



Opinia nr 95 /2020

z dnia 27 sierpnia 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Tecentriq (atezolizumab) w skojarzeniu z nab-paklitakselem we wskazaniu: rak piersi (ICD-10: C50.8), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357) **opiniuje negatywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Tecentriq (atezolizumab) w skojarzeniu z nab-paklitakselem we wskazaniu: rak piersi (ICD-10: C50.8), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz odnalezione dowody naukowe, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Tecentriq (atezolizumab) w skojarzeniu z nab-paklitakselem we wskazaniu: rak piersi (ICD-10: C50.8), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania dowodów naukowych odnaleziono jedynie jedno wielokohortowe badanie GP28328, gdzie jedna z kohort odnosiła się do wnioskowanej technologii – Adams 2018. Badanie fazy 1b, którego celem było przedstawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa, tolerancji i wstępnej aktywności klinicznej atezolizumabu w skojarzeniu z nab-paklitakselem w potrójnie ujemnym raku piersi z przerzutami. Do oceny włączono jedynie 33 kobiety, z czego 13 (39%) nie było leczonych wcześniej – zatem jedynie 20 (61%) pacjentów odpowiada charakterystyce populacji docelowej pod kątem wcześniejszych terapii. Dodatkowo w badaniu nie podano informacji o odsetku włączonych do badania pacjentów, u których stosowano wcześniej karboplatynę (podano jedynie informację, że 88% pacjentów stosowało wcześniej taksany). W ramach publikacji nie podano informacji o odsetku pacjentów, który miał przerzuty do kości i węzłów chłonnych (podano, że 2 osoby (6%) miały przerzuty jedynie do węzłów chłonnych, a 12 (36%) osób miało przerzuty „inne”. Dodatkowo podano informacje o przerzutach do wątroby (11 osób, 33%) i trzewnych (19 osób, 58%).



Zgodnie z rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) 2019/2020 i European Society for Medical Oncology (ESMO) 2018 w potrójnie ujemnym, rozsianym raku piersi stosuje się antracyklinę, taksoidy, kapecytabinę, winorelbineę, erybulinę, pochodne platyny, gemcytabinę, cyklofosfamid i metotreksat. Żadna z odnalezionych rekomendacji nie wyszczególnia terapii wnioskowanej (atezolizumab+nab-paklitaksel).

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Tecentriq (atezolizumab) w skojarzeniu z nab-paklitakselem we wskazaniu: rak piersi (ICD-10: C50.8), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398).

Zgodnie z dodatkowymi informacjami ujętymi w zleceniu, wnioskowana populacja dotyczy pacjentów z potrójnie ujemnym, rozsianym rakiem piersi u których dotychczas zastosowano:

- 4x dose-dense AC (doksorubicyna i cyklofosfamid) + 12x paklitaksel;
- leczenie operacyjne;
- leczenie kwasem zoledronowym oraz karboplatiną.

W zleceniu nie podano informacji o statusie PD-L1 oraz BRCA w ocenianej populacji.

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

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 polskich wytycznych klinicznych rak piersi jest w Polsce najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet (17 379 zachorowań w 2014 r. Stanowi to ok. 22% ogółu zachorowań na nowotwory u kobiet, a standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi 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.; Stanowi to ok. 14% ogółu zgonów z powodu nowotworów, a standaryzowany współczynnik umieralności wynosi 14,8/100 000). Według najnowszych danych Krajowego Rejestru Nowotworów w Polsce w 2016 roku na nowotwór złośliwy sutka zachorowało 18 615 (23% ogółu zachorowań na nowotwory u kobiet) kobiet oraz 149 mężczyzn.

Termin rak potrójnie ujemny (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 nosicieli mutacji BRCA1.

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.

Alternatywne technologie medyczne

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. 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.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

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 przeciwciał. Atezolizumab nie wpływa na interakcję PD-L2/PD-1, co pozwala na utrzymywanie się sygnałów hamujących występujących za pośrednictwem PD-L2/PD-1.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Tecentriq jest wskazany do stosowania:

- w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym rakiem urotelialnym (UC):
 - po wcześniejszej chemioterapii zawierającej związek platyny lub
 - u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia cisplatyną i u których ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 5\%$;
- w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatyną, 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 karboplatyną jest wskazany dopiero po niepowodzeniu odpowiednich terapii ukierunkowanych molekularnie;
- w monoterapii 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;
- w skojarzeniu z nab-paklitakselem i karboplatyną w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym niepłaskonabłonkowym NDRP, u których nie występuje mutacja EGFR ani rearanżacja ALK;
- w skojarzeniu z karboplatyną i etopozydem w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca (DRP) w chorobie rozległej (ang. extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC).
- 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 rozsiaanej.

W ramach zlecenia wnioskowana jest terapia atezolizumabem w skojarzeniu z nab-paklitakselem. Wnioskowana jest populacja, w której nieznan jest stan 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 rozsiaanej, podczas gdy wnioskowana populacja dotyczy pacjentów, u których stwierdzono rozsiew do kości i węzłów chłonnych i w tym samym miesiącu wdrożono leczenie kwasem zoledronowym oraz karboplatyną. Można zatem stwierdzić, że zastosowanie wnioskowanej terapii będzie wiązało się z zastosowaniem leku poza jego wskazaniami rejestracyjnymi.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

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 – wieloośrodkowe (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 nielezione lub aktywne przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego.

Pierwszorzędowym 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 obiektywnych odpowiedzi (ORR – ang. *overall response rate*), czas trwania obiektywnej odpowiedzi (DOR – ang. *duration of response*), wskaźnik kontroli choroby (DCR – ang. *disease control rate*), przeżycie wolne od progresji (PFS – ang. *progression free survival*) i całkowite przeżycie (OS – ang. *overall survival*). Cele eksploracyjne obejmowały wstępną ocenę biomarkerów farmakodynamicznych i predykcyjnych.

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

Skuteczność

W ramach publikacji Adams 2018 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 miesiący (zakres: 2,9-20,9). Sześciu pacjentów było leczonych po progresji RECIST (4 samym atezolizumabem i 2 leczeniem skojarzonym).

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

Bezpieczeństwo

Zgodnie z wynikami publikacji Adams 2018 wszystkich 33 pacjentów otrzymało 1 lub więcej dawek 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-paklitakselu. Mediana ilości dawek atezolizumabu wyniosła 13 dawek (zakres: 1-64 dawki) i 14 dawek (zakres: 2-80 dawek) nab-paklitakselu.

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-paklitakselem 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.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Zgodnie z 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 najczęstszymi działaniami niepożądanymi były reakcje w miejscu trijodotyroniny, zmniejszenia stężenia wolnej trijodotyroniny, wzrostu stężenia wolnej trijodotyroniny), zmniejszony apetyt, hipomagnezmia, neuropatia obwodowa (w tym zgłoszenia przypadków neuropatii obwodowej, neuropatii autoimmunologicznej, obwodowej neuropatii czuciowej, polineuropatii, zakażenia Herpes zoster, obwodowej neuropatii ruchowej, neuralgii amiotroficznej, obwodowej neuropatii czuciowo-ruchowej, neuropatii toksycznej, neuropatii aksonalnej, plexopatii 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, trwałe 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.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W związku z tym, że oceniane wskazanie nie zostało zarejestrowane przez EMA w przypadku obu leków mających być stosowanych w skojarzeniu, ich stosowanie będzie wiązało się z użyciem off-label. Brak jest więc jednoznacznych danych odnośnie stosunku korzyści do ryzyka ich stosowania.

Warto zauważyć, że lek Tecentriq (atezolizumab) zarejestrowany jest do stosowania w skojarzeniu z nab-paklitaksellem 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.

Zgodnie z dokumentem EMA 2019, pacjenci, u których zdiagnozowano mTNBC, mają bardzo złe rokowanie i nie nastąpił dotychczas 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-paklitaksellem 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”.

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem wiarygodności przedstawionych wyników jest brak badań z grupą kontrolną. Dodatkowo na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- 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%).

Efektywność technologii alternatywnych

Nie zidentyfikowano technologii alternatywnych.

Ocena konkurencyjności cenowej

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 fiolki brutto wynosi [REDAKTOWANO] (koszt netto [REDAKTOWANO]), a koszt brutto wnioskowanej terapii to [REDAKTOWANO] (6 opakowań leku) – [REDAKTOWANO]

Uwzględniając cenę ze zlecenia MZ koszty 3 miesięcy terapii skojarzeniem leków Tecentriq + Abraxane dla jednego pacjenta to około [REDAKTOWANO] brutto, z czego koszt leku Tecentriq wynosi [REDAKTOWANO].

Ograniczenia

Powyższe oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewność związaną z rzeczywistą ceną atezolizumabu oraz nab-paklitakselu, jak również ze względu na zużycie nab-paklitakselu, którego dawkowanie zależne jest od powierzchni ciała.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (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. Dlatego też odstąpiono od oceny wpływu na budżet płatnika.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Zgodnie z rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) 2019/2020 i European Society for Medical Oncology (ESMO) 2018 w rozsiałym potrójnie ujemnym raku piersi stosuje się antracykliny, taksoidy, kapecytabinę, winorelbinę, erybulinę, pochodne platyny, gemcytabinę, cyklofosfamid i metotreksat. Żadna z odnalezionych rekomendacji nie wyszczególnia terapii wnioskowanej (atezolizumab+nab-paklitaksel).

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). W ramach zlecenia nie odniesiono się do mutacji BRCA, dlatego też należy wskazać, że tak określona populacja jest to odmienna od wnioskowanej.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 27.07.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.2058.2020.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku: Tecentriq (atezolizumab) w skojarzeniu z nab-paklitakselem, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398), na podstawie Opinia Rady Przejrzystości nr 200/2020 z dnia 24 sierpnia 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Tecentriq (atezolizumab) we wskazaniu: rak piersi (ICD-10: C50.8) w ramach terapii skojarzonej z nab-paklitakselem oraz raportu nr: OT.422.85.2020. Tecentriq (atezolizumab) i Abraxane (nab-paklitaksel) we wskazaniu: rak piersi trójujemny (ICD-10: C50.8) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/