



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Tecentriq (atezolizumab) i Abraxane (nab-paklitaksel)
we wskazaniu:
rak piersi trójjemny (ICD-10: C50.8)

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

Nr: OT.422.85.2020

Data ukończenia: 19.08.2020

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Roche Polska Sp. z o.o. i Celgene Europe B.V) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Roche Polska Sp. z o.o. i Celgene Europe B.V.

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RPA	rekomendacja Prezesa Agencji
SRP	stanowisko Rady Przejrzystości
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
TNBC	Potrójnie ujemny rak piersi (ang. triple-negative breast cancer)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	4
1. Podsumowanie	5
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Problem zdrowotny.....	8
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	9
2.4. Oceniana technologia.....	10
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	11
3.1. Przegląd Agencji	11
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	11
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	11
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	12
3.2. Dodatkowe informacje.....	13
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	15
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....	16
6. Konkurencyjność cenowa	22
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	23
8. Piśmiennictwo	24
9. Załączniki.....	25
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji	25

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismami z dnia 27.07.2020 znak PLD.4530.2059.2020.1.AK oraz PLD.4530.2059.2020.1.AK, Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków:

- Tecentriq, Atezolizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 1200 mg/20ml,
- Abraxane, Nab-paklitaksel, proszek do sporządzania zawiesiny do infuzji, fiolka á 100 mg,

we wskazaniu: rak piersi (ICD-10: C50.8) w ramach terapii skojarzonej (atezolizumab + nab-paklitaksel) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

We wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej: rak piersi trójujemny, dotychczasowe leczenie obejmowało:

- 4x dose-dense AC (doksorubicyna i cyklofosfamid) + 12x paklitaksel
- leczenie operacyjne w listopadzie 2019 r.,
- rozsiew do kości i węzłów chłonnych w maju.2020 r.,
- leczenie kwasem zoledronowym oraz karboplatiną w maju 2020 r.

Warto zauważyć, że brak jest informacji o statusie PD-L1 oraz BRCA w ocenianej populacji.

Problem zdrowotny

Rak piersi (nowotwór złośliwy sutka ICD-10: C50) – to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. Kod C50.8 wskazuje na zmianę przekraczającą granice sutka.

Według PTOK 2018 rak piersi jest w Polsce najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet (17 379 zachorowań w 2014 r.; 22% ogółu zachorowań na nowotwory u kobiet; standaryzowany współczynnik zachorowalności 51,6/100 000). Szczyt zachorowań przypada na 55-69 rok życia. Liczba zachorowań na raka piersi u mężczyzn wynosi około 130 przypadków rocznie. Rak piersi jest w Polsce drugą po raku płuca przyczyną zgonów nowotworowych wśród kobiet (5 975 zgonów w 2014 r.; 14% ogółu zgonów z powodu nowotworów; standaryzowany współczynnik umieralności 14,8/100 000). Według najnowszych danych KRN w Polsce w 2016 roku na nowotwór złośliwy sutka zachorowało 18 615 (23% ogółu zachorowań na nowotwory u kobiet) kobiet oraz 149 mężczyzn.

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

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Trójujemny rak piersi częściej występuje u młodych kobiet i charakteryzuje się odmiennymi cechami biologicznymi, niekorzystnym przebiegiem klinicznym i złym rokowaniem. 5-letnie względne wskaźniki przeżycia oszacowane na podstawie pacjentek z diagnozą potrójnie negatywnego raka piersi w latach 2010-2015 wahają się w przedziale 11-91% w zależności od fazy zaawansowania, gdzie 11% dotyczy nowotworu rozsianego, a 91% zmiany nowotworowej w granicach organu pochodzenia. Należy przyjąć, że wnioskowany Pacjent ze względu na rozsiew do kości i węzłów chłonnych mieści się na dolnej granicy powyższego zakresu. Ponadto otrzymał leczenie dose-dense AC (doksorubicyna i cyklofosfamid), paklitakselem, kwasem zoledronowym oraz karboplatiną.

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

Efektywność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania dowodów naukowych odnaleziono jedno badanie pierwotne spełniające predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu – publikacja Adams 2018, w której przedstawiono wyniki badania GP28328 – wieloośrodkowe, wielokohortowe badanie fazy 1b obejmujące atezolizumab i chemioterapię w leczeniu zaawansowanych guzów litych. Celem pracy Adams 2018 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 33 kobiety z potrójnie ujemnym rakiem piersi w stadium IV lub lokalnie nawracającym poddanych od 0 do 2 linii wcześniejszej chemioterapii związanej z rozsiewem choroby, w ogólnym stanie 0-1 wg ECOG. Pacjenci byli wykluczani, jeśli przeszli wcześniej więcej niż 2 ogólnoustrojowe schematy cytotoksyczne z powodu przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego TNBC, otrzymali taksany w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania lub mieli nieleczone lub aktywne przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego.

Medianę PFS oszacowano na 5,5 miesiąca (95% CI: 5,1-7,7), natomiast medianę OS na 14,7 miesiąca (95% CI: 10,1 – nie osiągnięto). Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) wyniósł 39,4% (95% CI: 22,9-57,9), przy 1 odpowiedzi całkowitej (CR) i 12 odpowiedziach częściowych (PR). Medianę czasu trwania odpowiedzi (DOR) oszacowano na 9,1 miesiąca (zakres:2,9-20,9). Sześciu pacjentów było leczonych po progresji RECIST (4 samym atezolizumabem i 2 leczeniem skojarzonym).

Wszyscy pacjenci doświadczyli 1 lub więcej zdarzeń niepożądanych (AE) związanych z leczeniem; najczęstszymi AE były neutropenia (70% [n = 23]), zmęczenie (67% [n = 22]), łysienie (42% [n = 14]), biegunka (39% [n = 13]), neuropatia czuciowa (36% [n = 12]), neuropatia obwodowa (30% [n = 10]) i nudności (30% [n = 10]).

Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W związku z tym, że oceniane wskazanie nie jest wskazaniem zarejestrowanym przez EMA w przypadku obu ocenianych produktów leczniczych (Tecentriq i Abraxane), ich stosowanie będzie wiązało się z użyciem off-label. W związku z brakiem rejestracji obu leków w ocenianym wskazaniu brak jest jednoznacznych danych odnośnie stosunku korzyści do ryzyka ich stosowania.

Warto zauważyć, że lek Tecentriq (atezolizumab) zarejestrowany jest do stosowania w skojarzeniu z nab-paklitakselem w leczeniu dorosłych pacjentów 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**. Należy zaznaczyć, że w ChPL leku Abraxane (nab-paklitaksel) brak jest wzmianki o stosowaniu go w skojarzeniu z atezolizumabem, zatem na podstawie analizy zapisów ChPL można wnioskować, że stosowanie nab-paklitakselu w skojarzeniu z atezolizumabem (bez względu na wskazanie), będzie wiązało się z jego użyciem off-label.

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

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologią lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Rekomendacje wskazują na możliwość stosowania erybuliny, jednak znajduje się ona w tym samym miejscu schematu leczenia co wykorzystana już w rozpatrywanym przypadku karboplatyna. U chorych na zaawansowanego TNBC związanego z germinálną mutacją BRCA leczonych uprzednio antracyklinami z lub bez taksoidów w ramach terapii adiuwantowej zasadne może być zastosowanie inhibitora PARP (olaparybu lub talazoparybu), jednakże ze względu na brak informacji o mutacji BRCA ww. technologii nie można uznać za komparatory w rozważanej sytuacji.

Biorąc pod uwagę zapisy ustawy o świadczeniach oraz odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Konkurencyjność cenowa

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

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

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

Według danych KRN w 2017 (brak bardziej aktualnych danych) raka piersi odnotowano u ponad 18 tys. pacjentów, analizując roczną liczbę zachorowań można zauważyć systematyczny wzrost, w związku z powyższym aktualnie należy oczekiwać ponad 20 tys. nowych przypadków raka piersi rocznie. TNBC stanowi około 15–20% wszystkich przypadków raka piersi (Ryś-Bednarska 2012). Zatem szacunkowa liczba pacjentów z TNBC wynosi około 3-4 tys. rocznie. Brak jest jednak danych pozwalających precyzyjnie określić liczebność populacji z TNBC w stadium rozsiałym, leczonych wcześniej nieskutecznie chemioterapii. W związku z tym nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie liczby pacjentów (druga i kolejne linie TNBC), u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 6 niniejszego opracowania.

Uwagi dodatkowe

Brak.

2. Problem decyzyjny

Pismami z dnia 27.07.2020 znak PLD.4530.2059.2020.1.AK oraz PLD.4530.2059.2020.1.AK, Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków:

- Tecentriq, Atezolizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 1200 mg/20ml,
 - Abraxane, Nab-paklitaksel, proszek do sporządzania zawiesiny do infuzji, fiolka á 100 mg,
- we wskazaniu: rak piersi (ICD-10: C50.8) w ramach terapii skojarzonej (atezolizumab + nab-paklitaksel) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

We wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej: rak piersi trójujemny, dotychczasowe leczenie obejmowało:

- 4x dose-dense AC (doksorubicyna i cyklofosfamid) + 12x paklitaksel
- leczenie operacyjne w listopadzie 2019 r.,
- rozsiew do kości i węzłów chłonnych w maju.2020 r.,
- leczenie kwasem zoledronowym oraz karboplatiną w maju 2020 r.

Warto zauważyć, że brak jest informacji o statusie PD-L1 oraz BRCA w ocenianej populacji.

2.1. Problem zdrowotny

Definicja

Rak piersi (nowotwór złośliwy sutka ICD-10: C50) – to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. Kod C50.8 wskazuje na zmianę przekraczającą granice sutka.

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).

Źródło: OT.422.82.2019

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: Ryś-Bednarska 2012

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.422.82.2019

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski

Trójjemny rak piersi częściej występuje u młodych kobiet i charakteryzuje się odmiennymi cechami biologicznymi, niekorzystnym przebiegiem klinicznym i złym rokowaniem. 5-letnie względne wskaźniki przeżycia oszacowane na podstawie pacjentek z diagnozą potrójnie negatywnego raka piersi w latach 2010-2015 wahają się w przedziale 11-91% w zależności od fazy zaawansowania, gdzie 11% dotyczy nowotworu rozsialego, a 91% - zmiany nowotworowej w granicach organu pochodzenia [cancer.gov]. Należy przyjąć, że wnioskowany Pacjent ze względu na rozsiew do kości i węzłów chłonnych mieści się na dolnej granicy powyższego zakresu. Ponadto otrzymał leczenie dose-dense AC (doksorubicyna i cyklofosfamid), paklitakselem, kwasem zoledronowym oraz karboplatiną.

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

2.4. Oceniana technologia

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

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Tecentriq, Atezolizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fio ka á 1200 mg/20ml	Abraxane, Nab-paklitaksel, proszek do sporządzania zawiesiny do infuzji, fiolka á 100 mg,
Wnioskowane wskazanie	Rak piersi trójujemny (ICD-10: C50.8) w ramach terapii skojarzonej atezolizumab z nab-paklitakselm	
Wskazania zarejestrowane	<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>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>Produkt leczniczy Tecentriq w skojarzeniu z nab-paklitakselm 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>Monoterapią</u> produktem leczniczym Abraxane jest wskazana w leczeniu przerzutowego <u>raka piersi</u> u dorosłych pacjentów, u których leczenie pierwszego rzutu choroby przerzutowej okazało się nieskuteczne, i u których nie można zastosować standardowej terapii z antracyklinami.</p> <p>Produkt leczniczy Abraxane w skojarzeniu z gemcytabiną wskazany jest w leczeniu pierwszego rzutu przerzutowego gruczolakoraka trzustki u dorosłych.</p> <p>Produkt leczniczy Abraxane w skojarzeniu z karboplatiną wskazany jest w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuc u dorosłych pacjentów, którzy nie kwalifikują się do radykalnego zabiegu chirurgicznego i (lub) radioterapii.</p>
Dawkowanie z ChPL	Tecentriq w skojarzeniu z nab-paklitakselm w 1 linii leczenia mTNBC : Zalecana dawka produktu Tecentriq wynosi 840 mg we wlewie dożylnym, po której podawany jest nab-paklitaksel w dawce 100 mg/m ² pc. Podczas każdego 28-dniowego cyklu Tecentriq jest podawany w dniach 1. i 15., a nab-paklitaksel w dniach 1., 8. i 15.”	W ChPL produktu leczniczego Abraxane brak jest informacji dotyczących stosowania go w skojarzeniu z atezolizumabem (informacje dotyczące stosowania nab-paklitakselu w raku piersi odnoszą się do monoterapii).
Wnioskowane dawkowanie	840 mg w dniu 1 i 15 co 28 dni	200 mg na jedno podanie
Droga podania	Infuzja dożylna	
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące	

Uwaga Agencji

W przypadku pacjenta, którego dotyczy niniejsze zlecenie MZ, brak jest informacji o ekspresji PD-L1 na komórkach immunologicznych naciekających guz (IC) $\geq 1\%$. Ponadto wskazanie rejestracyjne w odniesieniu do leku Tecentriq dotyczy pacjentów z TNBC, którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii z powodu choroby rozsianej, podczas gdy w wnioskowanego Pacjenta w maju 2019 r. stwierdzono rozsiew do kości i węzłów chłonnych i w tym samym miesiącu wdrożono leczenie kwasem zoledronowym oraz karboplatiną. W ChPL Abraxane brak jest odniesienia do terapii skojarzonej z preparatem Tecentriq w TNBC. Można zatem stwierdzić, że zastosowanie wnioskowanej terapii będzie wiązało się z zastosowaniem obu leków poza ich wskazaniami rejestracyjnymi.

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących stosowania terapii skojarzonej atezolizumab + nab-paklitaksel w kolejnych liniach leczenia chorych na potrójnie ujemnego raka piersi wykonano przeszukanie w bazie informacji medycznej MEDLINE (via PubMed). Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 10.08.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 2. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	Pacjenci z potrójnie ujemnym rakiem piersi (TNBC) leczeni w ramach 2 i kolejnych linii.	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia, m. in. brak wcześniejszego leczenia TNBC.
Interwencja (I)	Atezolizumab w skojarzeniu z nab-paklitakselem	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia, m. in. monoterapia poszczególnymi lekami.
Komparator (C)	dowolny	-
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	Brak ograniczeń	-
Inne	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w języku angielskim lub polskim 	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania dowodów naukowych odnaleziono jedno badanie pierwotne spełniające predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu – publikacja Adams 2018.

Publikacja Adams 2018 przedstawia wyniki badania GP28328 – wielośrodkowe (11 ośrodków w USA), wielokohortowe (6 ramion) badanie fazy 1b obejmujące atezolizumab i chemioterapię w leczeniu zaawansowanych guzów litych. Uwzględnione w badaniu GP23328 (NCT01633970) ramiona to:

- ramię A: atezolizumab + bewacyzumab,
- ramię B: atezolizumab + bewacyzumab + FOLFOX,
- ramię C: atezolizumab + karboplatyna + paklitaksel,
- ramię D: atezolizumab + karboplatyna + pemetreksed,
- ramię E: atezolizumab + karboplatyna + nab-paklitaksel,
- **ramię F: atezolizumab + nab-paklitaksel.**

Celem pracy Adams 2018 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 33 kobiety z potrójnie ujemnym rakiem piersi w stadium IV lub lokalnie nawracającym poddanych od 0 do 2 linii wcześniejszej chemioterapii związanej z rozsiewem choroby, w ogólnym stanie 0-1 wg ECOG. Pacjenci byli wykluczani, jeśli przeszli wcześniej więcej niż 2 ogólnoustrojowe schematy cytotoksyczne z powodu przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego TNBC, otrzymali taksany w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania lub mieli nieleczone lub aktywne przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego.

Uczestnicy otrzymywali infuzję dożylną atezolizumabu w dawce 800 mg co 2 tygodnie (dni 1 i 15) w połączeniu z nab-paklitakselem 125 mg/m² co tydzień (w dniach 1, 8 i 15 każdego cyklu, 3 tygodnie leczenia, 1 tydzień przerwy) do progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności. Nab-paklitaksel podawano przez co najmniej 4 cykle, w przypadku braku progresji choroby lub nieakceptowalnych skutków toksycznych. Nab-paklitaksel można było odstawić niezależnie od atezolizumabu, a atezolizumab (z lub bez nab-paklitakselu) można było kontynuować, gdy pacjenci odczuwali korzyści kliniczne w ocenie na badacza.

Pierwszorzędownym punktem końcowym kohorty TNBC badania GP28328 była ocena bezpieczeństwa i tolerancji atezolizumabu podawanego z nab-paklitakselem. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały farmakokinetykę (nie przedstawiano danych) i wstępną ocenę skuteczności: najlepsza odpowiedź ogólna, odsetek objektywnych

odpowiedzi (ORR), czas trwania obiektywnej odpowiedzi (DOR), wskaźnik kontroli choroby (DCR), przeżycie wolne od progresji (PFS) i całkowite przeżycie (OS). Cele eksploracyjne obejmowały wstępną ocenę biomarkerów farmakodynamicznych i predykcyjnych.

Mediana czasu obserwacji wyniosła 24,4 miesiąca (95% CI: 22,1-28,8).

Zidentyfikowano następujące ograniczenia:

- nie zidentyfikowano badań z grupą kontrolną,
- niska liczebność badanej grupy (33 osoby, z czego 13 (39%) nie było leczonych wcześniej – zatem jedynie 20 (61%) pacjentów odpowiada charakterystyce populacji docelowej pod kątem wcześniejszych terapii),
- brak informacji jaki odsetek włączonych do badania pacjentów stosował wcześniej karboplatynę (podano jedynie informację, że 88% pacjentów stosowało wcześniej taksany);
- brak informacji jaki odsetek pacjentów 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%).

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Skuteczność:

Na poniższych rysunkach przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS).

No. at risk

Rysunek 1. Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące PFS i OS dla całej badanej populacji (N=33).

Medianę PFS oszacowano na 5,5 miesiąca (95% CI: 5,1-7,7), natomiast medianę OS na 14,7 miesiąca (95% CI: 10,1 – nie osiągnięto).

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie.

Tabela 3. Odpowiedź na leczenie

Punkt końcowy	Wynik dla N=33 n (%)
Odpowiedź całkowita (CR)	1 (3%)
Odpowiedź częściowa (PP)	12 (36%)
Choroba stabilna (SD)	13 (39%)
Progresja choroby (PD)	6 (18%)
Brak danych / nieoceniony	1 (3%)
Potwierdzona odpowiedź na leczenie (Confirmed ORR)	13 (39,4%; 95% CI: 22,9-57,9)
Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) [miesiące]	9,1 (95% CI: 2,9-20,9)

Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) wyniósł 39,4% (95% CI: 22,9-57,9), przy 1 odpowiedzi całkowitej (CR) i 12 odpowiedziach częściowych (PR). Medianę czasu trwania odpowiedzi (DOR) oszacowano na 9,1 miesiący (zakres: 2,9-20,9). Sześciu pacjentów było leczonych po progresji RECIST (4 samym atezolizumabem i 2 leczeniem skojarzonym).

Eksploracyjna analiza w podgrupach

W eksploracyjnych analizach podgrup skuteczność kliniczną oceniano według linii terapii (1L (n=13; 39%) vs 2L+ (n=20; 61%)) i statusu PD-L1 (PD-L1-dodatnie zdefiniowane jako $\geq 1\%$, n=12, PD-L1-ujemny, n=12, PD-L1-nieokreślony, n=9). Nie znaleziono żadnych statystycznie istotnych powiązań. ORR był liczbowo wyższy u pacjentów wcześniej nieleczonych w porównaniu z pacjentami uprzednio leczonymi (53,8% w 1L vs 30,0% w 2L+) oraz u pacjentów PD-L1-dodatnich vs PD-L1-ujemnych (41,4% vs 33,3%).

Mediana PFS była liczbowo dłuższa u pacjentów 1L vs 2L+ (8,6 vs 5,1 miesiąca) oraz u pacjentów z PD-L1-dodatnich v PD-L1-ujemnych (6,9 vs 5,1 miesiąca). Podobnie mediana OS była liczbowo dłuższa w grupie 1L vs 2L+ (24,2 vs 12,4miesiący) i u pacjentów z PD-L1– dodatnim vs PD-L1 – ujemnym (21,9 vs 11,4 miesiąca). Odsetki 1- i 2-letniego OS dla pacjentów 1L wyniosły odpowiednio 69,2% i 61,5% w porównaniu z 50,0% i 27,8% dla pacjentów 2L+.

Bezpieczeństwo

Wszystkich 33 pacjentów otrzymało 1 lub więcej dawki atezolizumabu w momencie zakończenia zbierania danych (30 kwietnia 2017 r.). Mediana czasu trwania obserwacji w zakresie bezpieczeństwa wynosiła 6,9 miesiący (zakres: 1,7-30,3 miesiący). Mediana czasu trwania ekspozycji wynosiła 5,6 miesiąca (zakres: 0-30 miesiący) dla atezolizumabu i 4,7 miesiąca (zakres: 0-24 miesiące) dla nab-paklitaxelu. Mediana ilości dawek atezolizumabu wyniosła 13 dawek (zakres: 1-64 dawki) i 14 dawek (zakres: 2-80 dawek) nab-paklitaxelu.

Wszyscy pacjenci doświadczyli 1 lub więcej zdarzeń niepożądanych (AE) związanych z leczeniem; najczęstszymi AE były neutropenia (70% [n = 23]), zmęczenie (67% [n = 22]), łysienie (42% [n = 14]), biegunka (39% [n = 13]), neuropatia czuciowa (36% [n = 12]), neuropatia obwodowa (30% [n = 10]) i nudności (30% [n = 10]).

Zdarzenia stopnia 3/4, przynajmniej w części, przypisane atezolizumabowi, zaobserwowano u 24 pacjentów (73% [n = 24]). Najczęstszymi zdarzeniami 3/4 stopnia były neutropenia i zmniejszona liczba neutrofilów (46% [n = 15]), trombocytopenia i zmniejszona liczba płytek krwi (9% [n = 3]), zapalenie płuc (6% [n = 2]), niedokrwistość (6 % [n = 2]), biegunka (6% [n = 2]) i zmniejszenie liczby białych krwinek (6% [n = 2]). Gorączkę neutropeniczną obserwowano u 1 pacjenta (3%). Najczęstszymi AE stopnia 3/4 przypisywanymi wyłącznie atezolizumabowi były biegunka (6% [n = 2]) i zapalenie okrężnicy (3% [n = 1]).

Trzech pacjentów (9%) przerwało leczenie atezolizumabem z powodu toksycznych działań związanych z leczeniem: 1 z powodu przedłużającego się bezobjawowego podwyższenia poziomu aminotransferazy asparaginianowej 2 stopnia i 2 z powodu zapalenia płuc stopnia 3. Oba przypadki zapalenia płuc ustąpiły po leczeniu steroidami. Pięciu pacjentów (15%) przerwało leczenie nab-paklitaxelem po ukończeniu minimalnej liczby 4 cykli określonych w protokole, z powodu następujących związanych z leczeniem AE: obwodowa neuropatia czuciowa stopnia 1 (n = 1), stopień 2 astenia (n = 1), stopień 2 zmęczenie (n = 1) i neuropatia obwodowa (n = 2; 1 każdy stopień 2 i 3). Nie wystąpiły zdarzenia niepożądane stopnia 5.

3.2. Dodatkowe informacje

Informacje na podstawie ChPL Tecentriq

Do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych produktu Tecentriq (w leczeniu skojarzonym) należą: zakażenie płuc (w tym zgłoszenia przypadków zapalenia płuc, zapalenia oskrzeli, zakażenia płuc, zakażenia dolnych dróg oddechowych, infekcyjnego zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, infekcyjnego wysięku w jamie opłucnej, zapalenia tchawicy i drzewa oskrzelowego, atypowego zapalenia płuc, ropnia płuc ropnia opłucnej z odmą), niedokrwistość, małopłytkowość, neutropenia, leukopenia, niedoczynność tarczycy (W tym zgłoszenia przypadków autoimmunologicznej niedoczynności tarczycy, autoimmunologicznego zapalenia tarczycy, nieprawidłowego stężenia tyreotropiny we krwi, zmniejszenia stężenia tyreotropiny we krwi, wzrostu stężenia tyreotropiny we krwi, zespołu niskiej fT3 i fT4 (ang. euthyroid sick syndrome), wola, niedoczynności tarczycy, obrzęku śluzowego, śpiączki w przebiegu obrzęku śluzowego, choroby tarczycy, nieprawidłowych wyników badań czynności tarczycy, zapalenia tarczycy, ostrego zapalenia tarczycy, zmniejszenia stężenia tyroksyny, zmniejszenia stężenia wolnej tyroksyny, wzrostu stężenia wolnej tyroksyny, wzrostu stężenia tyroksyny, zmniejszenia stężenia trijodotyroniny, nieprawidłowego stężenia wolnej

trijodotyroniny, zmniejszenia stężenia wolnej trijodotyroniny, wzrostu stężenia wolnej trijodotyroniny), zmniejszony apetyt, hipomagnezemia, neuropatia obwodowa (w tym zgłoszenia przypadków neuropatii obwodowej, neuropatii autoimmunologicznej, obwodowej neuropatii czuciowej, polineuropatii, zakażenia Herpes zoster, obwodowej neuropatii ruchowej, neuralgii amiotroficznej, obwodowej neuropatii czuciowo-ruchowej, neuropatii toksycznej, neuropatii aksonalnej, pleksopatii łędźwiowokrzyżowej, neuropatii artropatycznej, zakażenia nerwów obwodowych), zawroty głowy, ból głowy, duszność, kaszel, nudności, biegunka (w tym zgłoszenia przypadków biegunki, konieczności nagłych wypróżnień, nadmiernej aktywności układu pokarmowego), zaparcie, wymioty, wysypka (w tym zgłoszenia przypadków trądziku, trądziku krostkowego, zapalenia skóry, trądzikopodobnego zapalenia skóry, alergicznego zapalenia skóry, pęcherzowego zapalenia skóry, uogólnionego złuszczonego zapalenia skóry, wysypki polekowej, wyprysku, zakażonego wyprysku, rumienia, rumienia wielopostaciowego, rumienia powiek, wysypki złuszczonej, wysypki na powiekach, trwałej wysypki, zapalenia mieszków włosowych, czyraków, rumienia uogólnionego, zespołu erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, wysypki, wysypki rumieniowej, wysypki okołomieszkowej, wysypki uogólnionej, wysypki plamkowej, wysypki plamkowogrudkowej, wysypki grudkowej, wysypki grudkowo-łuskowej, wysypki ze świądem, wysypki krostkowej, wysypki pęcherzowej, łojotokowego zapalenia skóry, złuszczenia się skóry, toksyczności skórnej, owrzodzeń skóry, toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka i toksycznych zmian skórnych), świąd, łysienie, ból stawów, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból pleców, gorączka, uczucie zmęczenia, osłabienie.

Informacje na podstawie ChPL Abraxane

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

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W związku z tym, że oceniane wskazanie nie jest wskazaniem zarejestrowanym przez EMA w przypadku obu ocenianych produktów leczniczych (Tecentriq i Abraxane), ich stosowanie będzie wiązało się z użyciem off-label. W związku z brakiem rejestracji obu leków w ocenianym wskazaniu brak jest jednoznacznych danych odnośnie stosunku korzyści do ryzyka ich stosowania.

Warto zauważyć, że lek Tecentriq (atezolizumab) zarejestrowany jest do stosowania w skojarzeniu z nab-paklitakselem w leczeniu dorosłych pacjentów 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**. Należy zaznaczyć, że w ChPL leku Abraxane (nab-paklitaksel) brak jest wzmianki o stosowaniu go w skojarzeniu z atezolizumabem, zatem na podstawie analizy zapisów ChPL można wnioskować, że stosowanie nab-paklitakselu w skojarzeniu z atezolizumabem (bez względu na wskazanie), będzie wiązało się z jego użyciem off-label.

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

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

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

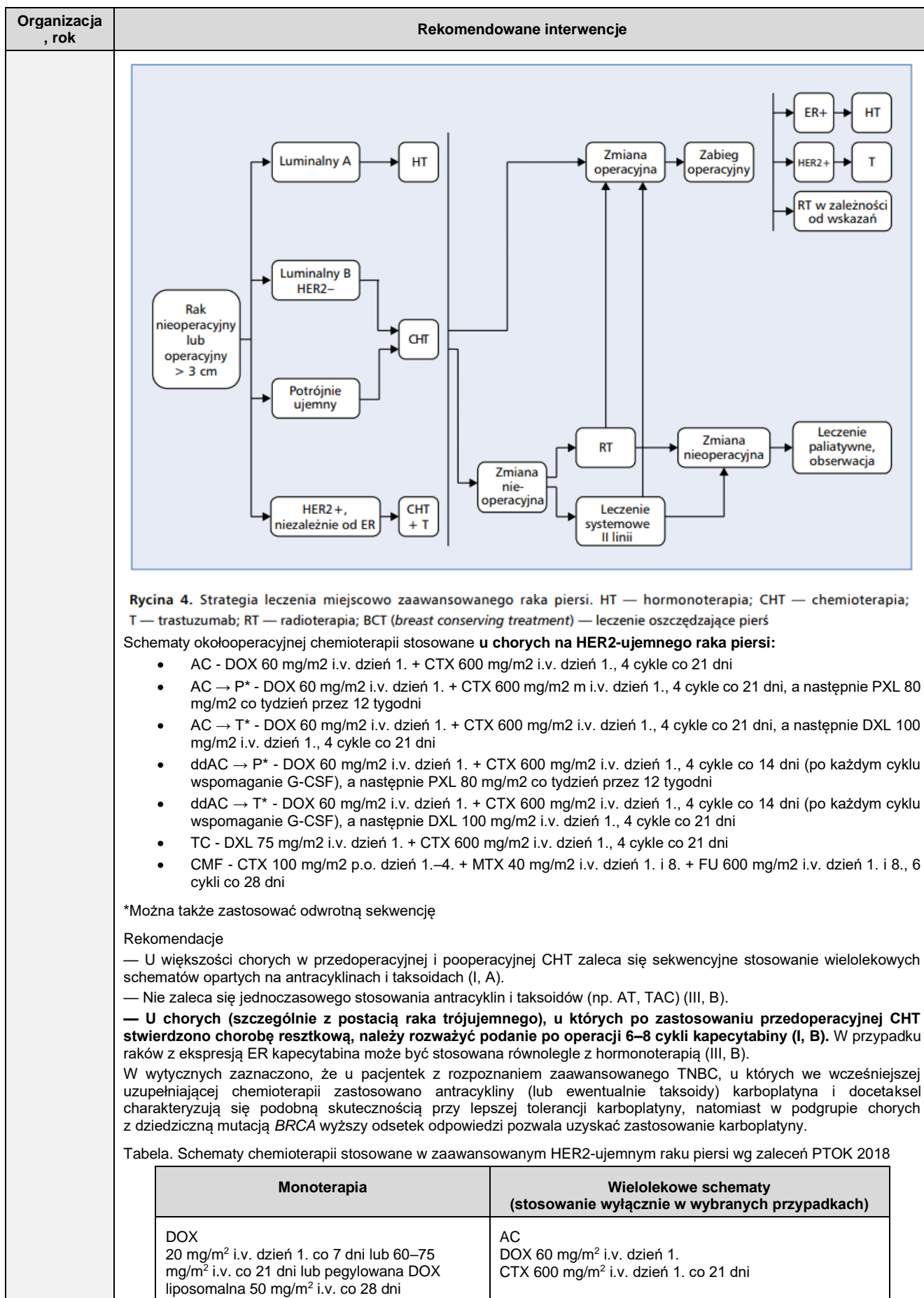
Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 12.08.2020 r. Poszukiwano najbardziej aktualnych wytycznych polskich oraz europejskich odnoszących się do leczenia pacjentek z zaawansowanym, trójjemnym rakiem piersi.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis oraz odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie. Rekomendacje wskazują na możliwość stosowania erybuliny, jednak znajduje się ona w tym samym miejscu schematu leczenia co wykorzystana już w rozpatrywanym przypadku karboplatyna.

Najważniejsze informacje zawarte we wspomnianych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

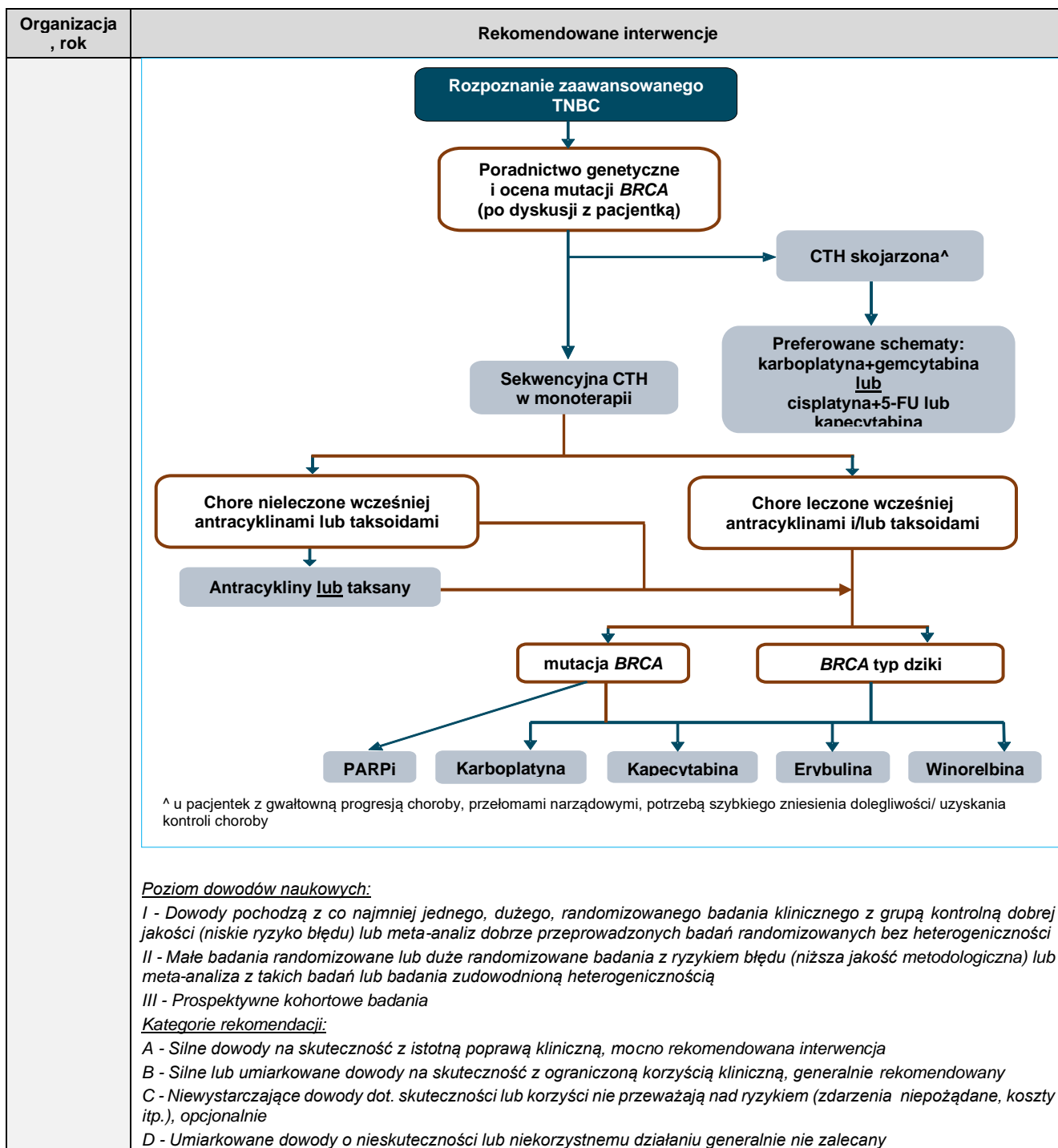
Tabela 4. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej

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



Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje	
	EPI 60–90 mg/m ² i.v. dzień 1. co 21 dni lub 30 mg/m ² i.v. dzień 1. co 7 dni	EC EPI 75 mg/m ² i.v. dzień 1. CTX 600 mg/m ² i.v. dzień 1. co 21 dni
	PXL lub 80 mg/m ² i.v. dzień 1. co 7 dni	FAC FU 500 mg/m ² p.o. dzień 1. DOX 50 mg/m ² i.v. dzień 1. CTX 500 mg/m ² i.v. dzień 1. co 21 dni
	DXL 60–100 mg/m ² i.v. dzień 1. co 21 dni	FEC FU 500 mg/m ² i.v. dzień 1. EPI 75–100 mg/m ² i.v. dzień 1. CTX 500 mg/m ² i.v. dzień 1. co 21 dni
	KAP 850–1250 mg/m ² p.o. 2 × dziennie dzień 1.–14. co 21	CMF CTX 100 mg/m ² p.o. dzień 1.–14. MTX 40 mg/m ² i.v. dzień 1. i 8. FU 600 mg/m ² i.v. dzień 1. i 8. co 28 dni
	GCB 800–1200 mg/m ² i.v. dzień 1., 8., i 15. co 28 dni	NA VRB 25 mg/m ² i.v. dzień 1. i 8. DOX 50 mg/m ² i.v. dzień 1. lub 25–30 mg/m ² dzień 1. i 8. co 21 dni
	VRB 25 mg/m ² i.v. dzień 1. co 7 dni lub 60–80 mg/m ² p.o. dzień 1. co 7 dni	MC* Liposomalna doksorubicyna 60–75 mg/m ² i.v. dzień 1. CTX 600 mg/m ² i.v. dzień 1. co 21 dni
	Erybulina 1,4 mg/m ² i.v. dzień 1. i 8. co 21 dni	NK VRB 80 mg p.o. dzień 1. i 8. (w 1. cyklu 60 mg/m ² p.o.) KAP 1000 mg/m ² 2 × dziennie, dzień 1.–14. co 21 dni
	Pozostałe leki	Schematy metronomiczne**
	CBDCA AUC 6 i.v. dzień 1. co 21–28 dni lub AUC 2 i.v. dzień 1. co 7 dni	CTX 50 mg p.o. dziennie, leczenie bez przerw
	Nab-PXL 100–125 mg/m ² i.v. dzień 1., 8. i 15. co 28 dni lub 260 mg/m ² i.v. dzień 1. co 21 dni	CTX + MTX CTX 50 mg p.o. dziennie i MTX 5 mg 2 × w tygodniu, leczenie bez przerw
	Cisplatyna 75 mg/m ² i.v. dzień 1. co 21 dni lub 25 mg/m ² i.v. dzień 1. co 7 dni	KAP 3 × 500 mg/d. p.o. 3 × dziennie po posiłku, leczenie bez przerw
		VRB 50 mg p.o. (poniedziałek, środa, piątek) 30 mg p.o. co 2. dzień (u chorych w podeszłym wieku)
		VK VRB 40 mg p.o. (poniedziałek, środa, piątek) i KAP 500 mg p.o. 3 × dziennie po posiłku, leczenie bez przerw
		VEK VRB 40 mg p.o. (poniedziałek, środa, piątek) CTX 50 mg/d. p.o. bez przerw i KAP 500 mg p.o. 3 × dziennie po posiłku, leczenie bez przerw
<p>CTX, cyklofosamid; DOX, doksorubicyna; EPI, epirubicyna; DXL, docetaksel; PXL, paklitaksel; FU, fluorouracyl; KAP, kapecytabina; MTX, metotretsat; VRB, winorelbina; CBDCA, karboplatyna; GEM, gemcytabina; Nab-PXL, paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą; M, liposomalna doksorubicyna; GCS-F, czynniki pobudzające kolonizację granulocytów.</p> <p>* leczenie z użyciem liposomalnych form antracykliny należy rozważyć u chorych z obciążeniami kardiologicznymi;</p> <p>** zalecane w kolejnych liniach leczenia choroby zaawansowanej</p> <p>Ponadto odnaleziono także wytyczne PTOK z 2020 r. dot. leczenia systemowego chorych na nowotwory lite w trakcie pandemii SARS-CoV-2. Wytyczne rekomendują, iż u pacjentów stosujących chemioterapię uzupełniającą (leczenie przed-/okołooperacyjne) należy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w przypadku wszystkich raków potrójnie ujemnych oraz raków HER2-dodatnich i HER2-ujemnych wysokiego ryzyka (≥ pN2) chemioterapię uzupełniającą należy rozpocząć w ciągu 30 dni od zabiegu - w przypadku braku możliwości stosowania paklitakselu 80 mg/m² co tydzień należy podać docetaksel 100 mg/m² co 3 tygodnie (+ długodziałający czynnik wzrostu G-CSF) <p><u>Chemioterapia</u></p>		

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>- chorzy z głęboką lub długotrwałą remisją choroby w trakcie podtrzymującej chemioterapii — należy rozważyć okresowe przerwanie leczenia;</p> <p>- chorzy wymagający utrzymania ciągłego leczenia systemowego (zagrożenie „kryzą” narządową, objawy, niedawno rozpoczęte leczenie), otrzymujący chemioterapię opartą na schematach stosowanych w odstępach 3 tygodniowych — należy kontynuować leczenie wybranym schematem;</p> <p>- chorzy otrzymujący schematy cotygodniowe rekomenduje się modyfikację schematu do schematów 2- lub 3-tygodniowych (zwiększenie dawki leku) lub modyfikację do schematu 2-lekowego stosowanego co 2-3 tygodnie.</p> <p>- w przypadku wybranych chorych, z udokumentowaną zadowalającą tolerancją i skutecznością chemioterapii doustnej, leki można wydać na więcej niż jeden cykl leczenia.</p> <p><u>Leczenie ukierunkowane molekularnie</u></p> <p>- chorzy przyjmujący leki celowane w formie doustnej przy dobrej dotychczasowej tolerancji leczenia – wydawanie leków na maksymalnie 6 miesięcy, pod warunkiem utrzymania regularnego kontaktu z lekarzem prowadzącym oraz istnienia możliwości wykonywania badań krwi w miejscu zamieszkania;</p> <p>- chorzy przyjmujący leki celowane (głównie przeciwciała monoklonalne) w formie dożyłnej – konieczność utrzymania terapii z możliwością ewentualnego zmniejszenia intensywności kursów.</p> <p><u>Jakość dowodów naukowych:</u></p> <p><i>I - Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją</i></p> <p><i>II - Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)</i></p> <p><i>III - Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych</i></p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <p><i>A Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce</i></p> <p><i>B Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce</i></p> <p><i>C Wskazania określane indywidualnie</i></p>
<p>ESMO 2018 (Europa)</p> <p>Konflikt interesów: część autorów zgłosiła potencjalne konflikty interesów</p>	<p>U chorych na zaawansowanego raka HER2-ujemnego, jeżeli nie ma przeciwwskazań, a pacjentka akceptuje takie leczenie, pierwszym wyborem będą na ogół schematy oparte na antracyklinach lub taksoidach (preferencyjnie - monoterapie) – u chorych, u których wspomniane schematy nie zostały uprzednio zastosowane w leczeniu (neo)adiuwantowym. Innymi skutecznymi opcjami, zwłaszcza u pacjentek chcących uniknąć łysienia, są m.in. kapecytabina i winorelbina [LoE/GoR I/A, konsensus 71%]. U chorych, które otrzymały już antracykliny i taksoidy w leczeniu adiuwantowym i które nie wymagają chemioterapii skojarzonej, opcjami preferowanymi są kapecytabina, winorelbina i erybulina. Inne opcje obejmują: gemcytabinę, pochoodne platyny, taksoidy i antracykliny liposomalne [LoE/GoR I/A, konsensus 77%].</p> <p>Ponadto taksoidy, jeżeli były stosowane w leczeniu adiuwantowym, mogą zostać zastosowane ponownie, jako pierwsza linia leczenia zaawansowanego raka piersi, zwłaszcza u chorych, u których uzyskano co najmniej roczne przeżycie wolne od choroby [LoE/GoR I/B, konsensus 92%]. Ponowne zastosowanie (w analogicznej sytuacji) antracyklin jest możliwe, o ile nie została osiągnięta maksymalna dawka skumulowana i przy braku przeciwwskazań kardiologicznych - zwłaszcza u chorych, u których uzyskano co najmniej roczne przeżycie wolne od choroby [LoE/GoR I/B, konsensus 93%].</p> <p>W odniesieniu do zaawansowanego TNBC niezwiązanego z mutacją BRCA jedyną dostępną terapią nieeksperymentalną pozostaje chemioterapia. W okresie opracowywania wytycznych nie były dostępne dane, które uzasadniałyby rekomendowanie określonych schematów chemioterapii specyficznie dla chorych z tym podtypem nowotworu – wobec czego rekomendacje dotyczące chemioterapii w zaawansowanym raku piersi HER2-ujemnym odnoszą się również do zaawansowanego TNBC [LoE/GoR I/A, konsensus 98%]. Ponadto u chorych na zaawansowanego TNBC, niezależnie od stanu <i>BRCA</i> wcześniej leczonych antracyklinami z lub bez taksoidów w terapii (neo)adiuwantowej, istotną opcją terapeutyczną jest karboplatyna, z uwagi na wykazaną skuteczność porównywalną do docetakselu, przy korzystniejszym profilu toksyczności [LoE/GoR I/A, konsensus 91%].</p> <p>U chorych na zaawansowanego TNBC związanego z mutacją BRCA (germinalną) leczonych uprzednio antracyklinami z lub bez taksoidów w ramach terapii adiuwantowej preferowaną opcją jest zastosowanie schematu opartego na pochoдной platynie – o ile nie został on zastosowany uprzednio oraz o ile nie jest możliwe leczenie w ramach badania klinicznego. Ponadto u rozpatrywanych chorych zasadne może być zastosowanie inhibitora PARP (olaparybu lub talazoparybu), z uwagi na wykazaną poprawę PFS i QoL oraz korzystny profil toksyczności (oczekiwane są wyniki dotyczące wpływu na OS). Obecnie nie ma danych umożliwiających porównanie inhibitorów PARP do związków platyny w rozważanym wskazaniu, jak również ocenę ich skuteczności w leczeniu chorych z guzem wykazującym rzeczywistą platynoooporność [LoE/GoR I/B, konsensus 80%]. Poniżej przedstawiono schemat postępowania w zaawansowanym TNBC wg wytycznych ESO-ESMO.</p> <p>Schemat postępowania u chorych na zaawansowanego TNBC wg wytycznych ESO-ESMO.</p>



Zgodnie ze zleceniem MZ niniejsze opracowanie dotyczy finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych Tecentriq (atezolizumab) oraz Abraxane (nab-paklitaksel) we wskazaniu rak piersi trójjemny po leczeniu 4xddAC + 12x paklitaksel, terapia kwasem zoledronowym i karboplatyną, po leczeniu operacyjnym, z rozsiewem do kości i węzłów chłonnych. Odnaleziono wytyczne kliniczne nie odnoszą się do ww. populacji pacjentów, dlatego ewentualne terapie alternatywne odnoszą się jedynie do populacji pacjentów z trójjemnym rakiem piersi.

Zgodnie z rekomendacjami PTOK i ESMO w rozsianym raku piersi stosuje się antracykliny, taksoidy, kapecytabinę, winorelbinę, erybulinę, pochodne platyny, gemcytabinę, cyklofosamid i metotreksat. Z wymienionych substancji jedynie erybulina nie jest aktualnie refundowana w Polsce, dlatego może być potencjalnym komparatorem, jednak znajduje się ona w tym samym miejscu schematu leczenia co wykorzystana już w rozpatrywanym przypadku karboplatyna. Pozostałe wymienione technologie medyczne zostały już wykorzystane lub są w Polsce dostępne w tym wskazaniu. Żadna z odnalezionych rekomendacji nie wyszczególnia terapii wnioskowanej (atezolizumab+nab-paklitaksel).

U chorych na zaawansowanego TNBC związanego z mutacją BRCA (germinalną) leczonych uprzednio antracyklinami z lub bez taksoidów w ramach terapii adiuwantowej zasadne może być zastosowanie inhibitora PARP (olaparybu lub talazoparybu), jednakże ze względu na brak informacji o mutacji BRCA ww. technologii nie można uznać za komparatory w rozważanej sytuacji.

6. Konkurencyjność cenowa

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

Aktualny stan finansowania produktu Tecentriq (atezolizumab)

Zgodnie z załącznikiem do **Obwieszczenia Ministra Zdrowia** z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. produkt leczniczy Tecentriq, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg/20 ml, kod EAN: 05902768001167 jest aktualnie refundowany w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, cena hurtowa brutto wynosi 21 749,98 PLN (19 179,88 netto) za opakowanie.

W załączniku do zlecenia MZ podano, że koszt jednej fiołki brutto wynosi [REDAKTOWANE] (koszt netto [REDAKTOWANE]), a koszt brutto wnioskowanej terapii to [REDAKTOWANE] (6 opakowań leku) – [REDAKTOWANE].

Aktualny stan finansowania produktu Abraxane (nab-paklitaksel)

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ produkt leczniczy Abraxane nie jest w Polsce refundowany. W załączniku do zlecenia MZ podano, że koszt brutto jednej fiołki, proszek do sporządzania zawiesiny do infuzji, 100 mg wynosi [REDAKTOWANE], a koszt brutto wnioskowanej terapii to [REDAKTOWANE] (18 opakowań leku).

Dawkowanie leków, na podstawie ChPL (dla wskazań odmiennych niż wnioskowane):

„Tecentriq w skojarzeniu z nab-paklitakselem w 1 linii leczenia mTNBC: Zalecana dawka produktu Tecentriq wynosi 840 mg we wlewie dożylnym, po której podawany jest nab-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.”

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

W załączniku do zlecenia MZ podano informację, że nab-paklitaksel ma być stosowany w dawce 200 mg na jedno podanie, co jest zbliżone do dawkowania przedstawionego w ChPL Tecentriq dla terapii atezolizumab+nab-paklitaksel w leczeniu 1 linii TNBC (przeciętna powierzchnia ciała wynosi około 1,8m²).

Tabela 5. Planowany okres i koszt terapii

Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	Koszt netto wnioskowanej terapii (ze zlecenie MZ)	Koszt netto wnioskowanej terapii (Obwieszczenie MZ)
Tecentriq		
3 miesiące (6 opakowań a 1 200 mg)	[REDAKTOWANE] – cena hurtowa brutto)	115 079,28 PLN (130 499,88 PLN – cena hurtowa brutto)
1 rok terapii (24 opakowań a 1 200 mg)	[REDAKTOWANE] – cena hurtowa brutto)	460 317,12 PLN (521 999,52 PLN – cena hurtowa brutto)
Abraxane		
3 miesiące (18 opakowań a 1 200 mg)	[REDAKTOWANE] – cena hurtowa brutto)	Nie dotyczy
1 rok terapii (72 opakowań a 1 200 mg)	[REDAKTOWANE] – cena hurtowa brutto)	Nie dotyczy
Razem (Tecentriq+Abraxane)		
3 miesiące	[REDAKTOWANE] – cena hurtowa brutto)	Nie dotyczy
1 rok terapii	[REDAKTOWANE] – cena hurtowa brutto)	Nie dotyczy

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

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

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

Według danych KRN w 2017 (brak bardziej aktualnych danych) raka piersi odnotowano u ponad 18 tys. pacjentów, analizując roczną liczbę zachorowań można zauważyć systematyczny wzrost, w związku z powyższym aktualnie należy oczekiwać ponad 20 tys. nowych przypadków raka piersi rocznie. TNBC stanowi około 15–20% wszystkich przypadków raka piersi (Ryś-Bednarska 2012). Zatem szacunkowa liczba pacjentów z TNBC wynosi około 3-4 tys. rocznie. Brak jest jednak danych pozwalających precyzyjnie określić liczebność populacji z TNBC w stadium rozsiały, leczonych wcześniej nieskutecznie chemioterapii. W związku z tym nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie liczby pacjentów (druga i kolejne linie TNBC), u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 6 niniejszego opracowania.

8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne	
Adams 2018	Sylvia Adams, Jennifer R Diamond, Erika Hamilton, Paula R Pohlmann, Sara M Tolaney, Ching-Wei Chang, Wei Zhang, Koho Iizuka, Paul G Foster, Luciana Molinero, Roel Funke, John Powderly; Atezolizumab Plus nab-Paclitaxel in the Treatment of Metastatic Triple-Negative Breast Cancer With 2-Year Survival Follow-up: A Phase 1b Clinical Trial; JAMA Oncol. 2019 Mar 1;5(3):334-342. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.5152.
Rekomendacje kliniczne	
PTOK 2019	Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B et al. Breast cancer. Oncol Clin Pract 2018; 14. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_05_Rak%20piersi_20190214.pdf
PTOK 2020	Wysocki P, Kwinta Ł, Potocki P et al. Leczenie systemowe chorych na nowotwory łone w trakcie pandemii SARS-CoV-2 — kompleksowe rekomendacje Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej. Oncol Clin Pract 2020;16.
ESMO 2018	Cardoso F. et al., 4th ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4), Annals of Oncology 29: 1634–1657, 2018. https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)34113-4/pdf
Pozostałe publikacje	
Ryś-Bednarska 2012	Ryś-Bednarska, Monika, and Hanna Romanowicz. "Potrójnie ujemny rak piersi—diagnostyka i leczenie." NOWOTWORY Journal of Oncology 62.6 (2012): 450-454.
OT.422.82.2019	Perjeta (pertuzumab) we wskazaniu: rak piersi HER2+ z przerzutami (ICD-10: C50.8) jako I linia leczenia systemowego, Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, Nr: OT.422.82.2019, data ukończenia: 9 października 2019 r.
cancer.gov	https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/types-of-breast-cancer/triple-negative.html
MPZ 2018	Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski na rok 2018. Dostęp online: http://mpz.mz.gov.pl/mapy-onkologiczne/
EMA 2019	https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-x-0017-epar-assessment-report-extension_en.pdf

9. Załączniki

9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniej aktualizacji: 2020.08.10)

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