



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 235/2020 z dnia 21 września 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Tecentriq (atezolizumab) we wskazaniu: przerzutowy, trójjemny rak piersi (ICD-10: C50.9)

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 á 840 mg/14 ml, we wskazaniu: przerzutowy, trójjemny rak piersi (ICD-10: C50.9) – w ramach terapii skojarzonej z nab-paklitakselem.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Pacjentka ze zdiagnozowanym w 2019 r. rakiem piersi: ER - neg, PGR - neg, HER2 - neg, Ki67 - 50%. Nie stwierdzono mutacji BRCA. Potwierdzono ekspresję PDL-1 (ok 20% komórek). Ostateczny wynik wg TNM: TNM wg AJCC/UICC 7 ed.: cT2 cN1 M0 (CS IIB).

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

5-letnie względne wskaźniki przeżycia, oszacowane na podstawie pacjentek z diagnozą potrójnie negatywnego raka piersi w latach 2010-2015, wahają się w przedziale 11-91%, w zależności od fazy zaawansowania, gdzie 11% dotyczy nowotworu rozsianego, a 91% - zmiany nowotworowej w granicach organu pochodzenia. Należy przyjąć, że wnioskowana pacjentka mieści się w dolnej części powyższego zakresu – otrzymała leczenie neoadjuwantowe: dose-dense AC (doksorubicyna i cyklofosfamid) i paklitaksel, wykonano mastektomię lewostronną z limfadenektomią pachową, pomimo tego stwierdzono przerzuty do kości.



Skuteczność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania, zidentyfikowano 1 wielośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem – IMPassion130.

Badanie prowadzono w populacji dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsianym potrójnie ujemnym rakiem piersi, którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii z powodu choroby rozsianej (dozwolona była chemioterapia w ramach leczenia neoadjuwantowego lub adjuwantowego, pod warunkiem zakończenia terapii ≥ 12 mies. przed randomizacją). W badaniu porównywano bezpośrednio terapię atezolizumabem w skojarzeniu z nab-paklitakselem z chemioterapią standardową (nab-paklitaksel) i placebo.

W przypadku analizy podgrupy pacjentów z przerzutami do kości, w ramach badanej populacji, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy dla OS pomiędzy porównywanymi grupami – HR = 0,8 (0,61 – 1,07) (dla grupy atezolizumabu i dla grupy placebo).

W badanej populacji nie zaobserwowano różnic w jakości życia w czasie do pogorszenia objawów klinicznych (TTD) w HRQoL między ramionami terapii [HR 0,97 (95% CI: 0,80 - 1,18)]. W populacji PD-L1 (+) TTD w HRQoL w grupie atezolizumabu było również podobne do grupy placebo [HR 0,94 (95% CI: 0,69 - 1,28)].

W przypadku populacji PD-L1(+), mediana PFS wyniosła 7,5 miesiąca (95% CI: 6,7 – 9,2) dla grupy atezolizumabu oraz 5,3 miesiąca (95% CI: 3,8 – 5,6) dla grupy placebo. Oszacowany HR wyniósł 0,63 (95% CI: 0,50 – 0,80) – różnica w przeżyciu wolnym od progresji dla podgrupy PD-L1(+) osiągnęła istotność statystyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

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.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

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]. Należy zaznaczyć, że w ChPL leku Abraxane (nab-paklitaksel) brak jest wzmianki o stosowaniu go w skojarzeniu z atezolizumabem, zatem, na podstawie analizy zapisów ChPL można wnioskować, że stosowanie nab-paklitakselu w skojarzeniu z atezolizumabem (bez względu na wskazanie), będzie wiązało się z jego użyciem off-label.

Konkurencyjność cenowa

Uwzględniając cenę ze zlecenia MZ koszty 3 miesięcznej terapii skojarzonej lekami Tecentriq + Abraxane dla jednego pacjenta to około [REDACTED] netto, a koszt rocznej terapii to około [REDACTED] netto.

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), przyjęto założenie, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu technologie lekowe, finansowane ze środków publicznych – zgodnie z zapisami ustawy o świadczeniach. Zatem, w związku z podjęciem pozytywnej decyzji o finansowaniu wnioskowanej technologii, należy spodziewać się wzrostu wydatków płatnika publicznego. Według danych KRN w 2017 (brak bardziej aktualnych danych) raka piersi odnotowano u ponad 18 tys. pacjentów, analizując roczną liczbę zachorowań można zauważyć systematyczny wzrost, w związku z powyższym aktualnie należy oczekiwać ponad 20 tys. nowych przypadków raka piersi rocznie. TNBC stanowi około 15–20% wszystkich przypadków raka piersi (Ryś-Bednarska 2012). Zatem, szacunkowa liczba pacjentów z TNBC wynosi około 3-4 tys. rocznie. Brak jest jednak danych, pozwalających precyzyjnie określić liczebność populacji z TNBC po chemioterapii neo- oraz adjuwantowej i mastektomii z limfadenektomią pachową, ze wznową. Odnaleziono badanie przeprowadzone na polskich pacjentkach, gdzie nawrót uogólniony odnotowano u 35% (79 spośród 228 pacjentek w wyjściowym stadium I-IV) w badaniu Pogoda 2013. Należy zwrócić uwagę, że powyższy odsetek odnosi się do wszystkich włączonych do badania pacjentek, przy czym terapia neoadjuwantowa stosowana była u 71 pacjentek (31%), mastektomii poddanych było 175 (77%) pacjentek, a leczenie adjuwantowej zastosowano u 118 (49%) pacjentek – nie jest możliwe na podstawie tych danych oszacowanie jaki jest rzeczywisty odsetek wznowy u pacjentek leczonych terapią

neoadjuwantową i adjuwantową po mastektomii. Zatem, poniższe szacunki należy traktować jako obarczone dużą niepewnością. Liczbę pacjentek ze wznową (bez względu na ekspresję PD-L1) oszacowano na około 1 050 – 1 400, szacunki te obarczone są jednak dużą niepewnością.

Uwzględniając cenę ze zlecenia MZ koszt rocznej terapii jednego pacjenta – to około [REDACTED] netto. Zatem, uwzględniając pacjentki ze wznową, bez względu na ekspresję PD-L1, przyjmując wielkość populacji docelowej na poziomie 1 050 pacjentów wydatki NFZ mogą wynieść około [REDACTED], przyjmując wielkość populacji docelowej na poziomie 1 400 pacjentek koszty mogą wynieść około [REDACTED]. Powyższe szacunki zakładają, że pacjent będzie leczony przez pełen okres 12 miesięcy, co jest mało prawdopodobne, należy zatem powyższe szacunki traktować jako wariant maksymalny. W badaniu IMpassion130, mediana PFS w ramieniu ocenianej interwencji wyniosła 7,2-7,5 miesiąca, brak jest wartości średniego czasu do progresji choroby. Czas do PFS można przyjąć jako maksymalny czas stosowania ocenianej interwencji, wtedy wydatki nie powinny przekroczyć około 60% oszacowanych powyżej wartości. W badaniu IMpassion130, do którego kwalifikowano chore na zaawansowanego TNBC, ekspresję PD-L1 na komórkach układu odpornościowego naciekających guz (na $\geq 1\%$ powierzchni guza) stwierdzono u 40,9% pacjentek. Odsetek ten przyjęto w oszacowaniu liczebności populacji ze wznową z ekspresją PD-L1 na $\geq 1\%$ powierzchni guza. Tak oszacowana populacja docelowa wynosi około 429 – 573 pacjentów. Uwzględniając pacjentki ze wznową, z ekspresją PD-L1 na $\geq 1\%$ powierzchni guza, przyjmując wielkość populacji docelowej na poziomie 429 pacjentów wydatki NFZ mogą wynieść około [REDACTED], przyjmując wielkość populacji docelowej na poziomie 573 pacjentek, koszty mogą wynieść około [REDACTED].

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

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.

Dodatkowa uwaga Rady

Rada uważa że zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach, ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Można zatem domniemywać, że w świetle braku informacji o przeciwwskazaniach

do stosowania poniżej wskazanych substancji, nie zostały wykorzystane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne, finansowane ze środków publicznych, co stoi w sprzeczności z zapisami art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach.

Zgodnie z rekomendacjami PTOK i ESMO, w rozsiałym raku piersi stosuje się antracykliny, taksoidy, kapecytabinę, winorelbinę, erybulinę, pochodne platyny, gemcytabinę, cyklofosfamid i metotreksat. Taksoidy, jeżeli były stosowane w leczeniu adjuwantowym, mogą zostać zastosowane ponownie, jako pierwsza linia leczenia zaawansowanego raka piersi, zwłaszcza u chorych, u których uzyskano co najmniej roczne przeżycie wolne od choroby. Ponowne zastosowanie (w analogicznej sytuacji) antracyklin jest możliwe, o ile nie została osiągnięta maksymalna dawka skumulowana i przy braku przeciwwskazań kardiologicznych - zwłaszcza u chorych, u których uzyskano co najmniej roczne przeżycie wolne od choroby.

W 2020 roku w Agencji oceniano przedmiotowe produkty lecznicze we wskazaniu zbliżonym do wnioskowanego (potrójnie ujemny rak piersi po wcześniejszej chemioterapii systemowej) w ramach RDTL [AOTMiT BIP 166/2020 i 167/2020]. Rada Przejrzystości uznała finansowanie ww. technologii lekowej za niezasadne [ORP 199/2020 oraz 200/2020]; podobnie rekomendował Prezes Agencji [Opinia nr 94/2020 oraz 95/2020].

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych nr: OT.422.104.2020 „Tecentriq (atezolizumab) i Abraxane (nab-paklitaksel) we wskazaniu: przerzutowy, trójjemny rak piersi (ICD-10: C50.9)”. Data ukończenia: 16.09.2020

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Roche 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 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

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