), okres obserwacji 12,9 mies.

Punkt końcowy	ATEZO + nab-P N = 185	PLC + nab-P N = 183	RB (95% CI)	RD (95% CI)
ORR, n (%) (95 % CI)	109 (58,9%) (51,5; 66,1)	78 (42,6%) (35,4; 50,1)	1,38 (1,12; 1,70) p = 0,0021	0,16 (0,06; 0,26) NNT = 7 (4; 17) p = 0,0015
CR, n (%) (95 % CI)	19 (10,3%) (6,3; 15,6)	2 (1,1%) (0,1; 3,9)	9,40 (2,22; 39,77) p = 0,0023	0,09 (0,05; 0,14) NNT = 11 (8; 22) p = 0,0001
PR, n (%) (95 % CI)	90 (48,6%) (41,3; 56,1)	76 (41,5%) (34,3; 49,0)	1,17 (0,93; 1,47) p = 0,1717	0,07 (-0,03; 0,17) p = 0,1689

ATEZO - atezolizumab, PLC - placebo, nab-P – nab-paklitaksel, RB – korzyść względna, RD - różnica ryzyka, ORR – odsetek obiektywnych odpowiedzi, CR- odpowiedź całkowita, PR-odpowiedź częściowa

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące czasu trwania odpowiedzi na leczenie w populacji PD-L1(+) z badania IMpassion 130. Podobnie jak w populacji ITT, czas trwania odpowiedzi na leczenie był IS dłuższy w grupie leczonej interwencją.

Tabela 36. Czas trwania odpowiedzi na leczenie w badaniu IMpassion 130, subpopulacja PD-L1(+), okres obserwacji 12,9 mies.

Punkt końcowy	ATEZO + nab-P N = 109	PLC + nab-P N = 78	HR (95% CI)
mediana DoR (95%CI)	8,5 mies. (7,3; 9,7)	5,5 mies. (3,7; 7,1)	0,60 (0,43; 0,86)

ATEZO - atezolizumab, PLC - placebo, nab-P – nab-paklitaksel, HR – ryzyko względne, DoR – czas trwania odpowiedzi

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa – badanie IMpassion130

Poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa dla najdłuższego okresu obserwacji dla badania IMpassion130 (na podstawie publikacji *Emens 2021*) porównującego terapię ATEZO + nab-P vs PLC + nab-P.

Tabela 37. Zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniu IMpassion130 (*Emens 2021*)

Klasyfikacja	AEs	ATEZO + nab-P n/460 (%)	PLC + nab-P n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
ogółem		457 (99,3%)	421 (97,9%)	1,01 (1,00; 1,03)	0,01 (0,00; 0,03)
zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	łysienie	263 (57,2%)	247 (57,4%)	1,00 (0,89; 1,11)	0,00 (-0,07; 0,06)
	wysypka	84 (18,3%)	71 (16,5%)	1,11 (0,83; 1,47)	0,02 (-0,03; 0,07)
	świąd	73 (15,9%)	45 (10,5%)	1,52 (1,07; 2,15)	0,05 (0,01; 0,10)
zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie	216 (47,0%)	194 (45,1%)	1,04 (0,90; 1,20)	0,02 (-0,05; 0,08)
	gorączka	93 (20,2%)	46 (10,7%)	1,89 (1,36; 2,62)	0,10 (0,05; 0,14)
	ból pleców	74 (16,1%)	58 (13,5%)	1,19 (0,87; 1,64)	0,03 (-0,02; 0,07)
	obrzęki obwodowe	73 (15,9%)	68 (15,8%)	1,00 (0,74; 1,36)	0,00 (-0,05; 0,05)
	astenia	60 (13,0%)	51 (11,9%)	1,10 (0,78; 1,56)	0,01 (-0,03; 0,06)
zaburzenia żołądka i jelit	nudności	215 (46,7%)	165 (38,4%)	1,22 (1,04; 1,42)	0,08 (0,02; 0,15)
	biegunka	151 (32,8%)	149 (34,7%)	0,95 (0,79; 1,14)	-0,02 (-0,08; 0,04)
	zaparcia	117 (25,4%)	108 (25,1%)	1,01 (0,81; 1,27)	0,00 (-0,05; 0,06)
	wymioty	92 (20,0%)	75 (17,4%)	1,15 (0,87; 1,51)	0,03 (-0,03; 0,08)
	ból brzucha	53 (11,5%)	53 (12,3%)	0,93 (0,65; 1,34)	-0,01 (-0,05; 0,03)
zaburzenia krwi i układu chłonnego	niedokrwistość	130 (28,3%)	116 (27,0%)	1,05 (0,85; 1,30)	0,01 (-0,05; 0,07)
	zmniejszenie liczby neutrofilii	57 (12,4%)	49 (11,4%)	1,09 (0,76; 1,56)	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,6462
	neutropenia	102 (22,2%)	65 (15,1%)	1,47 (1,11; 1,94)	0,07 (0,02; 0,12)
zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	kaszel	126 (27,4%)	80 (18,6%)	1,47 (1,15; 1,89)	0,09 (0,03; 0,14)
	duszność	75 (16,3%)	62 (14,4%)	1,13 (0,83; 1,54)	0,02 (-0,03; 0,07)
zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	116 (25,2%)	93 (21,6%)	1,17 (0,92; 1,48)	0,04 (-0,02; 0,09)
	neuropatia obwodowa	100 (21,7%)	97 (22,6%)	0,96 (0,75; 1,23)	-0,01 (-0,06; 0,05) p = 0,7688
	obwodowa neuropatia czuciowa	75 (16,3%)	52 (12,1%)	1,35 (0,97; 1,87)	0,04 (0,00; 0,09)
	zawroty głowy	69 (15,0%)	43 (10,0%)	1,50 (1,05; 2,14)	0,05 (0,01; 0,09)
	zaburzenia smaku	52 (11,3%)	44 (10,2%)	1,10 (0,76; 1,61)	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,6059
zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszenie apetytu	92 (20,0%)	80 (18,6%)	1,08 (0,82; 1,41)	0,01 (-0,04; 0,07)
zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból stawów	89 (19,3%)	70 (16,3%)	1,19 (0,89; 1,58)	0,03 (-0,02; 0,08)
	ból mięśni	71 (15,4%)	67 (15,6%)	0,99 (0,73; 1,35)	0,00 (-0,05; 0,05) p = 0,9519
	ból kończyn	55 (12,0%)	42 (9,8%)	1,22 (0,84; 1,79)	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,2932
zaburzenia endokrynologiczne	niedoczynność tarczycy	66 (14,3%)	15 (3,5%)	4,11 (2,38; 7,09)	0,11 (0,07; 0,15)
badania diagnostyczne	wzrost aktywności ALT	54 (11,7%)	38 (8,8%)	1,33 (0,90; 1,97)	0,03 (-0,01; 0,07)

Klasyfikacja	AEs	ATEZO + nab-P n/460 (%)	PLC + nab-P n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
	wzrost aktywności AST	50 (10,9%)	42 (9,8%)	1,11 (0,75; 1,64)	0,01 (-0,03; 0,05)
	hipokaliemia	30 (6,5%)	10 (2,3%)	2,80 (1,39; 5,67)	0,04 (0,02; 0,07)
zaburzenia psychiczne	bezsenność	54 (11,7%)	52 (12,1%)	0,97 (0,68; 1,39)	0,00 (-0,05; 0,04)
zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenie dróg moczowych	60 (13,0%)	43 (10,0%)	1,30 (0,90; 1,89)	0,03 (-0,01; 0,07)
	zakażenie górnych dróg oddechowych	55 (12,0%)	38 (8,8%)	1,35 (0,91; 2,00)	0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,1263
	zapalenie nosogardzieli	52 (11,3%)	36 (8,4%)	1,35 (0,90; 2,02)	0,03 (-0,01; 0,07)
	zapalenie jamy ustnej	49 (10,7%)	21 (4,9%)	2,18 (1,33; 3,57)	0,06 (0,02; 0,09)
	zapalenie płuc (<i>Pneumonia</i>)	32 (7,0%)	10 (2,3%)	2,99 (1,49; 6,01)	0,05 (0,02; 0,07)
zaburzenia naczyniowe	nadciśnienie tętnicze	25 (5,4%)	23 (5,3%)	1,02 (0,59; 1,76)	0,00 (-0,03; 0,03)

Zdarzenia niepożądane odnotowano u prawie wszystkich pacjentów włączonych do badania IMpassion130, tj. u 99% w grupie badanej versus 98% w grupie kontrolnej. Najczęściej obserwowano łysienie (57,2% vs 57,4%), zmęczenie (47,0% vs 45,1%) oraz nudności (46,7% vs 38,4%). Odsetek występujących nudności był istotnie wyższy w grupie atezolizumabu (RR = 1,22 (95% CI: 1,04; 1,42)). Istotnie statystycznie częściej w grupie ATEZO + nab-P w porównaniu do grupy kontrolnej występowały także: świąd (15,9% vs 10,5%, RR = 1,52 (95% CI: 1,07; 2,15)), gorączka (20,2% vs 10,7%, RR = 1,89 (95% CI: 1,36; 2,62)), neutropenia (22,2% vs 15,1%, RR = 1,47 (95% CI: 1,11; 1,94)), kaszel (27,4% vs 18,6%, RR = 1,47 (95% CI: 1,15; 1,89)), zawroty głowy (15,0% vs 10,0%, RR = 1,50 (95% CI: 1,05; 2,14)), niedoczynność tarczycy (14,3% vs 3,5%, RR = 4,11 (95% CI: 2,38; 7,09)), hipokaliemia (6,5% vs 2,3%, RR = 2,80 (95% CI: 1,39; 5,67)), zapalenie jamy ustnej (10,7% vs 4,9%, RR = 2,18 (95% CI: 1,33; 3,57)) oraz zapalenie płuc (7,0% vs 2,3%, RR = 2,99 (95% CI: 1,49; 6,01)).

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia nasilenia.

Tabela 38. Zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia odnotowane w badaniu IMpassion130 (Emens 2021)

kategoria	AEs	ATEZO + nab-P n/460 (%)	PLC + nab-P n/430 (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
AEs 3. lub 4. stopnia ogółem		230 (50,0%)	181 (42,1%)	1,19 (1,03; 1,37)	0,08 (0,01; 0,14)
zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	łysienie	2 (0,4%)	1 (0,2%)	1,87 (0,17; 20,54)	0,00 (-0,01; 0,01)
	wysypka	2 (0,4%)	2 (0,5%)	0,93 (0,13; 6,61)	0,00 (-0,01; 0,01)
zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie	18 (3,9%)	15 (3,5%)	1,12 (0,57; 2,20)	0,00 (-0,02; 0,03)
	ból pleców	6 (1,3%)	2 (0,5%)	2,80 (0,57; 13,82)	0,01 (0,00; 0,02)
	gorączka	3 (0,7%)	0 (0,0%)	6,54 (0,34; 126,33)	0,01 (0,00; 0,02)
	astenia	3 (0,7%)	5 (1,2%)	0,56 (0,13; 2,33)	-0,01 (-0,02; 0,01)
	obrzęki obwodowe	1 (0,2%)	6 (1,4%)	0,16 (0,02; 1,29)	-0,01 (-0,02; 0,00)
zaburzenia żołądka i jelit	biegunka	8 (1,7%)	9 (2,1%)	0,83 (0,32; 2,13)	0,00 (-0,02; 0,01)
	nudności	5 (1,1%)	8 (1,9%)	0,58 (0,19; 1,77)	-0,01 (-0,02; 0,01)
	wymioty	5 (1,1%)	5 (1,2%)	0,93 (0,27; 3,21)	0,00 (-0,01; 0,01)
	zaparcia	3 (0,7%)	1 (0,2%)	2,80 (0,29; 26,86)	0,00 (0,00; 0,01)
	ból brzucha	2 (0,4%)	1 (0,2%)	1,87 (0,17; 20,54)	0,00 (-0,01; 0,01)
zaburzenia krwi i układu chłonnego	zmniejszenie liczby neutrofilii	22 (4,8%)	16 (3,7%)	1,29 (0,68; 2,41)	0,01 (-0,02; 0,04)

kategoria	AEs	ATEZO + nab-P n/460 (%)	PLC + nab-P n/430 (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
	niedokrwistość	16 (3,5%)	12 (2,8%)	1,25 (0,60; 2,60)	0,01 (-0,02; 0,03)
	neutropenia	39 (8,5%)	35 (8,1%)	1,04 (0,67; 1,61)	0,00 (-0,03; 0,04)
zaburzenia układu nerwowego	neuropatia obwodowa	26 (5,7%)	12 (2,8%)	2,03 (1,04; 3,96)	0,03 (0,00; 0,05)
	obwodowa neuropatia czuciowa	9 (2,0%)	8 (1,9%)	1,05 (0,41; 2,70)	0,00 (-0,02; 0,02)
	ból głowy	3 (0,7%)	4 (0,9%)	0,70 (0,16; 3,11)	0,00 (-0,01; 0,01)
	zmniejszenie apetytu	3 (0,7%)	3 (0,7%)	0,93 (0,19; 4,61)	0,00 (-0,01; 0,01)
zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszenie apetytu	3 (0,7%)	3 (0,7%)	0,93 (0,19; 4,61)	0,00 (-0,01; 0,01)
zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej	ból mięśni	2 (0,4%)	3 (0,7%)	0,62 (0,10; 3,71)	0,00 (-0,01; 0,01)
	ból stawów	1 (0,2%)	1 (0,2%)	0,93 (0,06; 14,90)	0,00 (-0,01; 0,01)
	ból kończyn	2 (0,4%)	1 (0,2%)	1,87 (0,17; 20,54)	0,00 (-0,01; 0,01)
badania diagnostyczne	wzrost aktywności ALT	10 (2,2%)	5 (1,2%)	1,87 (0,64; 5,43)	0,01 (-0,01; 0,03)
	wzrost aktywności AST	9 (2,0%)	9 (2,1%)	0,93 (0,37; 2,33)	0,00 (-0,02; 0,02)
	hipokalemia	11 (2,4%)	4 (0,9%)	2,57 (0,82; 8,01)	0,01 (0,00; 0,03)
zaburzenia psychiczne	bezsенność	0 (0,0%)	3 (0,7%)	0,13 (0,01; 2,58)	-0,01 (-0,02; 0,00)
zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zapalenie płuc (Pneumonia)	12 (2,6%)	3 (0,7%)	3,74 (1,06; 13,16)	0,02 (0,00; 0,04)
	zakażenie górnych dróg oddechowych	5 (1,1%)	0 (0,0%)	10,28 (0,57; 185,43)	0,01 (0,00; 0,02)
	zakażenie dróg moczowych	4 (0,9%)	3 (0,7%)	1,25 (0,28; 5,54)	0,00 (-0,01; 0,01)
zaburzenia naczyniowe	nadciśnienie tętnicze	5 (1,1%)	9 (2,1%)	0,52 (0,18; 1,54)	-0,01 (-0,03; 0,01)

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia 3. lub 4. wyniosła 50,0% w grupie badanej oraz 42,1% w grupie kontrolnej, różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie (RR = 1,19 (95% CI: 1,03; 1,37)). Najczęściej obserwowano (ATEZO+nab-P vs PLC+nab-P) zmęczenie (3,9% vs 3,5%), zmniejszenie liczby neutrofilii (4,8% vs 3,7%), neutropenię (8,5% vs 8,1%). Istotnie częściej w grupie ATEZO + nab-P w porównaniu do grupy PLC + nab-P odnotowano występowanie neuropatii obwodowej (5,7% vs 2,8%, RR = 2,03 (95% CI: 1,04; 3,96)) oraz zapalenie płuc (2,6% vs 0,7%, RR = 3,74 (95% CI: 1,06; 13,16)).

Tabela 39. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia oraz zgonów odnotowane w badaniu IMpassion130 (Emens 2021)

kategoria	ATEZO + nab-P n/460 (%)	PLC + nab-P n/430 (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
AEs związane z leczeniem				
ogółem	444 (96,5%)	403 (93,7%)	1,03 (1,00; 1,06)	0,03 (0,00; 0,06)
3. i 4. stopnia	191 (41,5%)	129 (30,0%)	1,38 (1,16; 1,66)	0,12 (0,05; 0,18),
ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)				
ogółem	110 (23,9%)	80 (18,6%)	1,29 (0,99; 1,66)	0,05 (0,00; 0,11)
związane z leczeniem	58 (12,6%)	31 (7,2%)	1,75 (1,15; 2,65)	0,05 (0,02; 0,09),
zgony				
ogółem	6 (1,3%)	3 (0,7%)	1,87 (0,47; 7,43)	0,01 (-0,01; 0,02)

kategoria	ATEZO + nab-P n/460 (%)	PLC + nab-P n/430 (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
związany z leczeniem	2 (0,4%)	1 (0,2%)	1,87 (0,17; 20,54)	0,00 (-0,01; 0,01)
AESi prowadzące do zgonu	1 (0,2%)	1 (0,2%)	0,93 (0,06; 14,90)	0,00 (-0,01; 0,01)
zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia				
ogółem	88 (19,1%)	36 (8,4%)	2,29 (1,59; 3,29)	0,11 (0,06; 0,15),
ATEZO lub PLC	37 (8,0%)	4 (0,9%)	8,65 (3,11; 24,06)	0,07 (0,04; 0,10),
nab-P	85 (18,5%)	36 (8,4%)	2,21 (1,53; 3,19)	0,10 (0,06; 0,15),

Odsetek zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem był zbliżony w obu grupach, odpowiednio 96,5% w grupie ATEZO+nab-P vs 93,7% w grupie PLC+nab-P. Różnice te nie były istotne statystycznie. Odsetek zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o nasileniu 3. i 4. stopnia odnotowano istotnie statystycznie więcej u w grupie badanej niż w grupie kontrolnej (41,5% vs 30,0%, RR = 1,38 (95% CI: 1,16; 1,66)). Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 23,9% pacjentów otrzymujących ATEZO+nab-P oraz u 18,6% chorych leczonych PLC+nab-P. Nie wystąpiły istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami. W przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem zaobserwowano istotnie statystycznie większe ryzyko ich występowania wśród pacjentów w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej (kolejno 12,6% vs 7,2%, RR = 1,75 (95% CI: 1,15; 2,65)). U 19,1% chorych w grupie ATEZO+nab-P wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia w porównaniu do 8,4% pacjentów w grupie PLC+nab-P. Różnice pomiędzy analizowanymi grupami były istotne statystycznie, RR = 2,29 (95% CI: 1,59; 3,29). Istotnie częściej chorzy przerywali leczenie atezolizumabem z powodu zdarzeń niepożądanych w grupie ATEZO+nab-P (8,0%) w porównaniu z przerywaniem terapii placebo w grupie PLC+nab-P (0,9%), RR = 8,65 (95% CI: 3,11; 24,06). Znamienne częściej odnotowywano również występowanie zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii nab-paklitakselem w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej, RR = 2,21 95% CI: 1,53; 3,19).

Tabela 40. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania odnotowane w badaniu IMpassion130 (Emens 2021)

AESi	ATEZO + nab-P n/460 (%)	PLC + nab-P n/430 (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESi)				
ogółem	270 (58,7%)	179 (41,6%)	1,41 (1,23; 1,61)	0,17 (0,11; 0,24)
AESi prowadzące do przerwania leczenia ATEZO lub PLC	11 (2,4%)	2 (0,5%)	5,14 (1,15; 23,06)	0,02 (0,00; 0,03)
AESi wymagające stos. systemowych kortykosteroidów w okresie ≤ 30 dni od wystąpienia	73 (15,9%)	30 (7,0%)	2,27 (1,52; 3,41)	0,09 (0,05; 0,13)
wysypka	165 (35,9%)	112 (26,0%)	1,38 (1,13; 1,68)	0,10 (0,04; 0,16)
zapalenie wątroby (rozpoznane)	11 (2,4%)	7 (1,6%)	1,47 (0,57; 3,75)	0,01 (-0,01; 0,03)
niedoczynność tarczycy	84 (18,3%)	19 (4,4%)	4,13 (2,56; 6,68)	0,14 (0,10; 0,18)
nadczynność tarczycy	22 (4,8%)	5 (1,2%)	4,11 (1,57; 10,76)	0,04 (0,01; 0,06)
zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>)	18 (3,9%)	1 (0,2%)	16,83 (2,26; 125,50)	0,04 (0,02; 0,06)
zapalenie okrężnicy	7 (1,5%)	3 (0,7%)	2,18 (0,57; 8,38)	0,01 (-0,01; 0,02)
niewydolność nadnerczy	5 (1,1%)	0 (0,0%)	10,28 (0,57; 185,43)	0,01 (0,00; 0,02)
poważne (severe) reakcje skórne	4 (0,9%)	3 (0,7%)	1,25 (0,28; 5,54)	0,00 (-0,01; 0,01)
zapalenie mięśni^^	3 (0,7%)	1 (0,2%)	2,80 (0,29; 26,86)	0,00 (0,00; 0,01)
zapalenie przysadki mózgowej	1 (0,2%)	0 (0,0%)	2,80 (0,11; 68,66)	0,00 (0,00; 0,01)
zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESi) 3. lub 4. stopnia				
ogółem	39 (8,5%)	20 (4,7%)	1,82 (1,08; 3,07)	0,04 (0,01; 0,07),
wysypka	5 (1,1%)	2 (0,5%)	2,34 (0,46; 11,98)	0,01 (-0,01; 0,02)
zapalenie wątroby (rozpoznane)^	7 (1,5%)	1 (0,2%)	6,54 (0,81; 52,96)	0,01 (0,00; 0,02),

AESi	ATEZO + nab-P n/460 (%)	PLC + nab-P n/430 (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
nadczynność tarczycy	1 (0,2%)	0 (0,0%)	2,80 (0,11; 68,66)	0,00 (0,00; 0,01)
zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>)	2 (0,4%)	0 (0,0%)	4,67 (0,23; 97,09)	0,00 (0,00; 0,01)
zapalenie okrężnicy	2 (0,4%)	1 (0,2%)	1,87 (0,17; 20,54)	0,00 (-0,01; 0,01)
niewydolność nadnerczy	1 (0,2%)	0 (0,0%)	2,80 (0,11; 68,66)	0,00 (0,00; 0,01)
poważne (<i>severe</i>) reakcje skórne	1 (0,2%)	0 (0,0%)	2,80 (0,11; 68,66)	0,00 (0,00; 0,01)
zapalenie mięśni^^	1 (0,2%)	1 (0,2%)	0,93 (0,06; 14,90)	0,00 (-0,01; 0,01)
zapalenie przysadki mózgowej	1 (0,2%)	0 (0,0%)	2,80 (0,11; 68,66)	0,00 (0,00; 0,01)

W badaniu IMpassion130 przedstawiono odsetek zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (AESi). W grupie ATEZO + nab-P istotnie statystycznie częściej obserwowano występowanie AESi prowadzących do przerwania leczenia ATEZO lub PLC, AESi wymagające stosowania systemowych kortykosteroidów w okresie ≤ 30 dni od wystąpienia, wysypki, niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy oraz zapalenia płuc w porównaniu do grupy kontrolnej. AESi w stopniu 3. i 4 stwierdzono u 8,5% pacjentów w grupie ATEZO+nab-P oraz u 4,7% w grupie PLC+nab-P. Różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie, RR = 1,82; (95% CI: 1,08; 3,07).

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Badanie IMpassion131 (Miles 2021)

Dla populacji zgodnej z wnioskiem, obejmującej pacjentów wcześniej nieleczonych z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym TNBC zostało odnalezione badanie dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania atezolizumabu z paklitakselem w porównaniu do placebo z paklitakselem. Zgodnie z wynikami badania IMpassion131 dodanie atezolizumabu do terapii paklitakselem nie poprawia wyników PFS oraz OS w porównaniu z terapią samym paklitakselem.

Metodyka

Badanie IMpassion131 to randomizowana próba kliniczna III fazy z podwójnym zaślepieniem. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa atezolizumabu w skojarzeniu z paklitakselem w porównaniu z placebo podawanym w skojarzeniu z paklitakselem u pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym TNBC. Do badania włączano pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii lub terapii celowanej z powodu zaawansowanego raka piersi lub zakończyli wcześniejszą terapię (neo)adjuwantową co najmniej 12 miesięcy przed randomizacją. Uczestnicy zostali losowo przydzieleni do grup w stosunku 2:1.

Do grupy badanej włączono 431 pacjentów, którzy przyjmowali atezolizumab w dawce 840 mg i.v. w dniu 1 i 15 co 28 dni oraz paklitaksel w dawce 90 mg/m² i.v. w dniach: 1, 8 i 15 co 28 dni. Do grupy kontrolnej włączono 220 pacjentów, przyjmujących placebo w dniu 1 i 15 co 28 dni oraz paklitaksel w dawce 90 mg/m² i.v. w dniach: 1, 8 i 15 co 28 dni. Pacjenci brali udział w badaniu do czasu wystąpienia progresji choroby, niedopuszczalnej toksyczności lub do zakończenia badania (maksymalnie do około 40 miesięcy). Wśród 651 zrandomizowanych pacjentów 45% stanowiły osoby z ekspresją PD-L1.

Uzyskane wyniki w zakresie skuteczności terapii

- wyniki uzyskane w populacji ITT

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki uzyskane w populacji ITT w badaniu IMpassion 131. Pomiedzy badanymi grupami nie odnotowano IS różnic w zakresie przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od progresji (PFS), jakości życia mierzonej jako czas do pogorszenia objawów (obniżenie o co najmniej 10 punktów w domenie „ogólny stan zdrowia” (ang. Global Health Status/ Health-Related Quality of Life, GHS/HRQoL). Niepotwierdzony odsetek obiektywnych odpowiedzi oraz czas trwania odpowiedzi były lepsze w grupie otrzymującej atezolizumab.

Tabela 25. Przeżycie całkowite (OS) w badaniu IMpassion131, populacja ITT, mediana okresu obserwacji 14,2 mies. w ramieniu ATEZO+Px, 14,5 mies. w ramieniu PLC+P)

Punkt końcowy	ATEZO + Px N = 431	PLC + Px N = 220	HR (95% CI)
mediana OS (95% CI)	22,8 mies. (17,1; 28,3)	19,2 mies. (16,6; 22,1)	1,12 (0,88; 1,43)
mediana PFS (95% CI)	5,7 mies. (5,4; 7,2)	5,6 mies. (5,4; 6,5)	0,86 (0,70; 1,05)
TTD w domenie GHS/ HRQoL	12,5 mies.	17,4 mies.	0,97 (0,73; 1,30)
ORR (95% CI)	54% (49; 58)	47% (41; 54)	nie podano
mediana DoR (95% CI)	6,4 mies. (5,6; 7,4)	5,5 mies. (4,7; 6,3)	nie podano

ATEZO - atezolizumab, PLC - placebo, Px – paklitaksel, HR – iloraz ryzyka (z ang. Hazard Ratio), ORR – odsetek obiektywnych odpowiedzi, DoR – długość odpowiedzi

- wyniki uzyskane w podgrupie PD-L1(+)

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki uzyskane w podgrupie PD-L1(+) w badaniu IMpassion 131. Uzyskane wyniki były zbieżne z przedstawionymi powyżej dla populacji ITT. Dla żadnego z punktów końcowych nie uzyskano IS różnic między ocenianymi grupami.

Tabela 25. Przeżycie całkowite (OS) w badaniu IMpassion131, populacja PD-L1(+), mediana okresu obserwacji 14,2 mies. w ramieniu ATEZO+Px, 14,5 mies. w ramieniu PLC+P)

Punkt końcowy	ATEZO + Px N = 191	PLC + Px N = 101	HR (95% CI)
mediana OS (95% CI)	22,1 mies. (19,2; 30,5)	28,3 mies. (19,1; NA)	1,11 (0,76; 1,64)
mediana PFS (95% CI)	6,0 mies. (5,6; 7,4)	5,7 mies. (5,4; 7,2)	0,82 (0,60; 1,12)
TTD w zakresie GHS (HRQoL)	12,5 mies.	12,0 mies.	0,88 (0,59; 1,34)
niepotwierdzony ORR (95% CI)	63% (56; 70)	55% (45; 65)	nie podano
mediana DoR (95% CI)	7,2 mies. (5,5; 13,6)	5,5 mies. (4,0; 6,3)	nie podano

ATEZO - atezolizumab, PLC - placebo, Px – paklitaksel, HR – iloraz ryzyka (z ang. Hazard Ratio), NA- nie oszacowano, ORR – odsetek obiektywnych odpowiedzi, DoR – długość odpowiedzi

Uzyskane wyniki w zakresie bezpieczeństwa terapii

Terapia ATEZO+Px w porównaniu do PLC+Px wiązała się z nieco większą częstością występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (25% vs. 18%) oraz zdarzeń niepożądanych stopnia 3/4 (53% vs. 46%). Zdarzenia niepożądane stopnia 5 występowały z porównywalną częstością w obu grupach (2%). Najczęstszymi AEs były: łysienie, niedokrwistość, neuropatia obwodowa, biegunka, zmęczenie i nudności. Częstość występowania określonych AEs była podobna. W grupie badanej odnotowano większy odsetek AEs specjalnego zainteresowania, w tym niedoczynności tarczycy (14% vs. 6%) oraz nadczynności tarczycy (6% vs. 0%).

Wnioski autorów

Terapia skojarzona atezolizumabem i paklitakselem nie była lepsza niż terapia paklitakselem w monoterapii. Profil bezpieczeństwa był zbliżony z dotychczas znanym profilem bezpieczeństwa porównywanych leków.

Zestawienie wyników dla porównania skojarzenia ATEZO+nab-Px vs PLC+Px

Z uwagi na fakt, że wnioskodawca w ramach analizy klinicznej nie przedstawił porównania właściwego dla wnioskowania o skuteczności wnioskowanej interwencji wobec komparatora właściwego dla warunków polskich, analitycy Agencji przeprowadzili zestawienie wyników. Dane pochodzą z badań IMpassion130 oraz IMpassion131, z każdego z badań wybrano wyniki dla populacji w jak największym stopniu zbliżonej do wnioskowanej, czyli z ekspresją PD-L1. Charakterystyka pacjentów dla wybranych ramion była zbliżona, w ramieniu ATEZO+nab-Px średni wiek pacjentów wyniósł 54,3±12,3 roku życia, 13,3% stanowiła grupa etniczna Latynosów, 68,3% pacjentów było rasy białej, status ekspresji PD-L1 potwierdzono u 185 pacjentów. W ramieniu PLC+Px średni wiek pacjentów wyniósł 52,7±12,2 roku życia, 10,5% stanowiła grupa etniczna Latynosów, 58,2% pacjentów było rasy białej, status ekspresji PD-L1 potwierdzono u 101 pacjentów.

Tabela 41. Zestawienie wyników skuteczności i bezpieczeństwa dla porównania z paklitakselem

Punkt końcowy	ATEZO+nab-Px	PLC+Px
PFS	7,46 (6,70; 9,23)	5,72 (5,39; 7,20)
OS	25,43 (19,55; 30,69)	28,3 (19,07; ne)
ORR	59%	55%
ciężkie AE	50%	18%

Z uwagi na brak danych z poziomu pacjenta nie przeprowadzono formalnie porównania między ramionami. Zestawienie wyników sugeruje, że skojarzenie atezolizumabu z nab-paklitakselem prowadzi do uzyskania dłuższego okresu wolnego od progresji choroby z krótszym przeżyciem całkowitym wobec paklitakselu. Ponadto odsetek odpowiedzi na leczenie był zbliżony (różnica o 4 punkty procentowe), nieco wyższy w przypadku wnioskowanej interwencji. Zdarzenia niepożądane ciężkiego stopnia były częściej raportowane przez pacjentów przyjmujących ocenianą technologię niż w przypadku pacjentów przyjmujących paklitaksel.

Wybrane informacje na podstawie ChPL Tecentriq

Bezpieczeństwo stosowania atezolizumabu podawanego w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi było oceniane u 4 371 pacjentów z wieloma typami guzów. Do najczęstszych działań niepożądanych ($\geq 20\%$) należały: niedokrwistość (36,8%), neutropenia (35,8%), nudności (34,4%), uczucie zmęczenia (33,0%), małopłytkowość (27,7%), biegunka (27,1%), wysypka (27,0%), łysienie (26,4%), zaparcie (25,7%), zmniejszony apetyt (25,0%), neuropatia obwodowa (23,0%).

Poniżej przedstawiono częste oraz bardzo częste działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania na podstawie ChPL Tecentriq. Przyjęto następujące kategorie częstości: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).

Tabela 42. Działania niepożądane dla atezolizumabu, na podstawie ChPL Tecentriq

Kategorie MedDRA	Atezolizumab w monoterapii	Atezolizumab w leczeniu skojarzonym	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenia układu moczowego	zakażenie płuc	Bardzo często
	-	posocznica	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	-	niedokrwistość, małopłytkowość, neutropenia, leukopenia	Bardzo często
	małopłytkowość	limfopenia	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	reakcja związana z wlewem	reakcja związana z wlewem	Często
Zaburzenia endokrynologiczne	-	niedoczynność tarczycy	Bardzo często
	niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy	nadczynność tarczycy	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszony apetyt	zmniejszony apetyt	Bardzo często
	hipokaliemia, hiponatremia, hiperglikemia	hipokaliemia, hiponatremia, hipomagnezemia	Często
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	neuropatia obwodowa, ból głowy	Bardzo często
	-	omdlenie, zawroty głowy	Często
Zaburzenia naczyniowe	-	nadciśnienie	Bardzo często
	hipotensja	-	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	kaszel, duszność	duszność, kaszel	Bardzo często
	zapalenie płuc, niedotlenienie narządów i tkanek, przekrwienie błony śluzowej nosa, zapalenie nosogardła	dysfonia	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, wymioty, biegunka	nudności, biegunka, zaparcie, wymioty	Bardzo często
	ból brzucha, zapalenie jelita grubego, dysfagia, ból jamy ustnej i gardła	zapalenie jamy ustnej, zaburzenia smaku	Często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	wzrost aktywności AspAT, wzrost aktywności AlAT, zapalenie wątroby	zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka, świąd	wysypka, świąd, łysienie	Bardzo często
	suchość skóry	-	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból stawów, ból pleców, bóle mięśniowo-szkieletowe	ból stawów, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból pleców	Bardzo często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	białkomocz, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka, uczucie zmęczenia, osłabienie	gorączka, uczucie zmęczenia, osłabienie, obrzęki obwodowe	Bardzo często
	choroba grypopodobna, dreszcze	-	Często
Badania diagnostyczne	-	zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi	Często

Opis wybranych działań niepożądanych na podstawie ChPL Tecentriq

Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym

Zapalenie płuc występowało u 2,9% (111/3 854) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Odnotowano jeden przypadek zgonu na 111 pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 4,0 miesiąca (zakres: 3 dni do 29,8 miesiąca). Mediana czasu trwania wyniosła 1,6 miesiąca (zakres: 1 dzień do 21,7+ miesiące; + oznacza wartość odciętą). Zapalenie płuc było przyczyną przerwania leczenia atezolizumabem u 18 (0,5%) pacjentów. Zapalenie płuc wymagające podania kortykosteroidów wystąpiło u 1,7% (64/3 854) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym

Zapalenie wątroby wystąpiło u 1,8% (68/3 854) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. U dwóch z 66 pacjentów wystąpił zgon. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 1,5 miesiąca (zakres: 7 dni do 18,8 miesiąca). Mediana czasu trwania zdarzenia wyniosła 2,1 miesiąca (zakres: 1 dzień do 22,0+ miesiące; + oznacza wartość odciętą). Zapalenie wątroby prowadziło do przerwania leczenia atezolizumabem u 10 (0,3%) pacjentów. Zapalenie wątroby wymagające podania kortykosteroidów wystąpiło u 0,5% (19/3 854) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym

Zapalenie jelita grubego wystąpiło u 1,2% (46/3 854) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 4,8 miesiąca (zakres: 15 dni do 17,2 miesiąca). Mediana czasu trwania zdarzenia wyniosła 1,2 miesiąca (zakres: 4 dni do 35,9+ miesiące; + oznacza wartość odciętą). Zapalenie jelita grubego było przyczyną przerwania leczenia atezolizumabem u 15 (0,4%) pacjentów. Zapalenie jelita grubego wymagające podania kortykosteroidów wystąpiło u 0,5% (21/3 854) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

Choroby endokrynologiczne o podłożu immunologicznym

Niedoczynność tarczycy wystąpiła u 6,3% (244/3 854) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 4,6 miesiąca (zakres 1 dzień do 34,5 miesiąca). Nadczynność tarczycy wystąpiła u 1,6% (61/3 854) pacjentów leczonych atezolizumabem w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 2,4 miesiąca (zakres: 21 dni do 24,3 miesiąca).

Niedoczynność nadnerczy wystąpiła u 0,4% (15/3 854) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 5,9 miesiąca (zakres: 1 dzień do 21,4 miesiące). Mediana czasu trwania zdarzenia wyniosła 16,8 miesiąca (zakres: 2 dni do 35,4 miesiąca + oznacza wartość odciętą). Niedoczynność nadnerczy była przyczyną zakończenia leczenia atezolizumabem u 2 (<0,1%) pacjentów. Niedoczynność nadnerczy wymagająca zastosowania kortykosteroidów wystąpiła u 0,3% (12/3 854) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

Zapalenie przysadki mózgowej

Zapalenie przysadki mózgowej wystąpiło u <0,1% (3/3 854) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia tego zdarzenia wyniosła 5,3 miesiąca (zakres: 23 dni do 13,7 miesiąca). Dwóch (<0,1%) pacjentów wymagało zastosowania kortykosteroidów, a leczenie atezolizumabem zakończono u 1 (<0,1%) pacjenta. Zapalenie przysadki mózgowej wystąpiło u 0,8 % (3/393) pacjentów otrzymujących atezolizumab z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatiną. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 7,7 miesiąca (zakres: 5,0 do 8,8 miesiąca). Dwóch pacjentów wymagało zastosowania kortykosteroidów. Zapalenie przysadki mózgowej wystąpiło u 0,4% (2/473) pacjentów otrzymujących atezolizumab w skojarzeniu z nab-paklitakselem i karboplatiną. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 5,2 miesiąca (zakres: 5,1 do 5,3 miesiąca). Obaj pacjenci wymagali zastosowania kortykosteroidów.

Cukrzyca

Cukrzyca wystąpiła u 0,4% (16/3 854) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 5,3 miesiąca (zakres: 4 dni do 29,0 miesiąca). Cukrzyca była przyczyną przerwania leczenia atezolizumabem u < 0,1% (3/3 854) pacjentów. Cukrzyca wystąpiła u 2,0% (10/493) pacjentów z HCC otrzymujących atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 4,4 miesiąca (zakres: 1,2 miesiąca do 8,3 miesiąca). W żadnym przypadku cukrzyca nie była przyczyną przerwania leczenia atezolizumabem.

Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu o podłożu immunologicznym

Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu wystąpiło u 0,4% (14/3 854) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 16 dni (zakres: 1 dzień do 12,5 miesiąca). Mediana czasu trwania zdarzenia wyniosła 22 dni (zakres: 6 dni do 14,5+ miesiąca; + oznacza wartość odciętą). Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu wymagające zastosowania kortykosteroidów wystąpiło u 0,2% (6/3 854) pacjentów otrzymujących atezolizumab i czterej (0,1%) pacjenci zakończyli leczenie atezolizumabem.

Neuropatie o podłożu immunologicznym

Zespół Guillaina-Barrégo i polineuropatia demielinizacyjna wystąpiły u 0,1% (5/3 854) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń wyniosła 7,0 miesięcy (zakres: 17 dni do 8,1 miesiąca). Mediana czasu trwania zdarzeń wyniosła 8,0 miesięcy (zakres 19 dni do 8,3+ miesiąca; + oznacza wartość odciętą). Zespół Guillaina-Barrégo doprowadził do zakończenia leczenia atezolizumabem u 1 pacjenta (<0,1%). Zespół Guillaina-Barrégo wymagający zastosowania kortykosteroidów wystąpił u <0,1% (2/3 854) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

Zespół miasteniczny

Myasthenia gravis wystąpiła u <0,1% (1/3 854) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Czas do początku zdarzenia wyniósł 1,2 miesiąca.

Zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym

Zapalenie trzustki, w tym wzrost aktywności amylazy i wzrost aktywności lipazy, wystąpiło u 0,8% (30/3 854) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 5,0 miesiąca (zakres: 1 dzień do 24,8 miesiąca). Mediana czasu trwania zdarzenia wyniosła 24 dni (zakres: 3 dni do 22,4+ miesięcy; + oznacza wartość odciętą). Zapalenie trzustki było przyczyną zakończenia leczenia atezolizumabem u 3 (<0,1%) pacjentów. Zapalenie trzustki wymagające zastosowania kortykosteroidów wystąpiło u 0,1% (5/3 854) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym

Zapalenie mięśnia sercowego stwierdzono u <0,1% (1/3 854) pacjentów, którzy otrzymywali atezolizumab w monoterapii. Czas do wystąpienia zdarzenia wyniósł 4,9 miesięcy. Czas trwania wyniósł 14 dni. Zapalenie mięśnia sercowego było przyczyną zakończenia leczenia atezolizumabem u 1 (<0,1%) pacjenta.

Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym

Zapalenie nerek stwierdzono u 0,2% (9/3 854) pacjentów, którzy otrzymali atezolizumab. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 5,1 miesiąca (zakres: 2 dni do 17,5 miesiąca). Zapalenie nerek było przyczyną zakończenia leczenia atezolizumabem u 4 (0,1%) pacjentów. Trzech (<0,1%) pacjentów wymagało podawania kortykosteroidów.

Zapalenie mięśni o podłożu immunologicznym

Zapalenie mięśni stwierdzono u 0,4% (16/3 854) pacjentów, którzy otrzymywali atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 3,3 miesiąca (zakres: 12 dni do 11,0 miesięcy). Mediana czasu trwania zdarzenia wyniosła 4,4 miesiąca (zakres 2 dni do 22,6+ miesiąca; + oznacza wartość odciętą). Zapalenie mięśni było przyczyną zakończenia leczenia atezolizumabem u 1 (<0,1%) pacjenta. Siedmioro (0,2%) pacjentów wymagało podawania kortykosteroidów.

Ciężkie niepożądane reakcje skórne o podłożu immunologicznym

Ciężkie niepożądane reakcje skórne (SCARs) wystąpiły u 0,7% (26/3 854) pacjentów, którzy otrzymywali atezolizumab w monoterapii. Spośród 26 pacjentów, u jednego wystąpiło zdarzenie ze skutkiem śmiertelnym. Mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 5,9 miesiąca (zakres 4 dni do 15,5 miesiąca). Mediana czasu trwania wyniosła 2,3 miesiąca (zakres 1 dzień do 22,1+ miesięcy; + oznacza wartość odciętą). SCARs doprowadziły do przerwania stosowania atezolizumabu u 3 (<0,1%) pacjentów. SCARs wymagające użycia systemowych kortykosteroidów wystąpiły u 0,2% (8/3854) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

Wybrane informacje na podstawie ChPL Abraxane (nab-paklitaxel)

Najczęściej występującymi, klinicznie istotnymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem produktu Abraxane były neutropenia, neuropatia obwodowa, ból stawów/ból mięśni oraz zaburzenia żołądka i jelit. W poniższej tabeli podane zostały zdarzenia niepożądane związane z podawaniem produktu Abraxane w monoterapii w ramach badań klinicznych. Przyjęto następujące kategorie częstości: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).

Tabela 43. Działania niepożądane dla nab-paklitaxelu, na podstawie ChPL Abraxane

Kategorie MedDRA	Nab-paclitaxel w monoterapii	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie, zakażenie układu moczowego, zapalenie mieszków włosowych, zakażenie górnych dróg oddechowych, kandydoza, zapalenie zatok	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Mielosupresja, neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość, leukopenia, limfopenia	Bardzo często
	Gorączka neutropeniczna	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt	Bardzo często
	Odwodnienie, utrata łaknienia, hipokaliemia	Często
Zaburzenia psychiczne	Depresja, bezsenność, lęk	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Neuropatia obwodowa, neuropatia, niedoczulica, parestezja	Bardzo często
	Obwodowa neuropatia sensoryczna, zawroty głowy, ruchowa neuropatia obwodowa, ataksja, ból głowy, zaburzenia czucia, senność, opaczne odczuwanie smaku	Często
Zaburzenia oka	Niewyraźne widzenie, zwiększone łzawienie, suchość oczu, suche zapalenie rogówki i spojówki, wypadanie brwi i rzęs	Często
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy	Często
Zaburzenia serca	Zaburzenia rytmu serca, częstoskurcz, częstoskurcz nadkomorowy	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych, duszność, krwawienie z nosa, ból gardła i krtani, kaszel, zapalenie błon śluzowych nosa, nieżyt nos	Często
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie, obrzęk limfatyczny, uderzenia krwi do głowy, uderzenia gorąca	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, wymioty, nudności, zaparcia, zapalenie jamy ustnej	Bardzo często
	Refluks żołądkowo-przełykowy, niestrawność, ból brzucha, rozdęcie brzucha, ból w nadbrzuszu, osłabienie czucia w jamie ustnej	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wypadanie włosów, wysypka	Bardzo często
	Świąd, sucha skóra, zaburzenia dotyczące paznokci, rumień, zabarwienie/odbarwienie paznokci, nadmierna pigmentacja skóry, onycholiza, zmiany w obrębie paznokci	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów, ból mięśni	Bardzo często
	Ból pleców, bóle kończyn, bóle kostne, skurcze mięśni, ból kończyn	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie, astenia, gorączka	Bardzo często
	Złe samopoczucie, ospałość, osłabienie, obrzęk obwodowy, zapalenie błony śluzowej, ból, zeszywnienie mięśni, obrzęk, zmniejszenie stanu sprawności, ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, nadmierna gorączka	Często
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie masy ciała, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zmniejszenie hematokrytu, zmniejszenie liczby krwinek czerwonych, zwiększenie temperatury ciała, zwiększenie aktywności transferazy gamma-glutamylowej, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi	Często

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie WHO

Na stronie WHO odnaleziono informacje na temat najczęściej występujących działań niepożądanych podczas terapii atezolizumabem. Dotychczas działania niepożądane zostały zgłoszone u 10 238 pacjentów. Wszyscy pochodzili z Europy. Najwięcej działań zaraportowano w roku 2 019 – 2 660. Najwięcej zgłaszano w grupie wiekowej 45 – 64 lat (29%) oraz 65 – 74 lat (27%).

Tabela 44. Zestawienie wybranych działań niepożądanych po zastosowaniu leku Tecentriq wg WHO

Działanie niepożądane leku		Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia ogólne i działania wynikające z drogi podania		3 343
	zgon	657
	zmęczenie	542
	gorączka	535
Zaburzenia układu pokarmowego		1 796
	biegunka	453
	nudności	345
	wymioty	216
Zaburzenia układu oddechowego		1 582
	duszność	386
	zapalenie płuc (pneumonitis)	373
	kaszel	169
Infekcje i zakażenia		1 344
	zapalenie płuc (Pneumonia)	345
	zakażenie układu moczowego	135
	sepsa	125
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		1 157
	wysypka	301
	świąd	290
	łysienie	84
Diagnostyka		1 102
	spadek wagi	118
	zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	114
	spadek płytek krwi	106

Źródło: baza VigiAccess (<http://www.vigiaccess.org/>)

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

URPL

Na stronie URPL odnaleziono komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia z dnia 23 marca 2021 roku (będący tłumaczeniem komunikatu EMA dla leku Tecentriq) dotyczący występowania Ciężkich Niepożądanych Reakcji Skórnych (ang. Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCARs). Zgodnie z komunikatem:

- u pacjentów zgłaszano ciężkie niepożądane reakcje skórne, w tym przypadki zespołu Stevensa-Johnsona oraz toksycznej nekrolizy naskórka, pacjentów należy monitorować oraz wykluczyć inne przyczyny. W przypadku podejrzenia SCAR należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq i skierować pacjenta do specjalisty w celu diagnostyki i leczenia; w potwierdzonym przypadku SJS lub TEN oraz jakiegokolwiek wysypki lub SCAR 4. stopnia należy na stałe odstawić leczenie produktem leczniczym Tecentriq, należy zachować ostrożność u pacjentów, u których w przeszłości wystąpiło ciężkie lub zagrażające życiu SCAR po zastosowaniu innych immunostymulujących leków przeciwnowotworowych.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelem wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania atezolizumabu (produkt leczniczy Tecentriq) w skojarzeniu z nab-paklitakselem w leczeniu dorosłych pacjentek z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym potrójnie ujemnym rakiem piersi (TNBC, z ang. triple-negative breast cancer), z ekspresją ligandu receptora programowanej śmierci (PD-L1, z ang. pro-grammed death - ligand 1) na komórkach immunologicznych naciekających guz (IC, z ang. immune cells) $\geq 1\%$, które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii z powodu choroby rozsianej.

Analiza kosztów-użyteczności (CUA, ang. cost-utility analysis) z perspektywy NFZ (tożsama ze wspólną) w dożywotnym horyzoncie czasowym (35-letnim). Wnioskodawca przedstawił model Markowa uwzględniający stany przed progresją, po progresji i zgon. Atezolizumab stosowany w skojarzeniu z nab-paklitakselem (ATEZO + nab-P) w porównaniu z chemioterapią (CTH, *de facto* paklitakselem).

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Efekty zdrowotne modelowano w oparciu o wyniki badania IMpassion130.

Użyteczności stanów zdrowia

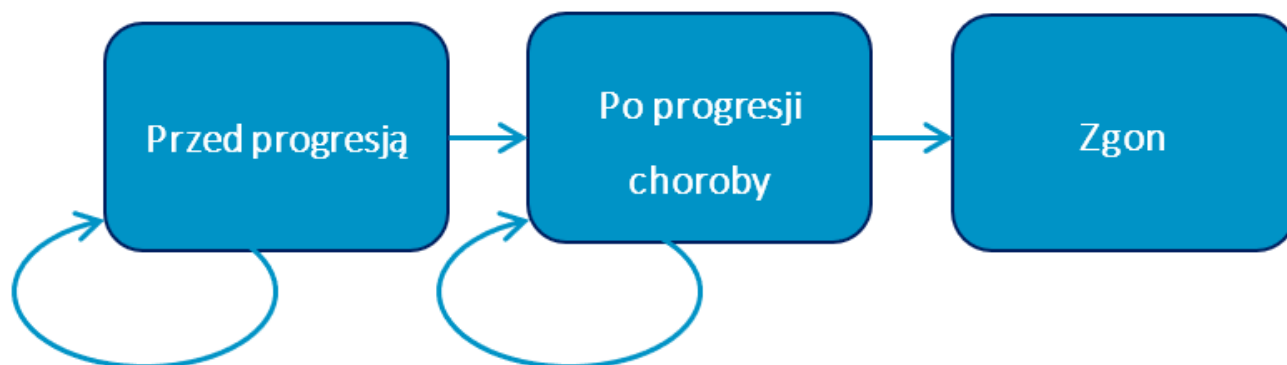
W analizie podstawowej wykorzystano użyteczności stanów zdrowia pochodzące z oceny QoL badania IMpassion130. W analizie wrażliwości testowano wariant, w którym wykorzystano wartości użyteczności z badania Rugo 2018.

Koszty

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

Dyskontowanie

5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.



Rysunek 1. Schemat modelu wnioskodawcy

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 45. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy – perspektywa NFZ

Parametr	ATEZO + nab-P	CTH
Efekt [QALY]	2,32	1,64
Efekt inkrementalny [QALY]	0,68	
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	39 944
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	
ICUR [zł/QALY]	[redacted]	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ATEZO + nab-P w miejsce CTH (paklitakselu) jest [redacted]. Oszacowany ICUR z perspektywy NFZ wyniósł [redacted]. Wartości te należy porównać z progiem opłacalności, które wynosi obecnie 166 758 zł.

Wnioskodawca przedstawił dodatkową analizę minimalizacji kosztów z nier refundowanym pembrolizumabem (wyniki ss. 102-108).

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR z analizy podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto jednej fiołki Tecentriq 840 mg, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted].

Wnioskodawca nie przedstawił badań RCT dowodzących wyższości wnioskowanej interwencji nad refundowanymi komparatorami, zatem zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ustawy o refundacji. W opinii wnioskodawcy cena spełniająca warunek opisany w art. 13 ustawy o refundacji [redacted].

Wnioskodawca nie wykazał wyższości proponowanej interwencji nad refundowanymi w Polsce komparatorem, tj. paklitakselem. Przeprowadzenie i przedstawienie odpowiednich badań jest obowiązkiem wnioskodawcy. Należy zaznaczyć, że w badaniu IMpassion131 wnioskodawca nie był w stanie wykazać wyższości ATEZO w skojarzeniu z paklitakselem nad refundowanym w Polsce paklitakselem. Istotnie, nawet przy cenie 0 zł za lek Tecentriq, wnioskodawca nie wypełnia ustawowych obowiązków opisanych w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Nie zmienia to jednak faktu, że zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3, a zatem, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, urzędowa cena zbytu musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt ATEZO + nab-P nie był wyższy niż koszt paklitakselu.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości dla porównania ATEZO + nab-P vs. CTH. W jednokierunkowej analizie wrażliwości testowano 10 parametrów. W analizie wielokierunkowej przeprowadzono 12 scenariuszy. Testowano wpływ alternatywnych użyteczności, kosztów czy wykorzystania innych krzywych do modelowania OS, PFS i ToT. Analizy wrażliwości prawidłowe.

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

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 46. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	Komparator (chemioterapia, w szczególności paklitaksel) został wskazany prawidłowo, jednak nie odnaleziono badań porównujących bezpośrednio wnioskowaną interwencję z jakimkolwiek refundowanym komparatorem, w tym z paklitakselem. Wnioskodawca nie przedstawił porównań pośrednich.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	?	Przeprowadzono prawidłowy przegląd systematyczny, jednak nie odnaleziono badań porównujących bezpośrednio wnioskowaną interwencję z jakimkolwiek refundowanym komparatorem (paklitakselem). Wnioskodawca nie przedstawił porównań pośrednich.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Dożywotni (35-letni)
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Założenia i struktura modelu prawidłowe. Komparator, tj. chemioterapia, w szczególności paklitaksel, został wskazany prawidłowo, jednak nie odnaleziono badań porównujących bezpośrednio wnioskowaną interwencję z jakimkolwiek refundowanym komparatorem, w tym z paklitakselem. Wnioskodawca nie przedstawił porównań pośrednich. Jednocześnie zastrzeżenia budzi przyjęta technika analityczna wnioskodawcy, tj. analiza użyteczności kosztów, wobec braku dowodów na przewagę wnioskowanej terapii nad refundowanymi komparatorami.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

W analizie ekonomicznej wnioskodawca wykorzystał dane dot. skuteczności pochodzące z badania IMpassion130, w którym porównano ATEZO + nab-P vs. nab-P, jednocześnie zastępującym koszty nab-P w ramieniu komparatora kosztami refundowanego paklitakselu. Podejście wnioskodawcy wynikało z braku badań porównujących bezpośrednio wnioskowaną interwencję z jakimkolwiek refundowanym komparatorem, w tym z paklitakselem. W opinii wnioskodawcy nie jest możliwe przeprowadzenie wiarygodnych porównań pośrednich.

Należy zwrócić uwagę, że wnioskodawca posiada wyniki badań IMpassion130 i IMpassion131 z poziomu pacjenta, które porównują odpowiednio ATEZO + nab-P vs. nab-P oraz ATEZO + paklitaksel vs. paklitaksel. Na tej podstawie możliwe jest wykonanie porównania ATEZO + nab-P vs. paklitaksel, np. metodami z rodziny *propensity score matching* (PSM) / *propensity score weithening* (PSW). Nie jest jasne dlaczego wnioskodawca nie przedstawił takiego porównania.

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

Dodatkowo trzeba zaznaczyć, że w badaniu IMpassion131 nie wykazano korzyści z dodania atezolizumabu do refundowanego w Polsce paklitakselu. Nie jest jasne z czego wynika rozbieżność pomiędzy wynikami badań IMpassion130 i IMpassion131. Jednocześnie odnaleziono doniesienia o dobrowolnej decyzji wnioskodawcy o wycofaniu rejestracji leku Tecentriq w USA w ocenianym wskazaniu⁵. Aktualnie Tecentriq nie posiada rejestracji FDA w ocenianym wskazaniu⁶.

W opinii Analityków Agencji, biorąc pod uwagę wszystkie powyższe zastrzeżenia, wnioskodawca nie wykazał skuteczności wnioskowanej interwencji nad refundowanymi komparatorami, w szczególności paklitakselem. ATEZO stanowi zatem terapię dodaną do nier refundowanego komparatora przy braku dowodów na przewagę w skuteczności. Dodatkowo nie można przyjąć równoważności porównywanych interwencji i przedstawić CMA. Oba powyższe rozwiązania prowadziłyby ostatecznie do obliczenia ujemnej (ze względu na wyższy koszt nab-P od paklitakselu) lub zerowej ceny wnioskowanej interwencji.

Nie jest możliwe określenie jaki wpływ powyższe założenia mają na oszacowany ICUR, w tym kierunku tego wpływu, ponieważ nie jest możliwe wiarygodne określenie skuteczności nab-paklitakselu w porównaniu z paklitakselem. Założeń wnioskodawcy nie można traktować jako konserwatywnych (zwiększających oszacowany ICUR). Oszacowania wnioskodawcy należy traktować z daleko idącą ostrożnością.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

W ramach walidacji zewnętrznej wnioskodawca porównał dane z ramienia komparatora z danymi z bazy SEER 2021 w zakresie 5-letniego OS. Następnie wnioskodawca porównał modelowany PFS w ramieniu komparatora z danymi z badań COLET, KEYNOTE-355 i IMpassion131. Wyniki wydają się dostatecznie zbieżne.

⁵ <https://jncn360.org/breast/news/manufacturer-withdraws-atezolizumab-s-u-s-indication-in-triple-negative-breast-cancer/>, dostęp 11.03.22

⁶ https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/761041lbl.pdf, dostęp, 11.03.22

Wnioskodawca odnalazł 11 analiz ekonomicznych dot. wnioskowanej interwencji. W większości przypadków komparatorem był jednak nab-P. Jedynie w przypadku analizy Gherardi 2019 przedstawiono porównania z refundowanym w Polsce paklitakselem. Źródłem danych klinicznych była metaanaliza sieciowa z wykorzystaniem badania IMpassion130. Oszacowana różnica w QALY wyniosła 0,852, jednak należy zwrócić uwagę na szereg innych założeń, choćby 4% stopę dyskontową.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała błędów, które wpływają na przedstawione przez wnioskodawcę wyniki. Obliczenia wnioskodawcy poprawne, jednak obarczone licznymi ograniczeniami (patrz rozdział 5.3.2 Ocena danych wejściowych do modelu).

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem przedłożonej przez wnioskodawcę analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych terapii atezolizumabem w skojarzeniu z nab-paklitakselem w leczeniu pacjentów z trójjemnym, nieoperacyjnym rakiem piersi z ekspresją PD-L1, zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego.

Wnioskodawca wykonał analizę z perspektywy płatnika publicznego. Wykazano nieistotny udział kosztów ponoszonych przez świadczeniobiorcę. W analizie przyjęto 4-letni horyzont czasowy.

Analiza uwzględnia scenariusz istniejący, w którym leczenie pacjentów z TNBC odbywa się w ramach standardowej chemioterapii, rozumianej w tym przypadku jako paklitaksel. Przyjęty przez wnioskodawcę scenariusz nowy dotyczy włączenia do refundacji atezolizumabu skojarzonego z nab-paklitakselem w ramach nowego programu lekowego.

Warianty analizy opisane jako minimalny i maksymalny skonstruowano w oparciu o prognozy dwóch skrajnych scenariuszy wielkości populacji docelowej. Wnioskodawca przeprowadził również analizę wrażliwości dla wielkości populacji docelowej oraz parametrów kosztowych.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Liczebność populacji docelowej określono w oparciu o dane epidemiologiczne odpowiednio zawężane i ograniczane odsetkami, w celu jak najbardziej wiarygodnego oszacowania wielkości populacji. Punktem wyjścia w analizie wnioskodawcy było oszacowanie zachorowalności na raka piersi ogółem. [redacted]

Należy wskazać, że oszacowania analityków Agencji na podstawie rzeczywistych danych NFZ wskazują na aktualną zapadalność w zakresie 25 298 – 24 340 nowych przypadków, z łagodną tendencją malejącą. Wartość ta jest [redacted] od oszacowań wnioskodawcy.

Podejście zaproponowane przez wnioskodawcę jest uprawnionym postępowaniem, jednak stosowanie tak dużej liczby parametrów ograniczających populację wpływa na obniżenie wiarygodności oszacowań. Zważywszy na konstrukcję wskazania oraz kryteriów programu lekowego, wnioskowanie dotyczące wielkości populacji jest znacznie utrudnione.

Udziały

Udziały wnioskowanej technologii w wariantcie podstawowym analizy przyjęto zgodnie z prognozami przyjętymi przez [redacted] w której przyjęto udział [redacted] % w pierwszym roku refundacji i [redacted] % w kolejnych latach. Jako uzasadnienie przedstawiono argument, zgodnie z którym okres rozruchu programu lekowego, zwiększanie świadomości lekarzy w zakresie dostępności nowego skutecznego leczenia może odzwierciedlać przyjętą propozycję.

Należy jednak wskazać, że ekstrapolacja udziałów w rynku różnych krajów z funkcjonującymi różnymi systemami refundacyjnymi nie jest prawidłowym postępowaniem. Analitycy Agencji są zdania, że zasadnym byłoby przeprowadzenie badania wśród polskich specjalistów, zajmujących się leczeniem raka piersi w Polsce. Wyniki ankiety mogłyby wskazać prawdopodobny kierunek zmian udziałów. Wobec braku takiego badania należy uznać propozycję zmian udziałów za cechującą się ograniczoną wiarygodnością.

W analizie wrażliwości testowano dodatkowo skrajny wariant zakładający, że w związku z wyższą skutecznością atezolizumabu i silną niezaspokojoną potrzebą kliniczną w docelowej populacji, atezolizumab może przejąć cały rynek leczenia pierwszego rzutu zaawansowanego TNBC.

Powyższe nie znajduje uzasadnienia w dowodach naukowych, ponieważ wnioskowane skojarzenie porównane z paklitakselem, stosowanym w warunkach polskiej praktyki, nie wykazało istotnej przewagi skuteczności. W związku z czym przyjęcie takiego scenariusza jest nieuzasadnione.

Koszty

W ramach analiz uwzględniono następujące rodzaje bezpośrednich kosztów medycznych: koszty interwencji (ATEZO + nab-P; CTH jako PXL), podania leków, diagnostyki i monitorowania leczenia, leczenia zdarzeń niepożądanych, monitorowania postępu choroby, koszty związane z dalszym leczeniem po progresji (2. linia CTH, monitorowanie) oraz koszty opieki terminalnej nad pacjentem. Poziom kosztów przyjęto zgodnie z obliczeniami wykonanymi w ramach analizy ekonomicznej.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 47. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok	III rok	IV rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	■ ■■■■	■ ■■■■	■ ■■■■	■ ■■■■
Pacjenci, u których będzie stosowany PXL w scenariuszu nowym, wariant prawdopodobny	■	■	■	■
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym, wariant prawdopodobny	■	■	■	■

Tabela 48. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [mln zł]

wariant	Perspektywa NFZ (■■■■)				Perspektywa NFZ (■■■■)			
	I rok	II rok	III rok	IV rok	I rok	II rok	III rok	IV rok
	Scenariusz istniejący							
minimalny	■	■	■	■	■	■	■	■
prawdopodobny	■	■■	■■	■■	■	■■	■■	■■
maksymalny	■	■■	■■	■■	■	■■	■■	■■
	Scenariusz nowy							
minimalny	■	■	■	■	■	■	■	■
prawdopodobny	■	■■	■■	■■	■	■■	■■	■■
maksymalny	■	■■	■■	■■	■	■■	■■	■■
	Koszty atezolizumabu i nab-paklitakselu							
minimalny	■	■	■	■	■	■	■	■
prawdopodobny	■	■	■	■	■	■	■	■
maksymalny	■	■	■	■	■	■	■	■
	Koszty inkrementalne							
minimalny	■	■	■	■	■	■	■	■
prawdopodobny	■	■	■	■	■	■	■	■
maksymalny	■	■	■	■	■	■	■	■

Zgodnie z szacunkiem wnioskodawcy populacja ■■■■ pacjentów z TNBC określonym jak we wnioskowanym programie lekowym generuje koszty scenariusza istniejącego w wysokości ■■■■. Zgodnie z wynikami badania rzeczywistej praktyki klinicznej średnioroczny koszt leczenia pacjentów z rakiem piersi w Polsce wyniósł 6 720,80 zł, a ekstrapolowany średnioroczny koszt pacjenta wyniósł 11 249,81 zł przez co koszt leczenia zakładanej przez wnioskodawcę wielkości populacji wyniósłby między ■■■■ a ■■■■. Na tej podstawie uznano oszacowanie wnioskodawcy jako ■■■■ względem rzeczywistości istniejącego. Zawężając wysokość kosztów rocznych wyłącznie na wartość paklitakselu, średniorocznie jest to koszt na pacjenta rzędu 466,06 zł, z tytułu refundacji substancji czynnej.

Objęcie refundacją produktu Tecentriq w skojarzeniu z nab-paklitakselem w ramach wnioskowanego programu lekowego, spowoduje wzrost wydatków kolejno o ■■■■. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę technologii, wynosi kolejno ■■■■.

Uwzględniając wszystkie propozycje instrumentów podziału ryzyka proponowane przez wnioskodawcę (■■■■), wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o ■■■■. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktów leczniczych Tecentriq oraz Abraxane, wynosi kolejno ■■■■ w scenariuszu nowym.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 49. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	założenia przyjęte przez wnioskodawcę zostały ocenione jako uprawnione postępowanie, jednak stosowanie tak dużej liczby parametrów ograniczających populację wpływa na obniżenie wiarygodności oszacowań. Zważywszy na brak specyficznych danych epidemiologicznych oraz konstrukcję wskazania oraz kryteriów programu lekowego, wnioskowanie dotyczące wielkości populacji jest znacznie utrudnione.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	wykonano analizę w horyzoncie dłuższym niż minimalny - przedstawiono horyzont 4-letni
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	?	na dzień złożenia wniosku nie było dostępnych bardziej aktualnych danych, dane kosztowe dotyczące wartości prawdopodobnie finansowanych świadczeń zostały przyjęte w sposób prawidłowy, aczkolwiek wnioskodawca nie przedstawił analizy obciążenia płatnika publicznego kosztami refundacji innych produktów leczniczych
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	wydarza się, że przyjęty odsetek udziałów w ramach analizy podstawowej nie został uzasadniony w sposób prawidłowy, ekstrapolacja ruchów rynkowych w innych systemach ochrony zdrowia nie jest prawidłowym podejściem, nie przeprowadzono również badania wśród specjalistów prowadzących leczenie pacjentów z rakiem piersi w warunkach polskich
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	jako komparator dla analiz wskazano chemioterapię standardową, w AKL przedstawiono porównania wyłącznie z nierefundowanymi komparatorami w AE i AWB zasadnie przyjęto paklitaksel należy wskazać, że klasyczny paklitaksel nie jest biorównoważny względem nab-paklitakselu, w związku z czym wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nie należy ekstrapolować między nimi
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	NIE	analiza danych udostępnianych w bazie prowadzonej przez NFZ nie pozwala na wnioskowanie odnośnie analizowanej populacji pacjentów z uwagi na brak specyficznego odniesienia do wnioskowanego wskazania, aczkolwiek nie zidentyfikowano podjęcia przez wnioskodawcę próby pozyskania danych rzeczywistej praktyki, w modelu przyjęto wyższe ceny nab-paklitakselu oraz niższe ceny paklitakselu niż wynika to z danych NFZ
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	założenia wnioskodawcy nie są spójne ze wskazywanym we wniosku poziomem sprzedaży, zgodnie z wynikami analizy zużytych zasobów w roku I szacuje się prawdopodobne wykorzystanie [] fiolek, deklaracja według wniosku wynosi ponad dwukrotnie więcej [], we wniosku nie przedstawiono zapotrzebowania w horyzoncie zgodnym z analizami
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	przeprowadzono analizę wrażliwości szczegóły przedstawiono w rozdziale 6.3.2 Wyniki analiz wrażliwości przyjęte zakresy zmienności oraz wybór testowanych parametrów były ograniczone

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

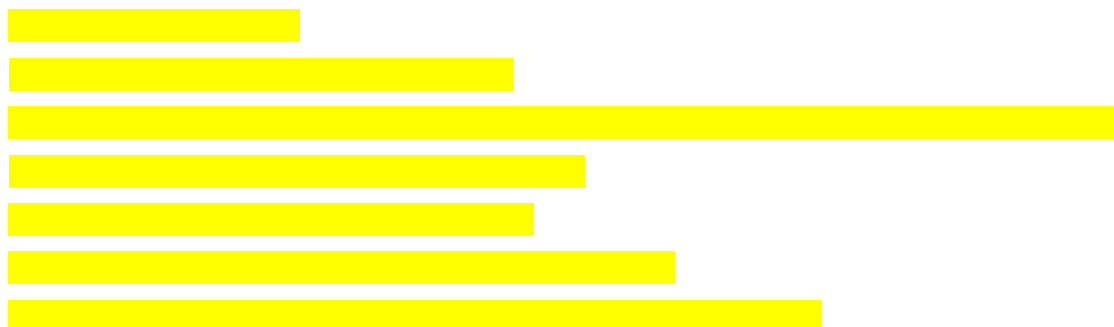
W ramach walidacji wewnętrznej dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji zweryfikowali, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Sprawdzone również czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie AWB.

Wnioskodawca wskazuje, że koszty chemioterapii w scenariuszu istniejącym przyjęto na poziomie kosztów monoterapii paklitakselem. Zastosowane podejście jest upraszczające, gdyż w praktyce wybór określonego schematu CTH jest wysoce zindywidualizowany, europejskie wytyczne i rekomendacje wskazują – obok taksoidów (w tym paklitakselu) – również na zasadność zastosowania antracyklin jako równoważnej opcji leczenia pierwszego rzutu zaawansowanego TNBC. Biorąc jednak pod uwagę bardzo niskie koszty chemioterapii w stosunku do wydatków na atezolizumab, porównywalne koszty terapii antracyklinami i taksoidami, brak dowodów na różnice w skuteczności między poszczególnymi schematami standardowej CTH w leczeniu TNBC oraz fakt, że atezolizumab stanowi terapię dodaną do CTH, przyjęcie paklitakselu jako standardowej chemioterapii w scenariuszu istniejącym nie wpływa istotnie na wydatki inkrementalne płatnika. Wnioskodawca zgłasza również, że założenie dotyczące udziałów rynkowych leku Tecentriq oparto na prognozach [REDACTED].

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

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono oszacowania uwzględniające alternatywne scenariusze dla:



Najwyższy wpływ na wyniki odnotowano w przypadku zmiany założeń i źródeł informacji na temat [redacted] (zmiana wyników analizy podstawowej w zakresie od -35% do +10%).

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które w sposób istotny dla wnioskowania wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

Jako uzupełnienie analizy wpływu na budżet w rozdziale 3.3.4. *Refundacja u pacjentów – obciążenie budżetu* przedstawiono zmiany budżetu refundacyjnego z tytułu leczenia raka piersi z rozróżnieniem kategorii leczenia pacjentów. Przedstawiono również aktualne obciążenie, wraz z całkowitym kosztem średniorocznym pacjenta oraz średniorocznym kosztem pacjenta leczonego w ramach programu lekowego.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[Redacted content]

[Redacted content]

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Analicyści Agencji nie zgłaszają uwag do zaproponowanego programu lekowego. Dr n. med. J. Streb jako uwagę do monitorowania leczenia wskazała „ogromną liczbę wprowadzających badań biochemicznych co 4 tyg.”.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Tecentriq (atezolizumab) w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozsiaśanego potrójnie ujemnego raka piersi przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 10.03.2022 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego atezolizumab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 9 rekomendacji, w tym 4 pozytywne. W rekomendacjach pozytywnych (NICE 2020, SMC 2020, NCPE 2020, GBA/IQWiG 2020) zwraca się głównie uwagę na brak metod leczenia w ocenianej populacji. Firma dobrowolnie wycofała wniosek z kanadyjskiej organizacji (CADTH). Na stronie walijskiej organizacji (AWMSG) podano informację, że ocena atezolizumabu nie była przeprowadzana z uwagi na wydaną już rekomendację NICE.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 50. Rekomendacje refundacyjne dla Tecentriq (atezolizumab)

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
CADTH 2019	Firma Hoffmann-La Roche Limited zwróciła się z prośbą o dobrowolne wycofanie zgłoszenia pCODR 10171 Atezolizumab (Tecentriq) dla zaawansowanego lub przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi.
AWMSG 2019	Nie przeprowadzono oceny ze względu na ocenę NICE.
PBAC 2020	PBAC negatywnie zaopiniował refundację leku Tecentriq w skojarzeniu z taksanem w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym potrójnie ujemnym, wcześniej nieleczonym PD-L1-dodatnim rakiem piersi, z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, wskazując na konieczność zawężenia wnioskowanego do skojarzenia z nab-paklitaksem.
NCPE 2020	NCPE zaleca , aby nie rozważać objęcia refundacją atezolizumabu (Tecentriq), chyba że uda się poprawić efektywność kosztową w porównaniu z istniejącymi metodami leczenia.
GBA/IQWiG 2020	Dorośli pacjenci z nieresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym potrójnie ujemnym rakiem piersi (TNBC), których guzy wykazują ekspresję PD-L1 $\geq 1\%$ i którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii z powodu choroby przerzutowej. Dodatkowe korzyści nie zostały udowodnione ze względu na brak odpowiednich danych z badań. Na mocy decyzji G-BA lek jest finansowany (G-BA 2020, GVK 2021).
NICE 2020	Atezolizumab z nab-paklitaksem jest rekomendowany , w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, w leczeniu potrójnie ujemnego, nieresekcyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi u dorosłych, u których guzy wykazują ekspresję PD-L1 na poziomie 1% lub wyższym i u których nie stosowano wcześniej chemioterapii z powodu choroby przerzutowej. W przypadku potrójnie ujemnego raka piersi nie istnieją obecnie żadne metody leczenia ukierunkowanego ani immunoterapii. Jedyną opcją leczenia jest chemioterapia, zwykle z zastosowaniem monoterapii taksanami. Atezolizumab jest pierwszą immunoterapią zatwierdzoną do stosowania w przypadku PD-L1-dodatniego, potrójnie ujemnego zaawansowanego raka piersi. Jest on stosowany w połączeniu z chemioterapią, nab-paklitaksem. Dane z badań klinicznych wskazują, że osoby otrzymujące atezolizumab plus nab-paklitaksel żyją dłużej, zanim ich stan się pogorszy, niż osoby otrzymujące placebo plus nab-paklitaksel. Nie ma bezpośredniego porównania atezolizumabu plus nab-paklitakselu z taksanami stosowanymi w ramach NHS, takimi jak paklitaksel podawany raz w tygodniu. Można jednak założyć, że nab-paklitaksel ma podobną skuteczność jak tygodniowy paklitaksel.

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
SMC 2020	<p>Atezolizumab (Tecentriq) jest dopuszczony do stosowania w ramach NHS Scotland. Atezolizumab w skojarzeniu z nab-paklitakselem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym potrójnie ujemnym rakiem piersi (TNBC), których guzy wykazują ekspresję ligandu programowanej śmierci 1 [PD-L1] $\geq 1\%$ i którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii z powodu choroby przerzutowej.</p> <p>W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu III fazy, dodanie atezolizumabu do nab-paklitakselu znacząco poprawiło przeżycie wolne od progresji choroby i liczbowo poprawiło przeżycie całkowite u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym potrójnie ujemnym rakiem piersi z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii z powodu choroby przerzutowej.</p> <p>Zalecenie to ma zastosowanie wyłącznie w kontekście zatwierdzonych rozwiązań w ramach programu dostępu pacjenta (PAS) w NHS Scotland, zapewniających wyniki efektywności kosztowej, na których oparto decyzję, lub cen równoważnych lub niższych w ramach PAS/cen katalogowych.</p>
HAS 2020	<p>Negatywna opinia dotycząca refundacji leku Tecentriq w skojarzeniu z nab-paklitakselem w leczeniu pacjentów z nieresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym lub potrójnie ujemnym rakiem piersi (TNBC) z przerzutami, których guzy wykazują ekspresję PD-L1 $\geq 1\%$ i którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii z powodu choroby przerzutowej.</p> <p>Stosunek skuteczności do działań niepożądanych produktu leczniczego TECENTRIQ (atezolizumab) w skojarzeniu z nab-paklitakselem nie został odpowiednio ustalony na podstawie obecnie dostępnych danych opartych na porównaniu z samym nab-paklitakselem, podczas gdy ten taksan nie ma pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka piersi i nie jest uważany za klinicznie istotny komparator w tej linii leczenia we Francji. W związku z tym korzyści kliniczne wynikające ze stosowania produktu leczniczego TECENTRIQ (atezolizumab) w skojarzeniu z nab-paklitakselem w obecnej ścieżce leczenia we Francji nie mogą być określone na podstawie wyników z badania IMpassion130, w którym wykazano umiarkowane wydłużenie mediany przeżycia wolnego od progresji choroby (+2,50 miesiące w porównaniu z samym nab-paklitakselem w subpopulacji PD-L1 $\geq 1\%$, która została objęta badaniem MA) oraz bez wykazania dotychczasowego wpływu na przeżycie całkowite (w ITT i w subpopulacji PD-L1 $\geq 1\%$).</p> <p>Istnieją alternatywne metody terapeutyczne w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka piersi, chociaż nie mają one pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w przypadku raka potrójnie ujemnego (RH-/HER2-).</p>
PBAC 2021	<p>PBAC negatywnie zaopiniował refundację leku Tecentriq w skojarzeniu z nab-paklitakselem w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnym przerzutowym potrójnie ujemnym, wcześniej nieleczonym PD-L1-dodatnim rakiem piersi, z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ ocenianą z zastosowaniem testu SP142. Wymagano, by pacjenci nie otrzymywali terapii (neo)adjuwantowej taksanami w okresie wcześniejszych 12 miesięcy.</p> <p>PBAC dostrzega, że istnieje duża potrzeba kliniczna efektywnych terapii dla tej grupy pacjentów, jednak uważa, że dowody kliniczne w ocenianej populacji są ograniczone, a wielkość efektu dla przeżycia całkowitego pozostaje niepewna. PBAC zauważył również, że inkrementalny współczynnik kosztowej efektywności był wysoki i istnieje prawdopodobieństwo niedoszacowania z uwagi na przyjęty wariant optymistyczny w zakresie przeżycia całkowitego, który nie był wystarczająco poparty dowodami klinicznymi. PBAC zauważył też, że na efektywność kosztową może wpływać wybór testu PD-L1 wykorzystanego do kwalifikacji pacjentów do leczenia</p>

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 51. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA i UK

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria			
Belgia			
Bułgaria			
Chorwacja			
Cypr			
Czechy			
Dania			
Estonia			
Finlandia			
Francja			
Grecja			
Hiszpania			
Holandia			
Irlandia			
Islandia			
Liechtenstein			
Litwa			
Luksemburg			
Łotwa			
Malta			
Niemcy			
Norwegia			
Portugalia			
Rumunia			
Słowacja			
Słowenia			
Szwajcaria			
Szwecja			
Węgry			
Wielka Brytania			
Włochy			

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Tecentriq jest finansowany

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 20.12.2019 r., znak PLR.4600.1600.2019.MO (data wpływu do AOTMiT 20.12.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 840 mg, 1, fiol. 14 ml, EAN 07613326025546

w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi atezolizumabem (ICD-10 C50)”.

Analizy załączone do wniosków nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 24.01.2020 r., znak OT.4331.70.2019.PK.8. Pismem Ministra Zdrowia na wniosek strony, znak PLD.4600.1690.2019.19.MG z dn. 11.02.2020 r. zawieszono postępowanie, pismem z dnia 28.02.2022 r. znak PLR.4600.1690.2019.22.MGA podjęto postępowanie. W związku z pierwszym wezwaniem, wraz z dniem podjęcia postępowania, uzupełnienia analiz zostały przekazane Agencji. Analizy nie spełniały wymagań określonych w rozporządzeniu, w związku z czym pismem z dnia 04.03.2022 r., znak OT.4331.70.2019.KD.19 wezwano wnioskodawcę do uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane dnia 11.03.2022 r.

Analizy zwracają uwagę na brak refundacji nab-paklitakselu w ocenianym wskazaniu. W związku z czym brak jest produktu kontraktowego, za pomocą którego można rozliczyć podanie nab-paklitakselu w leczeniu raka piersi w schemacie skojarzonym z atezolizumabem.

Problem zdrowotny

Nowotwór złośliwy piersi (ICD-10: C50). Rak piersi (sutka) to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego.

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

Termin raka potrójnie ujemnego — TNBC (triple-negative breast cancer) — określa podtyp raka piersi, który charakteryzuje się brakiem receptorów steroidowych — estrogenowego i progesteronowego — oraz nadekspresji HER-2 i w około 80% pokrywa się z typem bazalnym wg klasyfikacji molekularnej. Podtyp potrójnie ujemny (TNBC) odsetkowo stanowi około 15–20% wszystkich przypadków raka piersi, częściej występuje u młodych kobiet i charakteryzuje się odmiennymi cechami biologicznymi, niekorzystnym przebiegiem klinicznym i złym rokowaniem. Występuje w 57% przypadków raka piersi stwierdzanych u nosicieli mutacji BRCA1.

Ważnym czynnikiem predykcyjnym (określenie przewidywanej odpowiedzi na leczenie) u chorych na raka piersi jest stan receptorów steroidowych (ER i PgR). Chore bez ekspresji ER i PgR są niepodatne na leczenie hormonalne (HTH), natomiast ich ekspresja wiąże się z mniejszą wrażliwością na chemioterapię (CTH) i lepszym rokowaniem. Naciekanie przez nowotwór okolicy naczyń chłonnych i żylnych stanowi niezależny niekorzystny czynnik rokowniczy, bez względu na obecność przerzutów w pachowych węzłach chłonnych.

Nadmierna ekspresja białka HER2 lub amplifikacja genu HER2 (w dalszej części rozdziału oznaczane jako cecha HER2+) stanowią niekorzystny czynnik rokowniczy oraz warunkują celowość zastosowania terapii antyHER2.

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

Alternatywne technologie medyczne

Komparatorem głównym dla ocenianej interwencji zgodnie z założeniem wnioskodawcy jest standardowa chemioterapia +/- placebo (celem zaślepienia stosowania immunoterapii), co jest prawidłowym wyborem. Włączone do analiz dowody odnoszą się jednak jedynie do porównania z nab-paklitakselem stosowanym w skojarzeniu z placebo.

Nab-paklitaksel (paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą), zarejestrowany jako produkt leczniczy Abraxane, nie jest obecnie refundowany w Polsce. Pembrolizumab stosowany w skojarzeniu z chemioterapią nie jest aktualnie refundowany w leczeniu raka piersi w Polsce.

Wyniki badania rzeczywistej praktyki klinicznej

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

Na przestrzeni lat 2014-2021 zidentyfikowano łącznie 380 959 pacjentów z rozpoznaniem zgodnym z ICD-10 wskazującym na raka piersi. Rozpoznanie raka piersi u 97% przypadków ogółem dotyczy kobiet. Udział mężczyzn wśród pacjentów z rakiem piersi maleje. W 2020 roku współczynnik chorobowości wyniósł 538,916 przypadku / 100 000 mieszkańców. Odnotowano średni wiek na poziomie $61,73 \pm 14,19$ roku życia (95% CI: 61,55; 61,90). Zapadalność prognozowana na rok 2021 wyniosła 25 297,88 nowo zdiagnozowanych przypadków, na rok 2022 prognozowane jest 24 340,32 nowych przypadków.

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

Zidentyfikowano, że pacjenci zdiagnozowani z rakiem piersi mieli sprawozdany atezolizumab refundowany w leczeniu raka płuc oraz nab-paklitaksel refundowany w leczeniu raka trzustki. Nie jest jasne w jakim mechanizmie zostały sfinansowane wymienione substancje czynne w tym wskazaniu.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W celu oceny efektywności klinicznej produktu leczniczego Tecentriq, zawierającego atezolizumab, podawanego w skojarzeniu z nab-paklitakselem, w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozsiaśanego potrójnie ujemnego raka piersi wnioskodawca przedstawił wyniki randomizowanego badania III fazy IMpassion130. W badaniu ATEZO + nab-P zostało porównane z PLC + nab-P.

Dla populacji ITT uzyskana mediana OS w grupie badanej wyniosła 21,0 mies., natomiast w grupie kontrolnej 18,7 mies., HR (95% CI) = (0,75; 1,02). Różnica w zakresie mediany OS nie była istotna statystycznie. Analiza OS w podgrupie chorych z PD-L1 (+) wskazuje na IS dłuższe przeżycie w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej (25,4 mies. vs. 17,9 mies., HR = 0,67 (95% CI 0,53; 0,86)).

Różnice w zakresie mediany PFS były istotne statystycznie, na korzyść grupy otrzymującej ATEZO + nab-P vs. PLC + nab-P, kolejno w populacji ITT: 7,2 mies. vs. 5,5 mies., HR (95% CI) = 0,80 (0,69; 0,92) oraz w subpopulacji PD-L1 (+): 7,5 mies. vs. 5,3 mies., HR (95% CI) = 0,63 (0,50; 0,79).

Jakość życia w badaniu IMpassion130 oceniano za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Nie odnotowano IS różnic pomiędzy badanymi grupami w zakresie oceny jakości życia związanej ze zdrowiem, ani w zakresie funkcjonowania (domeny: funkcjonowanie fizyczne, rola społeczna, funkcje społeczne). Wnioskodawca podaje, że wyżej wymienione wyniki oceny HRQoL oraz objawy związane z leczeniem były stabilne w czasie trwania terapii.

ATEZO + nab-P był IS lepszy niż PLC + nab-P w zakresie odsetka pacjentów, którzy uzyskali obiektywną odpowiedź (ang. Objective Response Rate, ORR) na leczenie (dla ITT: 56% vs. 46%, RB (95% CI)=1,22 (1,07; 1,39, dla PD-L1 (+): 59% vs. 43%, RB (95% CI) = 1,38 (1,12; 1,70)) oraz odsetka pacjentów, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź (ang. complete response, CR) na leczenie (dla ITT: 7% vs. 1,6%, RB (95% CI)= 4,56 (2,03; 10,23), dla PD-L1 (+): 10,3% vs. 1,1%, RB (95% CI)= 9,40 (2,22; 39,77)).

Analiza bezpieczeństwa

AEs odnotowano u prawie wszystkich pacjentów włączonych do badania IMpassion130, tj. u 99% w grupie badanej versus 98% w grupie kontrolnej. Najczęściej obserwowano łysienie (57,2% vs 57,4%), zmęczenie (47,0% vs 45,1%) oraz nudności (46,7% vs 38,4%). Istotnie statystycznie częściej w grupie ATEZO + nab-P w porównaniu do grupy kontrolnej występowały: nudności, świąd, gorączka, neutropenia, kaszel, zawroty głowy, niedoczynność tarczycy, hipokaliemia, zapalenie jamy ustnej oraz zapalenie płuc.

Częstość występowania AEs w stopniu nasilenia 3. lub 4. wyniosła 50,0% w grupie badanej oraz 42,1% w grupie kontrolnej, różnica pomiędzy grupami była IS. Najczęściej obserwowano (ATEZO+nab-P vs PLC+nab-P) zmęczenie (3,9% vs 3,5%), zmniejszenie liczby neutrofilii (4,8% vs 3,7%), neutropenię (8,5% vs 8,1%). Istotnie częściej w grupie ATEZO + nab-P w porównaniu do grupy PLC + nab-P odnotowano występowanie neuropatii obwodowej oraz zapalenie płuc.

Odsetek AEs związanych z leczeniem był zbliżony w obu grupach, odpowiednio 96,5% w grupie ATEZO+nab-P vs 93,7% w grupie PLC+nab-P. Różnice te nie były istotne statystycznie. Odsetek zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o nasileniu 3. i 4. stopnia odnotowano istotnie statystycznie więcej u w grupie badanej niż w grupie kontrolnej (41,5% vs 30,0%, RR = 1,38 (95% CI: 1,16; 1,66)).

SAEs odnotowano u 23,9% pacjentów otrzymujących ATEZO+nab-P oraz u 18,6% chorych leczonych PLC+nab-P. Nie wystąpiły IS różnice pomiędzy grupami. W przypadku SAEs związanych z leczeniem zaobserwowano IS większe ryzyko ich występowania wśród pacjentów w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej (kolejno 12,6% vs 7,2%, RR = 1,75 (95% CI: 1,15; 2,65)).

W badaniu IMpassion130 przedstawiono także odsetek zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (AESi). W grupie ATEZO + nab-P istotnie statystycznie częściej obserwowano występowanie AESi prowadzących do przerwania leczenia ATEZO lub PLC, AESi wymagające stosowania systemowych kortykosteroidów w okresie ≤ 30 dni od wystąpienia, wysypki, niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy oraz zapalenia płuc w porównaniu do grupy kontrolnej. AESi w stopniu 3. i 4 stwierdzono u 8,5% pacjentów w grupie ATEZO+nab-P oraz u 4,7% w grupie PLC+nab-P. Różnice pomiędzy grupami były IS, RR = 1,82; (95% CI: 1,08; 3,07).

Zestawienie wyników ATEZO+nab-P vs paklitaksel

Z uwagi na brak danych z poziomu pacjenta nie przeprowadzono formalnie porównania między ramionami. Zestawienie wyników sugeruje, że skojarzenie atezolizumabu z nab-paklitakselem prowadzi do uzyskania dłuższego okresu wolnego od progresji choroby z krótszym przeżyciem całkowitym wobec paklitakselu. Ponadto odsetek odpowiedzi na leczenie był zbliżony (różnica o 4 punkty procentowe), nieco wyższy w przypadku wnioskowanej interwencji. Zdarzenia niepożądane ciężkiego stopnia były częściej raportowane przez pacjentów przyjmujących ocenianą technologię niż w przypadku pacjentów przyjmujących paklitaksel.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ATEZO + nab-P w miejsce CTH (paklitakselu) jest [redacted]. Oszacowany ICUR z perspektywy NFZ wyniósł [redacted]. Wartości te należy porównać z progiem opłacalności, które wynosi obecnie 166 758 zł.

Przy wartości ICUR z analizy podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto jednej fiołki Tecentriq 840 mg, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted].

Wnioskodawca nie przedstawił badań RCT dowodzących wyższości wnioskowanej interwencji nad refundowanymi komparatorami, zatem zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ustawy o refundacji. W opinii wnioskodawcy cena spełniająca warunek opisany w art. 13 ustawy o refundacji [redacted].

Wnioskodawca nie wykazał wyższości proponowanej interwencji nad refundowanymi w Polsce komparatorem, tj. paklitakselem. Przeprowadzenie i przedstawienie odpowiednich badań jest obowiązkiem wnioskodawcy. Należy zaznaczyć, że w badaniu IMpassion131 wnioskodawca nie był w stanie wykazać wyższości ATEZO w skojarzeniu z paklitakselem nad refundowanym w Polsce paklitakselem. Nie jest jasne z czego wynika rozbieżność pomiędzy wynikami badań IMpassion130 i IMpassion131. Odnaleziono doniesienia o dobrowolnej decyzji wnioskodawcy o wycofaniu rejestracji leku Tecentriq w USA w ocenianym wskazaniu. Aktualnie Tecentriq nie posiada rejestracji FDA w ocenianym wskazaniu.

Istotnie, nawet przy cenie 0 zł za lek Tecentriq, wnioskodawca nie wypełnia ustawowych obowiązków opisanych w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Nie zmienia to jednak faktu, że zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3, a zatem, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, urzędowa cena zbytu musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt ATEZO + nab-P nie był wyższy niż koszt paklitakselu.

W żadnym z wariantów/scenariuszy analizy deterministycznej nie nastąpiła zmiana wnioskowania. W probabilistycznej analizie wrażliwości prawdopodobieństwo kosztowej opłacalności wnioskowanej technologii wyniosło [REDACTED]

Komparator, tj. chemioterapia, w szczególności paklitaksel, został wskazany prawidłowo, jednak nie odnaleziono badań porównujących bezpośrednio wnioskowaną interwencję z jakimkolwiek refundowanym komparatorem, w tym z paklitaksem. Wnioskodawca nie przedstawił porównań pośrednich. Jednocześnie zastrzeżenia budzi przyjęta technika analityczna wnioskodawcy, tj. analiza użyteczności kosztów, wobec braku dowodów na przewagę wnioskowanej terapii nad refundowanymi komparatorami.

Nie jest możliwe określenie jaki wpływ mają przyjęte przez wnioskodawcę założenia na oszacowany ICUR, w tym jaki jest kierunek tego wpływu, ponieważ nie jest możliwe wiarygodne określenie skuteczności nab-paklitakselu w porównaniu z paklitaksem. Założeń wnioskodawcy nie można traktować jako konserwatywnych (zwiększających oszacowany ICUR). Oszacowania wnioskodawcy należy traktować z daleko idącą ostrożnością.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z szacunkiem wnioskodawcy populacja [REDACTED] pacjentów z TNBC określonym jak we wnioskowanym programie lekowym generuje koszty w wysokości [REDACTED]. Zgodnie z wynikami badania rzeczywistej praktyki klinicznej uwzględniając uśredniony koszt leczenia, koszt w zakładanej wielkości populacji wyniósłby [REDACTED]. Zawężając wysokość kosztów rocznych wyłącznie na wartość paklitakselu, średniorocznie jest to aktualnie koszt rzędu 466,06 zł.

Objęcie refundacją produktu Tecentriq w skojarzeniu z nab-paklitaksem w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o [REDACTED]. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Tecentriq 840 mg oraz fiolek z nab-paklitaksem, wynosi kolejno [REDACTED], w scenariuszu nowym oraz 0 zł w scenariuszu istniejącym

Uwzględniając wszystkie propozycje instrumentów podziału ryzyka proponowane przez wnioskodawcę ([REDACTED]), wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o [REDACTED]. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktów leczniczych Tecentriq oraz Abraxane, wynosi kolejno [REDACTED] w scenariuszu nowym.

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

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 9 rekomendacji, w tym 4 pozytywne. W rekomendacjach pozytywnych (NICE 2020, SMC 2020, NCPE 2020, GBA/IQWiG 2020) zwraca się głównie uwagę na brak metod leczenia w ocenianej populacji. Firma dobrowolnie wycofała wniosek z kanadyjskiej organizacji (CADTH). Na stronie walijskiej organizacji (AWMSG) podano informację, że ocena atezolizumabu nie była przeprowadzana z uwagi na wydaną już rekomendację NICE.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wymagania minimalne określonych w Rozporządzeniu.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA były zgodne z wytycznymi HTA AOTMiT 2016 r.

Należy jednak zwrócić uwagę, że wnioskodawca posiada wyniki badań IMpassion130 i IMpassion131 z poziomu pacjenta, które porównują odpowiednio ATEZO + nab-P vs. nab-P oraz ATEZO + paklitaksel vs. paklitaksel. Na tej podstawie możliwe jest wykonanie porównania ATEZO + nab-P vs. paklitaksel, np. metodami z rodziny *propensity score matching* (PSM) / *propensity score weithening* (PSW). Nie jest jasne dlaczego wnioskodawca nie przedstawił takiego porównania.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Schmid P, Rugo HS, Adams S, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, Dieras V, Henschel V, Molinero L, Chui SY, et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2019

Schmid P, Adams S, Rugo HS, Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer, *N Engl J Med* 201: 379;22

IMpassion130

Adams S, Diéras V, Barrios CH, Winer EP, Schneeweiss A, Iwata H, Loi S, Patel S, Henschel V, Chui SY, Rugo HS, Emens LA, Schmid P. Patient-reported outcomes from the phase III IMpassion130 trial of atezolizumab plus nab-paclitaxel in metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol* 2020; 31(5):582-589

Emens LA, Adams S, Barrios CH, Diéras V, Iwata H, Loi S, Rugo HS, Schneeweiss A, Winer EP, Patel S, et al. First-line atezolizumab plus nab-paclitaxel for unresectable, locally advanced, or metastatic triple-negative breast cancer: IMpassion130 final overall survival analysis. *Annals of oncology : official journal of the european society for medical oncology* 2021; 32(8):983-993

Rekomendacje kliniczne i finansowe

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. <i>J Clin Oncol.</i> 2021;39(35):3938-3958.
AWMSG 2019	https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/atezolizumab-tecentriq1/
CADTH 2019	https://www.cadth.ca/atezolizumab-tecentriq-advanced-or-metastatic-triple-negative-breast-cancer-details
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 . ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. <i>Ann Oncol.</i> 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, Offersen 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). <i>Ann Oncol.</i> 2020 Dec;31(12):1623-1649.
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. https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/493/
HAS 2020	Transparency committee opinion 20 march 2020. atezolizumab TECENTRIQ 840 mg concentrate for solution for infusion. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-07/tecentriq_840_summary_ct1820618149.pdf
IQWiG 2020	IQWiG. [A20-11] Atezolizumab (breast cancer) - Addendum to Commission A19-81. Last updated 02.04.2020. https://www.iqwig.de/en/projects/a20-11.html
NCCN 2.2022	National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 2.2022 – December 20, 2021. https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419
NCPE 2020	Atezolizumab (Tecentriq) for triple-negative breast cancer. https://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2019/07/Plain-English-Summary-Atezolizumab-TNBC.pdf
NICE 2020	Atezolizumab with nab-paclitaxel for untreated PD-L1-positive, locally advanced or metastatic, triple-negative breast cancer. Technology appraisal guidance. Published: 1 July 2020 www.nice.org.uk/guidance/ta639

PBAC 2020	PBAC. Public Summary Document – March 2020 PBAC Meeting. ATEZOLIZUMAB, Solution concentrate for I.V. infusion, 840 mg in 14 mL, Tecentriq https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-03/batch_2/files/atezolizumab-psd-march-2020.pdf
PBAC 2021	PBAC. Public Summary Document – March 2021 PBAC Meeting. ATEZOLIZUMAB, Solution concentrate for I.V. infusion, 840 mg in 14 mL, Tecentriq. https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-03/files/atezolizumab-psd-mar-2021.pdf
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. <i>Oncol Clin Pract</i> 2020; 16.
SMC 2020	Atezolizumab 840mg concentrate for solution for infusion (Tecentriq). https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5560/atezolizumab-tecentriq-tnbc-final-october-2020-amended-161020-for-website.pdf

Pozostałe publikacje

ChPL Tecentriq	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tecentriq. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_pl.pdf
Gherardi 2019	Gherardi A., Ouared C., Tehard B., Roze S. PCN151 cost-effectiveness analysis of atezolizumab for women with metastatic triple negative breast cancer in France. Volume 22, Supplement 3, S464-S465, November 01, 2019
IMpassion131	Miles D. et al. Primary results from IMpassion131, a double-blind, placebo-controlled, randomised phase III trial of first-line paclitaxel with or without atezolizumab for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer, <i>Ann Oncol.</i> 2021 Aug;32(8):994-1004. doi: 10.1016/j.annonc.2021.05.801. Epub 2021 Jul 1.
OT.422.85.2020 r.	Tecentriq (atezolizumab) i Abraxane (nab-paklitaksel) we wskazaniu: rak piersi trójujemny (ICD-10: C50.8), Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, Nr: OT.422.85.2020, data ukończenia: 19.08.2019 r.
Ryś-Bednarska 2012	Ryś-Bednarska, Monika, and Hanna Romanowicz. "Potrójnie ujemny rak piersi—diagnostyka i leczenie." <i>NOWOTWORY Journal of Oncology</i> 62.6 (2012): 450-454.
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia. TECENTRIQ® (atezolizumab), Ryzyko Ciężkich Niepożądanych Reakcji Skórnych (ang. Severe Cutaneous Ad-verse Reactions, SCARs). 23 marca 2021. http://urpl.gov.pl/sites/default/files/Komun kat%20Tecentriq.pdf (dostęp na dzień 11.03.2022)