

Opinia nr 118/2020

z dnia 23 września 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Tecentriq (atezolizumab) we wskazaniu: przerzutowy, trójjemny rak piersi (ICD-10: C50.9) w terapii skojarzonej z nab-paklitakselem, 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) we wskazaniu: przerzutowy, trójjemny rak piersi (ICD-10: C50.9) w terapii skojarzonej z nab-paklitakselem, 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: przerzutowy, trójjemny rak piersi (ICD-10: C50.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL).

Wnioskowaną populację stanowią pacjenci z przerzutowym, trójjemnym (ER - neg, PGR - neg, HER2 – neg) rakiem piersi. Zgodnie z rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) i European Society for Medical Oncology (ESMO) w 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.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

Można, zatem domniemywać, że w świetle braku informacji o przeciwwskazaniach do stosowania powyżej wskazanych substancji, nie zostały wykorzystane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych, co stoi w sprzeczności z zapisami art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Tecentriq (atezolizumab) w skojarzeniu z nab-paklitaksemem we wskazaniu: przerzutowy, trójjemny rak piersi (ICD-10: C50.9), 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 informacjami umieszczonymi w zleceniu MZ, wnioskowana populacja dotyczy pacjentów z przerzutowym, trójjemnym (ER - neg, PGR - neg, HER2 – neg) rakiem piersi, u których nie stwierdzono mutacji BRCA. Potwierdzono natomiast ekspresję PDL-1 (ok 20% komórek).

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 C50.9 wskazuje na nowotwór sutka, nieokreślony.

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 rozlanego, 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. Biorąc pod uwagę ww. zapis

oraz odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Mając jednak na względzie, że wnioskowana populacja dotyczy pacjentów, u których nie zastosowano leczenia systemowego po nawrocie choroby, należy wskazać, iż nie zostały wykorzystane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

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 związku 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 (EC-SCLC – ang. *extensive-stage small cell lung cancer*).
- w skojarzeniu z nab-paklitakselem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym potrójnie ujemnym rakiem piersi (TNBC – ang. *triple-negative breast cancer*), z ekspresją PD-L1 na komórkach immunologicznych naciekających guz (IC) $\geq 1\%$, którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii z powodu choroby rozsianej.

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

Do analizy klinicznej włączono 1 wielośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem – IMpassion130. Badanie prowadzono w populacji dorosłych pacjentów

z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsiały 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 badaniu IMpassion130 populację zgodną z zaplanowanym leczeniem (ITT – ang. *intention-to-treat*) stanowiło 451 pacjentów w grupie interwencji i 451 w kontroli. W badaniu w ocenie skuteczności klinicznej wyróżniono także podgrupę z ekspresją PD-L1 na komórkach immunologicznych naciekających guz $\geq 1\%$, zgodną z ostatecznymi wskazaniami rejestracyjnymi (185 vs 184 chorych).

Skuteczność

W momencie analizy danych (2 styczeń 2019r.) zmarło 255 (57%) pacjentów z grupy pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną, w grupie placebo zmarło 279 (62%) pacjentów. Zgodnie z otrzymanymi wynikami:

- w populacji ITT mediana przeżycia całkowitego (OS – ang. *overall survival*) wyniosła 21 miesięcy (95% CI: 19,0 – 22,6) dla grupy atezolizumabu oraz 18,7 miesiąca (95% CI: 16,9 – 20,3) dla grupy placebo. Różnica ta nie była istotna statystycznie;
- w populacji PD-L1(+) mediana OS wyniosła 25 miesięcy (95% CI: 19,6 – 30,76) dla grupy atezolizumabu oraz 18,0 miesięcy (95% CI: 13,6 – 20,1) dla grupy placebo. Różnica ta była istotna statystycznie HR=0,71 (95% CI: 0,54 – 0,94);
- w populacji PD-L1(+) i przerzutami do kości mediana OS dla ramienia atezolizumabu wyniosła 19,1 miesiąca (95% CI: 12,2 – NE), a dla ramienia placebo 11,5 (95% CI: 8,0 – 14,9). Różnica ta była istotna statystycznie, HR=0,49 (95% CI: 0,29 – 0,81);
- u pacjentów z przerzutami do kości (bez względu na ekspresję PD-L1) nie wykazano istotnej statystycznie różnicy dla OS pomiędzy porównywanymi grupami.

W momencie analizy danych (2 styczeń 2019r.) 379 (84%) pacjentów z grupy atezolizumabu miało progresję lub zmarło, w grupie placebo było to 404 (90%) pacjentów. Zgodnie z otrzymanymi wynikami:

- w populacji ITT mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS – ang. *progression free survival*) wyniosła 7,2 miesiąca (95% CI: 5,6 – 7,4) dla grupy atezolizumabu oraz 5,5 miesiąca (95% CI: 5,3 – 5,6) dla grupy placebo. Różnica ta była istotna statystycznie, HR=0,80 (95% CI: 0,69 – 0,92);
- w 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. Różnica ta była istotna statystycznie, HR=0,63 (95% CI: 0,50 – 0,80).

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

Wyjściowe wyniki w populacji ITT były podobne w obu ramionach dla wszystkich skal. Pacjenci w obu ramionach na początku badania zgłaszali umiarkowane lub dobre funkcjonowanie oraz jakość życia uwarunkowaną stanem zdrowia (HRQoL – ang. *Health Related Quality of Life*). Średni wynik globalny (GHS – ang. *global health status*) wyniósł 66,0 (SD 23,1) w grupie atezolizumabu i 64,3 (SD 23,5) w grupie placebo.

W populacji ITT nie zaobserwowano różnic w czasie do pogorszenia objawów klinicznych (TTD) w HRQoL między ramionami terapii. W populacji PD-L1 (+) TTD w HRQoL w grupie atezolizumabu było również podobne do tego z grupy placebo. Średnie wartości HRQoL były porównywalne między

ramionami, z nakładającymi się przedziałami ufności, jednakże miarodajne porównania poza cyklem 7 są ograniczone, biorąc pod uwagę niską liczebność grupy. W okresie leczenia w obu ramionach i obu populacjach średnie wartości HRQoL pozostawały stabilne. Podobnie, podczas leczenia nie zaobserwowano istotnego klinicznie pogorszenia HRQoL (10-punktowy spadek w stosunku do wartości wyjściowej utrzymywanej przez 2 kolejne cykle), ale pogorszenie HRQoL wystąpiło w okresie obserwacji.

Bezpieczeństwo

W analizie bezpieczeństwa uwzględniono 890 pacjentów, mediana okresu obserwacji wyniosła 15,6 miesięcy (IQR 8,8–20,0). W przypadku atezolizumabu u 224 (49%) z 453 pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia w porównaniu z 187 (43%) z 437 pacjentów w grupie placebo plus nab-paklitaksel.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w stopniu 3–4 były neutropenia (38 [8%] z 453 pacjentów w grupie atezolizumabu w porównaniu z 36 [8%] z 437 pacjentów w grupie placebo), neuropatia obwodowa (25 [6%] vs 12 [3%]), zmniejszona liczba neutrofilii (22 [5%] vs 16 [4%]) i zmęczenie (17 [4%] vs 15 [3%]). Wszystkie zdarzenia niepożądane 3.–4. Stopnia były zrównoważone w obu grupach leczenia, z wyjątkiem neuropatii obwodowej (tylko stopień 3.; 25 [6%] z 453 pacjentów w grupie atezolizumabu w porównaniu z 12 [3%] z 437 pacjentów w grupie placebo). Uznano, że neuropatia obwodowa 3. stopnia jest związana z taksanami. Nie zgłoszono żadnego przypadku zespołu Guillain-Barré.

U 74 (16%) z 453 pacjentów w grupie atezolizumabu wystąpiło zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia jakimkolwiek badanym lekiem (w porównaniu z 35 [8%] z 437 pacjentów w grupie placebo). Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia atezolizumabem lub placebo wystąpiły u 30 (7%) pacjentów w grupie atezolizumabu i u pięciu (1%) pacjentów w grupie placebo. Główną przyczyną przerwania leczenia atezolizumabem w skojarzeniu z nabpakitakselem z powodu toksyczności była neuropatia obwodowa (u 20 [4%] pacjentów).

Poważne zdarzenia niepożądane zgłoszono u 105 (23%) z 453 pacjentów w grupie atezolizumabu w porównaniu z 81 (19%) z 437 pacjentów w grupie placebo. U 262 (58%) z 453 pacjentów w grupie atezolizumabu i 183 (42%) z 437 w grupie placebo wystąpiło zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania (niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, zapalenie płuc, wysypka, wirusowe zapalenie wątroby, zapalenie jelita grubego, niewydolność kory nadnerczy). W każdej leczonej grupie wystąpił jeden zgon z powodu zdarzenia niepożądanego będącego przedmiotem szczególnego zainteresowania (zapalenie wątroby w obu przypadkach).

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 oddzielenia 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

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniach zarejestrowanych. 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-paklitaksellem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub rozsiały 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

- do badania rejestracyjnego *IMpassion130* włączano chorych bez względu na obecność ekspresji PD-L1 na komórkach immunologicznych naciekających guz (populacja ITT), ostatecznie jednak zarejestrowane wskazanie dla atezolizumabu obejmują populację z ekspresją PD-L1 \geq 1%. Należy zaznaczyć, że wyniki w podgrupie PD-L1 (+) były korzystniejsze, zatem ocena w populacji ITT ma charakter konserwatywny. Populacja PD-L1 (+) stanowiła 40,9% całkowitej populacji w badaniu *IMpassion130*. Ocena w tej populacji została zaplanowana *a priori* w protokole badania i przedstawiono dla niej oddzielnie charakterystyki wyjściowe. Dodatkowo, status PD-L1 był jednym z kryteriów stratyfikacji chorych podczas randomizacji, co minimalizuje ryzyko błędu wynikającego z obecności dodatkowych czynników zakłócających w obrębie tej populacji (jest ono takie samo jak w populacji ITT);
- Ocena wpływu leczenia na przeżycie całkowitego w badaniu *IMpassion130* nie została jeszcze zakończona (dostępne są wyniki pierwszej i drugiej analizy śródkresowej);
- W ocenie OS w protokole badania założono hierarchiczną analizę statystyczną i warunkiem przeprowadzenia obliczeń w populacji PD-L1 (+) było uzyskanie wyniku istotnego statystycznie w populacji ITT. W związku z brakiem istotnego wyniku w populacji ITT, zgodnie z protokołem nie wykonano formalnej analizy w podgrupie chorych PD-L1 (+), jednak w publikacji podano

mediany przeżycia i wartości HR wraz z odpowiednimi przedziałami ufności pozwalające wnioskować o znamienności wyniku na poziomie istotności 0,05;

- W badaniu *IMpassion130* komparatorem jest terapia taksoidem (nab-paklitakselem), która jest jedną z możliwych form chemioterapii standardowej – zalecanej przez wytyczne kliniczne monoterapii taksoidem – nab-paklitaxsel nie jest jednak w Polsce finansowany ze środków publicznych. Nie znaleziono innych badań umożliwiających porównanie bezpośrednie z paklitakselem lub antracyklinami, lub innymi schematami chemioterapii standardowej.

Efektywność technologii alternatywnych

Nie zidentyfikowano technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Ocena konkurencyjności cenowej

Zgodnie z załącznikiem do zlecenia MZ koszt 3 miesięcznego stosowania leku Tecentriq wynosi [redacted]. Wnioskowane jest 6 opakowań leku, zatem koszt 1 fiołki 840 mg oszacowano na [redacted]. Oszacowana cena za 1 mg substancji czynnej na podstawie danych ze zlecenia MZ to [redacted], natomiast na podstawie Obwieszczenia MZ cena ta wynosi 15,98 PLN netto, jest zatem [redacted] niż cena wnioskowana.

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

Ograniczenia

Powyższe oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewność związaną z rzeczywistymi cenami leków.

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

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów 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. 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.

W badaniu Pogoda 2013 nawrót uogólniony odnotowano u 35% (79 spośród 228 pacjentek w wyjściowym stadium I-IV). 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 obciążone dużą niepewnością.

Mając powyższe na względzie liczbę pacjentek ze wznową oszacowano na:

- bez względu na ekspresję PD-L1: 1 050 – 1 400;
- z ekspresją PD-L1 na $\geq 1\%$ powierzchni guza: 429 – 573.

Uwzględniając oszacowaną populację roczne wydatki NFZ mogą wynieść:

- bez względu na ekspresję PD-L1: [redacted];
- z ekspresją PD-L1 na $\geq 1\%$ powierzchni guza: 172 mln PLN – [redacted].

Powyższe szacunki zakładają, że pacjent będzie leczonych przez pełen okres 12 miesięcy co jest mało prawdopodobne, należy je zatem 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.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej: liczby pacjentów, czy czasu leczenia.

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).

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 24.08.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.2455.2020.1.AB), odnośnie do przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku: Tecentriq (atezolizumab) we wskazaniu: przerzutowy, trójjemny rak piersi (ICD-10: C50.9) w terapii skojarzonej 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 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) oraz raportu nr OT.422.104.2020. Tecentriq (atezolizumab) i Abraxane (nab-paklitaksel) we wskazaniu: przerzutowy, trójjemny rak piersi (ICD-10: C50.9). 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/