



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Talzenna (talazoparyb)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”
Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.47.2021

Data ukończenia: 22 grudnia 2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Pfizer Polska Sp. z p. o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Pfizer Polska Sp. z p. o.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** 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 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

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

Wykaz wybranych skrótów

ABC	zaawansowany rak piersi (ang. advanced breast cancer)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BRCA1	ludzki gen zlokalizowany na chromosomie 17
BRCA2	ludzki gen zlokalizowany na chromosomie 13
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CBR24	korzyść kliniczna po 24 tyg. terapii (ang. clinical benefit rate at 24 weeks)
CD	cena detaliczna
CER	współczynnik kosztów efektywności (ang. cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ChT/CHT	chemioterapia
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CT	tomografia komputerowa (ang. computer tomography)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
DOR	czas trwania odpowiedzi na leczenie
ECOG	skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ESCAT	ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets
ESMO	European Society for Medical Oncology
ET	terapia endokrynowa (ang. endocrine therapy)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HER2	receptor dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. human epidermal growth factor recep-tor 2)
HR	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)

ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LY	lata życia (ang. life years)
MCBS	Magnitude of Clinical Benefit Scale
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
NO	niemożliwe do oceny
OLA	olaparyb
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
ORR	wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PARP	polimeraza poli-ADP-rybozy
PARPi	Inhibitory PARP
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PCT	chemioterapia z wyboru lekarza (ang. physician's choice therapy)
PD-L1	ligand zaprogramowanej śmierci komórkowej-1
PDX	przeszczep ksenogeniczny pochodzący od pacjenta (ang. patient-derived xenograft)
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLA	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)
PTO	Polskie Towarzystwo Onkologiczne
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (ang. relative benefit)

RB	korzyść względna (ang. relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 74)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SAE	Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	błąd standardowy (ang. standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
TALA	talazoparyb
TEAEs	zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TNBC	potrójnie ujemny rak piersi (ang. triple-negative breast cancer)
TTD	czas do przerwania leczenia (ang. Time to Discontinuation)
UCZ	urzędowa cena zbytu
UICC	Międzynarodowa Unia do Walki z Rakiem
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r., poz. 523)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2011 r., poz. 1285, z późn. zm.)
WDS	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	19
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	19
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	30
3.5. Refundowane technologie medyczne	32
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	33
4. Ocena analizy klinicznej	35
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	35
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	35
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	36
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	37
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	38
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	39
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	42
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	42
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	42
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	42
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	53
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	59
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	59

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	59
4.3.	Komentarz Agencji	59
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	61
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	61
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	61
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	62
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	66
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	66
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	66
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości	66
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	68
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	69
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	69
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	70
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	71
5.4.	Komentarz Agencji	71
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	73
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	73
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	73
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	73
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	74
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	76
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	76
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości	77
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	79
6.4.	Komentarz Agencji	79
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	80
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	81
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	85
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	87
11.	Kluczowe informacje i wnioski	89
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	93
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	94
14.	Źródła.....	95
15.	Załączniki.....	99

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 24.09.2021 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1474.2021.20.AJA
PLR.4500.1475.2021.22.AJA

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Talzenna (talazoparyb), kapsułki twarde, 1 mg, 30 kaps. w butelce, kod GTIN: 05415062348789;
 - Talzenna (talazoparyb), kapsułki twarde, 0,25 mg, 30 kaps. w butelce, kod GTIN: 05415062348826.
 - Wnioskowane wskazanie:
zgodnie z zapisami programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Talzenna (talazoparyb), kapsułki twarde, 1 mg, 30 kaps. w butelce, kod GTIN: 05415062348789:
[redacted]
 - Talzenna (talazoparyb), kapsułki twarde, 0,25 mg, 30 kaps. w butelce, kod GTIN: 05415062348826:
[redacted]
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

Wnioskodawca
Pfizer Polska Sp. z o.o.
ul. Żwirki i Wigury 16B
02-092 Warszawa
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 24.09.2021 r., znak PLR.4500.1474.2021.20.AJA, PLR.4500.1475.2021.22.AJA (data wpływu do AOTMiT 24.09.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Talzenna (talazoparyb), kapsułki twarde, 1 mg, 30 kaps. w butelce, kod GTIN: 05415062348789;
- Talzenna (talazoparyb), kapsułki twarde, 0,25 mg, 30 kaps. w butelce, kod GTIN: 05415062348826.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 8.10.2021 r., znak OT.4231.47.2021.KDe.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 29.10.2021 r. pismem znak 1857/29/10/2021/MB/H&V z dnia 29.10.2021 r.

Uzupełnione analizy nadal nie spełniały wszystkich wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, w związku z czym Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień pismem z dnia 17.11.2021 r., znak OT.4231.47.2021.DPM.22. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 8.12.2021 r. pismem znak 1870/08/12/2021/MB/H&V z dnia 8.12.2021 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Talzenna (talazoparyb) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenia chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”, [REDACTED], Kraków 2021 r., Wersja 1.2;
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Talzenna (talazoparyb) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenia chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”, [REDACTED], Kraków 2021 r., Wersja 1.2;
- Analiza ekonomiczna dla leku Talzenna (talazoparyb) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenia chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”, [REDACTED], Kraków 2021 r., Wersja 1.2;
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Talzenna (talazoparyb) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenia chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”, [REDACTED], Kraków 2021 r., Wersja 1.2;
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Talzenna (talazoparyb) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenia chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”, [REDACTED], Kraków 2021 r., Wersja 1.1;
- Uzupełnienie – odpowiedź na uwagi przedstawione w piśmie OT.4231.47.2021.KDe.2 dotyczącym niespełnienia wymagań minimalnych, Warszawa, 29.10.2021 r.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> • Talzena (talazoparyb), kapsułki twarde, 1 mg, 30 kaps. w butelce, kod GTIN: 05415062348789; • Talzena (talazoparyb), kapsułki twarde, 0,25 mg, 30 kaps. w butelce, kod GTIN: 05415062348826
Kod ATC	L01XX60 (inne leki przeciwnowotworowe)
Substancja czynna	talazoparyb (TALA)
Wnioskowane wskazanie	Zgodne z kryteriami selekcji programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)” (patrz: rozdz. 3.1.2.2. niniejszej AWA)
Dawkowanie	Zalecana dawka to 1 mg talazoparybu raz na dobę. Leczenie należy prowadzić, dopóki nie wystąpi progresja choroby albo nieakceptowalne objawy toksyczności.
Droga podania	doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Talazoparyb jest inhibitorem dwóch enzymów PARP - PARP1 i PARP2. Enzymy PARP są elementem szlaków sygnalizacyjnych odpowiedzi komórkowej na uszkodzenie DNA, na przykład naprawy DNA, transkrypcji genów i śmierci komórki. Inhibitory PARP (PARPi) wywierają działanie cytotoksyczne na komórki nowotworowe poprzez dwa mechanizmy, tj. hamowanie aktywności katalitycznej PARP i blokowanie PARP, ponieważ białko PARP związane z inhibitorem PARPi jest związane z uszkodzonym DNA, uniemożliwiając w ten sposób naprawę, replikację i transkrypcję DNA, tym samym powodując apoptozę i (lub) śmierć komórki. Zastosowanie talazoparybu w monoterapii wobec linii komórek nowotworowych wykazujących defekty w genach naprawy DNA prowadzi do zwiększonego poziomu białka γ H2AX, będącego markerem pęknięć dwuniciowego DNA, i powoduje zmniejszenie proliferacji komórek i nasilenie apoptozy. Aktywność przeciwnowotworową talazoparybu obserwowano także w modelu raka piersi w przeszczepie ksenogenicznym pochodzącym od pacjenta (PDX, ang. patient-derived xenograft) z mutacjami w genach BRCA, w którym pacjent był wcześniej poddawany chemioterapii opartej na związkach platyny. W modelu tym talazoparyb zmniejszał wzrost guza nowotworowego i zwiększał poziom γ H2AX oraz apoptozę w guzach.

Zgodnie z danymi Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA) oprócz ocenianej interwencji do obrotu na terytorium Unii Europejskiej dopuszczone są inne wielkości opakowań: opakowania talazoparybu w dawce 0,25 mg zawierające 30, 60 lub 90 kapsulek w blistrach oraz opakowania talazoparybu w dawce 1 mg zawierające 30 kapsulek w blistrach.

Źródło: ChPL Talzena, zlecenie MZ

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 czerwca 2019 r. (EMA)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Talzena jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z mutacjami germinacyjnymi w genach BRCA1/2, u których występuje HER2-ujemny (bez obecności receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2) miejscowo zaawansowany lub z przerzutami rak piersi. Pacjenci powinni być uprzednio poddani chemioterapii neoadjuwantowej/adjuwantowej, lub z powodu miejscowo zaawansowanego/przerzutowego raka piersi, opartej na antracyklinach i (lub) taksanach, chyba że nie kwalifikowali się do takiego leczenia. Pacjenci z (HR)-dodatnim (z obecnością receptora hormonalnego) rakiem piersi powinni być uprzednio poddani hormonoterapii, chyba że nie kwalifikowali się do niej.
Status leku sierocego	brak

Warunki dopuszczenia do obrotu	<p>Lek oznaczony symbolem czarnego trójkąta – konieczność dodatkowego monitorowania.</p> <p>Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs):</p> <p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust.7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.</p>
---------------------------------------	---

Źródło: ChPL Talzena

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Talzena (talazoparyb) nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> Talzena (talazoparyb), kapsułki twarde, 1 mg, 30 kaps. w butelce, kod GTIN: 05415062348789: [redacted]; Talzena (talazoparyb), kapsułki twarde, 0,25 mg, 30 kaps. w butelce, kod GTIN: 05415062348826: [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Zgodne z kryteriami selekcji programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[redacted]

	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]

Klasyfikacja

Zaawansowanie raka piersi określa się na podstawie klasyfikacji TNM, opracowanej przez Międzynarodową Unię do Walki z Rakiem (UICC):

- cecha T oznacza guz pierwotny, jego wielkość i umiejscowienie,
- cecha N – regionalne węzły chłonne, wielkość przerzutu w węzle i ilość węzłów z przerzutami,
- cecha M – czy występują przerzuty do narządów odległych.

Biorąc pod uwagę poszczególne cechy, otrzymujemy stopień zaawansowania tradycyjnie posiadający numery od 0 do IV. Klasyfikacja może opierać się na badaniu klinicznym (klasyfikacja kliniczna) lub na badaniu mikroskopowym (klasyfikacja patologiczna). Można wyodrębnić dwie kategorie chorych: chore leczone z założeniem wyleczenia (stadium wczesnego zaawansowania lub zaawansowania miejscowego) oraz chore leczone paliatywnie (jedynie w celu złagodzenia objawów, a nie wyleczenia) z przerzutami do narządów odległych w momencie rozpoznania.

[strona KRN]

Klasyczna klasyfikacja morfologiczna raków piersi jest oparta na mikroskopowym obrazie nowotworu, który jednak nie w pełni oddaje charakter tego nowotworu w odniesieniu do przebiegu choroby i odpowiedzi na leczenie. Raki piersi o podobnym obrazie morfologicznym mogą różnić się przebiegiem. Obecnie można przyjąć, że określenie „rak piersi” jest przede wszystkim nazwą lokalizacyjną, natomiast może oznaczać schorzenia o różnym przebiegu, rokowaniu i odpowiedzi na leczenie. Na podstawie cech molekularnych wyodrębniono następujące typy raka piersi:

- luminalny A – obecność receptorów estrogenowych;
- luminalny B – gorsze rokowanie niż typ luminalny A, raki niżej zróżnicowane, rzadsze występowanie receptorów hormonalnych:
 - HER2-ujemny,
 - HER2-dodatni;
- HER2-dodatni (nieluminalny) – większość raków z amplifikacją (wieloma kopiami) genu HER2;
- bazalny – większość (60%) bez ekspresji receptorów hormonalnych i HER2 „potrójnie ujemny” (TNBC, ang. triple negative breast cancer) (terminem tym określa się podtyp raka piersi, który wykazuje brak receptorów steroidowych: estrogenowego i progesteronowego oraz nadekspresji receptora ludzkiego czynnika naskórkowego typu 2 – HER2) – najgorzej rokujący.

[PTOK 2020, strona KRN, Ryś-Bednarska 2012]

Tabela 5. Molekularne podtypy raka piersi [Ryś-Bednarska 2012]

Molekularny podtyp raka piersi	Definicja kliniczno-patologiczna		
Luminalny A	Luminalny A	ER i/lub PgR	dodatni
		HER2	ujemny
		Ki-67	< 14%
Luminalny B	Luminalny B, HER2 ujemny	ER i/lub PgR	dodatni
		HER2	ujemny
		Ki-67	> 14%
	Luminalny B, HER2 dodatni	ER i/lub PgR	dodatni
		HER2	dodatni
	Ki-67	każdy	
Nadekspresja Erb-B2	HER2 dodatni, nieluminalny	ER i/lub PgR	ujemny
		HER2	dodatni
Typ bazalopodobny (basal-like)	Potrójnie ujemny (przewodowy)	ER i/lub PgR	ujemny
		HER2	ujemny

Epidemiologia

W 2018 r. zarejestrowano w Polsce 18 869 nowych zachorowań (współczynnik zachorowalności 53,3/100 000) na raka piersi u kobiet, a 6 895 chorych zmarło z powodu tego nowotworu (współczynnik umieralności 17,6/100 000). Rak piersi sporadycznie występuje również u mężczyzn (~140 zachorowań rocznie). Zachorowalność na raka piersi w Polsce powoli się zwiększa, a umieralność utrzymuje się na stałym poziomie. Rak piersi jest w Polsce drugą po raku płuca przyczyną zgonów nowotworowych wśród kobiet

Rak „potrójnie ujemny” stanowi 15–20% wszystkich przypadków raka piersi (u około 10% chorych na wczesnego raka piersi i u prawie 20% chorych na raka piersi w stadium uogólnienia).

[Szczeklik 2021, PTOK 2020, Olszewski 2021]

Przyczyna większości zachorowań na raka piersi jest nieznana. Najważniejszy czynnik ryzyka stanowi:

- płeć: rak piersi najczęściej występuje u kobiet; na sto nowych zachorowań na raka piersi jedno występuje u mężczyzny);
- starszy wiek: ryzyko zachorowania na raka piersi u obu płci wzrasta wraz z wiekiem; wśród kobiet przed 45. r.ż. występuje on rzadko, a większość zachorowań dotyczy kobiet po 50. r.ż. (około 80%);

i kolejno: nosicielstwo mutacji niektórych genów (przede wszystkim BRCA1 i BRCA2), rodzinne występowanie raka piersi, zwłaszcza w młodszym wieku, menarche we wczesnym wieku, menopauza w późnym wieku, późny wiek pierwszego porodu zakończonego urodzeniem żywego dziecka, długotrwała hormonalna terapia zastępcza, zwłaszcza zawierająca skojarzenie estrogenu i gestagenu, długotrwała antykoncepcja hormonalna (w niewielkim stopniu), nadwaga i otyłość w okresie pomenopauzalnym, ekspozycja na działanie promieniowania jonizującego (radioterapia na obszar klatki piersiowej przed 30. r.ż.) i niektóre łagodne choroby rozrostowe piersi (atypowa hiperplazja, nienaciekająca neoplazja zrazikowa).

[PTOK 2020, strona KRN]

Najpewniejszym kryterium dziedzicznego raka piersi jest stwierdzenie mutacji genów supresorowych BRCA1 oraz BRCA2. Mutacja tych genów powoduje zespół wysokiej skłonności do dziedzicznego raka piersi. U kobiet z mutacją genów BRCA życiowe ryzyko wystąpienia raka piersi wynosi 80%, a raka jajnika 30%. W rodzinach z dziedzicznym rakiem piersi występują również inne nowotwory (np. rak jajnika, jelita grubego, trzonu macicy, prostaty, trzustki).

[strona KRN]

Rokowanie

Nieleczony rak piersi nieuchronnie prowadzi do zgonu. W zależności od cech biologicznych jego tempo wzrostu może być powolne lub szybkie; stopniowo może prowadzić do owrzodzeń skóry, destrukcji gruczołu oraz struktur sąsiednich (np. ściany klatki piersiowej). W przypadku wystąpienia zakażenia lub masywnego krwawienia może dojść do przyspieszonej śmierci chorej. Jeśli chora żyje dłużej, pojawiają się przerzuty odległe.

Rokowanie zależy przede wszystkim od wczesnego wykrycia nowotworu, jego typu i stopnia zaawansowania. 85% nawrotów występuje w ciągu pierwszych 5 lat po leczeniu.

Odsetki 5-letnich przeżyć w zależności od stopnia zaawansowania: I – 95%, II – 50%, III – 25%, IV – <5%. Średni odsetek 5-letnich przeżyć w Polsce wynosi 74%.

Rak piersi „potrójnie ujemny” (niewykazujący ekspresji zarówno receptorów estrogenowych i progesteronowych, jak i receptora HER2) ma odmienne cechy biologiczne i odznacza się niekorzystnym przebiegiem klinicznym oraz złym rokowaniem - uznawany jest za jeden z agresywnych podtypów raka piersi.

[Szczeklik 2021, Olszewski 2021]

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania liczebności populacji według ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję.

Tabela 6. Liczebność populacji według ekspertów klinicznych

Ekspert		Dr n. med. Wiesław Bal Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej- Curie Państwowy Instytut Badawczy Oddział Gliwice	Dr n. med. Joanna Streb Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej Szpital Uniwersytecki w Krakowie	Dr n. med. Michał Wiśniewski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej Centrum Onkologii im. prof. F. Łukaszczyka, Bydgoszcz	Dr hab. n. med., prof. nadzw. Tomasz Kubiawski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej Warmińsko-Mazurskie Centrum Onkologii w Olsztynie
Pacjentki z HER2- ujemnym rakiem piersi, z mutacją BRCA 1/2, które spełniają pozostałe kryteria selekcji do ocenianego programu lekowego	Obecna liczba chorych w Polsce	nie wskazano	„ok. 1 000”	„Nie znam obecnej liczby chorych w Polsce”	nie wskazano
	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	„200-250/rok”	„Liczba wszystkich zachorowań rocznie na raka piersi to ok. 20 tys. – z tego TNBC to ok 10-15%”	„Okolo 19 tys. nowych zachorowań na raka piersi, z czego okolo 24% to chore z rakiem przerzutowym, z czego 75-80% to populacja z rakiem HER2 ujemnym, odsetek mutacji BRCA1/2 to ok. 9,6% - okolo 300 pacjentek. Do tego należy dodać chore z miejscowo zawansowanym rakiem piersi, nie kwalifikujące się do leczenia radikalnego – nie jest mi znany ten odsetek”	nie wskazano
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	„I rok 250 II rok 400 III rok 600 IV rok 600”	„I rok – ok. 250 II rok – 300 III rok – 350”	„Odsetek ten będzie o kilkadziesiąt procent wyższy od odsetka nowych zachorowań w ciągu roku, może rosnać w ciągu kolejnych lat o kilka procent”	nie wskazano
	Źródło danych	„szacunki własne”	„Dane są szacunkami własnymi opartymi na podstawie KRN 2018 (kobiety i mężczyźni) oraz opublikowanych danych epidemiologicznych”	„Szacunki własne, dane z Krajowego Rejestru Nowotworów za rok 2016 i 2018”	nie wskazano
Liczba lub odsetek pacjentek z przerzutowym rakiem piersi wśród całkowitej populacji pacjentek spełniających kryteria selekcji do ocenianego programu lekowego (leczenia tatalazoparybem)		„Częstość TNBC 15% z 19 000 zachorowań – ok. 2 800 chorych/rok Ok 25% TNBC z mutacją BRCA 1/2 – 700 zachorowań/rok Ok 20% chore w stadium rozsiewu – ok 100-150 zachorowań/rok – de novo Do tego trzeba doliczyć chore z ER(+) rakiem piersi oraz	„ok. 200-300”	„Odsetek pacjentek z przerzutowym rakiem piersi wśród całkowitej populacji pacjentek spełniających kryteria selekcji do ocenianego programu lekowego szacuję na > 80%.”	„Nosicielstwo mutacji w genach BRCA1 lub BRCA2 w ogólnej populacji chorych na raka piersi (24644 nowych zachorowań w roku 2020) wynosi od 3 do 5%. Raki HER2 ujemne stanowią okolo 70% wszystkich rozpoznawanych nowotworów piersi.”

Ekspert	Dr n. med. Wiesław Bal Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej- Curie Państwowy Instytut Badawczy Oddział Gliwice	Dr n. med. Joanna Streb Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej Szpital Uniwersytecki w Krakowie	Dr n. med. Michał Wiśniewski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej Centrum Onkologii im. prof. F. Łukaszczyka, Bydgoszcz	Dr hab. n. med., prof nadzw. Tomasz Kubiakowski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej Warmińsko-Mazurskie Centrum Onkologii w Olsztynie
	nawroty u już leczonych TNBC”			
Odsetek pacjentek spełniających kryteria selekcji do ocenianego programu lekowego (leczenia talazoparybem), u których będzie wykonywane badanie mutacji germlinalnej BRCA 1/2 w momencie kwalifikacji do przedmiotowego programu	„70-80% u chorych z zachorowaniem de novo”		„badanie mutacji germlinalnej BRCA 1/2 w momencie kwalifikacji do przedmiotowego programu – około 80%”	
Odsetek pacjentek spełniających kryteria selekcji do ocenianego programu lekowego (leczenia talazoparybem), u których będzie można wykorzystać ww. badanie wykonane wcześniej (zgodnie z proponowanymi zapisami do ocenianego programu lekowego w części dotyczącej badań diagnostycznych pkt 1 ppkt 1.1.b)	„20-30% u chorych już z wynikiem wykonanym wcześniej (tak jak odsetek nawrotów TNBC”	„70-80%	„odsetek pacjentek, u którego można wykorzystać ww. badanie wykonane wcześniej – < 20%”	„Zdecydowana większość chorych będzie w mojej opinii badana molekularnie przed włączeniem do programu.”
Odsetek pacjentek spełniających pozostałe kryteria włączenia do ocenianego programu lekowego (leczenia talazoparybem), które będzie miało obecność patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji w genie BRCA1 lub w BRCA2 (dziedzicznej)	„Do 5% (częstość mutacji w całej populacji chorych na raka piersi)”	„Pierwotnie zaawansowanych ok. 40%”	„W populacji chorych z rakiem piersi HER2 ujemnym, odsetek pacjentek z mutacją germlinalną w BRCA1/2 może wynosić około 9,7%.”	„3 – 5% chorych”

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10: C50 (nowotwór złośliwy piersi) w oparciu o dane NFZ.

Tabela 7. Liczebność populacji na podstawie danych NFZ

Populacja	Liczba niepowtarzających się pacjentów		
	2018 r.	2019 r.	2020 r.
ICD-10: C50	368 297	400 316	392 946

W tabeli poniżej przedstawiono, w oparciu o dane NFZ, liczbę pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10: C50 (wraz z rozszerzeniami), u których w latach 2018-2020 zastosowano chemioterapię.

Tabela 8. Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym C50, stosujących w ramach chemioterapii poszczególne terapie na podstawie danych NFZ

Substancja czynna	2018	2019	2020
kapecytabina	62	82	77
karboplatyna	43	56	73
cisplatyna	17	19	9
gemcytabina	24	25	20
paklitaksel	211	230	262
winorelbina	18	10	10
winorelbina (postać doustna)	24	46	33

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK): <https://ptok.pl/>;
- Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO): <https://pto.med.pl/>;
- European Society for Medical Oncology (ESMO): <https://www.esmo.org/>;
- European School of Oncology (ESO): <https://www.eso.net/>;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN): <https://www.nccn.org/home>;
- American Society of Clinical Oncology (ASCO): <https://beta.asco.org/>;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE):
- National Cancer Institute (NIH): <https://www.cancer.gov/>;
- Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO): <https://www.ago-online.de/en/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 8.11.2021 r., a następnie 13.12.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie aktualizujące. Wykorzystano słowa kluczowe: rak piersi / breast cancer, przerzutowy rak piersi / metastatic breast cancer, zaawansowany rak piersi / advanced breast cancer, BRCA 1/2. Wytyczne wyszukiwane były także w trakcie aktualizacji wyszukiwania wnioskodawcy. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 7 dokumentów z wytycznymi: polskimi z 2020 roku (PTOK), europejskimi z 2021 roku (ESMO) i z 2020 roku (ESO-ESMO), amerykańskimi z 2021 (ASCO) i z 2022 roku (NCCN) oraz brytyjskimi z 2021 r. (NICE) i niemieckimi z 2021 roku (AGO).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTOK 2020 (Polska)</p>	<p>Wytyczne dotyczące raka piersi</p> <p>Rak piersi miejscowo-zaawansowany</p> <p>Terminem „miejscowo zaawansowany rak piersi” określa się nowotwór w stadiach IIB (T3N0) i IIIA–IIIC. U większości chorych w tej grupie stosuje się wstępne leczenie systemowe, a następnie chirurgię w połączeniu z radioterapią (RT) lub radykalną RT.</p> <p><small>*Leczenie anti-HER2 – łącznie przez 12 miesięcy P – pertuzumab; T – trastuzumab; TNBC (triple-negative breast cancer) – rak trójciemny</small></p> <p>Rysunek 1. Strategia leczenia w miejscowo zaawansowanym raku piersi</p> <p>Rak piersi w stopniu IV (zaawansowany)</p> <p>W leczeniu rozlanego raka piersi stosuje się systemowe i miejscowe metody leczenia. U większości chorych leczenie ma charakter paliatywny, ale u części z nich udaje się uzyskać wieloletnie przeżycie.</p> <p>W rozlanym raku piersi HER2-ujemnym stosuje się antracykliny, taksoidy, kapecytabinę, winorelbinę, erybulinę (nierefundowana w Polsce), pochodne platyny, gemcytabinę, cyklofosfamid i metotreksat.</p> <ul style="list-style-type: none"> • W wyborze leczenia zaawansowanego raka piersi należy uwzględnić typ nowotworu, jego rozległość i lokalizację zmian, dynamikę wzrostu, wcześniej zastosowane leczenie i odpowiedź na nie oraz stan ogólny, schorzenia współistniejące i preferencje chorych (I, A). • U chorych z cechą HR+ należy w pierwszej kolejności zastosować leczenie oparte na hormonoterapii (HT) (II, A). • U chorych z cechą HR+ CHT stosuje się jedynie w przypadku szybkiej progresji nowotworu i stanowiącego bezpośrednie zagrożenie życia masywnego zajęcia narządów mięszszowych (tzw. visceral crisis) (III, B). • Chemioterapia (ChT) jest leczeniem z wyboru u chorych z cechą HR– oraz u chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi na wcześniejszą HT (II, A). • Zaleca się sekwencyjne stosowanie jednolekowych schematów ChT (I, B). ChT wielolekową należy stosować wyłącznie w sytuacjach, kiedy konieczne jest uzyskanie szybkiej odpowiedzi (III, B). • Jeśli u chorych z cechą HR+ leczenie rozpoczęto od ChT, po jej zakończeniu należy rozważyć zastosowanie podtrzymującej HT (IV, C).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje				
	<p>Rysunek 2. Pierwszorazowe leczenie systemowe w zaawansowanym raku piersi</p> <p>Rak piersi HR-dodatni, HER2-ujemny</p> <ul style="list-style-type: none"> • U chorych po menopauzie z progresją w trakcie pooperacyjnej HT tamoksyfenem lub w ciągu 12 miesięcy od jej zakończenia w II linii można zastosować fulwestrant (I, B) lub IA (II, B) w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6 (I, A). • W kolejnych liniach leczenia, w zależności od wcześniej zastosowanej terapii, stosuje się niesteroidowe lub steroidowe IA, tamoksyfen, fulwestrant, octan megestrolu, octan medroksyprogesteronu lub estrogeny (II, B). <p>Rak piersi HER2-ujemny, ER/PgR-ujemny lub ER/PgR-dodatni, oporny na hormonoterapię</p> <ul style="list-style-type: none"> • U większości chorych otrzymujących ChT preferowane jest sekwencyjne stosowanie pojedynczych leków (I, A). • Wielolekową ChT można rozważyć jedynie wówczas, kiedy ze względu na dolegliwości, dużą objętość przerzutów lub gwałtowną progresję konieczne jest uzyskanie szybkiej odpowiedzi (III, B). • U chorych z nawrotem po wcześniejszej pooperacyjnej ChT zawierającej antracykliny lub taksoidy można rozważyć zastosowanie kapecytabiny, winorelbiny lub erybuliny (lek nierefundowany). Antracykliny lub taksoidy można zastosować ponownie, jeżeli od zakończenia ich podawania minęło co najmniej 12 miesięcy i (w przypadku antracyklin) nie została osiągnięta maksymalna kumulacyjna dawka życiowa (III, B). • W kolejnych liniach leczenia można zastosować jednolekową lub wielolekową metronomiczną ChT niskimi dawkami cyklofosfamid i metotreksatu, kapecytabiny lub winorelbiny (II, B). • U chorych na trójjemnego raka z ekspresją PD-L1 w pierwszorazowym leczeniu można zastosować skojarzenie nab-paklitakselu i atezolizumabu (I, B). • U chorych na raka trójjemnego lub na podłożu mutacji BRCA1/2 w pierwszorazowym leczeniu można zastosować pochodne platyny (II, B). • c (I, B). <p>U chorych na trójjemnego raka piersi po wcześniejszej ChT uzupełniającej z użyciem antracyklin i ewentualnie taksoidów karboplatyna i docetaksel wykazują podobną skuteczność, przy lepszej tolerancji karboplatyny, przy czym w podgrupie chorych z dziedziczną mutacją BRCA1/2 karboplatyna pozwala uzyskać wyższy odsetek odpowiedzi. U chorych na raka HER2- (trójjemnego lub HR+, opornego na HT) z dziedziczną mutacją BRCA1/2 zastosowanie inhibitorów PARP (olaparybu lub talazoparybu; leki nierefundowane) w pierwszej lub kolejnych liniach leczenia pozwala w porównaniu ze standardową ChT jednolekową uzyskać dłuższy PFS (przeżycie wolne od progresji, ang. progression free survival), przy mniejszej toksyczności, lepszej jakości życia i podobnym OS (przeżycie całkowite, ang. overall survival). W pierwszej linii leczenia chorych na raka trójjemnego dodanie do nab-paklitakselu przeciwciała anti-PD-L1 — atezolizumabu (lek nierefundowany) — pozwala uzyskać dłuższy PFS, szczególnie w podgrupie chorych z ekspresją PD-L1. U chorych na raka trójjemnego po wielu liniach leczenia uzyskuje się około 30% odpowiedzi pod wpływem leku sacituzumab-govitecan-hziy, który jest koniugatem przeciwciała przeciwko ludzkiemu antygenowi powierzchniowemu trofoblastu-2 i SN-38 (aktywnego metabolitu irynotekanu). Lek ten nie jest refundowany.</p> <p>Tabela 10. Leki ukierunkowane molekularnie (inhibitory PARP) stosowane u chorych na zaawansowanego raka piersi z obecnością mutacji gremlinalnej BRCA1/2</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="355 1921 702 1966">Lek</th> <th data-bbox="702 1921 1444 1966">Dawkowanie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="355 1966 702 2004">olaparyb</td> <td data-bbox="702 1966 1444 2004">300 mg p.o. 2 x dziennie co 28 dni</td> </tr> </tbody> </table>	Lek	Dawkowanie	olaparyb	300 mg p.o. 2 x dziennie co 28 dni
Lek	Dawkowanie				
olaparyb	300 mg p.o. 2 x dziennie co 28 dni				

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje	
	talazoparyb	1 mg p.o. dziennie co 28 dni
	<p><u>Jakość dowodów naukowych:</u></p> <p><i>I – Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doborem chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją; II – Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru); III – Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych; IV – Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub opinii ekspertów.</i></p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <p><i>A – Wskazania jednoznacznie potwierdzone i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej; B – Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej; C – Wskazania określone indywidualnie.</i></p>	
ESMO 2021 (Europa)	<p><u>Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia pacjentów z przerzutowym rakiem piersi</u></p> <p><u>Zaawansowany i przerzutowy rak piersi</u></p> <p>II linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wybór terapii drugiego rzutu (ChT w porównaniu z dalszą terapią opartą na terapii endokrynowej (ang. endocrine therapy, ET) powinien opierać się na agresywności choroby, zasięgu i funkcji narządów, należy także profil toksyczności; • Terapia ewerolimusem/eksemestanem stanowi opcję terapeutyczną, ponieważ znacząco wydłuża PFS [I, B; punktacja ESMO-MCBS¹ v1.1: 2]. Tamoksyfen lub fulwestrant można również łączyć z ewerolimusem [II, B]. W przypadku stosowania ewerolimusu należy zastosować profilaktykę zapalenia jamy ustnej. • Monoterapia inhibitorami PARP (olaparybem lub talazoparybem) powinna być rozważona u pacjentów z mutacją BRCA 1/2 [I, A; punktacja ESMO-MCBS v1.1: 4; wynik ESCAT²: I-A] oraz jako opcja dla osób z somatycznie patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi mutacjami BRCA1/2 lub germinacyjnymi PALB2; • Przed przejściem na ChT preferowane są co najmniej dwie linie leczenia hormonalnego. • U pacjentów z zagrażającą niewydolnością narządową preferowaną opcją terapeutyczną jest ChT. <p>Poza II linią leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku pacjentów z guzami wrażliwymi na zaburzenia endokrynologiczne, opcję terapeutyczną może stanowić kontynuacja ET z lekami, które nie były wcześniej przyjmowane w leczeniu przerzutowym. [III, B] • U pacjentów z guzami hormonoopornymi należy rozważyć ChT. [V, B] • W ramach ChT preferowana jest monoterapia w porównaniu z terapią skojarzoną. [II, A] • Dostępne leki na jednoczynnikową ChT obejmują antracykliny, taksany, kapecytabina, erybulina, winorelbina, platyny i inne. 	

¹ ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale – skala (1-5) oceniająca korzyść kliniczną. W przypadku wskazań nie prowadzących do wyleczenia najwyższą możliwą oceną jest 5, przy czym 4 również należy wziąć pod uwagę jako podstawę procesu refundacyjnego, 1-3 – ograniczone możliwości wykorzystania.

² ESCAT (ang. ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets) – opis skali dostępny jest w: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753419341791>, tab. 2. (dostęp dnia: 10.11.2021 r.)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Rysunek 3. Schemat leczenia przerzutowego raka piersi ER-dodatniego/HER2-ujemnego TNBC</p> <p>TNBC</p> <p>I linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku obecności mutacji gBRCA i PD-L1-ujemnym, preferowaną opcją terapeutyczną jest olaparyb lub talazoparyb [I, A; punktacja ESMO-MCBS v1.1: 4; wynik ESCAT: I-A] lub ChT oparta na karboplatynie [II, A] <p>W przypadku progresji po terapii antycyklinami i taksanami wytyczne wskazują:</p> <ul style="list-style-type: none"> • preferowaną terapią po niepowodzeniu terapii taksanami (jeśli jest dostępny) jest sacytuzumab [I, A; punktacja ESMO-MCBS v.1.1: 4; zatwierdzony przez FDA; niezatwierdzony przez EMA] • Po progresji wszystkie zalecenia dotyczące stosowania ChT (takie jak: erybulina, kapecytabina i winorelbina) dla choroby HER2-ujemnej dotyczą również TNBC. • Nie ma danych potwierdzających skuteczność terapii antyandrogenowej lub inhibitorów skierowanych na PI3K, HER2 lub AKT w zaawansowanym TNBC i dlatego nie można ich zalecać do rutynowego stosowania klinicznego poza badaniem klinicznym.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Rysunek 4. Schemat leczenia przerzutowego TNBC (mTNBC)</p> <p><u>Dziedziczny przerzutowy rak piersi (MBC, ang. metastatic breast cancer)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z dziedzicznym przerzutowym rakiem piersi HER2-ujemnym oraz patogenną lub prawdopodobnie patogenną, germinálną mutacją BRCA1 lub BRCA2 (gBRCAm) należy zastosować terapię inhibitorami PARP (olaparybem lub talazoparybem), niezależnie od statusu HR jako alternatywa dla ChT. [I, A; punktacja ESMO-MCBS v1.1: 4; wynik ESCAT: I-A] • Wcześniejsza terapia antrycynami / taksanami nie powinna być wymagana przed zaoferowaniem pacjentom z MBC i gBRCAm leczenia inhibitorem PARP; u pacjentów HR-dodatnich nie powinno się również wymagać wykazania całkowitej oporności hormonalnej. [I, D] • Brak jest wystarczających dowodów, aby określić optymalne sekwencjonowanie inhibitorów PARP z innymi aktywnymi terapiami, takimi jak kombinacje ChT/ inhibitory punktów kontrolnych (ang. checkpoint-inhibitors) w leczeniu przerzutowego TNBC lub terapii endokrynowej i kombinacji terapii celowanych w chorobie HR-dodatniej. [I, A] • U pacjentów, u których można rozważyć leczenie inhibitorem PARP, należy wykonać badania genetyczne w kierunku wariantów patogennych w BRCA1 i BRCA2 niezależnie od wieku, wywiadu rodzinnego lub podtypu raka piersi. [I, A] <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p><i>I – dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędów systematycznych) lub metaanaliz z dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności; II – małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją o niższej jakości metodologicznej lub metaanalizy takich badań, w których wykazano nieheterogeniczność; III – prospektywne badania kohortowe; IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</i></p> <p><u>Stopnie rekomendacji:</u></p> <p><i>A – mocne dowody na skuteczność z istotną korzyścią kliniczną, zdecydowanie zalecane postępowanie; B – mocne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane postępowanie; C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka (zdarzeń niepożądanych, kosztów itp.), opcjonalne postępowanie; D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub na niekorzystny wpływ, generalnie nie zalecane postępowanie; E – silne dowody przeciwko skuteczności lub na niekorzystny wpływ, nigdy niezalecane postępowanie.</i></p>
<p>ESO-ESMO 2020 (Europa)</p>	<p>Wytczne dotyczące zaawansowanego raka piersi (ang. advanced breast cancer, ABC)</p> <p>Przy wyborze leczenia należy brać pod uwagę przynajmniej następujące czynniki status HR i HER2 oraz status BRCA, PIK3CA w HR-dodatnim i PD-L1 w TNBC, jeśli dostępne są terapie celowane. Wcześniejsze terapie i ich toksyczność, DFI, masa guza (definiowana jako liczba i miejsce przerzutów), wiek biologiczny, stan pacjenta, choroby współistniejące (w tym dysfunkcje narządów), stan menopauzy, potrzebę szybkiej kontroli choroby/objawów, czynniki ekonomiczne i psychologiczne, dostępne terapie w kraju pacjenta oraz preferencje</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>pacjenta. [opinie ekspertów/A, konsensus: 95%]</p> <p><u>Zalecenia ogólne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ChT: w leczeniu ABC w ramach ChT można stosować zarówno monoterapię, jak i terapię skojarzone. Preferowanym schematem ChT w przypadku ABC jest sekwencyjna monoterapia. Skojarzona ChT powinna być zarezerwowana dla pacjentów z szybką progresją kliniczną, zagrażającymi życiu przerzutami do narządów trzewnych lub potrzebą szybkiej kontroli objawów i/lub choroby. [I/A; konsensus: 96%] W przypadku braku przeciwwskazań medycznych i obaw pacjentów, jako ChT pierwszego rzutu dla pacjentów z ABC HER2-ujemnym należy rozważyć schematy oparte na antracyklinach lub taksanach – u tych pacjentów, którzy nie otrzymywali takich schematów jako (neo)leczenie uzupełniające i dla kogo ChT jest odpowiednia. W wytycznych wskazano także, że dostępne i skuteczne są także inne opcje, takie jak kapecytabina i winorelbina, zwłaszcza jeśli priorytetem pacjenta jest unkanie łysienia. [I,A; konsensus: 71%] U pacjentów wstępnie leczonych antracykliną i taksanem (w leczeniu uzupełniającym i/lub przerzutowym) preferowana jest monoterapia kapecytabiną, winorelbina lub erybuliną. Dodatkowe opcje obejmują gemcytabinę, środki platynowe, inny taksan i antracykliny liposomalne. Decyzja powinna być zindywidualizowana i uwzględniać różne profile toksyczności, wcześniejsze terapie, preferencje pacjentów i dostępność leków w danym kraju. [I,A; konsensus: 77%] <p><u>TNBC</u></p> <ul style="list-style-type: none"> U pacjentów z potrójnie ujemnym ABC (niezależnie od statusu BRCA) wcześniej leczonych antracyklinami z lub bez taksanów w leczeniu (neo)adjuwantowym, karboplatyna wykazała porównywalną skuteczność i korzystniejszy profil toksyczności w porównaniu z docetakselem i dlatego jest ważną opcją leczenia. [I/A; konsensus: 91%] Atezolizumab + nab-paklitaksel jest opcją leczenia pierwszego rzutu w przypadku PD-L1-dodatniego i potrójnie ujemnego ABC, de novo lub co najmniej 12 miesięcy od (neo)adjuwantowej ChT. [I/B; konsensus: 95%] Monoterapia inhibitorem punktu kontrolnego w późniejszych liniach w przypadku potrójnie ujemnego ABC nie jest zalecana ze względu na niski odsetek odpowiedzi na leczenie. [I/E; konsensus: 89%] <p><u>Dziedziczny ABC</u></p> <ul style="list-style-type: none"> U pacjentów z potrójnie ujemnym ABC lub ABC, opornym na leczenie hormonalne, związany z gBRCA, wcześniej leczonych antracykliną z taksanem lub bez (w leczeniu uzupełniającym i/lub z przerzutami), schemat oparty na platynach jest preferowaną opcją ChT, jeśli nie był wcześniej podawany. [I/A; konsensus: 86%] W przypadku pacjentów z mutacją gBRCA, jednoczynnikowy PARPi (olaparib lub talazoparyb) jest preferowaną opcją leczenia dla osób z potrójnie ujemnym ABC. [I/A; konsensus: 78%] W ER-dodatnich ABC związanych z gBRCA, optymalna sekwencja pomiędzy PARPi i ET z lub bez inhibitora CDK4/6 jest nieznaną. Biorąc pod uwagę korzyści dla OS obserwowane w przypadku inhibitorów CDK4/6, panel ekspertów ESO-ESMO zaleca ich stosowanie przed PARPi. [opinie ekspertów/B; konsensus: 78%] Jednoskładnikowe PARPis (olaparib lub talazoparyb) są związane z uzyskaniem korzyści w zakresie PFS, poprawą QoL i korzystnym profilem toksyczności. Wyniki badań sugerują, że wszelkie korzyści mogą być ograniczone dla terapii stosowanych w ramach I linii leczenia. [opinie ekspertów/B; konsensus: 78%] Wskazuje się na brak danych, jak PARPis (olaparib lub talazoparyb) wypadają w porównaniu ze związkami platyny w leczeniu ABC. [opinie ekspertów/b.d.; konsensus: 90%] Wskazano na badanie BROCADE3, w którym oceniano PARPi (veliparyb) w przerzutowym raku piersi z mutacją gBRCA, jednakże w wytycznych zaznaczono, iż potrzebne są dane dotyczące dojrzałego OS dla tej technologii, zanim schemat ten będzie można zalecić w rutynowej praktyce klinicznej. [I/D; konsensus: 98%] <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p><i>I – dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanaliz z dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności; II – małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją o niższej jakości metodologicznej lub metaanalizy takich badań lub badań wykazujących niejednorodność; III – prospektywne badania kohortowe; IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</i></p> <p><u>Stopnie rekomendacji:</u></p> <p><i>A – mocne dowody na skuteczność z istotną korzyścią kliniczną, zdecydowanie zalecane postępowanie; B – mocne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane postępowanie; C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka (zdarzeń niepożądanych, kosztów itp.), opcjonalne postępowanie; D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub na niekorzystny wpływ, generalnie nie zalecane postępowanie; E – silne dowody przeciwko skuteczności lub na niekorzystny wpływ, nigdy niezalecane postępowanie.</i></p>
NCCN 2022 (USA)	<p><u>Wytyczne dotyczące raka piersi</u></p> <p>Pacjenci z nawracającym nieresekcyjnym (lokalnie lub regionalnie) rakiem piersi lub chorobą w stadium IV:</p> <p>HER2 ujemnym: większość pacjentek będzie kandydatkami do wielu linii terapii systemowej w leczeniu paliatywnym zaawansowanego raka piersi. Podczas każdej ponownej oceny, klinicyści powinni ocenić wartość trwającego leczenia, ryzyko i korzyści dodatkowej linii terapii systemowej, a także stan sprawności oraz preferencje pacjenta.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																																			
	<p>Tabela 11. Pacjenci z nawracającym nieresekcyjnym (lokalnie lub regionalnie) rakiem piersi lub chorobą w stadium IV: terapie</p> <table border="1" data-bbox="357 322 1445 757"> <thead> <tr> <th colspan="3" data-bbox="357 322 1445 360">HER2 ujemny</th> </tr> <tr> <th data-bbox="357 360 683 427">Terapie preferowane</th> <th data-bbox="683 360 951 427">Inne rekomendowane terapie</th> <th data-bbox="951 360 1445 427">Terapie użyteczne w pewnych okolicznościach</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="357 427 683 757"> <ul style="list-style-type: none"> • Antracykliny: doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna; • Taksany: paklitaksel; • Antymetabolity: kapecytabina, gemcytabina; • Inhibitory mikrotubul: winorelbina, erybulina; • Sacituzumab govitecan-hziy (w leczeniu TNBC) </td> <td data-bbox="683 427 951 757"> <ul style="list-style-type: none"> • cyklofosfamid; • docetaksel; • paklitaksel związany z albuminą; • epirubicyna; • iksabepilon </td> <td data-bbox="951 427 1445 757"> <ul style="list-style-type: none"> • AC (doksorubicyna / cyklofosfamid); • EC (epirubicyna / cyklofosfamid); • CMF (cyklofosfamid / metotreksat / fluorouracyl); • docetaksel / kapecytabina; • GT (gemcytabina / paklitaksel); • gemcytabina / karboplatyna; • paklitaksel / bewacyzumab; • karboplatyna + paklitaksel lub paklitaksel związany z albuminą </td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="357 768 1445 842">W wytycznych wskazano dodatkowe terapie możliwe do zastosowania (zaprobowane przez FDA) w leczeniu nawracającego nieoperacyjnego (lokalnej lub regionalnej) lub stadium IV (M1) raka piersi w różnych podtypach, w tym z obecnością mutacji BRCA 1/2 oraz TNBC:</p> <p>Tabela 12. Dodatkowe terapie celowe w leczeniu nawracającej nieoperacyjnej (lokalnej lub regionalnej) lub stadium IV (M1) choroby</p> <table border="1" data-bbox="357 913 1445 1429"> <thead> <tr> <th data-bbox="357 913 608 1003">Podtyp raka piersi</th> <th data-bbox="608 913 970 1003">Terapia zatwierdzona przez FDA</th> <th data-bbox="970 913 1139 1003">Kategoria dowodów wg NCCN</th> <th data-bbox="1139 913 1445 1003">Kategoria preferencji wg NCCN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="357 1003 608 1077">Jakikolwiek, obecność mutacji BRCA1/2</td> <td data-bbox="608 1003 970 1077">olaparyb talazoparyb</td> <td data-bbox="970 1003 1139 1077">kategoria 1</td> <td data-bbox="1139 1003 1445 1077">terapia preferowana</td> </tr> <tr> <td data-bbox="357 1077 608 1151">HR-dodatni, HER2-ujemny</td> <td data-bbox="608 1077 970 1151">alpelisyb + fulvestrant</td> <td data-bbox="970 1077 1139 1151">kategoria 1</td> <td data-bbox="1139 1077 1445 1151">terapia preferowana w ramach II lub kolejnej linii</td> </tr> <tr> <td data-bbox="357 1151 608 1234">TNBC</td> <td data-bbox="608 1151 970 1234">pembrolizumab + ChT (paklitaksel związany z albuminą, paklitaksel lub gemcytabina i karboplatyna)</td> <td data-bbox="970 1151 1139 1234">kategoria 1</td> <td data-bbox="1139 1151 1445 1234">terapia preferowana w ramach I linii</td> </tr> <tr> <td data-bbox="357 1234 608 1308">Jakikolwiek</td> <td data-bbox="608 1234 970 1308">larotrektylib entrektylib</td> <td data-bbox="970 1234 1139 1308">kategoria 2A</td> <td data-bbox="1139 1234 1445 1429" rowspan="3">terapia przydatna w niektórych sytuacjach</td> </tr> <tr> <td data-bbox="357 1308 608 1382">Jakikolwiek</td> <td data-bbox="608 1308 970 1382">pembrolizumab dostarlimab-gxly</td> <td data-bbox="970 1308 1139 1382">kategoria 2A</td> </tr> <tr> <td data-bbox="357 1382 608 1429">Jakikolwiek</td> <td data-bbox="608 1382 970 1429">pembrolizumab</td> <td data-bbox="970 1382 1139 1429">kategoria 2A</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="357 1440 1445 1485">W wytycznych wskazano, iż należy wykonać oceny mutacji germlinalnych BRCA 1/2 u wszystkich pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym rakiem piersi w celu zidentyfikowania kandydatów do terapii inhibitorami PARP.</p> <p data-bbox="357 1485 1445 1541">Chociaż OLA i TALA są wskazane przez FDA w chorobie HER2-ujemnej, panel ekspertów NCCN popiera stosowanie ich w każdym podtypie raka piersi.</p> <p data-bbox="357 1574 555 1597"><u>Kategorie dowodów:</u></p> <p data-bbox="357 1608 1445 1704">1 – oparte na dowodach wysokiej jakości, jednolity konsensus NCCN, że technologia jest właściwa; 2A – oparte na dowodach niższej jakości, jednolity konsensus NCCN, że technologia jest właściwa; 2B – oparte na dowodach niższej jakości, konsensus NCCN, że technologia jest właściwa; 3 – oparte na jakichkolwiek dowodach, poważne rozbieżności NCCN dotyczące tego, że technologia jest właściwa.</p>	HER2 ujemny			Terapie preferowane	Inne rekomendowane terapie	Terapie użyteczne w pewnych okolicznościach	<ul style="list-style-type: none"> • Antracykliny: doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna; • Taksany: paklitaksel; • Antymetabolity: kapecytabina, gemcytabina; • Inhibitory mikrotubul: winorelbina, erybulina; • Sacituzumab govitecan-hziy (w leczeniu TNBC) 	<ul style="list-style-type: none"> • cyklofosfamid; • docetaksel; • paklitaksel związany z albuminą; • epirubicyna; • iksabepilon 	<ul style="list-style-type: none"> • AC (doksorubicyna / cyklofosfamid); • EC (epirubicyna / cyklofosfamid); • CMF (cyklofosfamid / metotreksat / fluorouracyl); • docetaksel / kapecytabina; • GT (gemcytabina / paklitaksel); • gemcytabina / karboplatyna; • paklitaksel / bewacyzumab; • karboplatyna + paklitaksel lub paklitaksel związany z albuminą 	Podtyp raka piersi	Terapia zatwierdzona przez FDA	Kategoria dowodów wg NCCN	Kategoria preferencji wg NCCN	Jakikolwiek, obecność mutacji BRCA1/2	olaparyb talazoparyb	kategoria 1	terapia preferowana	HR-dodatni, HER2-ujemny	alpelisyb + fulvestrant	kategoria 1	terapia preferowana w ramach II lub kolejnej linii	TNBC	pembrolizumab + ChT (paklitaksel związany z albuminą, paklitaksel lub gemcytabina i karboplatyna)	kategoria 1	terapia preferowana w ramach I linii	Jakikolwiek	larotrektylib entrektylib	kategoria 2A	terapia przydatna w niektórych sytuacjach	Jakikolwiek	pembrolizumab dostarlimab-gxly	kategoria 2A	Jakikolwiek	pembrolizumab	kategoria 2A
HER2 ujemny																																				
Terapie preferowane	Inne rekomendowane terapie	Terapie użyteczne w pewnych okolicznościach																																		
<ul style="list-style-type: none"> • Antracykliny: doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna; • Taksany: paklitaksel; • Antymetabolity: kapecytabina, gemcytabina; • Inhibitory mikrotubul: winorelbina, erybulina; • Sacituzumab govitecan-hziy (w leczeniu TNBC) 	<ul style="list-style-type: none"> • cyklofosfamid; • docetaksel; • paklitaksel związany z albuminą; • epirubicyna; • iksabepilon 	<ul style="list-style-type: none"> • AC (doksorubicyna / cyklofosfamid); • EC (epirubicyna / cyklofosfamid); • CMF (cyklofosfamid / metotreksat / fluorouracyl); • docetaksel / kapecytabina; • GT (gemcytabina / paklitaksel); • gemcytabina / karboplatyna; • paklitaksel / bewacyzumab; • karboplatyna + paklitaksel lub paklitaksel związany z albuminą 																																		
Podtyp raka piersi	Terapia zatwierdzona przez FDA	Kategoria dowodów wg NCCN	Kategoria preferencji wg NCCN																																	
Jakikolwiek, obecność mutacji BRCA1/2	olaparyb talazoparyb	kategoria 1	terapia preferowana																																	
HR-dodatni, HER2-ujemny	alpelisyb + fulvestrant	kategoria 1	terapia preferowana w ramach II lub kolejnej linii																																	
TNBC	pembrolizumab + ChT (paklitaksel związany z albuminą, paklitaksel lub gemcytabina i karboplatyna)	kategoria 1	terapia preferowana w ramach I linii																																	
Jakikolwiek	larotrektylib entrektylib	kategoria 2A	terapia przydatna w niektórych sytuacjach																																	
Jakikolwiek	pembrolizumab dostarlimab-gxly	kategoria 2A																																		
Jakikolwiek	pembrolizumab	kategoria 2A																																		
<p>ASCO 2021 (USA)</p>	<p>Wytyczne dotyczące przerzutowego raka piersi HER2-ujemnego</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjentkom z potrójnie ujemnym rakiem piersi z przerzutami z ekspresją liganda programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1-dodatni) i bez istniejących przeciwwskazań można zaproponować dodanie inhibitora immunologicznego punktu kontrolnego do chemioterapii (atezolizumab + nab-paklitaksel lub pembrolizumab + chemioterapia) jako terapię pierwszego rzutu. [jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: silna] • Pacjentkom z potrójnie ujemnym rakiem piersi z przerzutami bez ekspresji liganda zaprogramowanej śmierci komórkowej-1 (PD-L1-ujemny) należy zaproponować chemioterapię jednoskładnikową zamiast chemioterapii skojarzonej jako leczenie pierwszego rzutu, chociaż schematy skojarzone mogą być oferowane w przypadku leczenia objawowego lub choroby bezpośrednio zagrażającej życiu, w przypadku której czas może dać tylko jedną potencjalną szansę na terapię. [jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: silna] • Pacjentkom z potrójnie ujemnym rakiem piersi z przerzutami, które otrzymały co najmniej dwie wcześniejsze terapie z powodu choroby przerzutowej, należy zaproponować leczenie sacituzumabem govitekanem. 																																			

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>[jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjentom z potrójnie ujemnym rakiem piersi z przerzutami z mutacjami germinalnymi BRCA1 lub 2, którzy byli wcześniej leczeni chemioterapią w leczeniu neoadiuwantowym, adiuwantowym lub przerzutowym, można zaproponować doustny inhibitor polimerazy poli(ADP-rybozy) (PARP) (olaparib lub talazoparyb) zamiast chemioterapii. [jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: silna] • Pacjentkom z przerzutowym rakiem piersi HR-dodatnim z progresją choroby po wcześniejszym leczeniu hormonalnym z lub bez terapii celowanej można zaproponować leczenie ET z lub bez terapii celowanej lub chemioterapii jednoskładnikowej. [jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: silna] • Pacjentkom z przerzutowym HR-dodatnim, ale HER2-ujemnym rakiem piersi z mutacjami BRCA1 lub 2 w linii zarodkowej, które nie odnoszą już korzyści z ET, można zaproponować doustny inhibitor PARP w pierwszej do trzeciej linii zamiast chemioterapii. [jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: silna] <p><u>Jakość dowodów:</u></p> <p><i>Wysoka – autorzy wytycznych są bardzo pewni, że prawdziwy efekt terapii jest zbliżony do szacowanego; umiarkowana – autorzy wytycznych są umiarkowanie pewni oszacowanego efektu terapii: rzeczywisty efekt prawdopodobnie będzie zbliżony do oszacowanego, ale istnieje możliwość, że jest on znacząco różny; niska – ograniczone zaufanie do oszacowanego efektu terapii, rzeczywisty efekt może znacznie różnić się od oszacowanego; bardzo niska – autorzy wytycznych wskazują na bardzo małe zaufanie do oszacowanego efektu terapii, rzeczywisty efekt prawdopodobnie będzie się znacznie różnić od oszacowanego.</i></p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p><i>Silna – w zaleceniach dotyczących interwencji pożądane efekty interwencji przeważają nad jej efektami niepożądanymi, w zaleceniach przeciwko interwencji niepożądane skutki interwencji przeważają nad jej efektami pożądanymi; słaba – w zaleceniach dotyczących interwencji pożądane efekty interwencji prawdopodobnie przeważają nad efektami niepożądanymi, ale istnieje znaczna niepewność, w zaleceniach przeciwko interwencji niepożądane efekty interwencji prawdopodobnie przeważają nad efektami pożądanymi, ale istnieje znaczna niepewność.</i></p>
NICE 2021 (Wielka Brytania)	<p><u>Wytyczne dotyczące postępowania w zaawansowanym raku piersi</u></p> <p>HR+, HER-ujemny rak piersi (bez odniesienia się do występowania mutacji BRCA 1/2)</p> <p>U większości pacjentek zalecana jest hormonoterapia, natomiast w przypadku bezpośredniego zagrożenia życia lub potrzeby wczesnego ustąpienia objawów ze względu na znaczące zajęcie narządów w pierwszej linii leczenia należy zastosować chemioterapię. Takim chorym po zakończeniu chemioterapii należy zaoferować hormonoterapię.</p> <p>W przypadku progresji choroby, u większości pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi, które zdecydowały się na chemioterapię, należy zaoferować sekwencyjną systemową terapię. Należy rozważyć zastosowanie chemioterapii skojarzonej w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi, dla których ważne jest większe prawdopodobieństwo odpowiedzi oraz którzy rozumieją i mogą tolerować dodatkową toksyczność terapii.</p> <p>U pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi, którzy nie kwalifikują się do leczenia antracyklinami (ze względu na przeciwwskazania lub z powodu wcześniejszego leczenia antracyklinami w leczeniu uzupełniającym lub przerzutowym), należy zastosować chemioterapię systemową w następującej kolejności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • I linia leczenia: monoterapia docetakselem, • II linia leczenia: monoterapia vinorelbina lub kapecytabina, • III linia leczenia: monoterapia kapecytabina lub winorelbina (terapia, która nie była stosowana w ramach II linii leczenia). <p>Gemcytabina – w skojarzeniu z paklitakselem, zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, jest zalecana jako opcja w leczeniu przerzutowego raka piersi tylko wtedy, gdy za odpowiednią uznaje się również monoterapię docetakselem lub docetaksel z kapecytabiną.</p> <p>U pacjentek, które były wcześniej leczone hormonoterapią, zaleca się stosowanie inhibitora CDK4/6 (pa bocyklib/rybocyklib/abemacykl b) w skojarzeniu z fulwestrantem (jeśli najlepszą alternatywą dla inh bitora CDK4/6 jest eksemestan z ewerolimusem). Pacjentki po menopauzie bez objawowego zajęcia narządów, u których po terapii niesteroidowym inh bitorem aromatazy wystąpiła progresja lub nawrót, mogą otrzymywać ewerolimus w skojarzeniu z eksemestaniem. Nie zaleca się stosowania fulwestrantu jako alternatywy dla inhibitorów aromatazy w leczeniu kobiet po menopauzie z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, u których wystąpiła wznowa podczas lub po adiuwantowej terapii antyestrogenowej lub progresja podczas terapii antyestrogenowej.</p> <p>U pacjentek z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, u których stosowano wcześniej co najmniej 2 linie ChT, po których występowała progresja choroby, rekomenduje się zastosowanie erybuliny.</p> <p>TNBC</p> <p>Chemioterapia</p> <p>U większości pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi, które zdecydowały się na chemioterapię, w przypadku progresji choroby należy zaproponować systemową terapię sekwencyjną. Należy rozważyć zastosowanie chemioterapii skojarzonej w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi, dla których ważne jest większe prawdopodobieństwo odpowiedzi oraz którzy rozumieją i mogą tolerować dodatkową toksyczność terapii.</p> <p>U pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi, którzy nie kwalifikują się do leczenia antracyklinami (ze względu na przeciwwskazania lub z powodu wcześniejszego leczenia antracyklinami w leczeniu uzupełniającym lub przerzutowym), należy zastosować chemioterapię systemową w następującej kolejności:</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • I linia leczenia: monoterapia docetakselem, • II linia leczenia: monoterapia vinorelbina lub kapecytabina, • III linia leczenia: monoterapia kapecytabina lub winorelbina (terapia, która nie była stosowana w ramach II linii leczenia). <p>Gemcytabina – w skojarzeniu z paklitakselem, zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, jest zalecana jako opcja w leczeniu przerzutowego raka piersi tylko wtedy, gdy za odpowiednią uznaje się również monoterapię docetakselem lub docetaksel z kapecytabiną.</p> <p>Inne możliwe do zastosowania terapie w ramach I linii leczenia TNBC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • atezolizumab w skojarzeniu z nab-paklitakselem – u pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (zastosowanie <i>off-label</i>), u których nie stosowano wcześniej chemioterapii w leczeniu choroby przerzutowej, <p>Bewacyzumab w skojarzeniu z kapecytabiną oraz bewacyzumab w skojarzeniu z taksanami nie są rekomendowane w ramach I linii leczenia TNBC.</p> <p>W ramach II linii leczenia TNBC wytyczne nie zalecają stosowania erybuliny w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi u dorosłych, u których wcześniej zastosowano tylko 1 schemat chemioterapii. Pacjenci, u których wcześniej rozpoczęto terapię erybuliną – mogą ją kontynuować.</p> <p>W ramach III linii leczenia TNBC erybulina może stanowić opcję leczenia u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, tyko w przypadku, gdy we wcześniejszej terapii zastosowano co najmniej 2 schematy chemioterapii (które mogły obejmować terapię antracyklinami lub taksanami i kapecytabiną).</p> <p><i>Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie wskazano</i></p>
AGO 2021 (Niemcy)	<p><u>Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia pacjentów z wczesnym i zaawansowanym rakiem piersi</u></p> <p><u>Leczenie raka piersi z przerzutami – czynniki predykcyjne dla odpowiedzi:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ChT: odpowiedź na wcześniejszą terapię (LoE: 1b, GR: A, AGO: ++); • inh bityry punktów kontrolnych (ang. checkpoint-inhibitors): TNBC PD-L1 dodatni (guz pierwotny lub przerzutowy) (LoE: 1a, GR: A, AGO: ++); • inh bityry PARP: mutacja gBRCA 1/2 (LoE: 1b, GR: B, AGO: ++). <p><u>Przerzutowy rak piersi HER2-ujemny / HR-pozytywny – chemioterapia po leczeniu antracyklinami:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • paklitaksel q1w (LoE: 1a, GR: A, AGO: ++); • docetaksel q3w (LoE: 1a, GR: A, AGO: ++); • kapecytabina (LoE: 2b, GR: B, AGO: ++); • nab-paklitaksel (LoE: 2b, GR: B, AGO: ++); • pegylowana liposomalna doksorubicyna (LoE: 2b, GR: B, AGO: +); • erybulina (LoE: 1b, GR: B, AGO: +); • winorelbina (LoE: 2b, GR: B, AGO: +); • docetaksel + pegylowana liposomalna doksorubicyna (LoE: 1b, GR: B, AGO: +/-); <p><u>Przerzutowy rak piersi HER2-ujemny / HR-pozytywny – chemioterapia po leczeniu taksanami i antracyklinami:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • kapecytabina (LoE: 2b, GR: B, AGO: ++); • erybulina (LoE: 1b, GR: B, AGO: ++); • winorelbina (LoE: 2b, GR: B, AGO: ++); • ponowna terapia taksanami (LoE: 2b, GR: B, AGO: +); • ponowna terapia antracyklinami (LoE: 3b, GR: C, AGO: +); • terapia metronomiczna (np. cyklosporyny + MTX) (LoE: 2b, GR: B, AGO: +); • gemcytabina _ cisplatyna / karboplatyna (LoE: 2b, GR: B, AGO: +/-). <p><u>TNBC: PD-L1+, niezależnie od mutacji BRCA 1/2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • I linia: <ul style="list-style-type: none"> - atezolizumab + nab-paclitaksel: w przypadku PD-L1 IC ≥ 1 (gdy TFI (ang. therapy-free interval) stosowane ≥ 12 mies.) (LoE: 1b, GR: B, AGO: +); - atezolizumab + paklitaksel: w przypadku PD-L1 IC ≥ 1 (gdy TFI stosowane ≥ 12 mies.) (LoE: 1b^a, GR: B, AGO: -); - pembrolizumab + ChT (nab-paklitaksel lub paklitaksel lub karboplatyna / gemcytabina) (LoE: 1b, GR: B, AGO: +/-); • po ChT bez wcześniejszej immunoterapii: pembrolizumab w monoterapii (gdy CPS ≥ 20) (LoE: 1b^a, GR: B, AGO: +/-). <p><u>TNBC, niezależnie od statusu PD-L1 oraz mutacji BRCA 1/2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • bewacyzumab jako dodatek do pierwszego rzutu chemoterapii (LoE: 1b, GR: B, AGO: +); • sacituzumab govitecan: po leczeniu 2 standardowymi terapiami (LoE: 1b^a, GR: B, AGO: +);

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • karboplatyna (vs. decetaksel) (LoE: 1b, GR: B, AGO: +/-); • gemcytabina / cisplatyna (vs. gemcytabina / paklitaksel) (LoE: 1b, GR: A, AGO: +); • nab-paklitaksel / karboplatyna (vs. karboplatyna / gemcytabina) (LoE: 2b^a, GR: B, AGO: +). <p><u>Przerzutowy rak piersi z mutacją BRCA 1/2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • standardowa terapia, tj. jak w przypadku gBRCA 1/2 typu dzikiego (AGO: ++); • karboplatyna (vs. docetaksel) (gdy palityno naiwny) (LoE: 1b, GR: B, AGO: +); • inh bitory PARP: w przerzutowym raku piersi HER2-ujemnym: <ul style="list-style-type: none"> - HER2-ujemny, BRCA1/2: <ul style="list-style-type: none"> o olaparyb (LoE: 1b, GR: A, AGO: ++); o talazoparyb (LoE: 1b, GR: B, AGO: ++); - sBRCA 1/2: olaparyb (LoE: 2b, GR: B, AGO: +/-). <p><u>Przerzutowy rak piersi HER2-ujemny: terapia bewaczumabem:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w II linii w skojarzeniu z: <ul style="list-style-type: none"> - taksanami (LoE: 1b, GR: B, AGO: +/-); - kapecytabina (LoE: 1b, GR: B, AGO: +/-); - gemcytabiną lub winorelbiną (LoE: 1b, GR: B, AGO: -); • w II linii jako leczenie przez wiele linii (LoE: 1b, GR: B, AGO: -). <p><u>Poziom dowodów (LoE, ang. Oxford Levels of Evidence):</u></p> <p><i>1a – dowody z przeglądów systematycznych (z homogenicznością) badań RCT; 1b – dowody z badań RCT (z wąskim przedziałem ufności); 1c – wszystko lub nic; 2a – dowody z przeglądów systematycznych (z homogenicznością) badań kohortowych; 2b – dowody z badań kohortowych (w tym z badań RCT niskiej jakości); 2c – dowody z badań (ang. „outcomes” reaserch); 3a – dowody z przeglądów systematycznych (z homogenicznością) badań kliniczno-kontrolnych; 3b – dowody z badań kliniczno-kontrolnych; 4 – dowody z serii przypadków (oraz badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych niskiej jakości); 5 – opinie ekspertów.</i></p> <p><u>Stopnie rekomendacji w skali Oxford (GR):</u></p> <p><i>A – spójne badania na poziomie 1; 2 – spójne badania poziomu 2 lub 3 albo ekstrapolowane badania z poziomu 1; C – badania 4 poziomu albo ekstrapolowane badania z poziomu 2 lub 3; D – badania z poziomu 5 albo niepokojąco niespójne lub niejednoznaczne badania na dowolnym poziomie.</i></p> <p><u>Stopnie rekomendacji w skali AGO (AGO):</u></p> <p><i>++ – badanie lub interwencja terapeutyczna jest bardzo korzystna dla pacjentów, może być zalecana bez ograniczeń i powinna być wykonywana; + – badanie lub interwencja terapeutyczna ma ograniczone korzyści dla pacjentów i można je przeprowadzić; +/- – badanie lub interwencja terapeutyczna nie przyniosły korzyści dla pacjentów i mogą być wykonywane tylko w indywidualnych przypadkach. Zgodnie z aktualnym stanem wiedzy nie można podać ogólnego zalecenia; - – badanie lub interwencja terapeutyczna może być niekorzystna dla pacjentów i może nie zostać przeprowadzona; -- – badanie lub interwencja terapeutyczna niepokojąco niespójne lub niejednoznaczne badania na dowolnym poziomie.</i></p>

W wyborze leczenia zaawansowanego raka piersi należy uwzględnić typ nowotworu, jego rozległość i lokalizację zmian, dynamikę wzrostu, wcześniej zastosowane leczenie i odpowiedź na nie oraz stan ogólny, schorzenia współistniejące i preferencje chorych, a także status HR i HER2 oraz status BRCA.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi, w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi HER2-ujemnego preferowane jest stosowanie jednolekowej chemioterapii w porównaniu z terapią skojarzoną. Jako opcje leczenia wymieniane są: antracykliny, taksany, kapecytabina, winorelbiną (PTOK 2020, ESMO 2021, ESO-ESMO 2020, NCCN 2021), erybulina, pochodne platyny, (PTOK 2020, ESMO 2021), gemcytabina (PTOK 2020, ESMO 2021, NCCN 2021, AGO 2021), cyklofosfamid i metotreksat (PTOK 2020). U pacjentów wstępnie leczonych antracykliną i taksanem (w leczeniu uzupełniającym i/lub przerzutowym) preferowana jest monoterapia kapecytabiną, winorelbiną lub erybuliną. Dodatkowe opcje obejmują gemcytabinę, środki platynowe, inny taksan i antracykliny liposomalne (ESO-ESMO 2020).

W przypadku obecności mutacji w genach BRCA 1/2, wszystkie odnalezione wytyczne (które odnoszą się do występowania mutacji BRCA) wskazują, iż preferowane jest zastosowanie inhibitorów PARP, spośród których najczęściej wymieniane są talazoparyb i olaparyb. W wytycznych amerykańskich (ASCO 2021) wskazano, iż terapię inhibitorami PARP można zaproponować w pierwszej do trzeciej linii leczenia zamiast chemioterapii. Zgodnie z europejskimi wytycznymi (ESMO 2021) wcześniejsza terapia antracyklinami / taksanami nie powinna być wymagana przed zaoferowaniem pacjentom leczenia inhibitorem PARP, pozostałe odnalezione wytyczne nie odnoszą się do konieczności zastosowania antracyklin / taksanów przed rozpoczęciem terapii inhibitorami PARP.

U chorych na raka trójjemnego lub na podłożu mutacji BRCA1/2 w pierwszorazowym leczeniu można zastosować pochodne platyny, natomiast po wcześniejszej ChT uzupełniającej z użyciem antracyklin i ewentualnie taksoidów jako opcję leczenia wymieniana jest karboplatyna i docetaksel (PTOK 2020). Jednakże preferowaną terapią w leczeniu TNBC są inhibitory PARP (wszystkie wytyczne) lub ChT oparta na karboplatynie (ESMO 2021, ESO-ESMO 2020). Wytyczne amerykańskie (NCCN 2021) dodatkowo wskazują na możliwość zastosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z ChT (paklitaksel związany z albuminą, paklitaksel lub gemcytabina i karboplatyna). Natomiast w wytycznych niemieckich (AGO 2021) w leczeniu TNBC, niezależnie od statusu PD-L1 oraz mutacji BRCA 1/2, jako możliwe do zastosowania terapię wymienia się bewacizumab jako dodatek do pierwszego rzutu ChT, karboplatynę, gemcytabinę / cisplatynę, nab-paklitaksel. W 3 wytycznych (ESMO 2021, ASCO 2021, AGO 2021) jako co najmniej druga lub trzecia linia leczenia TNBC wymieniany jest sacytuzumab gowitekan.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 7 ekspertów klinicznych. Otrzymano 4 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 13. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert		Dr n. med. Wiesław Bal Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy Oddział Gliwice	Dr n. med. Joanna Streb Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej Szpital Uniwersytecki w Krakowie	Dr n. med. Michał Wiśniewski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej Centrum Onkologii im. prof. F. Łukaszczyka, Bydgoszcz	Dr hab. n. med., prof nadzw. Tomasz Kubiawski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej Warmińsko-Mazurskie Centrum Onkologii w Olsztynie
Technologie medyczne aktualnie stosowane we wnioskowanym wskazaniu		<ul style="list-style-type: none"> chemioterapia leczenie objawowe 	<ul style="list-style-type: none"> chemioterapia: I linia w aTNBC chemioterapia: II linia w TNBC hormonoterapia + CDk4/6 – I linia u pacjentów z zaawansowanym rakiem luminalnym HER2 ujemnym 	<ul style="list-style-type: none"> chemioterapia (doksorubicyna, paklitaksel, docetaksel, kapecytabina, vinorelibina, karboplatyna, gemcytabina) hormonoterapia inhibitorem aromatazy hormonoterapia fulestranem hormonoterapia inhibitorem aromatazy z inhibitorem cdk4/6 hormonoterapia fulvestranem z inhibitorem cdk4/6 tamoxifem ewerolimus + exemestan lub fulvestrant lub tamoxifen 	<ul style="list-style-type: none"> hormonoterapia chemioterapia hormonoterapia/cdk4/6
Odsetek pacjentów stosujących	aktualnie	<ul style="list-style-type: none"> chemioterapia: 100% leczenie objawowe: 30% 	<ul style="list-style-type: none"> chemioterapia: I linia w aTNBC: 90% chemioterapia: II linia w TNBC: ok. 70-75% hormonoterapia + 	<ul style="list-style-type: none"> chemioterapia (doksorubicyna, paklitaksel, docetaksel, kapecytabina, vinorelibina, karboplatyna, gemcytabina): 25-30% 	<ul style="list-style-type: none"> hormonoterapia: większość chorych (bez TNBC) chemioterapia: wszyscy chorzy hormonoterapia/cdk4/6: większość chorych

Ekspert		Dr n. med. Wiesław Bal Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej Narodowy Instytut Onkologii im. M. Sklódowskiej- Curie Państwowy Instytut Badawczy Oddział Gliwice	Dr n. med. Joanna Streb Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej Szpital Uniwersytecki w Krakowie	Dr n. med. Michał Wiśniewski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej Centrum Onkologii im. prof. F. Łukaszczyka, Bydgoszcz	Dr hab. n. med., prof nadzw. Tomasz Kubiawski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej Warmińsko-Mazurskie Centrum Onkologii w Olsztynie
			CDk4/6 – I linia u pacjentów z zaawansowanym rakiem luminalnym HER2 ujemnym: 70-80%.	<ul style="list-style-type: none"> • hormonoterapia inhibitorem aromatazy: 6% • hormonoterapia fulestranem: 4% • hormonoterapia inhibitorem aromatazy z inhibitorem cdk4/6: 40-45% • hormonoterapia fulvestranem z inhibitorem cdk4/6: 20-25% • tamoxifem: < 1% • ewerolimus + exemestan lub fulvestrant lub tamoxifen: zn koma, brak refundacji 	(bez TNBC)
	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii	<ul style="list-style-type: none"> • chemioterapia: 100% • leczenie objawowe: 10% 	<ul style="list-style-type: none"> • chemioterapia: I linia w aTNBC: 30-40% • chemioterapia: II linia w TNBC: 20% 	<ul style="list-style-type: none"> • chemioterapia (doksorubicyna, paklotaxel, docetaxel, kapecytabina, vinorelibina, karboplatyna, gemcytabina): 23-27% • hormonoterapia inhibitorem aromatazy: 6% • hormonoterapia fulestranem: 4% • hormonoterapia inhibitorem aromatazy z inhibitorem cdk4/6: 36-40% • hormonoterapia fulvestranem z inhibitorem cdk4/6: 18-22% • tamoxifem: < 1% • ewerolimus + exemestan lub fulvestrant lub tamoxifen: zn koma, brak refundacji 	<ul style="list-style-type: none"> • hormonoterapia: zależna od linii leczenia • chemioterapia: zależna od linii leczenia • hormonoterapia/cdk4/6: zależna od linii leczenia
Najtańsza technologia stosowana we wnioskowanym wskazaniu		chemioterapia leczenie objawowe	chemioterapia	<ul style="list-style-type: none"> • chemioterapia (doksorubicyna, paklotaxel, docetaxel, kapecytabina, vinorelibina, karboplatyna, gemcytabina) • tamoxifem 	<ul style="list-style-type: none"> • hormonoterapia • chemioterapia

Ekspert	Dr n. med. Wiesław Bal Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej Narodowy Instytut Onkologii im. M. Sklódowskiej- Curie Państwowy Instytut Badawczy Oddział Gliwice	Dr n. med. Joanna Streb Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej Szpital Uniwersytecki w Krakowie	Dr n. med. Michał Wiśniewski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej Centrum Onkologii im. prof. F. Łukaszczyka, Bydgoszcz	Dr hab. n. med., prof nadzw. Tomasz Kubiawski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej Warmińsko-Mazurskie Centrum Onkologii w Olsztynie
Najskuteczniejsza technologia stosowana we wnioskowanym wskazaniu	nie wskazano	nie wskazano	<ul style="list-style-type: none"> • chemioterapia (doksorubicyna, paklitaxel, docetaxel, kapecytabina, vinorelbina, karboplatyna, gemcytabina) • hormonoterapia inhibitorem aromatazy • hormonoterapia fulestranem • hormonoterapia inhibitorem aromatazy z inhibitorem cdk4/6 • hormonoterapia fulvestranem z inhibitorem cdk4/6 	<ul style="list-style-type: none"> • hormonoterapia/cdk4/6

Dr. Wiesław Bal, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej, wskazał, iż chemioterapia to „jedyna opcja leczenia TNBC, więc po objęciu refundacją i tak wszystkie chore będą kandydatkami do chemioterapii kolejnych linii”, natomiast w odniesieniu do leczenia objawowego, doprecyzował: „chore, które wyczerpały możliwości chemioterapii, a utrzymują wydolność narządową i dobry stan ogólny”.

Dr Michał Wiśniewski, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej, przedstawił uwagę do powyższej tabeli: „trudno w sposób przybliżony ocenić procentowego udziału poszczególnych terapii z dwóch powodów: 1) w docelowej populacji znajdują się dwie grupy chorych, które leczy się w różny sposób – raka piersi potrójnie ujemnego (wyłącznie chemioterapią) i raka ER+/HER2-, – hormonoterapia lub chemioterapia, 2) odsetki zmieniają się w zależności od linii leczenia raka ER+/HER2-, tzn. inny odsetek chorych będzie otrzymywał chemioterapię w pierwszej linii a inny w trzeciej.”

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21.10.2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrów. poz. 82), w ramach obowiązującego programu lekowego B.9. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)” nie są aktualnie finansowane ze środków publicznych w Polsce żadne terapie przeznaczone dla pacjentów z mutacją BRCA 1/2 ani żadne terapie w leczeniu TNBC.

Z danych uzyskanych od NFZ wynika, iż w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C50 (główne lub współistniejące), w ramach chemioterapii finansowane ze środków publicznych były: kapecytabina, karboplatyna, cisplatin, cyklofosfamid, docetaxel, doksorubicyna, doksorubicyna lizosomalna, pegylowana doksorubicyna lizosomalna, epirubicyna, etopozyd, fluorouracyl, gemcytabina, ifosfomid, metotretsat, mitomycyna, paklitaxel, tamoksifen, wintkrystyna i winorelbina. Jednakże nie są dostępne informacje, które z ww. substancji refundowane były u pacjentów z obecnością mutacji BRCA 1/2.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 14. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Standardowa chemioterapia (monoterapia): <ul style="list-style-type: none"> • kapecytabina, • gemcytabina, • winorelbina lub • karboplatyna 	<p>„(...) jako komparatory dla ocenianej interwencji powinno uznać się technologie stosowane aktualnie w analizowanym wskazaniu, objęte refundacją w warunkach polskich. Uwzględniając rekomendacje towarzystw, aktualną sytuację refundacyjną w Polsce, dobór komparatorów w głównym badaniu RCT oceniającym efektywność kliniczną talazoparybu, polską praktykę kliniczną na podstawie opinii ekspertów oraz propozycje doboru komparatorów we wnioskach refundacyjnych dla talazoparybu przedstawione przez inne agencje HTA, w niniejszym raporcie jako komparatory dla ocenianej interwencji należy uznać standardową chemioterapię objętą finansowaniem w analizowanym wskazaniu. Wśród standardowych chemioterapii stanowiących komparator dla talazoparybu uwzględniono monoterapie: kapecytabinę, gemcytabinę, winorelbinę i karboplatynę.</p> <p>(...) biorąc pod uwagę zmieniające się w międzyczasie wytyczne kliniczne, różną praktykę kliniczną i dostępność refundacyjną w poszczególnych krajach oraz populację docelową obejmującą pacjentów w różnych liniach leczenia, w przeglądzie systematycznym należy uwzględnić także badania kliniczne stosujące w grupie komparatora ogólnie określoną monochemioterapię standardową z wyboru lekarza, gdzie w możliwość wyboru będą mogły wchodzić także chemioterapeutyki nie wskazane w jako komparator dla aktualnych polskich warunków (np. nieobjęta refundacją w polskich warunkach erybulina, choć zalecana przez wytyczne kliniczne).”</p>	<p>Wybór zasadny. Wskazane leki są aktualnie stosowane i refundowane w ocenianym wskazaniu. Będą zastępowane przez ocenianą technologię.</p>
olaparyb (komparator dodatkowy)	<p>„(...) uwzględniono w analizie klinicznej olaparyb jako dodatkowy komparator dla ocenianej interwencji, ponieważ jest on zalecany w odnalezionych wytycznych klinicznych i w przyszłości może być objęty refundacją w uwzględnionym wskazaniu.”</p>	<p>Wybór zasadny.</p>

Olaparyb nie jest aktualnie w Polsce refundowany w ocenianym wskazaniu. Jednakże ze względu na fakt, iż należy do tej samej grupy leków, co wnioskowana technologia (inhibitory PARP) oraz razem z TALA jest wskazywany w wytycznych klinicznych na tym samym etapie leczenia (patrz rozdz. 3.4.1. niniejszej AWA), w opinii analityków Agencji wybór OLA jako komparatora dodatkowego jest podejściem zasadnym.

Wnioskodawca w dalszych częściach analiz (tj. analizie klinicznej, analizie ekonomicznej i analizie wpływu na budżet) nie zachował spójności wyboru komparatorów – w ramach analizy klinicznej nie przeprowadzono porównania wnioskowanej technologii z karboplatyną, natomiast w analizie wpływu na budżet jako terapie stosowane w ramach chemioterapii uwzględniono: cisplatynę, karboplatynę, gemcytabinę, paklitaksel oraz winorelbinę.

Wnioskodawca wskazał, iż przeprowadzenie porównania talazoparybu z karboplatyną, wymagałoby przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólny komparator, co według wnioskodawcy wiązałoby się z następującymi trudnościami:

- w przypadku jedyne odnalezionego i włączonego do analizy klinicznej wnioskodawcy badania dotyczącego wnioskowanej technologii (badanie EMBRACA), komparator „ma charakter komparatora złożonego z kilku opcji terapeutycznych. Udział poszczególnych substancji (kapecytabiny, gemcytabiny, winorelbiny i erybuliny) w ramieniu komparatora jest istotny ze względu na wyniki względnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych terapii, dlatego potencjalne badanie kliniczne oceniające karboplatynę względem innej chemioterapii również powinno obejmować grupę kontrolną, w której zastosowano możliwie zbliżony jakościowo i ilościowo zestaw schematów leczenia jak w badaniu EMBRACA.”;
- wnioskodawca powołał się na przegląd systematyczny Cochrane z 2020 r., w którym oceniano zastosowanie chemioterapii obejmującej związku platyny w porównaniu do chemioterapii bez pochodnych platyny u kobiet z przerzutowym TNBC: „W przeglądzie tym nie odnaleziono badania, w którym uwzględniono by komparator zbliżony do tego z badania EMBRACA, ponadto jedyne odnalezione badanie oceniające karboplatynę stosowaną w monoterapii zawierało porównanie tylko z docetaksem (Egger 2020).”
- w badaniu Egger 2020 (porównanie: karboplatyna vs docetaksel), stanowiącym „podstawę dla zaleceń dotyczących stosowania karboplatyny u chorych z zaawansowanym rakiem piersi z mutacjami BRCA, zawierało porównanie skuteczności terapii w pierwszej linii leczenia choroby zaawansowanej (dopuszczano jedynie wcześniejsze zastosowanie antracyklin). Wiarygodność porównania

z talazoparybem byłaby istotnie ograniczona przez stosowanie talazoparybu w różnych liniach leczenia choroby zaawansowanej, co wymagałoby takiego samego podejścia w przypadku badania dla karboplatyny.”

W związku z powyższym, wnioskodawca odstąpił od przeprowadzania porównania skuteczności i bezpieczeństwa talazoparybu względem karboplatyny. **Analitycy Agencji uznają wyjaśnienia przedstawione przez wnioskodawcę za niewystarczające.** Zgodnie z treścią rozporządzenia ws. wymagań minimalnych wnioskowaną technologię należy porównać z wszystkimi aktualnie refundowanymi technologiami. Ponadto, zgodnie z polskimi wytycznymi, karboplatyna jest standardem leczenia w I linii w raku trójjemnym. Wyjaśnienia przedstawione przez wnioskodawcę odnoszą się jedynie do uzasadnienia niemożliwości przeprowadzenia metaanalizy sieciowej, natomiast nie wskazano żadnych powodów odstąpienia od przeprowadzenia zestawienia wyników dla porównania talazoparybu z karboplatyną.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej (AKL) wnioskodawcy była „ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Talzena (talazoparyb) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach BRCA1/2, w ramach programu lekowego”.

Tabela 15. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	[REDACTED]	[REDACTED]	Zdefiniowane kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dotyczące populacji są zgodne z treścią wnioskowanego programu lekowego.
Interwencja	talazoparyb (TALA), stosowany zgodnie z ChPL	dawkowanie niezgodne z zalecanym	Brak uwag.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> „chemioterapia standardowa; olaparyb (komparator dodatkowy) dotąd dodatkowo celem możliwości oceny wykonania porównania pośredniego włączano badania porównujące olaparyb (stosowany zgodnie z zalecanym dawkowaniem w Charakterystyce Produktu Leczniczego) ze standardową chemioterapią” 	<ul style="list-style-type: none"> „inne schematy leczenia; jako chemioterapię standardową reprezentatywną dla aktualnych polskich warunków zdefiniowano monoterapię: kapecytabiną, gemcytabiną, winorelbiną lub karboplatiną, niemniej biorąc pod uwagę zmieniające się w międzyczasie wytyczne kliniczne, różną praktykę kliniczną i dostępność refundacyjną w poszczególnych krajach oraz populację docelową obejmującą pacjentów w różnych liniach leczenia, dopuszczano badania stosujące w grupie komparatora 	Patrz rozdz. 3.6. niniejszej AWA.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
		ogólnie określoną monochemioterapię standardową z wyboru lekarza, gdzie w możliwość wyboru mogły wchodzić także chemioterapytyki nie wskazane w jako komparator dla aktualnych polskich warunków (np. nieobjęta refundacją w polskich warunkach erybulina, choć zalecana przez wytyczne kliniczne)	
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), • przeżycie całkowite (OS), • odpowiedź na leczenie, • jakość życia, • bezpieczeństwo 	„ocena farmakokinetyczna i farmakodynamiczna”	Brak uwag. Wskazane w kryteriach włączenia oceniane punkty końcowe są zgodne z punktami końcowymi wskazanymi przez ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, jako punkty istotne klinicznie.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • „badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz abstrakty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do włączonych badań pełnotekstowych – dla talazoparybu; • badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną w formie pełnotekstowej oraz abstrakty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do włączonych badań pełnotekstowych – dla olaparybu” 	„badania na zwierzętach, badania in vitro, serie przypadków i analizy ekonomiczne; abstrakty doniesień konferencyjnych do badań innych niż włączone do analizy w formie pełnotekstowej”	Brak uwag.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje w języku polskim lub angielskim 	-	Brak uwag.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Autorzy przeglądu systematycznego wnioskodawcy w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych przeszukali następujące bazy informacji medycznych: Medline (via PubMed), EmBase (via Elsevier) oraz The Cochrane Central Register of Controlled Trials (Central). Wskazano, że przeanalizowano bibliografię odnalezionych badań i opracowań wtórnych, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych na stronach: clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu, a także przeszukano abstrakty z doniesień konferencyjnych wybranych towarzystw naukowych (lista przeszukanych stron znajduje się w rozdz. 2.1.1. AKL wnioskodawcy).

Przeszukanie baz informacji medycznej wykonano 1 grudnia 2020 roku.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy przeprowadzono w sposób prawidłowy w zakresie wykorzystanych baz bibliograficznych, doboru haseł i czułości.

Selekcję badań przeprowadzono dwuetapowo, w pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz streszczenia, a następnie analizowano pełne teksty publikacji. Selekcję badań przeprowadziły dwie pracujące niezależnie osoby, które niezgodności opinii uzgadniały w drodze konsensusu przy udziale osoby trzeciej, co jest zgodne z polskimi wytycznymi HTA. Nie wskazano uzyskanego stopnia zgodności pomiędzy analitykami wnioskodawcy dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne i aktualizujące (data wyszukiwania: 5.10.2021 r.) w bazach Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji oraz przedmiotowej jednostki chorobowej. W jego wyniku, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli:

- abstrakty konferencyjne dotyczące badania EMBRACA: Goncalves 2019, Quek 2019 i Quek 2019a;

- przegląd systematyczny Wang 2020;
- 3 przeglądy systematyczne, opublikowane po dacie złożenia wniosku: Chen 2021, Jiang 2021 oraz Taylor 2021.

W ramach uzupełnień wymagań minimalnych, w zaktualizowanej AKL, wnioskodawca uwzględnił publikacje odnalezione w ramach wyszukiwania aktualizująco-weryfikującego Agencji.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących TALA z komparatorem dodatkowym (OLA) we wnioskowanym wskazaniu. W związku z tym przeprowadzono porównania pośrednie metodą Buchera poprzez wspólny komparator: chemioterapię z wyboru lekarza.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 pierwotne badania z randomizacją:

- EMBRACA, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo TALA z chemioterapią z wyboru lekarza (PCT) w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi z mutacją BRCA, opisane w następujących publikacjach: Litton 2018 (główna publikacja), Ettl 2018, Hurvitz 2020, Litton 2020, Rugo 2020 i Yu 2020 oraz abstraktach konferencyjnych: Eierman 2018, Ettl 2019a, Ettl 2019b, Martin 2018, Rugo 2019 i Rugo 2018 oraz Goncalves 2019, Quek 2019 i Quek 2019a;
- OlympiAD, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo olaparybu z PCT, opisane w następujących publikacjach: Robson 2017 (główna publikacja), Robson 2019 i Robson 2019a oraz abstrakcie konferencyjnym Robson 2019b.

Ponadto, do AKL wnioskodawcy włączono 7 przeglądów systematycznych:

- Haddad 2020, którego celem było podsumowanie informacji dotyczących inhibitorów PARP zarejestrowanych od 2014 roku w leczeniu różnych nowotworów (tj. raka piersi, jajnika, jajowodów czy pierwotnych nowotworów otrzewnej), ostatecznie w publikacji przedstawiono dane na temat terapii talazoparybem, olaparybem, rukaparybem i niraparybem, w populacji chorych z rakiem piersi lub jajnika;
- Nur Husna 2018, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania inhibitorów drobnocząsteczkowych (ang. small molecule inhibitors, SMI) kinaz cyklozależnych 4 i 6 (CDK4/6), polimeraz poli-ADP-rybozy (PARP) (w tym talazoparybu) oraz kinaz 3-fosfatydyloinozytolu (PI3K) w leczeniu raka piersi;
- Poggio 2018 (przegląd systematyczny z metaanalizą), w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów PARP (w tym talazoparybu) w leczeniu HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami w genach BRCA;
- Wang 2020 – przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów PARP (w tym talazoparybu) u pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi z mutacjami w genach BRCA;
- Chen 2021 – przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem było ogólnie porównanie inhibitorów PARP (w tym talazoparybu) ze schematami nie zawierającymi tych inhibitorów w populacji chorych na raka piersi;
- Jiang 2021 (przegląd systematyczny z metaanalizą), w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo różnych opcji terapeutycznych (w tym talazoparybu) u pacjentów z rakiem piersi z mutacjami w genach BRCA;
- Taylor 2021 – przegląd systematyczny Cochrane z metaanalizą, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów PARP (w tym talazoparybu) w populacji chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 16. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
EMBRACA NCT01945775 (Litton 2018) <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Medivation, Pfizer company	Wieloośrodkowe (362 ośrodki, w tym 20 w Polsce), międzynarodowe (USA, Australia, Belgia, Brazylia, Francja, Niemcy, Irlandia Izrael, Włochy, Korea Południowa, Polska, Rosja, Hiszpania, Tajwan, Ukraina, Wielka Brytania), randomizowane, dwuramienne, otwarte badanie III fazy dotyczące pacjentów z rakiem piersi z obecnością mutacji BRCA 1/2 <ul style="list-style-type: none"> zaślepienie: brak; typ hipotezy: <i>superiority</i>; okres obserwacji: mediana <i>follow-up</i> dla PFS wyniosła 11,2 mies. (data odcięcia danych: 15.09.2017 r.) interwencje: <ul style="list-style-type: none"> talazoparyb (TALA) w monoterapii: 1 mg doustnie, raz dziennie; chemioterapia z wyboru lekarza (ang. physician's choice therapy, PCT)³, stosowano jedną z wymienionych terapii: <ul style="list-style-type: none"> kapecytabina: 1 250 mg/m², doustnie, 2 x dziennie od 1 do 14 dnia w 21-dniowym cyklu; eybulina (mesylan erybuliny): 1,4 mg/m² (ekwiwalent erybuliny: 1,23 mg/m²), w postaci infuzji, od 1 do 8 dnia w 21-dniowym cyklu; gemcytabina: 1 250 mg/m², cotygodniowa infuzja w dniach 1., 8. i 15. w 21-dniowym cyklu; winorelbina: 30 mg/m², cotygodniowa infuzja w dniach 1., 8. i 15. w 21-dniowym cyklu. Protokół badania umożliwił modyfikację dawkowania. <ul style="list-style-type: none"> randomizacja: 2:1 (TALA vs ChT) ze stratyfikacją wg następujących kryteriów: liczba wcześniejszych linii cytotoksycznych ChT, TNBC vs nie TNBC, stwierdzone wcześniej przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). 	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat; histologicznie lub cytologicznie potwierdzony rak piersi miejscowo zaawansowany (nie kwalifikujący się do terapii z intencją wyleczenia) lub przerzutowy; obecność mutacji germinalnych BRCA1 lub BRCA2, potwierdzona przez badanie centralne (patogennych lub prawdopodobnie patogennych); ≥ 3 wcześniejsze linie ChT w zaawansowanym raku piersi; wcześniejsze leczenie taksanami i/lub antracyklinami, o ile nie występowały przeciwwskazania do takiej terapii; wcześniejsza terapia neoadjuwantowa lub adjuwantowa związkami platyny była dozwolona, pod warunkiem, że okres bez wznowy choroby wynosił co najmniej 6 mies. od ostatniej dawki takiego leczenia; brak ograniczeń dotyczących liczby linii wcześniejszej hormonoterapii u pacjentów HR+; pacjenci z przerzutami do OUN byli włączani pod warunkiem, że ostatecznie zakończyli leczenie miejscowe, mieli ustabilizowane zmiany w kolejnych badaniach obrazowych i otrzymywali glikokortykosteroidy w niskich dawkach lub nie wymagali takiego leczenia. <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> progresja choroby w trakcie wcześniejszej chemioterapii opartej na związkach platyny stosowanej w zaawansowanej chorobie (progresja choroby wg kryteriów RECIST) <u>Liczba pacjentów:</u> 431: <ul style="list-style-type: none"> TALA: 287 (populacja ITT), w tym 286 przyjęło ≥ 1 dawkę; ChT: 144 (populacja ITT), w tym 126 przyjęło ≥ 1 dawkę: <ul style="list-style-type: none"> kapecytanina: 55 osób, erybulina: 50 osób, gemcytabina: 12 osób, winorelbina: 9 osób. 	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od progresji (PFS) <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR); przeżycie całkowite (OS); czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR); jakość życia; profil bezpieczeństwa.
OlympiAD NCT02000622 (Robson 2017) <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> AstraZeneca,	Wieloośrodkowe (169 ośrodków, w tym 7 w Polsce), międzynarodowe (USA, Bułgaria, Chiny, Czechy, Francja, Węgry, Włochy, Japonia, Korea Południowa, Meksyk, Peru, Polska, Rumunia, Rosja, Hiszpania, Szwajcaria, Tajwan, Turcja, Wielka Brytania), otwarte, randomizowane	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat; potwierdzony histologicznie lub cytologicznie przerzutowy HER2-rak piersi HR+ (ER+, PR+ lub obydwaj); potwierdzona mutacja germinalna 	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> PFS <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od 2 progresji

³ Dla każdego indywidualnego pacjenta wybór odpowiedniej ChT dokonywany był przed randomizacją.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Merck Sharp & Dohme Corp	<p>badanie III fazy pacjentów z rakiem piersi z obecnością mutacji BRCA 1/2</p> <ul style="list-style-type: none"> • zaślepienie: brak; • typ hipotezy: <i>superiority</i>; • okres obserwacji: mediana <i>follow-up</i>: <ul style="list-style-type: none"> - dla OLA: 14,5 mies. (zakres: 2,1-29,5), - dla ChT: 14,1 mies. (zakres: 0-28,2); • interwencje: <ul style="list-style-type: none"> - olaparyb (OLA): 2 tabletki á 150 mg 2 x dziennie; - PCT: <ul style="list-style-type: none"> o kapecytabina: 2 500 mg/m² dziennie (podzielone na 2 dawki), doustnie, przez 14 dni w 21-dniowym cyklu; o winorelbina: 30 mg/m² dożylnie, podawana w 1. i 8. dniu w 21-dniowym cyklu; o erybulina: 1,4 mg/m² dożylnie, podawana w 1. i 8. dniu w 21-dniowym cyklu. • randomizacja: 2:1 (OLA vs ChT) ze stratyfikacją wg następujących kryteriów: wcześniejsza ChT w kierunku choroby przerzutowej (tak vs nie), status HR (HR+ vs TNBC), wcześniejsze stosowanie platynoterapii. 	<p>(dziedziczna) w genach BRCA1 lub RCA2, ze stwierdzonym lub podejrzanym niekorzystnym (ang. deleterious) efektem;</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≤ 2 wcześniej stosowane schematy ChT w kierunku choroby przerzutowej; • wcześniejsze stosowanie terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej antracyklinami lub taksanami (o ile nie było przeciwwskazań); • pacjenci z HR+ rakiem piersi, leczeni ≥ 1 terapią hormonalną (adjuwantową lub terapią w leczeniu raka przerzutowego), u których w trakcie leczenia wystąpiła progresja choroby (z wyjątkiem przypadków, do leczenia których terapia hormonalna uważana była za niewłaściwą); • dozwolona była wcześniejsza terapia neoadjuwantowa lub adjuwantowa związkami platyny, jeśli od ostatniej przyjętej dawki upłynęło co najmniej 12 mies.; • dozwolona wcześniejsza terapia oparta na związkach platyny w leczeniu zaawansowanego raka piersi, jeżeli w trakcie leczenia nie odnotowano progresji choroby; • prawidłowa wyjściowa czynność narządów i szpiku kostnego oraz mierzalna choroba, którą zdefiniowano jako obecność ≥ 1 zmiany odpowiedniej do oceny początkowej i późniejszych ocen progresji choroby zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST). <p><u>Liczba pacjentów: 302:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • OLA: 205 • ChT: 97 	<p>choroby (PFS2);</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS; • ORR; • jakość życia; • profil bezpieczeństwa.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziałach 5.1., 5.2., 5.3., 6.1.1., 6.1.2., 6.1.3. oraz 14.9. AKL wnioskodawcy. Badania wtórne włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 3. AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W analizie klinicznej wnioskodawcy badania randomizowane oceniono w skali Jadad (patrz rozdz. 14.9. AKL wnioskodawcy) oraz narzędzia Cochrane Risk of Bias w wersji 2 (ROB2) (patrz rozdz. 5.1. oraz 14.1. AKL wnioskodawcy). Ponadto przeglądy systematyczne oceniono według skali AMSTAR II (patrz rozdz. 14.3. AKL wnioskodawcy).

W tabeli poniżej przedstawiono ocenę ryzyka błędu systematycznego zgodnie z zaleceniami Cochrane Handbook przeprowadzoną przez analityka Agencji. W obu badaniach (EMBRACA i OlympiAD) większość ryzyk w badaniu EMBRACA oceniono jako niskie, jedynie ryzyko związane z zaślepieniem badaczy i uczestników oceniono jako wysokie (ze względu na brak zaślepienia w badaniu) oraz ryzyko związane z zaślepieniem oceny efektów leczenia oceniono jako niejasne (w badaniu PFS oceniany był przez niezależną zaślepioną komisję, natomiast w odniesieniu do pozostałych analizowanych w badaniu EMBRACA punktów końcowych nie podano takiej informacji).

Tabela 17. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Handbook

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i uczestników	Zaślepienie oceny efektów leczenia	Kompletność danych	Raportowanie selektywne	Ogólne ryzyko
EMBRACA	niskie	niskie	wysokie	niejasne	niskie	niskie	niskie
OlympiAD	niskie	niskie	wysokie	niejasne	niskie	niskie	niskie

Wnioskodawca ocenił badania EMBRACA i OlympiAD na 3/5 pkt w skali Jadad (punkty odjęto ze względu na brak zaślepienia). Natomiast wg skali ROB2 w obu badaniach (EMBRACA i OlympiAD) ryzyko błędów dla większości domen wnioskodawca ocenił na niskie, z wyjątkiem ryzyka błędu wynikającego z pomiaru punktu końcowego (ze względu na brak zaślepienia w badaniu), które oceniono jako średnie w przypadku oceny obiektywnej odpowiedzi na leczenie i analizy bezpieczeństwa oraz wysokie dla oceny jakości życia.

Wszystkie włączone do AKL przeglądy systematyczne, a także opisane w ramach uzupełnień ws. minimalnych wymagań, oceniono jako krytycznie niskiej jakości.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (na podstawie rozdz. 12. w AKL wnioskodawcy):

- „odnaleziono tylko jedno badanie RCT bez zaślepienia (EMBRACA, Litton 2018) dotyczące talazoparybu w docelowej populacji chorych – jednak było to badanie o wysokiej jakości, obejmujące stosunkowo liczną populację (431 chorych), a kryteria włączenia do badania i charakterystyka pacjentów były w przeważającym zakresie zgodne z populacją kwalifikującą się do proponowanego programu lekowego”

Komentarz analityka Agencji: do badania EMBRACA włączani byli pacjenci po uprzednim leczeniu antracyklinami i/lub taksanami (jeśli nie było przeciwwskazań do takiego leczenia) w ramach terapii okołoperacyjnej lub chorobie zaawansowanej, natomiast populacja wskazana we wnioskowanym programie lekowym jest szersza i obejmuje pacjentów ogólnie po przebytej chemioterapii – bez precyzowania jej rodzaju (opis zgodności populacji badania EMBRACA z wnioskowanym programem lekowym znajduje się w rozdz. 5.2.3. AKL wnioskodawcy);

- „nie odnaleziono badań dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej, co mogło wynikać z niedawnego zarejestrowania talazoparybu w analizowanym wskazaniu, w związku z czym lek nie był dostępny jeszcze w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (rejestracja wskazania przez FDA w październiku 2018 roku, rejestracja przez komisję europejską w czerwcu 2019 roku)”;
- „odnaleziono jedynie 2 opracowania wtórne, w których ocenie poddano m.in. talazoparyb, jednak ich wiarygodność oceniono na krytycznie niską – brak dostępności wiarygodnych opracowań wtórnych również może wynikać z krótkiej obecności leku na rynku w analizowanym wskazaniu” (**komentarz analityka Agencji:** wnioskodawca odnalazł i włączył do AKL 3 opracowania wtórne (Haddad 2020, Nur Husna 2018 i Poggio 2018); w ramach wyszukiwania weryfikacyjno-aktualizacyjnego Agencji odnaleziono 4 kolejne przeglądy systematyczne (jeden nieuwzględniony w AKL wnioskodawcy i 3 opublikowane po dacie złożenia wniosku) – wszystkie zostały ostatecznie opisane w zaktualizowanej AKL wnioskodawcy, przekazanej w ramach uzupełnień ws. minimalnych wymagań;
- „w ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań z randomizacją, które bezpośrednio porównywałyby schematy leczenia talazoparybem i olaparybem, przez co konieczne było wykonanie porównania pośredniego przez wspólny komparator (chemioterapię z wyboru lekarza); porównanie takie z założenia charakteryzuje się niższą wiarygodnością, a dodatkowo różnice pomiędzy badaniami mogą mieć wpływ na wyniki porównania pośredniego” (porównywane badania: EMBRACA dla TALA i OlympiAD dla OLA):
 - o różne schematy stosowane w ramach standardowej chemioterapii (ramię komparatora), w tym terapie obecnie nierfundowane w Polsce (np. erybulina);
 - o różnice w odsetkach pacjentów w ramionach komparatora stosujących winorelbinę (EMBRACA: 9,5% vs OlympiAD: 17,6%);
 - o w badaniu EMBRACA uwzględniono chorych z nowotworem miejscowo zaawansowanym (około 6% włączonych pacjentów), natomiast do badania OlympiAD włączano wyłącznie pacjentów z przerzutowym rakiem piersi;
 - o różnice dotyczące stanu sprawności pacjentów włączanych do badań: w badaniu EMBRACA dopuszczono pacjentów ze stopniem sprawności wg ECOG 0-2 (około 2% miało stan

- sprawności 2, pozostali wykazywali prawidłowe (około 55%) lub nieznacznie obniżone funkcjonowanie), natomiast do badania OlympiAD włączono chorych wykazujących prawidłowe (około 70%) lub nieznacznie obniżone funkcjonowanie;
- „w obu badaniach dopuszczono chorych otrzymujących wcześniejsze linie chemioterapii w leczeniu choroby zaawansowanej, przy czym w próbie EMBRACA dopuszczono maksymalnie 3 linie takiego leczenia, natomiast w badaniu OlympiAD – maksymalnie 2 linie”;
 - „porównanie pośrednie przeżycia całkowitego mogło być ograniczone z uwagi na fakt, że w badaniu OlympiAD przeżycie całkowite było traktowane jako drugorzędowy punkt końcowy i nie wprowadzono odpowiednich założeń statystycznych, by wykazać istotność w ramach oceny tego punktu końcowego; dodatkowo (pomijając różnice w liczbie dopuszczonych linii chemioterapii choroby zaawansowanej) w obu badaniach (EMBRACA oraz OlympiAD) chorzy po wystąpieniu progresji mogli otrzymywać dalsze linie leczenia, co mogło wpływać na wyniki oceny przeżycia całkowitego – ponad 40% chorych w obu badaniach otrzymało po progresji chemioterapię opartą na platynie, natomiast inhibitory PARP jako kolejny lek po progresji otrzymywali głównie chorzy z ramion chemioterapii obu badań i tutaj odnotowano znaczne różnice – kolejny inhibitor PARP otrzymało około 33% chorych z ramienia chemioterapii badania EMBRACA, oraz około 8% chorych z ramienia chemioterapii w badaniu OlympiAD – różnice wynikały z dostępności terapii PARP w momencie przeprowadzenia obu badań i mogły wpływać na możliwość przeprowadzenia wyników porównania pośredniego.”
 - „próba kliniczna EMBRACA została przeprowadzona bez zaślepienia, co wynikało z różnego sposobu podawania pacjentom interwencji (doustnie lub dożylnie); brak zaślepienia mógł mieć wpływ m.in. na ocenę jakości życia pacjentów wykonywanej na podstawie wypełnianych ankiet (podobne ograniczenie dotyczy próby OlympiAD, wykorzystanej w porównaniu pośrednim)”;
 - „w próbie EMBRACA:
 - osiemnastu pacjentów przypisanych do leczenia chemioterapią oraz 1 pacjent przypisany do talazoparybu wycofało zgodę na udział w badaniu przed otrzymaniem pierwszej dawki leczenia, co prowadziło do cenzurowania danych dla analizy głównego punktu oceny skuteczności (PFS); jednakże, badacze uwzględnili wielu z tych pacjentów w ocenie przeżycia całkowitego, ponieważ chorzy wyrazili na to zgodę;
 - ocenę przeprowadzano w wielu podgrupach (podzielonych m.in. względem obecności lub braku receptorów hormonalnych i HER2, a także wieku, rasy, przerzutów do OUN czy punktacji w skali ECOG), jednak nie dla wszystkich możliwe było przeprowadzenie pełnej analizy ze względu na ich małą liczebność (analiza w podgrupach mogłaby dać fałszywie dodatnie wyniki; podobne ograniczenie dotyczy próby OlympiAD, wykorzystanej w porównaniu pośrednim); niemniej subpopulacje uznane za najbardziej znaczące miały przeprowadzoną pełną analizę ze wszystkimi punktami końcowymi”;
 - „w badaniu EMBRACA pomimo wyniku liczbowo wskazującego na dłuższe przeżycie całkowite w grupie talazoparybu, nie osiągnął on istotności statystycznej”, według wnioskodawcy „wpływ na to mogły mieć różnice w leczeniu stosowanym po progresji w kolejnych liniach, inhibitory PARP otrzymało 13 (4,5%) chorych w grupie talazoparybu, natomiast w grupie chemioterapii – 47 (32,6%) chorych – autorzy badania podjęli próbę statystycznej korekcji tych różnic, ale wynik pozostał nieznamienny.”;
 - „w badaniu EMBRACA dopuszczono wcześniejsze stosowanie chemioterapii opartej na platynie, również po wystąpieniu progresji w ramach badania chorzy mogli otrzymać takie leczenie w ramach kolejnej linii, natomiast chemioterapia oparta na platynie nie była uwzględniana jako opcja do wyboru przez lekarza w ramach PCT; podobne ograniczenie dotyczyło badania OlympiAD”;
 - „w obu badaniach jako wymaganą chemioterapię stosowaną uprzednio u pacjentów kwalifikujących się do takiego leczenia zdefiniowano antracykliny i/lub taksany, natomiast w zaakceptowanym programie lekowy jest mowa ogólnie o chemioterapii (...)”;
 - „ogółem, grupy kontrolne obecne w badaniach EMBRACA i OlympiAD odzwierciedlały rzeczywistą praktykę kliniczną i były traktowane jako reprezentatywne dla terapii stosowanej z wyboru lekarza; grupy te również w większości mogły zostać uznane za reprezentatywne dla polskiej praktyki klinicznej (w obu badaniach najczęściej stosowano kapecytabinę, która jest wskazywana jako jeden z najczęściej wybieranych chemioterapeutyków przez polskich ekspertów), niemniej jednak należy pamiętać, że rozkład komparatorów w tych badaniach przedstawia praktykę kliniczną sprzed kilku lat i z tego względu może ona nie odpowiadać w pełni aktualnym wytycznym

(szczególnie dla nieuwzględnionej w tych próbach karboplatyny oraz uwzględnianej, refundowanej za granicą erybuliny). Głównym ograniczeniem obu badań w zakresie rodzaju stosowanej chemioterapii wydaje się brak uwzględnienia karboplatyny w ramach dostępnych opcji leczenia (która jest najczęstszym, obok kapecytabiny, stosowanym chemioterapeutycznym w Polsce w tym wskazaniu, według opinii ekspertów), co również podkreślali autorzy badania EMBRACA. (...)

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W AKL wnioskodawcy nie przeprowadzono porównania z jednym ze wskazanych komparatorów: karboplatyną. Wnioskodawca w ramach przekazanych uzupełnień ws. wymagań minimalnych wskazał, iż „Uwzględnienie karboplatyny jako komparatora dla talazoparybu jest utrudnione, a jednocześnie jego brak nie powinien mieć istotnego znaczenia dla wnioskowania z analiz (...)”, nie przedstawił jednakże uzasadnienia tego założenia. Jako uzasadnienie odstąpienia od przeprowadzenia porównania pośredniego TALA vs karboplatyna wskazano, iż w badaniu EMBRACA komparator złożony był z kilku opcji terapeutycznych (kapecytabina, gemcytabina, winorelbina, erybulina), natomiast „badanie, na podstawie którego karboplatyna jest zalecana w wytycznych w przypadku chorych z zaawansowanym rakiem piersi z mutacjami BRCA (N = 43) – TNT trial (doi: 10.1038/s41591-018-0009-7) porównywało karboplatynę z docetakselem w pierwszej linii leczenia choroby zaawansowanej (dopuszczano jedynie wcześniejsze zastosowanie antracyklin)”.
- Badanie EMBRACA było badaniem otwartym, w związku z tym wyniki dotyczące subiektywnie ocenianych punktów końcowych, takich jak jakość życia, zdarzenia niepożądane uznane za niezwiązane z leczeniem należy traktować z ostrożnością;
- Wyniki analizy skuteczności wnioskodawcy przedstawiał dodatkowo w podziale dla wybranych podgrup pacjentów, jednakże należy mieć na uwadze, iż w ramach badania EMBRACA nie było na nich stratyfikacji na etapie randomizacji, w związku z czym wyniki przedstawiane dla poszczególnych podgrup pacjentów są obarczone niepewnością.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- Nie wskazano.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Analiza kliniczna wnioskodawcy była obszerna, pomimo iż w ramach porównania bezpośredniego TALA ze standardową chemioterapią włączono 1 badanie RCT, trudno z niej było wyłonić najważniejsze informacje. Nie zawsze w sposób przejrzysty wskazywano publikację, z której zaczerpnięto dane wyniki (np. nie wskazywano, iż dane zostały zaczerpnięte z suplementu do publikacji).

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wszystkie poniższe dane sprawdzono z publikacjami źródłowymi, a ich wyniki zostały zweryfikowane przez analityka Agencji. W przypadku rozbieżności podawano wynik oszacowany przez analityka Agencji.

Wyniki, dla których między porównywanymi technologiami wykazano różnice istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

W niniejszej AWA przedstawiono wyniki dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji.

Porównanie bezpośrednie: TALA vs PCT

Należy zwrócić uwagę, iż w badaniu EMBRACA mediana czasu leczenia była dłuższa w grupie TALA w porównaniu z grupą PCT:

- dla OS wyniosła: 6,9 mies. (zakres:0,03; 61,4) vs 3,9 mies. (zakres: 0,2; 36,3),
- dla PFS wyniosła: 6,1 mies. (zakres: 0,03; 61,4) vs 3,9 mies. (zakres:0,2; 36,3).

OS

Zgodnie z ostateczną analizą OS w badaniu EMBRACA, zmarło 324 pacjentów ogółem, w tym 75,3% w grupie TALA i 75,0% w grupie PCT (mediana czasu obserwacji wyniosła odpowiednio: TALA: 44,9 mies. (95% CI: 37,9; 47,0) i PCT: 36,8 mies. (95% CI: 34,3; 43,0)). Mediana OS w grupie pacjentów otrzymujących terapię TALA wyniosła 19,3 mies., a w grupie komparatora: 19,5 mies., a różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

Prawdopodobieństwa OS dla porównania TALA vs PCT, wyznaczone metodą Kaplana-Meiera, w 12., 24., 36. i 48. miesiącu terapii wyniosły odpowiednio: 71% vs 74%, 42% vs 38%, 27% vs 21% oraz 19% vs 7%.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności: OS, TALA vs PCT [EMBRACA: Litton 2020]

Punkt końcowy		TALA N=287	PCT N=144	HR (95% CI), p
OS	zgon – n (%)	216 (75,3%)	108 (75,0%)	0,848 (0,670; 1,073), p = 0,17
	mediana OS (95% CI)	19,3 (16,6; 22,5)	19,5 (17,4; 22,4)	
12- miesięczny OS – % (95% CI)		71 (66; 76)	74 (66; 81)	-
24- miesięczny OS – % (95% CI)		42 (36; 47)	38 (30; 47)	-
36- miesięczny OS – % (95% CI)		27 (22; 33)	21 (14; 29)	-
48- miesięczny OS – % (95% CI)		19 (14; 25)	7 (2; 15)	-

Wyniki dotyczące OS przedstawiono również dla wybranych podgrup pacjentów, m.in.: w podziale na rodzaj mutacji (BRCA1, BRCA2), status receptorów hormonalnych (TNBC, HR+), liczbę wcześniejszych linii ChT, rasę (w tym rasę białą), region geograficzny (w tym pacjentów pochodzących z Europy), obecność choroby mierzalnej oraz wcześniejsze leczenie: związkami platyny, kapecytabiną, adjuwantowe lub neoadjuwantowe, hormonoterapią, CDK4/6.

Analiza w większości podgrup, podobnie, jak w populacji ogólnej badania, nie wykazała istotnych statystycznie różnic między porównywanymi grupami (tj. TALA vs PCT). Jedynie w podgrupie rasy białej stwierdzono istotnie statystycznie więcej zgonów wśród pacjentów otrzymujących terapię TALA niż stosujących PCT (odpowiednio: 75,3% vs 78,7%, HR=755).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności: analiza w wybranych podgrupach: OS, TALA vs PCT [EMBRACA: Litton 2020]

Podgrupa		Liczba zgonów		HR (95% CI), p	
		TALA n/N	PCT n/N		
Rodzaj mutacji	BRCA1	97/123	47/60	0,772 (0,539; 1,104)	
	BRCA2	103/147	60/78	0,794 (0,571; 1,106)	
Status receptorów hormonalnych	TNBC	102/130	47/60	0,899 (0,634; 1,276)	
	HR+	114/157	61/84	0,827 (0,597; 1,143)	
Rasa	biała	143/190	85/108	0,755 (0,571; 0,998)	
Region geograficzny	Europa	96/134	44/56	0,825 (0,570; 1,192)	
Stan sprawności ECOG	0	106/153	60/84	0,870 (0,629; 1,203)	
	> 0	109/133	47/59	0,788 (0,555; 1,121)	
Choroba mierzalna	tak	169/219	87/114	0,828 (0,636; 1,079)	
	nie	47/68	21/30	0,987 (0,580; 1,680)	
Wcześniejsze leczenie	związkami platyny	tak	35/46	0,733 (0,419; 1,280)	
		nie	181/241	85/114	0,892 (0,686; 1,161)
	adjuwantowe lub neoadjuwantowe	tak	176/238	90/121	0,833 (0,643; 1,079)
		nie	40/49	18/23	0,999 (0,561; 1,779)

Podgrupa			Liczba zgonów		HR (95% CI), p
			TALA n/N	PCT n/N	
	związkami platyny w ramach terapii neoadiuwantowej / adiuwantowej	tak	16/24	10/15	0,595 (0,237; 1,494)
		kapecytabiną	63/73	36/43	0,989 (0,639; 1,529)
	hormonoterapia / terapia inhibitorami aromatazy	tak	117/161	58/78	0,751 (0,541; 1,042)
		nie	99/126	50/66	0,894 (0,629; 1,270)
	CDK4/6	tak	13/16	3/6	0,680 (0,172; 2,685)
		nie	203/271	105/138	0,836 (0,658; 1,063)
Liczba wcześniejszych linii chemioterapii w chorobie zaawansowanej	ogółem	0	74/111	33/54	0,891 (0,583; 1,363)
		1	85/107	47/54	0,696 (0,480; 1,008)
		≥ 2	57/69	28/36	1,098 (0,683; 1,764)
	TNBC	0	38/52	16/26	0,970 (0,531; 1,770)
		1	40/50	20/21	0,835 (0,480; 1,453)
		≥ 2	24/28	11/13	0,782 (0,376; 1,627)
	HR+	0	36/59	17/28	0,867 (0,470; 1,600)
		1	45/57	27/33	0,618 (0,366; 1,042)
		≥ 2	33/41	17/23	1,324 (0,715; 2,454)

Ponadto, w AKL wnioskodawcy przedstawiono analizę z publikacji Litton 2020 (badanie EMBRACA), w której wyniki oceny OS skorygowano względem terapii otrzymywanej po stwierdzeniu progresji choroby na leczeniu stosowanym w badaniu (tj. TALA lub PCT) – zastosowano dopasowanie metodą RPSFTM (ang. rank-preserving structural failure time model). Wyniki tej analizy są zbieżne z wynikami z badania EMBRACA dla OS w populacji ogólnej, tj. nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do OS pomiędzy porównywanymi grupami (TALA vs PCT): dopasowanie metodą RPSFTM względem otrzymania po progresji inhibitorów PARP i/lub chemioterapii opartej na platynie: mediana OS w grupie TALA wyniosła 19,3 mies. (95% CI: 16,6; 22,5), a w grupie PCT: 17,4 mies. (95% CI: 15,2; 20,5), HR=0,756 (95% *bootstrap*: 0,503; 1,029). Szczegóły przedstawiono w rozdz. 5.4.3.1. AKL wnioskodawcy.

Jakość życia

W badaniu EMBRACA jakość życia pacjentów oceniana była za pomocą kwestionariusza jakości życia Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Raka (ang. European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC): QLQ-C30 oraz kwestionariusza QLQ-BR23, specyficznego dla raka piersi. Porównywano wyniki sprzed rozpoczęcia leczenia (*baseline*), z początku każdego cyklu oraz z momentu zakończenia terapii. W kwestionariuszu QLQ-C30 wyższy wynik oznacza wyższą / lepszą jakość życia, natomiast w kwestionariuszu QLQ-BR23 wyższy wynik dotyczący oceny funkcjonowania oznaczał lepsze funkcjonowanie i wyższą / lepszą jakość życia, a w przypadku skal dotyczących objawów – wyższy wynik oznaczał większe nasilenie objawów (szczegółowy opis kwestionariuszy QLQ-C30 i QLQ-BR23 znajduje się w rozdz. 14.2.4. AKL wnioskodawcy).

Wyjściowe wyniki w obu porównywanych grupach (TALA vs PCT) w badaniu EMBRACA w większości poszczególnych podskal kwestionariuszy QLQ-C30 i QLQ-BR23 były zbliżone.

W momencie zakończenia terapii (ang. end of treatment), odsetek pacjentów, którzy udzielili odpowiedzi na co najmniej jedno pytanie kwestionariuszy QLQ-C30 i QLQ-BR23 wyniósł: w grupie TALA: 78,4%, a w grupie PCT: 73,1%.

Wynik oceny jakości życia wg kwestionariusza QLQ-C30 wskazywał na istotną statystycznie poprawę względem *baseline* u pacjentów otrzymujących TALA, natomiast w grupie PCT na istotne statystycznie pogorszenie jakości życia względem *baseline*. Różnice między porównywanymi grupami (TALA vs PCT) były istotne statystycznie. Natomiast wyniki oceny objawów ze strony raka piersi (kwestionariusz QLQ-BR23) wskazały, iż w grupie TALA również stwierdzono istotną statystycznie poprawę wyników względem *baseline*, a w grupie PCT stwierdzono także poprawę, jednak różnice względem *baseline* nie były istotne statystycznie. Różnice między porównywanymi grupami (TALA vs PCT) były istotne statystycznie.

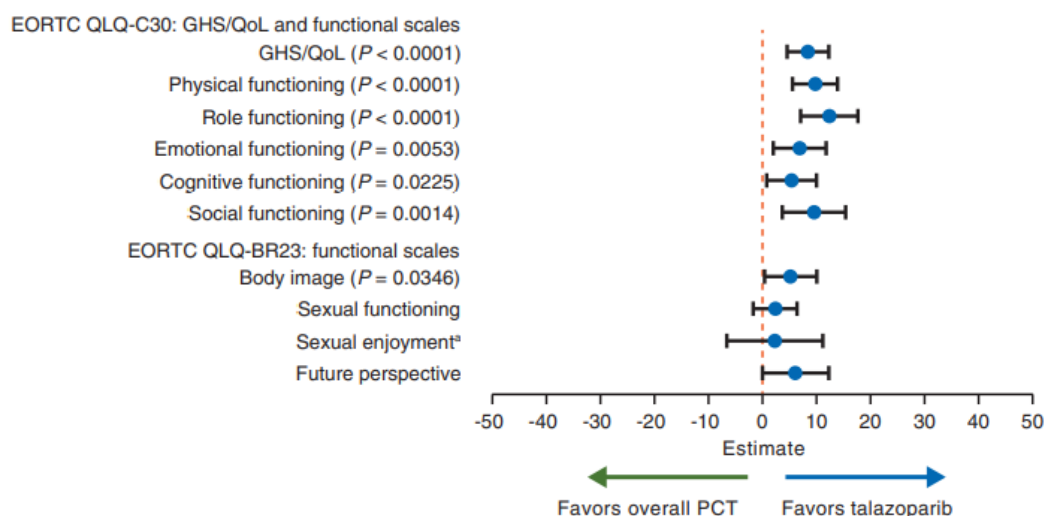
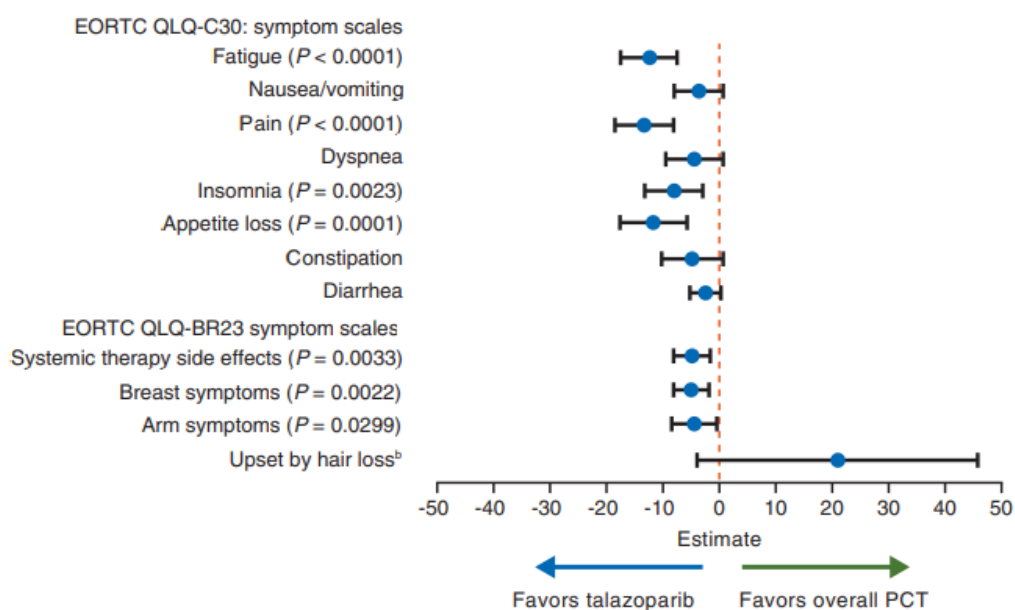
Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności: jakość życia – zmiana w punktacji QLQ-C30 i QLQ-BR23, TALA vs PCT [EMBRACA: Litton 2020]

Punkt końcowy		TALA N=266	PCT N=114	MD (95% CI)*
Zmiana punktacji względem <i>baseline</i> ogółem	QLQ-C30	2,1 (0,1; 4,1)	-5,7 (-10,0; -1,4)	7,80 (3,06; 12,54), p = 0,0013
	QLQ-BR23	-4,9 (-6,5; -3,2)	0,1 (-3,2; 3,5)	-5,00 (-8,73; -1,27), p = 0,087

* Obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji

Wyniki dotyczące różnic między porównywanymi grupami (TALA vs PCT) w zakresie zmian w punktacji QLQ-C30 i QLQ-BR23 względem *baseline* w poszczególnych podskalach przedstawiono na rysunkach poniżej.

**Rysunek 5. Zmiana w punktacji QLQ-C30 i QLQ-BR23 w poszczególnych podskalach dotyczących funkcjonowania – TALA vs PCT [Ettl 2018]****Rysunek 6. Zmiana w punktacji QLQ-C30 i QLQ-BR23 w poszczególnych podskalach dotyczących objawów choroby – TALA vs PCT [Ettl 2018]**

Zdarzenia klinicznie istotnego pogorszenia jakości życia u pacjentów otrzymujących terapię TALA raportowano rzadziej niż u pacjentów leczonych PCT (odpowiednio: wg kwestionariusza QLQ-C30: 32% vs 41%,

wg kwestionariusza QLQ-BR23: 10% vs 13%). Stwierdzono, iż terapia TALA przyczyniała się do istotnego statystycznie wydłużenia czasu do wystąpienia klinicznie istotnego pogorszenia: jakości życia (kwestionariusz QLQ-C30): mediana dla tego punktu końcowego w grupie TALA wyniosła 26,3 mies., a w grupie PCT: 6,7 mies. (HR=0,385), natomiast mediana czasu do wystąpienia klinicznie istotnego pogorszenia ze strony raka piersi (kwestionariusz QLQ-BR23) w grupie TALA nie została osiągnięta, a w grupie PCT wyniosła 24,8 mies. (HR=0,347).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności: jakość życia – czas do klinicznie istotnego pogorszenia, TALA vs PCT [EMBRACA: Litton 2020]

Punkt końcowy		TALA N=262		PCT N=114		HR (95% CI)
		n (%)	Mediana (95% CI)	n (%)	Mediana (95% CI)	
Czas do klinicznie istotnego pogorszenia ⁴ [mies.]	jakości życia: QLQ-C30	85 (32,4%)	26,3 (16,3; 30,5)	47 (41,2%)	6,7 (4,9; 12,6)	0,385 (0,264; 0,563)
	ze strony raka piersi: QLQ-BR23	26 (9,9%)	NO (NO; NO)	15 (13,2%)	34,8 (NO; NO)	0,347 (0,177; 0,680)

Skróty: NO – nie osiągnięto

W każdej z ocenianych podskal kwestionariuszy QLQ-C30 i QLQ-BR23: oceniających funkcjonowanie pacjenta oraz jakość życia związaną z objawami choroby, odnotowano istotnie dłuższy czas do pojawienia się klinicznie istotnego pogorszenia wyniku danej podskali po zastosowaniu TALA, w porównaniu do PCT.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności: jakość życia – czas do klinicznie istotnego pogorszenia: wyniki dla poszczególnych podskal, TALA vs PCT [EMBRACA: Ettl 2018 suplement]

Punkt końcowy		TALA N=262		PCT N=114		HR (95% CI)
		n (%)	Mediana (95% CI)	n (%)	Mediana (95% CI)	
QLQ-C30						
Funkcjonowanie	fizyczne	57 (21,8%)	28,4 (22,7; NO)	45 (39,5%)	7,6 (5,6; 12,2)	0,307 (0,203; 0,463) p < 0,0001
	pełnienie ról	86 (32,8%)	20,5 (16,2; 28,1)	55 (48,2%)	5,6 (4,9; 9,7)	0,364 (0,254; 0,522) p < 0,0001
	emocjonalne	49 (18,7%)	31,5 (20,5; NO)	41 (36,0%)	9,5 (6,3; 12,2)	0,241 (0,154; 0,377) p < 0,0001
	poznawcze	69 (26,3%)	25,6 (16,9; NO)	44 (38,6%)	7,9 (5,2; 10,3)	0,387 (0,259; 0,577) p < 0,0001
	społeczne	85 (32,4%)	17,3 (12,6; 32,2)	46 (40,4%)	7,5 (5,0; 13,4)	0,432 (0,297; 0,628) p < 0,0001
Objawy	zmęczenie	90 (34,4%)	17,1 (10,5; 27,1)	56 (49,1%)	7,1 (4,3; 9,6)	0,396 (0,279; 0,562) p < 0,0001
	nudności / wymioty	56 (21,4%)	NO (24,2; NO)	34 (29,8%)	9,9 (6,2; 15,1)	0,415 (0,267; 0,644) p < 0,0001
	ból	70 (26,7%)	22,7 (16,9; NO)	43 (37,7%)	7,5 (5,8; 11,1)	0,337 (0,225; 0,504) p < 0,0001
	duszność	58 (22,1%)	29,1 (19,4; NO)	30 (26,3%)	11,2 (6,4; 13,4)	0,432 (0,271; 0,689) p = 0,0003
	bezsensowność	56 (21,4%)	21,8 (18,3; NO)	38 (33,3%)	9,0 (5,9; 15,1)	0,299 (0,192; 0,466) p < 0,0001
	utrata apetytu	55 (21,0%)	NO (19,4; NO)	43 (37,7%)	9,0 (6,7; NO)	0,321 (0,211; 0,486) p < 0,0001

⁴ Czas do istotnego klinicznie pogorszenia, w badaniu EMBRACA, definiowano jako czas od randomizacji do stwierdzenia pierwszego pogorszenia punktacji o ≥ 10 pkt, utrzymującego się w kolejnych pomiarach.

Punkt końcowy		TALA N=262		PCT N=114		HR (95% CI)
		n (%)	Mediana (95% CI)	n (%)	Mediana (95% CI)	
	zaparcia	56 (21,4%)	32,6 (22,8; NO)	28 (24,6%)	10,6 (7,5; NO)	0,463 (0,288; 0,744), p = 0,0011
	Biegunka	32 (12,2%)	NO (32,9; NO)	17 (14,9%)	12,2 (9,4; NO)	0,506 (0,278; 0,922), p = 0,0236
QLQ-BR23						
Funkcjonowanie	obraz własnego ciała	48 (18,3%)	32,2 (32,2; NO)	30 (26,3%)	11,1 (8,4; NO)	0,364 (0,224; 0,593) p < 0,0001
	ocena przyszłych perspektyw	45 (17,2%)	NO (NO; NO)	20 (17,5%)	NO (8,4; NO)	0,544 (0,316; 0,934) p = 0,0252
Objawy	działania niepożądane terapii systemowej	65 (24,8%)	24,6 (18,7; NO)	39 (34,2%)	7,9 (6,2; 10,3)	0,334 (0,218; 0,511) p < 0,0001
	objawy ze strony ramion (ang. arm symptoms)	59 (22,5%)	NO (17,3; NO)	30 (26,3%)	13,2 (7,2; NO)	0,460 (0,290; 0,730) p = 0,0008

Skróty: NO – nie osiągnięto

Wyniki dotyczące jakości życia w wybranych subgroupach pacjentów przedstawiono także w rozdz. 5.4.8.2., 5.4.8.4. AKL wnioskodawcy oraz w dokumencie przekazanym przez wnioskodawcę w ramach uzupełnień ws. minimalnych wymagań.

PFS

Na podstawie odwróconego estymatora Kaplana-Meiera (ang. reverse Kaplan-Meier estimator), autorzy badania EMBRACA wskazali, iż mediana czasu obserwacji dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wyniosła 11,2 miesiąca. Oszacowania te wykonała niezależnie działająca zaślepiona komisja, po zaobserwowaniu 269 zdarzeń progresji lub zgonu.

Stwierdzono, iż wśród pacjentów otrzymujących terapię TALA PFS był istotnie statystycznie dłuższy niż w grupie stosującej PCT (odpowiednio: 8,6 mies. vs 5,6 mies.; HR=0,54). Ogółem u 37% pacjentów w grupie TALA i 20% pacjentów z grupy komparatora w okresie rocznej terapii nie wystąpiła progresja choroby ani zgon.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności: PFS, TALA vs PCT [EMBRACA: Litton 2018]

Punkt końcowy		TALA N=287	PCT N=144	HR (95% CI), p
PFS w ocenie niezależnej, zaślepionej komisji	n (%)	186 (65%)	83 (58%)	0,54 (0,41; 0,71), p < 0,001
	mediana (95% CI)	8,6 (7,2; 9,3)	5,6 (4,2; 6,7)	
PFS w ocenie badaczy	n (%)	b.d.	b.d.	0,54 (0,42; 0,69)
	mediana (95% CI)			
1-roczny PFS w ocenie niezależnej komisji		37%	20%	-

Wyniki dotyczące PFS przedstawiono również dla wybranych podgrup pacjentów, m.in.⁵ w podziale na rodzaj mutacji (BRCA1, BRCA2), status receptorów hormonalnych (TNBC, HR+), liczbę wcześniejszych linii ChT, rasę (w tym rasę białą), obecność choroby mierzalnej, region geograficzny (w tym pacjentów pochodzących z Europy) oraz wcześniejsze leczenie: związkami platyny, kapecytabina, adjuwantowe lub neoadjuwantowe, hormonoterapią (tak, nie).

Analiza we wszystkich podgrupach wykazała, iż pacjenci stosujący TALA osiągnęli dłuższy PFS niż pacjenci z grupy PCT, dla większości analizowanych podgrup różnice były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

⁵ Pozostałe analizowane podgrupy pacjentów oraz odnoszące się do nich wyniki PFS przedstawiono w rozdz. 5.4.2. AKL wnioskodawcy.

Tabela 24. Wyniki analizy skuteczności: analiza w wybranych podgrupach: PFS, TALA vs PCT [EMBRACA: Litton 2018, Litton 2020, Rugo 2018]

Podgrupa		TALA N=287		PCT N=144		HR (95% CI), p
		n (%)	mediana (95% CI)	n (%)	mediana (95% CI)	
Rodzaj mutacji	BRCA1	123 (42,9%)	6,9 (5,3; 8,5)	60 (41,7%)	3,5 (2,7; 6,7)	0,595 (0,393; 0,900), p = 0,0130
	BRCA2	147 (51,2%)	9,8 (8,3; 13,0)	78 (54,2%)	5,7 (4,6; 8,6)	0,474 (0,320; 0,702), p < 0,0001
Status receptorów hormonalnych	TNBC	130 (45,3%)	5,8 (5,3; 7,7)	60 (41,7%)	2,9 (1,7; 4,6)	0,596 (0,406; 0,874), p = 0,0075
	HR+	157 (54,7%)	9,4 (8,8; 13,0)	84 (58,3%)	6,7 (5,6; 8,7)	0,474 (0,318; 0,708), p = 0,0002
Wcześniejsze leczenie związkami platyny	tak	46 (16,0%)	7,0 (4,2; 12,9)	30 (20,8%)	2,9 (1,5; 11,3)	0,762 (0,400; 1,451), p = 0,4070
	nie	241 (84,0%)	8,8 (7,2; 9,4)	114 (79,2%)	5,8 (4,6; 8,2)	0,52 (0,39; 0,71), p < 0,0001
Liczba wcześniejszych linii chemioterapii w chorobie zaawansowanej	0	111 (38,7%)	9,8 (8,5; 13,3)	54 (37,5%)	8,7 (5,5; 18,0)	0,57 (0,34; 0,95), p = 0,0285
	1	107 (37,3%)	8,1 (5,7; 9,2)	54 (37,5%)	4,6 (3,3; 8,2)	0,51 (0,33; 0,80), p = 0,0026
	≥ 2	69 (24,0%)	5,8 (4,4; 8,9)	36 (25,0%)	4,2 (1,5; 5,7)	0,56 (0,34; 0,95), p = 0,0288
Rasa	biała	192 (66,9%)	9,0 (8,1; 12,9)	108 (75,0%)	5,8 (4,2; 8,6)	0,49 (0,35; 0,68), p < 0,0001
Region geograficzny	Europa	134 (46,7%)	8,8 (7,1; 9,8)	56 (38,9%)	4,2 (2,8; 10,1)	0,52 (0,33; 0,80), p = 0,0027
Stan sprawności ECOG	0	153 (53,3%)	9,0 (7,1; 12,9)	84 (58,3%)	5,6 (4,2; 8,7)	0,60 (0,41; 0,87), p = 0,0058
	> 0	133 (46,3%)	8,1 (5,8; 9,0)	59 (41,0%)	5,5 (2,9; 7,1)	0,436 (0,284; 0,668), p < 0,0001
Choroba mierzalna	tak	219 (76,3%)	7,2 (6,2; 8,6)	114 (79,2%)	5,3 (3,3; 6,7)	0,57 (0,42; 0,78), p = 0,0003
	nie	68 (23,7%)	16,4 (9,8; 24,2)	30 (20,8%)	6,7 (5,6; 18,0)	0,43 (0,21; 0,90), p = 0,0207
Wcześniejsze leczenie adjuwantowe lub neoadjuwantowe	tak	238 (82,9%)	8,8 (7,2; 9,8)	121 (84,0%)	5,8 (4,3; 7,1)	0,53 (0,39; 0,72), p < 0,0001
	nie	49 (17,1%)	7,7 (5,7; 9,2)	23 (16,0%)	3,5 (1,6; 9,7)	0,69 (0,37; 1,31), p = 0,2564
Wcześniejsze leczenie kapecytabiną	tak	73 (25,4%)	6,9 (5,4; 9,4)	43 (29,9%)	5,6 (2,9; 6,7)	0,64 (0,39; 1,04), p = 0,0701
	nie	214 (74,6%)	8,9 (7,3; 10,3)	101 (70,1%)	5,6 (3,5; 8,7)	0,53 (0,38; 0,74), p = 0,0001
Wcześniejsza hormonoterapia	tak	161 (56,1%)	9,8 (8,9; 12,2)	77 (53,5%)	6,7 (5,4; 8,9)	0,44 (0,30; 0,66), p < 0,0001
	nie	126 (43,9%)	5,8 (4,4; 7,3)	67 (46,5%)	3,5 (2,1; 5,8)	0,59 (0,40; 0,87), p = 0,0063

Dodatkowo, w abstrakcie konferencyjnym Ettl 2019a przedstawiono wyniki PFS u pacjentów z TNBC oraz u pacjentów z HR+, w podziale na liczbę wcześniej stosowanych linii ChT w zaawansowanej chorobie. Pacjenci stosujący terapię TALA uzyskiwali dłuższy PFS niż pacjenci w grupie PCT, niezależnie od liczby wcześniejszych linii ChT, zarówno w grupie TNBC, jak i HR+. Jednakże tylko u pacjentów z HR+, u których wcześniej nie stosowano ChT lub u których zastosowano 1 linię ChT różnice pomiędzy porównywanymi grupami (TALA vs PCT) były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Wyniki analizy skuteczności: PFS, analiza w podgrupach, TALA vs PCT [EMBRACA: Ettl 2019a]

Linia leczenia		TALA		PCT		HR (95% CI), p
		Liczba pacjentów	Mediana PFS [mies.]	Liczba pacjentów	Mediana PFS [mies.]	
TNBC	0	52	7,3	26	5,5	0,67 (0,35; 1,27)
	1	50	5,4	21	3,5	0,58 (0,29; 1,12)
	≥ 2	28	4,3	13	1,5	0,46 (0,21; 1,03)
HR+	0	59	12,2	28	8,9	0,41 (0,17; 0,97)
	1	57	9,0	33	5,9	0,43 (0,22; 0,81)
	≥ 2	41	7,6	23	5,6	0,60 (0,30; 1,20)

Odpowiedź na leczenie

W badaniu EMBRACA ocenę odpowiedzi na leczenie przeprowadzono wśród pacjentów z wyjściowo mierzalną chorobą wg kryteriów RECIST.

Obiektywną odpowiedź na leczenie stwierdzono u istotnie większego odsetka pacjentów w grupie stosującej terapię TALA niż w grupie otrzymujących leczenie PCT (odpowiednio: 63% vs 27%), a oszacowana szansa uzyskania ORR była 5-krotnie wyższa w grupie TALA niż PCT. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie wyniosła 2,6 mies. w grupie TALA i 1,7 mies. w grupie komparatora.

Całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskało 5,5% pacjentów leczonych TALA, natomiast w grupie PCT nie stwierdzono jej u żadnego pacjenta, jednakże różnice między porównywanymi grupami nie osiągnęły istotności statystycznej. U istotnie statystycznie większego odsetka pacjentów w grupie TALA niż PCT stwierdzono odpowiedź częściową (odpowiednio: 57% vs 27%), natomiast u istotnie mniejszych odsetków pacjentów stosujących terapię TALA stwierdzono chorobę stabilną (odpowiednio: 21% vs 32%) lub nie było możliwości wykonania u nich oceny odpowiedzi na leczenie (odpowiednio: 2% vs 17%).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Wyniki analizy skuteczności: ORR, TALA vs PCT [EMBRACA: Litton 2018]

Punkt końcowy	TALA N=219	PCT N=114	OR (95% CI)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	NNT*
ORR – n (%) [95% CI]	137 (62,6%) [55,8%; 69,0%]	31 (27,2%) [19,3%; 36,6%]	5,0 (2,9; 8,8) p < 0,001	2,30 (1,67; 3,16) p < 0,0001	0,35 (0,25; 0,46) p < 0,0001	NNT = 3 (3; 5)
Czas do uzyskania ORR – mediana [mies.]	2,6	1,7	-	-	-	-
Odpowiedź całkowita – n (%)	12 (5,5%)	0 (0,0%)	-	13,07 (0,78; 218,74) p = 0,0738	0,05 (0,02; 0,09) p = 0,0011	-
Odpowiedź częściowa – n (%)	125 (57,1%)	31 (27,2%)	-	2,10 (1,52; 2,90) p < 0,0001	0,30 (0,19; 0,40) p < 0,0001	NNT = 4 (3; 6)
Choroba stabilna – n (%)	46 (21,0%)	36 (31,6%)	-	0,67 (0,46; 0,97) p = 0,0321	-0,11 (-0,21; 0,00) p = 0,0401	NNT = 10 (5; 209)
Brak możliwości oceny odpowiedzi – n (%)	4 (1,8%)	19 (16,7%)	-	0,11 (0,04; 0,31) p < 0,0001	-0,15 (-0,22; -0,08) p < 0,0001	NNT = 7 (5; 13)

* Obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji

Wykazano, iż w analizowanych podgrupach, m.in. podziale na: rodzaj mutacji (BRCA1, BRCA2), status receptorów hormonalnych (TNBC, HR+), liczbę wcześniejszych linii ChT, rasę (w tym rasę białą), region geograficzny (w tym pacjentów pochodzących z Europy), oraz wcześniejsze leczenie: związkami platyny, adjuwantowe lub neoadjuwantowe, większe odsetki pacjentów leczonych TALA niż z grupy PCT uzyskiwały ORR. W przypadku większości analizowanych podgrup różnice między porównywanymi grupami (TALA vs PCT) były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Wyniki analizy skuteczności: analiza w wybranych podgrupach: ORR, TALA vs PCT [EMBRACA: Rugo 2020]

Podgrupa	TALA n/N (% [95% CI])	PCT n/N (% [95% CI])	OR (95% CI)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	
Rodzaj mutacji	BRCA1	59/92 (64,1%) [53,46; 73,87]	11/50 (22,0%) [11,53; 35,96]	7,01 (2,99; 19,54)	2,92 (1,69; 5,02) p = 0,0001	0,42 (0,27; 0,57) NNT = 3 (2; 4) p < 0,0001
	BRCA2	71/114 (62,3%) [52,72; 71,19]	18/60 (30,0%) [18,85; 43,21]	4,15 (1,90; 8,52)	2,08 (1,37; 3,13) p = 0,0005	0,32 (0,18; 0,47) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001
Status receptorów hormonalnych	TNBC	63/102 (61,8%) [51,61; 71,21]	6/48 (12,5%) [4,73; 25,25]	11,89 (4,54; 41,37)	4,86 (2,26; 10,45) p < 0,0001	0,48 (0,35; 0,62) NNT = 3 (2; 3) p < 0,0001
	HR+	74/117 (63,2%) [53,84; 71,97]	25/66 (37,9%) [26,22; 50,66]	2,89 (1,43; 5,83)	1,67 (1,19; 2,34) p = 0,0030	0,25 (0,11; 0,40) NNT = 4 (3; 10) p = 0,0007

Podgrupa		TALA n/N (% [95% CI])	PCT n/N (% [95% CI])	OR (95% CI)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	
Rasa	biała	93/143 (65,0% [56,62; 72,81])	27/86 (31,4% [21,81; 42,30])	4,52 (2,41; 8,72)	2,07 (1,48; 2,90) p < 0,0001	0,34 (0,21; 0,46) NNT = 3 (3; 5) p < 0,0001	
Region geograficzny	Europa	57/97 (58,8% [48,31; 68,67])	13/45 (28,9% [16,37; 44,31])	3,75 (1,57; 9,87)	2,03 (1,25; 3,31) p = 0,0043	0,30 (0,13; 0,46) NNT = 4 (3; 8) p = 0,0004	
Stan sprawności ECOG	0	77/120 (64,2% [54,90; 72,71])	14/64 (21,9% [12,51; 33,97])	6,06 (3,08; 15,07)	2,93 (1,81; 4,75) p < 0,0001	0,42 (0,29; 0,56) NNT = 3 (2; 4) p < 0,0001	
	> 0	60/98 (61,2% [50,85; 70,90])	17/49 (34,7% [21,67; 49,64])	3,32 (1,47; 7,37)	1,76 (1,17; 2,67) p = 0,0073	0,27 (0,10; 0,43) NNT = 4 (3; 10) p = 0,0016	
Wcześniejse leczenie	związkami platyny	tak	19/38 (50,0% [33,38; 66,62])	6/25 (24,0% [9,36; 45,13])	3,16 (0,88; 15,67), p = 0,0456 [^]	2,08 (0,97; 4,48) p = 0,0606	0,26 (0,03; 0,49) p = 0,0273
		nie	118/181 (65,2% [57,77; 72,11])	25/89 (28,1% [19,07; 38,62])	5,36 (2,89; 9,89), p < 0,001^{^^}	2,32 (1,64; 3,29) p < 0,0001	0,37 (0,25; 0,49) NNT = 3 (3; 4) p < 0,0001
	adjuwantowe lub neoadjuwantowe	tak	119/183 (65,0% [57,64; 71,91])	25/96 (26,0% [17,62; 36,00])	6,40 (3,41; 11,98)	2,50 (1,75; 3,56) p < 0,0001	0,39 (0,28; 0,50) NNT = 3 (2; 4) p < 0,0001
		nie	18/36 (50,0% [32,92; 67,08])	6/18 (33,3% [13,34; 59,01])	1,97 (0,50; 8,54)	1,50 (0,72; 3,11) p = 0,2766	0,17 (-0,11; 0,44) p = 0,2301
Liczba wcześniejszych linii chemioterapii w chorobie zaawansowanej [^]	ogółem	0	66/83 (79,5% [69,2; 87,6])	15/41 (36,6% [22,1%; 53,1])	6,86 (2,65; 16,81)	2,17 (1,43; 3,30) p < 0,001	0,43 (0,26; 0,60) NNH = 3 (2; 4) p < 0,001
		1	45/79 (57,0% [45,3; 68,1])	8/40 (20,0% [9,1; 35,7])	5,06 (1,95; 14,18)	2,85 (1,49; 5,45) p = 0,0016	0,37 (0,20; 0,53) NNH = 3 (2; 5) p < 0,0001
		≥ 2	26/57 (45,6% [32,4; 59,3])	8/33 (24,2% [11,1; 42,3])	2,66 (0,88; 7,80)	1,88 (0,97; 3,66) p = 0,0630	0,21 (0,02; 0,41) p = 0,0319
	TNBC	0	31/52 (78%)	4/26 (20%)	12,1 (2,8; 56,8)	3,88 (1,53; 9,81) p=0,004^{**}	0,44 (0,25; 0,63) NNH = 3 (2; 5) p<0,001^{**}
		1	21/50 (55%)	2/21 (13%)	6,5 (1,3; 70,9)	4,41 (1,13; 17,15)^{**}	0,32 (0,14; 0,51) NNH=4 (2; 8) p<0,001^{**}
		≥ 2	11/28 (46%)	0/13 (0%)	NO (2,2; NO)	11,1 (0,70; 175,19) p=0,087 ^{**}	0,39 (0,19; 0,60) p<0,01^{**}
	HR+	0	35/59 (81%)	11/28 (52%)	3,9 (1,0; 14,3)	1,51 (0,91; 2,51) p=0,111 ^{**}	0,20 (-0,02; 0,42) p=0,074 ^{**}
		1	24/57 (59%)	6/33 (24%)	3,8 (1,1; 13,6)	2,32 (1,06; 5,08) p=0,036^{**}	0,24 (0,06; 0,42) NNH=5 (3; 19) p=0,011^{**}
		≥ 2	15/41 (46%)	8/23 (40%)	1,3 (0,35; 4,7)	1,05 (0,53; 2,10) p=0,886 ^{**}	0,02 (-0,23; 0,26) p=0,885 ^{**}

Skróty: NO – niemożliwe do oceny

* Obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji, jeśli były rozbieżności między obliczeniami wnioskodawcy, a obliczeniami analityka Agencji – w tabeli przedstawiono wyniki obliczeń analityka Agencji.

** Obliczenia własne analityka Agencji

[^] Wyniki pochodzą z publikacji Ettl 2019a oraz suplementu do publikacji Litton 2018 (Litton 2018 suplement); ^{^^} wyniki pochodzą z publikacji Martin 2018

Ponadto, w badaniu EMBRACA przedstawiono wyniki dla ORR u pacjentów z chorobą mierzalną z podziałem na poszczególne schematy stosowane w ramach PCT. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Wyniki analizy skuteczności: pacjenci z chorobą mierzalną: ORR, TALA vs PCT [EMBRACA: Litton 2018 suplement]

Punkt końcowy		TALA N=219	PCT				
			ogółem N=114	kapecytabina N=44	gemcytabina N=13	winorelbina N=9	erybulina N=48
ORR	n	137	31	12	4	4	11
	% (95% CI)	62,6% (55,8; 69,0)	27,2% (19,3; 36,3)	27,3% (15,0; 42,8)	30,8% (9,1; 61,4)	44,4% (13,7; 78,8)	22,9% (12,0; 37,3)

DOR

Autorzy badania EMBRACA podkreślili, że ze względu, iż szerokości przedziałów ufności nie zostały dostosowane do heterogeniczności, przedziały ufności nie powinny być wykorzystywane do wnioskowania o ostatecznym wpływie leczenia na drugorzędowe/eksploracyjne punkty końcowe.

Mediana DOR w badaniu EMBRACA była istotnie statystycznie dłuższa u pacjentów z odpowiedzią na leczenie, u których zastosowano terapię TALA niż PCT, wyniosła odpowiednio 5,4 mies. i 3,1 mies.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Wyniki analizy skuteczności: DOR, TALA vs PCT [EMBRACA: Litton 2018 suplement]

Punkt końcowy		TALA N=137	PCT N=31	HR (95% CI)
DOR	n (%)	99 (72%)	25 (81%)	0,43 (0,27; 0,70)
	mediana (95% CI) [mies.]	5,4 (4,2; 6,3)	3,1 (2,8; 5,6)	
ORR utrzymywana w 12. mies. – % (95% CI)		23 (15,28; 31,66)	0	-

W każdej z analizowanych podgrup, mediana DOR była dłuższa u pacjentów otrzymujących TALA w porównaniu do pacjentów leczonych standardową chemioterapią, a w przypadku podgrupy z mutacją BRCA2, z TNBC, HR+ oraz u pacjentów nie leczonych wcześniej związkami platyny – zaobserwowane różnice między porównywanymi grupami (TALA vs PCT) były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Wyniki analizy skuteczności: analiza w wybranych podgrupach: DOR, TALA vs PCT [EMBRACA: Rugo 2020 suplement]

Podgrupa		TALA			PCT			HR (95% CI)
		n/N*	mediana DOR % (95% CI)	ORR utrzymana w 12 mies. % (95% CI)	n/N*	mediana DOR % (95% CI)	ORR utrzymana w 12 mies. % (95% CI)	
Rodzaj mutacji	BRCA1	64/101	4,2 (2,8; 5,7)	16 (7,13; 28,68)	13/52	3,0 (1,4; 3,9)	0 (NO; NO)	0,496 (0,222; 1,108)
	BRCA2	73/118	6,3 (4,8; 9,5)	28 (17,12; 40,60)	18/62	3,1 (2,8; 6,7)	0 (NO; NO)	0,461 (0,241; 0,882)
Status receptorów hormonalnych	TNBC	63/102	4,3 (3,6; 5,4)	17 (7,88; 28,52)	6/48	1,9 (1,4; 7,8)	0 (NO; NO)	0,345 (0,131; 0,910)
	HR+	74/117	6,8 (4,5; 9,5)	28 (16,27; 40,37)	25/66	3,3 (2,8; 6,0)	0 (NO; NO)	0,460 (0,262; 0,807)
Wcześniejsze leczenie związkami platyny	tak	19/38	4,2 (2,6; 10,3)	17 (1,43; 47,68)	6/25	3,0 (1,5; NO)	NO (NO; NO)	0,303 (0,051; 1,811)
	nie	118/181	5,4 (4,3; 6,6)	23 (15,26; 32,64)	25/89	3,3 (2,8; 6,0)	NO (NO; NO)	0,440 (0,261; 0,740)

Skróty: NO – niemożliwe do oceny

* liczba pacjentów z odpowiedzią na leczenie/liczba wszystkich chorych w danej podgrupie

Korzyść kliniczna po 24 tyg. terapii (CBR24)

W badaniu EMBRACA korzyść kliniczna po 24 tyg. terapii (ang. clinical benefit rate at 24 weeks) definiowana była jako uzyskanie: odpowiedzi całkowitej, odpowiedzi obiektywnej na leczenie lub choroby stabilnej w 24. tygodniu lub później.

Istotnie statystycznie więcej pacjentów osiągnęło CBR24 w grupie TALA w porównaniu z grupą otrzymującą standardową terapię (odpowiednio: 69% vs 36%). Szansa uzyskania CBR24 była ponad 4-krotnie wyższa po zastosowaniu TALA w porównaniu z terapią PCT.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Wyniki analizy skuteczności: CBR24, TALA vs PCT [EMBRACA: Litton 2018]

Punkt końcowy	TALA		PCT		OR (95% CI)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	NNT*
	n/N	% (95% CI)	n/N	% (95% CI)				
CBR24	197/287	68,6% (62,9; 74,0)	52/144	36,1% (28,3; 44,5)	3,87 (2,54; 5,90) p < 0,001	1,90 (1,51; 2,39) p < 0,001	0,33 (0,23; 0,42) p < 0,001	4 (3; 5)

* Obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji, jeśli były rozbieżności między obliczeniami wnioskodawcy a obliczeniami analityka Agencji – w tabeli przedstawiono wyniki obliczeń analityka Agencji.

Zgodnie z przeprowadzoną w badaniu EMBRACA analizą w podgrupach, we wszystkich analizowanych podgrupach u większego odsetka pacjentów stosujących TALA niż standardową chemioterapię stwierdzano CBR24. Poza podgrupą, u której wcześniej nie stosowano terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej oraz u pacjentów, u których wcześniej zastosowano ≥ 2 linii chemioterapii w chorobie zaawansowanej, różnice między porównywanymi grupami (TALA vs PCT) w poszczególnych podgrupach osiągnęły istotność statystyczną.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Wyniki analizy skuteczności: analiza w wybranych podgrupach: CBR24, TALA vs PCT [EMBRACA: Rugo 2020]

Podgrupa		N ogółem (TALA+PCT)	% (95% CI)*		OR (95% CI), p	
			TALA	PCT		
Rodzaj mutacji	BRCA1	183	61,83% (52,56; 70,42)	30,09% (18,77; 43,17)	4,45 (2,09; 9,69); p < 0,0001	
	BRCA2	225	74,12% (66,27; 81,17)	30,09% (18,77; 43,17)	4,28 (2,22; 7,94); p < 0,0001	
Status receptorów hormonalnych	TNBC	190	61,49% (52,56; 70,02)	21,84% (11,89; 34,19)	5,77 (2,76; 13,29); p < 0,0001	
	HR+	241	74,63% (66,95; 81,23)	46,47% (35,55; 57,68)	3,27 (1,77; 6,07); p < 0,0001	
Rasa	biała	300	69,45% (62,23; 75,77)	37,94% (28,67; 47,84)	3,90 (2,29; 6,80); p < 0,0001	
Region geograficzny	Europa	190	67,98% (59,39; 75,82)	41,18% (27,99; 55,01)	3,39 (1,56; 7,36); p = 0,0007	
Stan sprawności ECOG	0	237	71,96% (63,99; 78,84)	32,20% (22,35; 43,23)	5,25 (2,92; 10,43); p < 0,0001	
	> 0	192	65,47% (56,66; 73,38)	42,38% (29,52; 55,97)	2,84 (1,37; 5,76); p = 0,0020	
Wcześniejsze leczenie	związkami platyny	tak	76	58,63% (43,08; 72,93)	26,52% (12,16; 45,81)	4,21 (1,26; 16,11); p = 0,0087
		nie	355	70,37% (64,26; 76,18)	38,43% (29,42; 47,99)	4,21 (2,49; 6,93); p < 0,0001
	adjuwantowe lub neoadjuwantowe	tak	359	71,24% (62,98; 75,09)	34,55% (26,24; 43,81)	4,84 (2,88; 8,18); p < 0,0001
		nie	72	65,23% (50,27; 78,22)	43,44% (23,09; 65,40)	2,12 (0,66; 6,27); p = 0,1621
	kapecytabiną	tak	116	57,30% (45,37; 68,87)	32,61% (18,96; 48,34)	3,07 (1,22; 7,52); p = 0,0084
		nie	315	72,25% (65,84; 78,18)	36,99% (28,03; 47,73)	4,94 (2,81; 8,66); p < 0,0001
hormonoterapia / terapia inhibitorami aromatazy	tak	238	73,13% (65,65; 79,83)	44,10% (32,59; 55,79)	3,53 (1,88; 6,54); p < 0,0001	

Podgrupa		N ogółem (TALA+PCT)	% (95% CI)*		OR (95% CI), p
			TALA	PCT	
	nie	193	62,61% (53,47; 71,04)	26,82% (16,61; 38,87)	5,86 (2,74; 13,14); p < 0,0001
Liczba wcześniejszych linii chemioterapii w chorobie zaawansowanej	0	165	81,06% (72,33; 87,65)	38,74% (25,74; 52,92)	7,77 (3,33; 17,83); p < 0,0001
	1	161	64,37% (54,34; 73,33)	29,53% (17,84; 59,07)	4,61 (2,08; 10,14); p < 0,0001
	≥ 2	105	54,92% (42,52; 66,91)	41,63% (25,31; 43,42)	2,05 (0,73; 5,49); p = 0,1385

* Dane odczytane z wykresu.

Analiza dodatkowa: porównanie pośrednie: TALA vs OLA

W wyniku przeprowadzonego porównania pośredniego między TALA a OLA, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między tymi terapiami w zakresie PFS, OS, ORR ani jakości życia.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Wyniki analizy skuteczności: porównanie pośrednie TALA vs OLA [EMBRACA, OlympiAD]

Punkt końcowy	Publikacja	EMBRACA		OlympiAD		RR/RD/HR* (95% CI)
		TALA N=262	PCT N=144	PLA N=191	PCT N=73	
OS – mediana (95% CI) [mies.]	analiza końcowe OS Litton 2020, Robson 2019	19,3 (16,6; 22,5)	19,5 (17,4; 22,4)	19,3 (bd.)	17,1 (bd.)	HR=0,94 (0,64; 1,39)
		HR=0,848 (0,670; 1,073), p = 0,17		HR=0,90 (0,66; 1,23), p = 0,513		
analiza końcowa dla bad. EMBRACA i dane z dłuższego okresu obs. bad. OlympiAD	Litton 2020, Robson 2019b	19,3 (16,6; 22,5)	19,5 (17,4; 22,4)	19,3 (bd.)	17,1 (bd.)	HR=1,01 (0,70; 1,46)
		HR=0,848 (0,670; 1,073), p = 0,17		HR=0,84 (0,63; 1,12)		
Jakość życia: czas do klinicznie istotnego pogorszenia jakości życia według wskaźnika ogólnej jakości życia na podstawie kwestionariusza QLQ-C30 – mediana (95% CI) [mies.]	Litton 2020, Robson 2019a	26,3 (16,3; 30,5)	6,3 (4,9; 12,2)	nie osiągnięto	15,3 (bd.)	HR=0,88 (0,44; 1,72)
		HR= 0,385 (0,264; 0,563)		HR= 0,44 (0,25; 0,77); p = 0,004		
PFS – mediana (95% CI) [mies.]	Litton 2018, Robson 2017	8,6 (7,2; 9,3)	5,6 (4,2; 6,7)	7,0 (bd.)	4,2 (bd.)	HR= 0,93 (0,62; 1,41)
		HR= 0,54 (0,41; 0,71), p < 0,001		HR= 0,58 (0,43; 0,80); p < 0,001		
ORR – n/N (%)	Litton 2018, Robson 2019	137/219 (62,6%)	31/114 (27,2%)	95/165 (57,6%)	16/72 (22,2%)	RR = 0,89 (0,51; 1,54) RD = 0,00 (-0,16; 0,16)
		RB= 2,30 (1,67; 3,16) p < 0,0001 RD= 0,35 (0,25; 0,46) p < 0,0001 NNT = 3 (3; 5)		RB= 2,59 (1,65; 4,07) p < 0,0001 RD= 0,35 (0,23; 0,48) p < 0,0001 NNT = 3 (3; 5)		

* Obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównanie bezpośrednie: TALA vs ChT

Analizę bezpieczeństwa w badaniu EMBRACA przeprowadzono wśród wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę interwencji. W publikacji Litton 2018 mediana okresu obserwacji dotycząca bezpieczeństwa wyniosła 11,2 mies., natomiast mediana najdłuższego okresu obserwacji (dane z publikacji Litton 2020) wynosiła dla TALA 44,9 mies. (95% CI: 37,9; 47,0), a dla PCT: 36,8 mies. (95% CI: 34,3; 43,0).

Czas leczenia, w którym oceniano odnotowane zdarzenia niepożądane, zdefiniowano jako czas od przyjęcia pierwszej dawki leku do 30 dni po otrzymaniu ostatniej dawki. Mediana czasu leczenia wynosiła (publikacja Litton 2018): w grupie TALA: 7,0 mies. (zakres 0,8-36,9) i 4,5 mies. (zakres 0,5-18,3) w grupie PCT.

Zdarzenia niepożądane (ang. adverse events, AEs) ogółem w obu porównywanych grupach (TALA vs PCT) wystąpiły u większości pacjentów: w grupie TALA u 99% pacjentów, a w grupie PCT u 98%. AEs 3 lub 4 stopnia stwierdzono u odpowiednio 70% i 64%, natomiast ciężkie AEs (SAE) ogółem u 35% i 31%, a SAE 3 lub 4 stopnia u: 28% i 27% pacjentów. U 8% pacjentów w grupie TALA i u 10% w grupie PCT występujące AEs doprowadziły do trwałego odstawienia leku, natomiast 2% pacjentów stosujących TALA i u 3% otrzymujących standardową chemioterapię wystąpiły AEs, które doprowadziły do zgonu. Różnice między porównywanymi grupami (TALA vs PCT) odnoszące się do ww. punktów końcowych nie były istotne statystycznie.

Spośród AEs prowadzących do modyfikacji dawkowania ocenianej terapii, w grupie TALA istotnie statystycznie częściej niż w grupie PCT raportowano niedokrwistość (NNH=3) i małopłytkowość (NNH= 7), natomiast istotnie statystycznie rzadziej niż w grupie PCT występowały nudności (NNT=14), biegunki (NNT=14) i zespół ręka-stopa (NNT=8). Niedokrwistość i małopłytkowość również w grupie TALA istotnie statystycznie częściej niż w grupie PCT były przyczyną czasowego wstrzymania leczenia (niedokrwistość: NNH=3, małopłytkowość: NNH=7), natomiast nudności były istotnie statystycznie rzadszą przyczyną czasowego wstrzymania terapii (NNT=22).

W grupie TALA raportowano również istotne statystycznie różnice względem PCT w zakresie AEs występujących w trakcie leczenia (TEAEs) związanych z koniecznością zmniejszenia dawki: częściej stwierdzano występowanie co najmniej 1 TEAEs (NNH=6), niedokrwistości (NNH=4), i neutropenii (NNH=12), natomiast rzadziej: zespołu ręka-stopa (NNT=10) i biegunek (NNT=10).

U pacjentów stosujących terapię TALA istotnie statystycznie rzadziej niż w grupie PCT raportowano także występowanie co najmniej 1 AEs związanego z hepatotoksycznością (NNT=10).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34. Wyniki analizy bezpieczeństwa: porównanie bezpośrednie TALA vs PCT [EMBRACA: Litton 2020, Litton 2018, Hurvitz 2020]

Punkt końcowy [^]		Publikacja	TALA n/N (%)	PCT n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AEs ogółem – okres obs. 11,2 mies.		Litton 2018	282/286 (98,6%)	123/126 (97,6%)	1,01 (0,98; 1,04) p = 0,5208	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,5196
AEs ogółem		Litton 2020	282/286 (98,6%)	123/126 (97,6%)	1,01 (0,98; 1,04) p = 0,5208	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,5196
AEs 3-4 stopnia		Litton 2020	199/286 (69,6%)	81/126 (64,3%)	1,08 (0,93; 1,26) p = 0,3044	0,05 (-0,05; 0,15) p = 0,2956
SAE	ogółem – okres obs. 11,2 mies.	Litton 2018	91/286 (31,8%)	37/126 (29,4%)	1,08 (0,79; 1,49) p = 0,6227	0,02 (-0,07; 0,12) p = 0,6169
	ogółem	Litton 2020	101/286 (35,3%)	39/126 (31,0%)	1,14 (0,84; 1,55) p = 0,3958	0,04 (-0,05; 0,14) p = 0,3825
	3-4 stopnia		81/286 (28,3%)	34/126 (27,0%)	1,05 (0,75; 1,48) p = 0,7812	0,01 (-0,08; 0,11) p = 0,7791
	uznane za związane z leczeniem		30/286 (10,5%)	11/126 (8,7%)	1,20 (0,62; 2,32) p = 0,5846	0,02 (-0,04; 0,08) p = 0,5703
AEs prowadzące do trwałego odstawienia leku			22 (7,7%)	12 (9,5%)	0,81 (0,41; 1,58) p=0,533	-0,02 (-0,08; 0,04) p=549
AEs prowadzące do zgonu			6/286 (2,1%)	4/126 (3,2%)	0,66 (0,19; 2,30) p = 0,5152	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,5446
AEs prowadzące do modyfikacji dawkowania	ogółem	Hurvitz 2020	190/286 (66,4%)	75/126 (59,5%)	1,12 (0,95; 1,32) p = 0,1944	0,07 (-0,03; 0,17) p = 0,1829
	niedokrwistość		111/286 (38,8%)	3/126 (2,4%)	16,30 (5,28; 50,33) p < 0,0001	0,36 (0,30; 0,43) NNH = 3 (3; 4) p < 0,0001
	neutropenia		65/286 (22,7%)	29/126 (23,0%)	0,99 (0,67; 1,45) p = 0,9487	0,00 (-0,09; 0,09) p = 0,9488
	małopłytkowość		49/286 (17,1%)	1/126 (0,8%)	21,59 (3,01; 154,60) p = 0,0022	0,16 (0,12; 0,21) NNH = 7 (5; 9) p < 0,0001

Punkt końcowy [^]		Publikacja	TALA n/N (%)	PCT n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	leukopenia		22/286 (7,7%)	6/126 (4,8%)	1,62 (0,67; 3,89) p = 0,2844	0,03 (-0,02; 0,08) p = 0,2347
	nudności		6/286 (2,1%)	12/126 (9,5%)	0,22 (0,08; 0,57) p = 0,0020	-0,07 (-0,13; -0,02) NNT = 14 (8; 50) p = 0,0069
	biegunka		2/286 (0,7%)	10/126 (7,9%)	0,09 (0,02; 0,40) p = 0,0015	-0,07 (-0,12; -0,02) NNT = 14 (9; 42) p = 0,0032
	zespół ręka-stopa		0/286 (0,0%)	16/126 (12,7%)	0,01 (0,00; 0,22) p = 0,0026	-0,13 (-0,19; -0,07) NNT = 8 (6; 15) p < 0,0001
AEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia	niedokrwistość		105/286 (36,7%)	2/126 (1,6%)	23,13 (5,80; 92,24) p < 0,0001	0,35 (0,29; 0,41) NNH = 3 (3; 4) p < 0,0001
	neutropenia		62/286 (21,7%)	26/126 (20,6%)	1,05 (0,70; 1,58) p = 0,8123	0,01 (-0,07; 0,10) p = 0,8105
	małopłytkowość		47/286 (16,4%)	1/126 (0,8%)	20,71 (2,89; 148,42) p = 0,0026	0,16 (0,11; 0,20) NNH = 7 (5; 10) p < 0,0001
	nudności		5/286 (1,7%)	8/126 (6,3%)	0,28 (0,09; 0,83) p = 0,0213	-0,05 (-0,09; 0,00) NNT = 22 (11; 1244) p = 0,0461
	zmęczenie		12/286 (4,2%)	7/126 (5,6%)	0,76 (0,30; 1,87) p = 0,5447	-0,01 (-0,06; 0,03) p = 0,5645
	wymioty		9/286 (3,1%)	3/126 (2,4%)	1,32 (0,36; 4,80) p = 0,6717	0,01 (-0,03; 0,04) p = 0,6535
TAEs związane z koniecznością zmniejszenia dawki (wybrane)	≥ 1 TAEs		150/286 (52,4%)	45/126 (35,7%)	1,47 (1,13; 1,90) p = 0,0036	0,17 (0,07; 0,27) NNH = 6 (4; 16) p = 0,0013
	niedokrwistość		90/286 (31,5%)	1/126 (0,8%)	39,65 (5,59; 281,39) p = 0,0002	0,31 (0,25; 0,36) NNH = 4 (3; 4) p < 0,0001
	neutropenia		42/286 (14,7%)	8/126 (6,3%)	2,31 (1,12; 4,78) p = 0,0237	0,08 (0,02; 0,14) NNH = 12 (8; 42) p = 0,0057
	małopłytkowość		18/286 (6,3%)	0/126 (0,0%)	16,37 (0,99; 269,58) p = 0,0505	0,06 (0,03; 0,09) p = 0,0001
	zmniejszenie liczby płytek krwi		12/286 (4,2%)	0/126 (0,0%)	11,06 (0,66; 185,41) p = 0,0947	0,04 (0,02; 0,07) p = 0,0016
	nudności		2/286 (0,7%)	5/126 (4,0%)	0,18 (0,03; 0,90) p = 0,0364	-0,03 (-0,07; 0,00) p = 0,0705
	zespół ręka-stopa		0/286 (0,0%)	13/126 (10,3%)	0,02 (0,00; 0,27) p = 0,0042	-0,10 (-0,16; -0,05) NNT = 10 (7; 21) p = 0,0002
	biegunka		0/286 (0,0%)	7/126 (5,6%)	0,03 (0,00; 0,51) p = 0,0156	-0,06 (-0,10; -0,01) NNT = 18 (11; 71) p = 0,0083
≥ 1 AEs związane z hepatotoksycznością	Litton 2018	26/286 (9,1%)	25/126 (19,8%)	0,46 (0,28; 0,76) p = 0,0026	-0,11 (-0,18; -0,03) NNT = 10 (6; 33) p = 0,0063	

[^] Wyniki dotyczące bezpieczeństwa zaczerpnięto z publikacji Litton 2020 (okres obserwacji: dla TALA: 44,9 mies. i dla PCT: 36,8 mies.), chyba, że przy opisie danego punktu końcowego wskazano inaczej.

* Obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji

Poszczególne AEs

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki dotyczące występowania poszczególnych AEs hematologicznych i niehematologicznych: ogółem oraz 3. i 4. stopnia (wyniki dotyczące poszczególnych AEs stopnia 1. i 2. przedstawiono w rozdz. 5.5.7. i 5.5.8. w AKL wnioskodawcy).

Hematologiczne zdarzenia niepożądane występowały istotnie statystycznie częściej w grupie TALA w porównaniu do PCT, zarówno w przypadku AEs ogółem (NNH=6), jak i AEs w 3. stopniu (NNH=4)

czy 4. stopniu (NNH=12). Ponadto, istotnie statystycznie częściej u pacjentów leczonych TALA niż w grupie PCT raportowano: niedokrwistość (ogółem: NNH=3; 3. stopnia: NNH=3) i małopłytkowość (ogółem: NNH=5; 3. stopnia: NNH=11), a rzadziej: neutropenię (4. stopnia: NNT=9). Różnice w częstości występowania pozostałych raportowanych hematologicznych AEs między porównywanymi grupami (TALA vs PCT) nie były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Wyniki analizy bezpieczeństwa: porównanie bezpośrednie, TEAEs hematologiczne TALA vs PCT [EMBRACA: Litton 2020. Litton 2020 suplement]

Punkt końcowy		TALA N=286 n (%)	PCT N=126 n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ogółem	ogółem	201 (70,3%)	65 (51,6%)	1,36 (1,13; 1,64) p = 0,0011	0,19 (0,08; 0,29) NNH = 6 (4; 12) p = 0,001
	3. stopnia	142 (49,7%)	29 (23,0%)	2,16 (1,54; 3,03) p < 0,001	0,27 (0,17; 0,36) NNH = 4 (3; 6) p < 0,001
	4. stopnia	19 (6,6%)	19 (6,6%)	0,44 (0,24; 0,80) p = 0,0075	-0,08 (-0,15; -0,02) NNH = 12 (7; 65) p = 0,0163
Pacjenci z ≥ 1 TEAEs		200 (69,9%)	64 (50,8%)	1,38 (1,14; 1,66) p = 0,0009	0,19 (0,09; 0,29) NNH = 6 (4; 12) p = 0,0002
Niedokrwistość	ogółem	157 (54,9%)	24 (19,0%)	2,88 (1,98; 4,19) p < 0,0001	0,36 (0,27; 0,45) NNH = 3 (3; 4) p < 0,0001
	3. stopnia	113 (39,5%)	5 (4,0%)	9,96 (4,17; 23,79) p < 0,0001	0,36 (0,29; 0,42) NNH = 3 (3; 4) p < 0,0001
	4. stopnia	2 (0,7%)	1 (0,8%)	0,88 (0,08; 9,63) p = 0,9174	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9193
Neutropenia	ogółem	103 (36,0%)	54 (42,9%)	0,84 (0,65; 1,08) p = 0,1795	-0,07 (-0,17; 0,03) p = 0,1919
	3. stopnia	53 (18,5%)	25 (19,8%)	0,93 (0,61; 1,43) p = 0,7538	-0,01 (-0,10; 0,07) p = 0,7569
	4. stopnia	11 (3,8%)	19 (15,1%)	0,26 (0,13; 0,52) p = 0,0002	-0,11 (-0,18; -0,05) NNT = 9 (6; 22) p = 0,0009
Małopłytkowość	ogółem	81 (28,3%)	10 (7,9%)	3,57 (1,91; 6,65) p < 0,0001	0,20 (0,13; 0,27) NNH = 5 (4; 8) p < 0,0001
	3. stopnia	32 (11,2%)	2 (1,6%)	7,05 (1,72; 28,96) p = 0,0068	0,10 (0,05; 0,14) NNH = 11 (8; 19) p < 0,0001
	4. stopnia	10 (3,5%)	0 (0,0%)	9,29 (0,55; 157,36) p = 0,1225	0,03 (0,01; 0,06) p = 0,0048
Leukopenia	ogółem	55 (19,2%)	17 (13,5%)	1,43 (0,86; 2,35) p = 0,1663	0,06 (-0,02; 0,13) p = 0,1344
	3. stopnia	19 (6,6%)	8 (6,3%)	1,05 (0,47; 2,33) p = 0,9115	0,00 (-0,05; 0,05) p = 0,9108
	4. stopnia	2 (0,7%)	3 (2,4%)	0,29 (0,05; 1,74) p = 0,1766	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,2445
Limfopenia	ogółem	23 (8,0%)	4 (3,2%)	2,53 (0,89; 7,17) p = 0,0801	0,05 (0,00; 0,09) p = 0,0299
	3. stopnia	11 (3,8%)	0 (0,0%)	10,18 (0,60; 171,38) p = 0,1073	0,04 (0,01; 0,06) p = 0,0027
	4. stopnia	0 (0,0%)	1 (0,8%)	0,15 (0,01; 3,60) p = 0,2402	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4226
Gorączka neutropeniczna	ogółem	1 (0,3%)	1 (0,8%)	0,44 (0,03; 6,99) p = 0,5610	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6074
	3. stopnia	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-
	4. stopnia	1 (0,3%)	1 (0,8%)	0,44 (0,03; 6,99) p = 0,5610	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6074

* Obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji

Spośród raportowanych w badaniu EMBRACA AEs dowolnego stopnia, w grupie TALA istotnie częściej niż w przypadku stosowania standardowej chemioterapii występowały: bóle głowy (NNH=10), zespół ręka-stopa (NNH=5) oraz płyn w jamie opłucnej (NNH=16). W przypadku pozostałych ocenianych AEs dowolnego stopnia nie stwierdzano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami (TALA vs PCT).

Różnice w występowaniu AEs niehematologicznych 3. lub 4. stopnia nie były istotne statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami (TALA vs PCT), wyjątek stanowiły bóle głowy i biegunki, które raportowano istotnie statystycznie rzadziej w grupie TALA niż w grupie PCT (bóle głowy: NNT=10, biegunki: NNT=21). Ponadto, zaobserwowano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia zespołu ręka-stopa ogółem w grupie TALA w porównaniu z grupą PCT.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Wyniki analizy bezpieczeństwa: porównanie bezpośrednie, AEs niehematologiczne TALA vs PCT [EMBRACA: Litton 2020, Litton 2020 suplement]

Punkt końcowy		TALA N=286 n (%)	PCT N=126 n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zmęczenie	ogółem	147 (51,4%)	54 (42,9%)	1,20 (0,95; 1,51) p = 0,1230	0,09 (-0,02; 0,19) p = 0,1076
	3.-4. stopnia	7 (2,4%)	4 (3,2%)	0,77 (0,23; 2,59) p = 0,6737	-0,01 (-0,04; 0,03) p = 0,6878
Nudności	ogółem	142 (49,7%)	60 (47,6%)	1,04 (0,84; 1,30) p = 0,7062	0,02 (-0,08; 0,13) p = 0,7038
	3.-4. stopnia	1 (0,3%)	2 (1,6%)	0,22 (0,02; 2,41) p = 0,2150	-0,01 (-0,04; 0,01) p = 0,2888
Bóle głowy	ogółem	97 (33,9%)	29 (23,0%)	1,47 (1,03; 2,11) p = 0,0338	0,11 (0,02; 0,20) NNH = 10 (5; 58) p = 0,0198
	3.-4. stopnia	5 (1,7%)	2 (1,6%)	1,10 (0,22; 5,60) p = 0,9073	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,9056
Łysienie	ogółem	78 (27,3%)	35 (27,8%)	0,98 (0,70; 1,38) p = 0,9156	-0,01 (-0,10; 0,09) p = 0,9159
	3.-4. stopnia	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,44 (0,01; 22,18) p = 0,6831	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
Wymioty	ogółem	76 (26,6%)	30 (23,8%)	1,12 (0,77; 1,61) p = 0,5575	0,03 (-0,06; 0,12) p = 0,5485
	3.-4. stopnia	7 (2,4%)	3 (2,4%)	1,03 (0,27; 3,91) p = 0,9677	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9675
Biegunka	ogółem	67 (23,4%)	34 (27,0%)	0,87 (0,61; 1,24) p = 0,4357	-0,04 (-0,13; 0,06) p = 0,4472
	3.-4. stopnia	2 (0,7%)	7 (5,6%)	0,13 (0,03; 0,60) p = 0,0091	-0,05 (-0,09; -0,01) NNT= 21 (12; 135) p = 0,0207
Zaparcia	ogółem	67 (23,4%)	28 (22,2%)	1,05 (0,72; 1,55) p = 0,7898	0,01 (-0,08; 0,10) p = 0,7876
	3.-4. stopnia	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1,33 (0,05; 32,37) p = 0,8620	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,6174
Zmniejszone łaknienie	ogółem	62 (21,7%)	28 (22,2%)	0,98 (0,66; 1,45) p = 0,9019	-0,01 (-0,09; 0,08) p = 0,9024
	3.-4. stopnia	1 (0,3%)	1 (0,8%)	0,44 (0,03; 6,99) p = 0,5610	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6074
Ból pleców	ogółem	67 (23,4%)	20 (15,9%)	1,48 (0,94; 2,32) p = 0,0924	0,08 (0,00; 0,16) p = 0,0659
	3.-4. stopnia	7 (2,4%)	2 (1,6%)	1,54 (0,32; 7,32) p = 0,5858	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,5503
Duszności	ogółem	53 (18,5%)	19 (15,1%)	1,23 (0,76; 1,99) p = 0,4003	0,03 (-0,04; 0,11) p = 0,3797
	3.-4. stopnia	7 (2,4%)	3 (2,4%)	1,03 (0,27; 3,91) p = 0,9677	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9675
Zespół rękostopowy	ogółem	4 (1,4%)	28 (22,2%)	0,06 (0,02; 0,18) p < 0,001	-0,21 (-0,28; -0,13) NNH = 5 (4; 8) p < 0,001
	3.-4. stopnia	1 (0,3%)	4 (3,2%)	0,11 (0,01; 0,98) p = 0,0475	-0,03 (-0,06; 0,00) p = 0,0775
Płyn w jamie opłucnej	ogółem	6 (2,1%)	11 (8,7%)	0,24 (0,09; 0,64) p = 0,0041	-0,07 (-0,12; -0,01) NNH = 16 (9; 70) p = 0,0124
	3.-4. stopnia	5 (1,7%)	5 (4,0%)	0,44 (0,13; 1,49) p = 0,1885	-0,02 (-0,06; 0,02) p = 0,2436
Kaszel	ogółem	65 (22,7%)	20 (15,9%)	1,43 (0,91; 2,26) p = 0,1223	0,07 (-0,01; 0,15) p = 0,0939
	3.-4. stopnia	2 (0,7%)	0 (0,0%)	2,21 (0,11; 45,76) p = 0,6074	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,37
Zatorowość płucna	ogółem	9 (3,1%)	1 (0,8%)	3,97 (0,51; 30,96) p = 0,1890	0,02 (0,00; 0,05) p = 0,0703
	3.-4. stopnia	9 (3,1%)	1 (0,8%)	3,97 (0,51; 30,96) p = 0,1890	0,02 (0,00; 0,05) p = 0,0703

* Obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji, jeśli były rozbieżności między obliczeniami wnioskodawcy a obliczeniami analityka Agencji – w tabeli przedstawiono wyniki obliczeń analityka Agencji.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa terapii TALA w wybranych podgrupach pacjentów znajdują się w rozdz. 5.5.10. w AKL wnioskodawcy.

Ponadto, w AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki dotyczące zużycia zasobów medycznych (zużycie dodatkowego leczenia, użycie preparatów czerwonych krwinek i przetoczenia krwi oraz hospitalizacje z powodu SAE) – szczegóły znajdują się w rozdz. 5.5.9. w AKL wnioskodawcy.

Analiza dodatkowa: porównanie pośrednie: TALA vs OLA

W wyniku przeprowadzonego porównania pośredniego między TALA a OLA, wykazano, iż u pacjentów, u których zastosowano terapię TALA istotnie statystycznie częściej niż u pacjentów leczonych OLA

występowały AEs ≥ 3 stopnia (NNH=6) oraz AEs prowadzące do zmniejszenia dawki (NNH=5). Natomiast w odniesieniu do pozostałych porównywanych punktów końcowych (tj. AEs prowadzących do przerwania leczenia i poszczególnych AEs ≥ 3 stopnia: niedokrwistość, neutropenia, leukopenia, zmęczenie i ból pleców) zaobserwowane różnice między porównywanymi grupami (TALA vs OLA) nie były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37. Wyniki analizy bezpieczeństwa: porównanie pośrednie TALA vs OLA [EMBRACA, OlympiAD]

Punkt końcowy	Publikacja	EMBRACA		OlympiAD		RR/RD/HR* (95% CI)	
		TALA N=286	PCT N=126	OLA N=205	PCT N=91		
AEs ≥ 3 stopnia ogółem, n (%)	Litton 2020, Robson 2019	199/286 (69,6%)	81/126 (64,3%)	78/205 (38,0%)	45/91 (49,5%)	RR = 1,40 (1,03; 1,91), RD = 0,17 (0,01; 0,32), NNH = 6 (4; 106)	
		RR*=1,08 (0,93; 1,26), p = 0,3044 RD*=0,05 (-0,05; 0,15), p = 0,2956		RR=0,77 (0,59; 1,01), p = 0,0584 RD=-0,11 (-0,24; 0,01), p = 0,0678			
AEs prowadzące do zakończenia leczenia, n (%)	Litton 2020, Robson 2017	22/286 (7,7%)	12/126 (9,5%)	10/205 (4,9%)	7/91 (7,7%)	RR = 1,29 (0,41; 4,06) RD = 0,01 (-0,08; 0,10)	
		RR*=0,81 (0,41; 1,58) p = 0,5330 RD*=-0,02 (-0,08; 0,04) p = 0,5486		RR*=0,63 (0,25; 1,61) p = 0,3391 RD*=-0,03 (-0,09; 0,03) p = 0,3751			
AEs prowadzące do zmniejszenia dawki, n (%)	Hurvitz 2020, Robson 2017	150/286 (52,4%)	45/126 (35,7%)	52/205 (25,4%)	28/91 (30,8%)	RR = 1,79 (1,13; 2,85) RD = 0,22 (0,07; 0,37), NNH = 5 (3; 15)	
		RR*=1,47 (1,13; 1,90) p = 0,0036 RD*=0,17 (0,07; 0,27), p = 0,0013 NNH = 6 (4; 16)		RR*=0,82 (0,56; 1,21) p = 0,3286 RD*=-0,05 (-0,17; 0,06) p = 0,3443			
Poszczególne AEs ≥ 3 stopnia, n (%)	Litton 2020, Litton 2020 suplement, Robson 2019	niedokrwistość	115/286 (40,2%)	6/126 (4,8%)	33/205 (16,1%)	4/91 (4,4%)	RR = 2,31 (0,64; 8,31), RD = 0,24 (0,14; 0,33)
		RR*=8,44 (3,82; 18,67) p < 0,0001 RD*=0,35 (0,29; 0,42) NNH = 3 (3; 4) p < 0,0001		RR*=3,66 (1,34; 10,03), p = 0,0116 RD*=0,12 (0,05; 0,18), p = 0,0005 NNH = 9 (6; 20)			
		neutropenia	64/286 (22,4%)	44/126 (34,9%)	19/205 (9,3%)	24/91 (26,4%)	RR = 1,82 (0,96; 3,49), RD = 0,05 (-0,09; 0,18)
		RR*= 0,64 (0,46; 0,88), p = 0,0067 RD*= -0,13 (-0,22; -0,03) NNT = 8 (5; 35), p = 0,0106		RR*= 0,35 (0,20; 0,61), p = 0,0002 RD*= -0,17 (-0,27; -0,07) p = 0,0007 NNT = 6 (4; 14)			
		leukopenia	21/286 (7,3%)	11/126 (8,7%)	5/205 (2,4%)	3/91 (3,3%)	RR = 1,14 (0,24; 5,48), RD = -0,01 (-0,08; 0,07)
		RR*=0,84 (0,42; 1,69), p = 0,6273 RD*=-0,01 (-0,07; 0,04), p = 0,6381		RR*=0,74 (0,18; 3,03), p = 0,6753 RD*=-0,01 (-0,05; 0,03), p = 0,6913			
zmęczenie	7/286 (2,4%)	4/126 (3,2%)	7/205 (3,4%)	1/91 (1,1%)	RR = 0,25 (0,02; 2,74), RD = -0,03 (-0,08; 0,02)		
RR*=0,77 (0,23; 2,59), p = 0,6737 RD*=-0,01 (-0,04; 0,03), p = 0,6878		RR*=3,11 (0,39; 24,89), p = 0,2855 RD*=0,02 (-0,01; 0,06), p = 0,1666					
ból pleców	7/286 (2,4%)	2/126 (1,6%)	4/205 (2,0%)	1/91 (1,1%)	RR = 0,87 (0,06; 12,67), RD = 0,00 (-0,04; 0,04)		
RR*=1,54 (0,32; 7,32), p = 0,5858 RD*=0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,5503		RR*=1,78 (0,20; 15,67), p = 0,6053 RD*=0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,5590					

* Obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji, jeśli były rozbieżności między obliczeniami wnioskodawcy a obliczeniami analityka Agencji – w tabeli przedstawiono wyniki obliczeń analityka Agencji.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie odnaleziono żadnych nowych badań pierwotnych dotyczących ocenianej technologii. Odnalezione opracowania wtórne omówiono w rozdziale 4.3. niniejszej AWA.

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

Dodatkowe informacje na podstawie danych URPL / EMA / FDA

W analizie klinicznej wnioskodawcy wskazano, iż przeprowadzono wyszukanie dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania TALA na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency, EMA) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA), a także w bazach gromadzących zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków: European database of suspected adverse drug reaction report (EudraVigilance), FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) oraz VigiAccess. Jako datę ostatniego dostępu do ww. źródeł wskazano 2.12.2020 r. Nie odnaleziono żadnych dodatkowych informacji, które nie zostały ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego Talzena, aktualnej na dzień zakończenia prac nad niniejszą AWA. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 8. AKL wnioskodawcy.

Analitik Agencji w dniu 20 grudnia 2021 r. przeprowadził weryfikująco-aktualizujące wyszukiwanie na stronach URPL, EMA i FDA. Nie odnaleziono nowych komunikatów dotyczących stosowania TALA.

Profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL Talzena (ostatnia aktualizacja: 7.12.2021 r.)

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Talzena, do bardzo często występujących działań niepożądanych ($\geq 1/10$) występujących po leczeniu talazoparybem należą:

- zaburzenia krwi i układu chłonnego: małopłytkowość (obejmuje preferowane terminy: małopłytkowość i zmniejszenie liczby płytek krwi), niedokrwistość (obejmuje preferowane terminy: niedokrwistość, zmniejszenie wartości hematokrytu i zmniejszenie stężenia hemoglobiny), neutropenia (obejmuje preferowane terminy: neutropenia i zmniejszenie liczby neutrofilii), leukopenia (obejmuje preferowane terminy: leukopenia i zmniejszenie liczby krwinek białych);
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania: zmniejszone łaknienie;
- zaburzenia układu nerwowego: zawroty głowy, ból głowy;
- zaburzenia żołądka i jelit: wymioty, biegunka, nudności, ból brzucha (obejmuje preferowane terminy: ból brzucha, ból nadbrzusza, dyskomfort w jamie brzusznej i ból podbrzusza);
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: łysienie;
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: zmęczenie (obejmuje preferowane terminy: zmęczenie i osłabienie).

4.3. Komentarz Agencji

W analizie klinicznej wnioskodawcy porównanie bezpośrednio TALA względem standardowej chemioterapii wskazywało na istotne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej technologii w zakresie: PFS, odpowiedzi na leczenie, DOR, korzyści klinicznej po 24 tyg. terapii, a także jakości życia. Natomiast nie wykazano istotnych statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym. W ramach oceny bezpieczeństwa nie wykazano istotnych statystycznie różnic w występowaniu AEs, ciężkich AEs czy AEs prowadzących do zgonu. Spośród poszczególnych raportowanych AEs, terapia TALA wiązała się ze zmiernie statystycznie wyższym prawdopodobieństwem wystąpienia niedokrwistości i małopłytkowości, a także bólu głowy, zespołu ręka-stopą oraz płynu w jamie opłucnej. Natomiast terapia TALA powodowała istotnie statystycznie rzadsze niż terapia PCT występowanie: neutropenii 4 stopnia i biegunek 3-4 stopnia.

Porównanie pośrednie TALA z OLA nie wykazało różnic istotnych statystycznych w ocenie skuteczności, natomiast w ramach oceny bezpieczeństwa wykazano istotne statystycznie różnice na niekorzyść TALA w zakresie występowania AEs ≥ 3 . stopnia i AEs prowadzących do zmniejszenia dawki. Należy mieć też na uwadze, ograniczenia samego porównania pośredniego oraz istniejące heterogeniczności badań (np. różnice w wejściowych charakterystykach pacjentów).

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono także przeglądy systematyczne Haddad 2020, Nur Husna 2018 i Poggio 2018, a także, w ramach przekazanych uzupełnień ws. minimalnych wymagań: Chen 2021, Jiang 2021 oraz Taylor 2021. Wnioski z odnalezionych przeglądów były zbieżne z wynikami AKL wnioskodawcy, tj. wskazywano na różnice istotne statystycznie w zakresie skuteczności na korzyść TALA względem chemioterapii, przy jednoczesnym wzroście toksyczności, a także na porównywalną skuteczność inhibitorów PARP, w tym TALA i OLA.

Głównym ograniczeniem AKL wnioskodawcy jest brak przeprowadzenia porównania TALA z jednym ze wskazanych komparatorów: karboplatiną (patrz też rozdz. 3.6. niniejszej AWA).

Należy również zwrócić uwagę, iż nie jest wiadome czy badania włączone do AKL wnioskodawcy obejmowały całą wnioskowaną populację, tj. pacjentów wcześniej nieleczonych antracyklinami czy taksanami. Wskazanie rejestracyjne leku Talzena (talazoparyb) obejmuje pacjentów uprzednio poddanych chemioterapii neoadjuwantowej/ adjuwantowej, lub z powodu miejscowo zaawansowanego/przerzutowego raka piersi, opartej na antracyklinach i (lub) taksanach, chyba że nie kwalifikowali się do takiego leczenia.

Do badania EMBRACA, włączonego do AKL wnioskodawcy i będącego zarazem badaniem rejestracyjnym TALA, poza osobami leczonymi uprzednio antracyklinami i/lub taksanami, włączano także pacjentów, którzy wcześniej stosowali inne schematy chemioterapii, w tym oparte na kapecytabinie czy platynach, jednakże odsetek tych pacjentów był mniejszy niż tych, którzy wcześniej leczeni byli antracyklinami i/lub taksanami (patrz tab. 11., str. 55. w AKL wnioskodawcy). W badaniu EMBRACA nie wskazano natomiast odsetka pacjentów, którzy nie stosowali wcześniej terapii antracyklinami ani taksanami.

Do pozostałych ograniczeń należą: brak badań dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej oraz brak badań bezpośrednio porównujących TALA z OLA.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy (AE) była „ocena opłacalności stosowania talazoparybu (produkt leczniczy Talzena) w leczeniu dorosłych pacjentek z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym HER2-ujemnym rakiem piersi, z obecnością mutacji germinalnych w genach BRCA1/2, które otrzymały chemioterapię na wcześniejszych etapach leczenia”.

W ramach AE wskazano, iż komparatorem dla talazoparybu (TALA) jest standardowa chemioterapia (CTH): kapecytabina, karboplatyna, gemcytabina, winorelbina.

Zastosowano analizę kosztów użyteczności (ang. cost-utility analysis, CUA), którą wykonano z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), zdaniem wnioskodawcy tożsamą z perspektywą płatnika publicznego i świadczeniobiorcy, ze względu na minimalne koszty ponoszone przez pacjenta. Przyjęto dożywni horyzont czasowy, wynoszący 15 lat.

AE przeprowadzono przy wykorzystaniu programu Microsoft Excel 2016. Wykorzystano model globalny, który zaadoptowano do warunków polskich w zakresie: kosztów jednostkowych i zużycia zasobów, użyteczności (uwzględniono wyniki przeglądu systematycznego użyteczności zdrowia, przeprowadzonego przez wnioskodawcę *de novo*), skuteczności i bezpieczeństwa (uwzględniono wyniki analizy klinicznej wnioskodawcy).

Wykorzystano standardowy model dla zaawansowanych nowotworów o strukturze modelu przeżycia podzielonego (ang. partitioned survival model), z trzema głównymi stanami zdrowia, w których mogą znajdować się pacjenci:

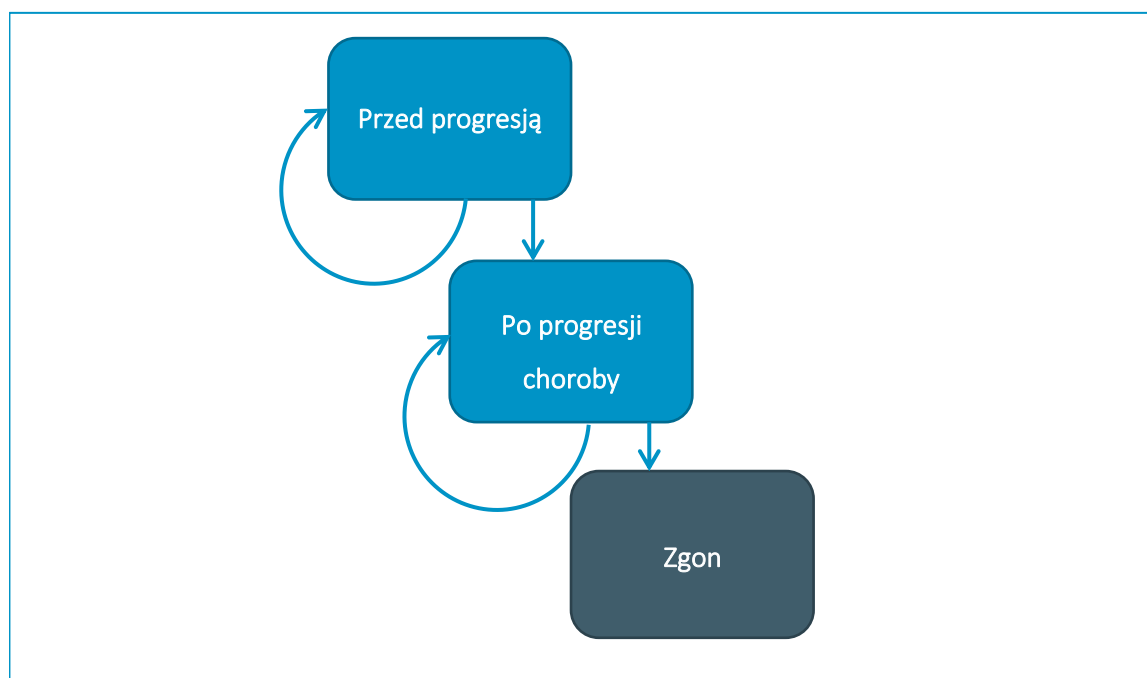
- stan bez progresji (choroba stabilna),
- stan po progresji choroby,
- zgon.

Odsetek pacjentów przebywających w danym stanie zdrowia w kolejnych cyklach wyznaczono przy pomocy krzywych przeżycia:

- dla stanu bez progresji wyznaczono, jako wartość krzywej PFS w danym cyklu modelu;
- dla stanu po progresji wyznaczano, jako różnicę pomiędzy wartościami krzywych OS i PFS w danym cyklu modelu;
- dla stanu terminalnego (zgon) wyznaczono, jako dopełnienie krzywej OS w danym cyklu modelu.

W modelu przyjęto cykle o długości 21 dni. Zastosowano także korektę połowy cyklu.

Schemat struktury modelu oraz zasady przechodzenia między poszczególnymi stanami przedstawiono na poniższym rysunku.



Rysunek 7. Struktura modelu wnioskodawcy – schemat graficzny modelu przeżycia podzielonego

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Parametry dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa porównywanych technologii medycznych zaczerpnięto z niepublikowanych danych wnioskodawcy dotyczących badania EMBRACA.

Do analizy wnioskodawcy włączono dane dotyczące następujących punktów końcowych: PFS, OS, TTD oraz częstości występowania zdarzeń niepożądanych III lub IV stopnia.

Uwzględnione koszty

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty związane z dalszym leczeniem po progresji,
- koszty monitorowania choroby po progresji,
- koszt testu genetycznego na oznaczenie mutacji w genach BRCA1/2,
- koszt opieki terminalnej.

Użyteczności stanów zdrowia

W analizie podstawowej wnioskodawcy wykorzystano wartości użyteczności w stanie przed progresją choroby, oszacowane na podstawie danych z badania EMBRACA (według kwestionariusza EORTC QLQ-C30 mapowanego następnie na EQ-5D). Natomiast wartości użyteczności w stanie po progresji choroby oszacowano na podstawie danych z badań włączonych do przeglądu Paracha 2016, w których oceniono jakość życia pacjentów leczonych paliatywnie według kwestionariusza EQ-5D.

W ramach analizy podstawowej uwzględniono również obniżenie użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia TALA i CTH.

W tabeli poniżej przedstawiono najważniejsze koszty i założenia uwzględnione w modelu wnioskodawcy.

Tabela 38. Wybrane koszty i założenia w analizie podstawowej – podsumowanie

Parametr	Wartość	Źródło/założenie	
Dyskontowanie	dla kosztów 5%	Wytoczne AOTMiT 2016	
Dyskontowanie	dla efektów zdrowotnych 3,5%		
Charakterystyka populacji docelowej			
Średni wiek	■	EMBRACA	
Odsetek mężczyzn	■		
Średnia masa ciała	■		
Średni wzrost	■		
Średnia powierzchnia ciała (BSA)	■	Obliczona na podstawie średniej masy ciała i wzrostu pacjentek w badaniu EMBRACA	
Parametry dotyczące efektywności klinicznej			
Krzywa OS (TALA)	Krzywa parametryczna log-normalna dopasowana do danych KM	Niepublikowane dane wnioskodawcy dotyczące badania EMBRACA	
Krzywa OS (CTH)	Krzywa parametryczna Weibulla dopasowana do danych KM		
Krzywa PFS (TALA)	Krzywa Kaplana-Meiera		
Krzywa PFS (CTH)	Krzywa Kaplana-Meiera		
Krzywa TTD (TALA)	Krzywa Kaplana-Meiera (ograniczona krzywą PFS)		
Krzywa TTD (CTH)	Krzywa Kaplana-Meiera (ograniczona krzywą PFS)		
Częstości występowania zdarzeń niepożądanych w III lub IV stopniu nasilenia	Tabela 39. AEs III / IV stopnia nasilenia		
	ZN	TALA	CTH
	Anemia	■	■
	Biegunka	■	■
	Zmęczenie	■	■
	Leukopenia	■	■
	Neutropenia	■	■
	Trombocytopenia	■	■
Wymioty	■	■	
Użyteczności stanów zdrowia			
Użyteczność w stanie „Przed progresją choroby” (TALA)	■	Niepublikowane dane wnioskodawcy dotyczące badania EMBRACA (na podstawie danych z badania, które mapowano przy pomocy algorytmu z publikacji Longworth 2014)	
Użyteczność w stanie „Przed progresją choroby” (CTH)	■		

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Użyteczność w stanie „Po progresji choroby”	0,574	Średnia ważona liczebnością próby z badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego odnoszących się do choroby zaawansowanej (w momencie leczenia/opieki paliatywnej): Lee 2010, Slovacek 2009, Färkkilä 2011, Färkkilä 2014
Obniżenie użyteczności związane z występowaniem ZN	dla TALA: - 0,007 QALY dla CTH: - 0,003 QALY	Lloyd 2006, Lloyd 2008 (przez okres 2 tygodni - założenie własne wnioskodawcy)
Użyteczność w stanie „Zgon”	0	Założenie własne wnioskodawcy
Parametry kosztowe		
CHB za opakowania leku Talzenna		Dane od wnioskodawcy
Koszt za miligram substancji (TALA)		
Koszt za miligram substancji (CTH)	<u>Kapecytabina</u> : 0,0047 PLN <u>Karboplatyna</u> : 0,2174 PLN <u>Gemcytabina</u> : 0,0473 PLN <u>Winorelbina</u> : 2,0737 PLN	Krocząca średnia ważona kosztu w 2021 roku – od stycznia do września (DGL 29/11/2021)
Udział poszczególnych substancji (CTH)	Kapecytabina [redacted], karboplatyna [redacted], gemcytabina [redacted], winorelbina [redacted]	Średnia oszacowania ekspertów ankietowanych przez wnioskodawcę
Względna intensywność dawkowania (TALA)*	dzienna dawka (odsetek dawki): 1 mg ([redacted]), 0,75 mg ([redacted]), 0,5 mg ([redacted]), 0,25 mg ([redacted]);	Niepublikowane dane wnioskodawcy dotyczące badania EMBRACA
Względna intensywność dawkowania (CTH)	kapecytabina (83%), karboplatyna (94%), gemcytabina (86%), winorelbina (69%).	Niepublikowane dane wnioskodawcy dotyczące badania EMBRACA, Tutt 2018 (dla karboplatyny)
Koszt za cykl modelu (TALA)**		Obliczenia własne wnioskodawcy na podstawie niepublikowanych danych wnioskodawcy dotyczących badania EMBRACA
Koszt za cykl modelu (CTH)***	208,18 PLN	
Koszt podania w pierwszym cyklu (TALA)	108,16 PLN	DGL 190/2021
Koszt podania w kolejnych cyklach (TALA)	0 PLN	DGL 190/2021, założenie wnioskodawcy
Koszt podania w formie doustnej (CTH)	181,00 PLN	DGL 72/2021
Koszt podania w formie dożylniej (CTH)	390,00 PLN	
Koszt podania w pierwszym cyklu (CTH)	486,54 PLN	Obliczenia własne wnioskodawcy, jako średnia ważona udziałami poszczególnych schematów na podstawie DGL 72/2021
Koszt podania w kolejnych cyklach (CTH)	418,17 PLN	
Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia TALA (cykliczny)	222,32 PLN/21 dni	Oszacowany ryczałt diagnostyczny w ramach programu lekowego (uwzględniający koszt badania genetycznego mutacji BRCA, DSOZ 38/2019, DGL 190/2021)
Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia chemioterapią (cykliczny)	218,76 PLN/21 dni	Oszacowanie własne wnioskodawcy na podstawie wycen świadczeń (DGL 72/2021, DSOZ 129/2021, DSOZ 88/2019)
Koszt dodatkowego leczenia podczas terapii TALA****	13,66 PLN/21 dni	Oszacowanie własne wnioskodawcy na podstawie protokołu badania

Parametr	Wartość	Źródło/założenie																								
Koszt dodatkowego leczenia podczas standardowej chemioterapij****	6,15 PLN/21 dni	EMBRACA oraz wyceny świadczeń (MZ 23/07/2021, DGL 29/11/2021)																								
Koszt leczenia immunostymulującego po progresji choroby	4,74 PLN/21 dni																									
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (ramię TALA)	535,88 PLN	Obliczenia własne wnioskodawcy na podstawie częstotliwości występowania ZN w badaniu EMBRACA oraz wyceny hospitalizacji (statystyki.nfz.gov.pl)																								
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (CTH)	470,50 PLN																									
Udziały CTH stosowanych w kolejnej linii leczenia	<p>Tabela 40. Udziały CTH</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Schemat leczenia kolejnej linii</th> <th>TALA</th> <th>CTH</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Kapecytabina¹⁾</td> <td>■</td> <td>■</td> </tr> <tr> <td>Gemcytabina¹⁾</td> <td>■</td> <td>■</td> </tr> <tr> <td>Winorelbina¹⁾</td> <td>■</td> <td>■</td> </tr> <tr> <td>Karboplatyna²⁾</td> <td>■</td> <td>■</td> </tr> <tr> <td>Cisplatyna</td> <td>■</td> <td>■</td> </tr> <tr> <td>Cyklofosfamid</td> <td>■</td> <td>■</td> </tr> <tr> <td>Paklitaksel</td> <td>■</td> <td>■</td> </tr> </tbody> </table> <p>1) Pomiędzy kapecytabinę, gemcytabinę oraz winorelbinę rozdzielono również udziały przypisane w badaniu EMBRACA erybulinie (26,1% w ramieniu talazoparybu oraz 18,1% w ramieniu CTH). Zachowano przy tym oryginalną proporcję udziałów poszczególnych schematów.</p> <p>2) Karboplatynie przydzielono również udziały przypisane w badaniu EMBRACA olaparybowi (2,8% w ramieniu TALA oraz 25% w ramieniu CTH).</p>	Schemat leczenia kolejnej linii	TALA	CTH	Kapecytabina ¹⁾	■	■	Gemcytabina ¹⁾	■	■	Winorelbina ¹⁾	■	■	Karboplatyna ²⁾	■	■	Cisplatyna	■	■	Cyklofosfamid	■	■	Paklitaksel	■	■	Niepublikowane dane wnioskodawcy dotyczące badania EMBRACA
Schemat leczenia kolejnej linii	TALA	CTH																								
Kapecytabina ¹⁾	■	■																								
Gemcytabina ¹⁾	■	■																								
Winorelbina ¹⁾	■	■																								
Karboplatyna ²⁾	■	■																								
Cisplatyna	■	■																								
Cyklofosfamid	■	■																								
Paklitaksel	■	■																								
Koszty leków stosowanych w kolejnych liniach leczenia (cykliczne)	TALA: 547,24 PLN/21 dni CTH: 455,12 PLN/21 dni	Krocząca średnia ważona kosztu w 2021 roku - od stycznia do września (DGL 29/11/2021); platformazakupowa.pl (dla cyklofosfamidu)																								
Koszt opieki końca życia	13 941,89 PLN	AE Kisquali 2017																								

*Dla schematu o dziennej dawce równej 1,00 mg założono, że będzie on realizowany przy pomocy opakowania Talzenna, 30 kaps. a 1 mg, zaś dla pozostałych schematów wykorzystano cenę opakowania Talzenna, 30 kaps. a 0,25 mg.

**Obliczony jako suma kosztów każdego schematu dawkowania TALA (od 0,25 mg dziennie do 1,00 mg dziennie), przemnożonych przez odsetek dawek realizowanych z jego wykorzystaniem.

***Obliczony jako suma kosztów poszczególnych substancji czynnych, przemnożonych przez procentowy ich udział. Dawkowania zaczerpnięto ze strony brytyjskiej (<https://www.medicines.org.uk>).

****Na leczenie dodatkowe składają się transfuzje krwi oraz koncentratu krwinek płytkowych, a także leczenie immunostymulantami.

Szczegółowe parametry i założenia uwzględnione w analizie podstawowej przedstawiono w rozdz. 5.6, 6 i 7 AE wnioskodawcy.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 41. Wyniki analizy podstawowej: CUA, TALA vs CTH, perspektywa NFZ (tożsama z perspektywą wspólną) w 15-letnim horyzoncie czasowym

Parametr	TALA z RSS / bez RSS	CTH z RSS / bez RSS
Koszt leczenia [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		
Efekt [QALY]	1,497	1,141
Efekt inkrementalny [QALY]	0,356	
ICUR [PLN /QALY]		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie TALA w miejsce CTH jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania TALA vs CTH wyniósł [redacted]. Wartości te znajdują się [redacted] progu opłacalności¹, o którym mowa w ustawie o refundacji.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wnioskodawcy wartość progowa ceny zbytu netto leku Talzena (talazoparyb), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu⁶, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, wynosi [redacted] za opakowanie zawierające kapsułki o mocy 1 mg oraz [redacted] za opakowanie zawierające kapsułki o mocy 0,25 mg. Oszacowane wartości progowe są [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto. Wnioskodawca zaznaczył, iż „ [redacted] ”.⁷

W związku z przedstawieniem w AKL wnioskodawcy badania RCT, gdzie wykazano przewagę TALA nad CTH (z wyjątkiem karboplatyny, nie ujętej w badaniu) w populacji docelowej (badanie EMBRACA), w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W AE wnioskodawcy przeprowadzono deterministyczną (kierunkową oraz scenariuszową) i probabilistyczną analizę wrażliwości dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki.

Deterministyczna analiza wrażliwości

W ramach analizy kierunkowej testowano alternatywne: wartości użyteczności, koszty opieki końca życia, koszty kolejnej linii leczenia, stopy dyskontowania, odsetki pacjentów pierwotnie w stadium przerzutowym, RDI dla CTH. Natomiast w ramach analizy scenariuszowej testowano: alternatywne wartości użyteczności, podejście do modelowania OS i czasu trwania leczenia, brak uwzględnienia ZN, brak dyskontowania i skrócony horyzont czasowy.

W poniższej tabeli przedstawiono warianty, których testowanie powodowało najwyższe i najniższe zmiany w porównaniu z wynikami z analizy podstawowej (zmiana wyników $\geq 10\%$). Wyniki dla wszystkich testowanych parametrów przedstawiono w rozdz. 10.4 AE wnioskodawcy.

⁶ 166 758 zł / QALY

⁷ wyliczona w modelu wnioskodawcy cena progowa netto bez RSS wynosi [redacted]

Tabela 42. Wybrane wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: TALA vs CTH

Parametr	Koszt inkrementalny z RSS / bez RSS (PLN)	Efekt inkrementalny (QALY)	ICUR z RSS / bez RSS (PLN/QALY)
Wartość z analizy podstawowej		0,356	
Użyteczność w stanie PFS (TALA) – 0,6		0,205	
Użyteczność w stanie PFS (CTH) – 0,824		0,267	
Użyteczność w stanie PFS (CTH) – 0,55		0,444	
Użyteczność w stanie PFS (TALA) – 0,9		0,507	
Scenariuszowa analiza wrażliwości			
Brak ekstrapolacji OS (TALA i CTH)		0,234	
Najniższe wartości użyteczności w stanie PFS z przeglądu Paracha 2016 – 0,64 (TALA i CTH)		0,265	
Użyteczności w stanie PFS z badania TWiST – 0,66 (TALA i CTH)		0,271	

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości wykazały umiarkowaną zmienność oszacowanego współczynnika kosztów-użyteczności — w zakresie od [redacted] do [redacted] w wariancie z RSS oraz od [redacted] do [redacted] bez RSS. Największy wpływ na uzyskany współczynnik kosztów-użyteczności miało uwzględnienie założeń dotyczących: użyteczności w stanie PFS dla TALA oraz CTH, a także przyjęcie braku ekstrapolacji OS, użyteczności na podstawie badania TWiST oraz najniższych wartości użyteczności z przeglądu Paracha 2016. Żaden z testowanych parametrów nie prowadził do zmiany wniosku z analizy podstawowej.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Zgodnie z przeprowadzoną przez wnioskodawcę analizą probabilistyczną prawdopodobieństwo opłacalności terapii TALA w porównaniu z CTH, przy założonym progu opłacalności [redacted]



Rysunek 8. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, wariant z RSS

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wnioskodawcy [redacted] znajdują się w rozdz. 10.4.2.2. AE wnioskodawcy.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 43. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	W AE wnioskodawcy dane dotyczące skuteczności klinicznej oparto o badanie EMBRACA, w którym populacja jest zawężona w stosunku do zapisów wnioskowanego programu lekowego (patrz: komentarz Agencji, rozdz. 4.3 niniejszej AWA).
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	W AE wnioskodawcy przeprowadzono porównanie ekonomiczne dla TALA względem standardowej chemioterapii: kapecytabina, karboplatyna, gemcytabina, winorelbina. Nie zachowano zgodności komparatorów względem pozostałych analiz wnioskodawcy (w AKL wnioskodawcy nie uwzględniono porównania wnioskowanej technologii z karboplatyną). Według analityków Agencji wybór komparatorów przez wnioskodawcę można uznać za akceptowalny (patrz: Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę w rozdz. 3.6).
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	?	W ramach AE wnioskodawcy przedstawiono wyniki wyłącznie z perspektywy NFZ. W odpowiedzi na wymagania minimalne wnioskodawca wskazał, że „(...) Ewentualne koszty pacjentów dotyczą w głównej mierze kosztów niemedycznych oraz niepowiązanych bezpośrednio z rozważanym problemem zdrowotnym (np. transport do szpitala), które nie zostałyby również uwzględnione w ramach perspektywy pacjenta (...)”. Zdaniem analityków Agencji takie wyjaśnienie sugeruje, że część kosztów jest medyczna lecz nie podano kategorii i wysokości tych kosztów.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	?	Parametry dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa porównywanych technologii medycznych zaczerpnięto z niepublikowanych danych wnioskodawcy dotyczących badania EMBRACA. Warto zauważyć, że uwzględnione w CUA dowody naukowe nie odnoszą się do jednego z rozpatrywanych komparatorów – karboplatyny.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W AE wnioskodawcy zastosowano dożywotni horyzont czasowy (15 lat). W opinii analityków Agencji jest to podejście zasadne.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	?	W wariantcie podstawowym analizy ekonomicznej wartości użyteczności przed progresją oraz po progresji choroby oszacowano na podstawie różnych źródeł. W przypadku wartości użyteczności w stanie po progresji choroby wnioskodawca arbitralnie uznał za zasadne szacowanie użyteczności „na podstawie wartości odnoszących się do etapu leczenia paliatywnego” oraz nie zawarł informacji dotyczących sposobu szacowania tej użyteczności. Tym samym nie jest jasne, czy wartości z przeglądu są dużo bardziej wiarygodne niż te z badania EMBRACA.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

Ograniczenia według wnioskodawcy (na podst. rozdz. 11. AE wnioskodawcy):

- Dane dotyczące skuteczności klinicznej oparto o badanie EMBRACA, [redacted] **Komentarz analityków Agencji:** [redacted], ale nie przedstawił żadnych danych, na podstawie których można stwierdzić, że to nie ma znaczenia.
- „(...) efektywność porównywanych w analizie strategii leczenia oparto o badanie EMBRACA, w którym w ramieniu komparatora nie uwzględniono karboplatyny (...) a dodatkowo uwzględniono nierefundowaną w Polsce erybulinę. Prowadzi to do (...) konieczności przyjęcia założenia o porównywalnej skuteczności pomiędzy uwzględnionymi substancjami (...)”. Jednak zdaniem wnioskodawcy ograniczenie to nie ma dużego wpływu na koszty, gdyż „(...) koszty wszystkich czterech substancji w przeliczeniu na pojedynczą terapię są porównywalne, zaś sam koszt leczenia w ramieniu chemioterapii nie stanowi istotnego składnika kosztów inkrementalnych. Może posiadać ono natomiast istotny wpływ na wyniki w zakresie efektywności, który jednak nie jest możliwy do określenia ze względu na brak możliwości przeprowadzenia wiarygodnego porównania pośredniego uwzględniającego niestosowaną w badaniu EMBRACA karboplatynę.”

„W analizie przeżycia przeprowadzono ekstrapolację krzywych przeżycia całkowitego (krzywych Kaplana-Meiera) wyznaczonych w badaniu EMBRACA przy pomocy modeli parametrycznych. (...) Powyższe założenie zdecydowano się wyróżnić jako ograniczenie analizy, ze względu na początkowy przebieg krzywej przeżycia całkowitego w badaniu EMBRACA, który nie wskazuje na dodatkowy wpływ talazoparybu na przeżycie całkowite, co znajduje również odzwierciedlenie w niektórych wynikach badania: mediana czasu przeżycia w obu ramionach była bardzo podobna (19,3 miesiące w ramieniu talazoparybu, 19,5 miesięcy w ramieniu CTH), zaś wyznaczona różnica w hazardzie względnym nie osiągnęła istotności statystycznej (HR = 0,76 [CI: 0,55-1,06], p = 0,11).”

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Zdaniem analityków Agencji dla porównania TALA z CTH wykonano prawidłowy typ analizy (wyboru dokonano na podstawie wyników uzyskanych z bezpośrednich badań klinicznych dla ocenianej interwencji). Należy jednakże zauważyć, iż w ramach AKL wnioskodawcy nie przedstawiono dowodów naukowych, w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo TALA względem karboplatyny (patrz: Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy w rozdz. 4.1.3.2 niniejszej AWA). Wnioskodawca arbitralnie założył porównywalną skuteczność pomiędzy uwzględnionymi substancjami.

Kolejnym ograniczeniem AE wnioskodawcy jest zawężenie populacji w wykorzystanym badaniu EMBRACA w stosunku do zapisów wnioskowanego programu lekowego (patrz: Komentarz Agencji, rozdz. 4.3 niniejszej AWA).

Ponadto w analizie wnioskodawcy „krzywą TTD w ramieniu talazoparybu ograniczono z góry krzywą PFS”, ponieważ „jednym z kryteriów zakończenia leczenia w ramach wnioskowanego programu lekowego jest progresja choroby”. Warto zauważyć, że krzywa TTD pochodzi z badania, w którym leczenie kontynuowano do czasu wystąpienia m.in. progresji (a także nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody przez pacjenta lub zakończenia leczenia w wyniku decyzji lekarza). W związku z tym krzywa TTD powinna już zawierać w sobie zakończenie leczenia z powodu progresji choroby. Tym samym założenie przyjęte przez wnioskodawcę nie jest zrozumiałe. Zastosowanie krzywej TTD z badania (bez ograniczeń przyjętych przez wnioskodawcę) powoduje wzrost ICUR o ok 9% w porównaniu z analizą podstawową wnioskodawcy.

Model ekonomiczny nie umożliwia wygenerowanie wyników z perspektywy wspólnej. Poza tym, nie zidentyfikowano istotnych błędów w strukturze ani formułach w dostarczonym modelu ekonomicznym.

Uwzględniono właściwy horyzont czasowy analizy oraz prawidłowy rodzaj i zakres większości danych wejściowych do modelu. Omówiono większość włączanych do modelu danych i ich źródeł (więcej informacji w rozdz. 5.3.2 niniejszej AWA).

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Największe niepewności związane z AE wnioskodawcy wynikają z ograniczenia wiarygodności modelu wnioskodawcy. Wiele parametrów modelu (dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa oraz szacowanie użyteczności) opiera się o niepublikowane dane wnioskodawcy dotyczące badania EMBRACA, które nie zostały

dostarczone do Agencji. Utrudnia to weryfikację poprawności wprowadzonych danych, zwłaszcza tych, które są odmienne od wartości przedstawionych w opublikowanym badaniu EMBRACA, m. in. częstość występowania zdarzeń niepożądanych w III lub IV stopniu nasilenia. Ponadto dla OS wykorzystano niepełne dane z badania z datą odcięcia 30.09.2019 r. Wnioskodawca nie wykorzystał bardziej aktualnych danych oraz nie przedstawił uzasadnienia dla takiego postępowania. Ze względu na fakt, że w ramieniu ocenianej technologii (w momencie odcięcia danych) żyło jeszcze ok 14% pacjentek, dane ekstrapolowano przy pomocy modelu log-normalnego, który może nie odzwierciedlać rzeczywistości. Wnioskodawca nie wytłumaczył dlaczego nie wykorzystał krzywych Kaplana-Meiera dla OS i ekstrapolacji tylko danych brakujących.

W modelu ekonomicznym głównym źródłem wydatków są koszty lekowe refundacji TALA (cena i zużycie substancji czynnej). Największe niepewności wynikają z uwzględnienia danych dotyczących zużycia leków na podstawie badania EMBRACA, które mogą nie odzwierciedlać rzeczywistej sytuacji w polskiej praktyce klinicznej. W analizie wrażliwości testowano zmianę parametru RDI dla komparatorów, natomiast dla TALA nie. W modelu istnieje możliwość wybrania zastosowania pełnego dawkowania, zgodnego z ChPL dla TALA, co powoduje wzrost ICUR (o ok. 11 % w porównaniu z wynikami analizy podstawowej) i zmianę cen progowych (spadek o ok. 10%), natomiast zmiana % udziału poszczególnych opakowań TALA oraz zmiana proporcji pacjentów stosujących poszczególne zmniejszenia dawek (0,75, 0,5, 0,25 mg) testowane przez analityków Agencji powodują zmianę cen progowych o <1%.

Wnioskodawca w analizie podstawowej przyjął dla standardowej chemioterapii ceny na podstawie danych NFZ (DGL 29/11/2021). Należy jednak zauważyć, iż nie są znane rzeczywiste wartości RSS dla uwzględnionych komparatorów i dane DGL mogą ich nie odzwierciedlać. Ponadto, koszt cyclofosfamidu (do szacowania kosztu dalszego aktywnego leczenia po progresji choroby) przyjęto na podstawie informacji z przetargów (platformazakupowa.pl). Ceny uzyskiwane w przetargach nie są wartością stałą w czasie i mogą podlegać zmianom do wartości określonej limitem w obwieszczeniu MZ. W analizie wrażliwości testowano wpływ kosztów kolejnej linii leczenia przy zmianie wartości o 50%, które powodowały zmiany ICUR w stosunku do wyników analizy podstawowej w zakresie +/-8-9%.

Kolejne niepewności związane są z doбором źródeł danych. Mianowicie, dane dotyczące dawkowania w ramieniu komparatora zaczerpnięto ze strony brytyjskiej (<https://www.medicines.org.uk>), które różniły się od danych z badania EMBRACA (wnioskodawca podał niższe dawki dla winorelbiny). Także dawkowanie karboplatyny zostało zaniżone w stosunku do podanego w ChPL (ChPL Carbomedac – we wskazaniu: zaawansowany rak jajnika pochodzenia nabłonkowego oraz drobnokomórkowy rak płuca).

W modelu zawarte są dane dotyczące całkowitej/częściowej odpowiedzi i choroby stabilnej (koszty, częstość świadczeń, odsetki pacjentów), lecz nie są one zgodne z tymi określonymi przez wnioskodawcę w analizie podstawowej dla stanu bez progresji. Wykorzystano je do obliczenia kosztów leczenia przed progresją. Przyjęcie zerowych wartości dla tych parametrów lub zastosowanie tych danych dla stanu bez progresji powoduje zmianę w stosunku do wyników analizy podstawowej w granicach +/-5% dla wartości ICUR oraz cen progowych przy.

Poza tym założono, że w przypadku TALA „(...) kolejne wydania leku będą już pokrywać się z regularnymi wizytami w ramach monitorowania przebiegu terapii i w modelu nie naliczano dodatkowo ich kosztu”. Zdaniem analityków Agencji wnioskodawca powinien uwzględnić koszt podania w ramach kolejnych wizyt ambulatoryjnych, albo przetestować to w analizie wrażliwości.

Ponadto wnioskodawca założył, że monitorowanie leczenia w ramieniu chemioterapii będzie rozliczane poprzez świadczenie „okresowa ocena skuteczności chemioterapii (zał. 1j do DGL 72/2021), z częstotliwością raz w miesiącu. Natomiast zgodnie z Zarządzeniem (zał. 3) świadczenie może być rozliczane: raz w miesiącu, po wykonaniu badań niezbędnych do monitorowania leczenia pacjenta lub raz na 3 miesiące, w przypadku poniesienia przez świadczeniodawcę uzasadnionych kosztów badań, w wysokości trzykrotnej wartości rozliczenia miesięcznego. Przyjęcie monitorowania leczenia w ramieniu chemioterapii z częstotliwością raz na 3 miesiące powoduje wzrost ICUR w stosunku do wyników analizy podstawowej o 1% oraz spadek ceny progowej o 2,5%.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca wskazuje, iż w celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną z zastosowaniem standardowych procedur (testowano wyniki przy użyciu zerowych i skrajnych wartości, testowano powtarzalność wyników przy identycznych wartościach wejściowych, analizowano kod programu, poprawność formuły obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft Excel). W AE wnioskodawcy nie przedstawiono wyników

Na ograniczenie wiarygodności oszacowań AE wnioskodawcy wpływa nieudostępnienie danych nieopublikowanych wykorzystanych w analizie.

Wątpliwości analityków Agencji budzi także brak przedstawienia dowodów naukowych, w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo TALA względem karboplatyny. Wnioskodawca arbitralnie założył porównywalną skuteczność pomiędzy uwzględnionymi substancjami w obrębie CTH.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy była „prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Talzena (talazoparyb) [redacted]

Niniejszą analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego (tożsamej z perspektywą wspólną) w 4-letnim horyzoncie czasowym [redacted].

W AWB wnioskodawcy rozpatrywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący odzwierciedlał sytuację, w której TALA nie jest refundowany przez płatnika publicznego w analizowanym wskazaniu (pacjenci stosują chemioterapię, będącą obecnym standardem leczenia: cisplatynę, karboplatynę, gemcytabinę, paklitaksel albo winorelbine). W scenariuszu nowym założono, że TALA będzie finansowany ze środków publicznych dla pacjentów z analizowanej populacji oraz będzie przejmować udziały aktualnie stosowanych technologii. Różnice między ww. scenariuszami wyznaczyły inkrementalne wydatki płatnika.

Dla każdego ze scenariuszy rozpatrywano 3 alternatywne warianty zależne od udziałów w rynku TALA: najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny. Jako alternatywne wartości dla istotnych parametrów (udziały rynkowe) przyjęto prognozy ekspertów, które odpowiadały najmniejszemu (scenariusz minimalny) i największemu (scenariusz maksymalny) udziałom rynkowym TALA w kolejnych latach. Wnioskodawca przeprowadził również analizę wrażliwości dla wartości istotnych parametrów (cena leku Talzena, zachorowalność, odsetek pacjentów z potwierdzoną mutacją BRCA1/2, koszty kolejnej linii leczenia TALA i ChT, krzywe OS, czas trwania leczenia).

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Oszacowanie populacji docelowej oparto na zapadalności na raka piersi w latach 1999-2018 w Polsce na podstawie danych KRN (KRN 2021), które ekstrapolowano na kolejne lata analizy. [redacted]

Poniżej przedstawiono tabelaryczne przedstawienie oszacowania populacji docelowej przez wnioskodawcę.

Tabela 44. Oszacowanie liczebności populacji docelowej przez wnioskodawcę

Etap oszacowania	Parametr	Liczba (odsetek)	Źródło
1	Nowe zachorowania na raka piersi (2022 r.)	20 821	Prognoza na podstawie danych KRN – trend liniowy
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 47. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy z uwzględnieniem RSS [mln PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ			
	I rok	II rok	III rok	IV rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe*	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe*	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe*	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■

Tabela 48. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy bez RSS [mln PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ			
	I rok	II rok	III rok	IV rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe*	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe*	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe*	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 49. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	W oszacowanej populacji docelowej nie uwzględniono pacjentów, którzy obecnie mają wskazania do leczenia TALA we wnioskowanym programie lekowym – włączono tylko nowych pacjentów w kolejnych latach analizy – na podstawie zapadalności.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca przyjął 4-letni horyzont czasowy w celu objęcia 2 pierwszych decyzji refundacyjnych. Zaproponowany horyzont czasowy analizy jest zgodny z wytycznymi AOTMiT 2016.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Kategorie kosztowe zaczerpnięto z AE. Szczegóły znajdują się w rozdziale 5.1.2. Dane wejściowe do modelu niniejszej AWA.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca założył, stopniowe włączanie pacjentów do programu na podstawie prognoz ekspertów, ankietowanych przez wnioskodawcę. Ze względu na niepewność otrzymanych wyników w analizie wnioskodawcy przetestowano także skrajne wartości uzyskane w ankiecie.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	Wnioskodawca w APD, AKL i AE wskazał, że komparatorem jest standardowa ChT, w ramach której stosowana jest monoterapia kapecytabina, gemcytabina, winorelbina lub karboplatyną, natomiast w AWB uwzględnił: cisplatynę, karboplatynę, gemcytabinę, paklitaksel a bo winorelbine-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	Nie dotyczy	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	We wniosku zadeklarowano liczbę opakowań niewystarczającą do pokrycia estymowanej przez wnioskodawcę liczby zrefundowanych opakowań w wariancie podstawowym.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek będzie bezpłatny dla pacjentów, ze względu na finansowanie w ramach programu lekowego.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Aktualnie produkt leczniczy Talzenna nie jest finansowany ze środków publicznych, wnioskodawca zakłada kwalifikację do nowej grupy limitowej. Zgodnie z argumentacją wnioskodawcy, w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Talzenna, byłaby to jedyna technologia z grupy inhibitorów PARP finansowana we wnioskowanym wskazaniu.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	-

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Oszacowanie populacji docelowej pacjentów oparto na zapadalności. Takie założenie uwzględnia włączanie wyłącznie tych pacjentów, u których wskazania do leczenia TALA we wnioskowanym programie lekowym będą pojawiać się od zakładanego rozpoczęcia refundacji w kolejnych latach, jednak nie uwzględnia pacjentów, którzy już teraz mogliby zostać włączeni do leczenia TALA we wnioskowanym programie. W toku prac analitycy Agencji pozyskali dane NFZ, dotyczące liczby pacjentów leczonych w ramach chemioterapii z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym C50 (wraz z rozszerzeniami) w latach 2018-2020 (rozdz. 3.3 niniejszej AWA). Na ich podstawie wyodrębniono dane dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem C50, którzy stosowali cisplatynę, karboplatynę, gemcytabinę, paklitaksel albo winorelbine, która wynosiła kolejno w latach 2018-2020:

399, 238, 484 pacjentów (średnio 374 – [redacted]). Ze względu na brak danych, w tym odsetków [redacted] analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzenia obliczeń własnych. Należy mieć jednak na uwadze, że uwzględnienie wyżej opisanej grupy pacjentów wiązałoby się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego – szczególnie w pierwszych latach analizy.

[redacted] Należy zauważyć, że jeden z ekspertów ankietowanych przez Agencję wskazał na wyższy odsetek niż te rozpatrywane w analizie wnioskodawcy (9,7%). Przyjęcie takiego odsetka powodowało zwiększenie kosztów inkrementalnych ponoszonych przez płatnika publicznego w scenariuszu podstawowym o 41,87%.

W modelu AWB koszty zaczerpnięto z modelu wykorzystanego w AE. W związku z powyższym ograniczenia AE mają również zastosowanie do niniejszej analizy.

Ze względu na brak danych umożliwiających ocenę odsetka wykorzystania wnioskowanej technologii w przypadku jej refundacji, prognozowane udziały TALA w scenariuszu nowym są niepewne i mogą nie odzwierciedlać rzeczywistości. Warianty minimalny i maksymalny nie zostały oszacowane w oparciu o populację docelową – wnioskodawca wykorzystał opinie ekspertów dotyczące zakładanych udziałów rynkowych wnioskowanej technologii. Należy jednak zwrócić uwagę, że udziały rynkowe wnioskowanej technologii są istotnym czynnikiem wpływającym na liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię i mają większy wpływ na wynik oszacowania kosztów inkrementalnych niż alternatywne oszacowanie liczebności populacji docelowej [redacted].

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Poniżej przedstawiono oszacowanie wariantów skrajnych wnioskodawcy.

Tabela 50. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy z uwzględnieniem RSS [mIn PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ			
	I rok	II rok	III rok	IV rok
Scenariusz istniejący				
prawdopodobny*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy				
minimalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
prawdopodobny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
maksymalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt wnioskowanego leku				
minimalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
prawdopodobny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
maksymalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty inkrementalne				
minimalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
prawdopodobny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 51. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy bez uwzględnienia RSS [mln PLN]

Wariant	Perspektywa NFZ (z RSS)			
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
prawdopodobny	■	■	■	■
Scenariusz nowy				
minimalny	■	■	■	■
prawdopodobny	■	■	■	■
maksymalny	■	■	■	■
Koszt wnioskowanego leku				
minimalny	■	■	■	■
prawdopodobny	■	■	■	■
maksymalny	■	■	■	■
Koszty inkrementalne				
minimalny	■	■	■	■
prawdopodobny	■	■	■	■
maksymalny	■	■	■	■

Dodatkowo poza oszacowaniem wariantów minimalnego i maksymalnego wnioskodawca przetestował alternatywne wartości parametrów wykorzystanych w AWB:

- zmianę ceny leku Talzena ($\pm 10\%$),
- trend wykładniczy wzrostu zachorowalności (w analizie podstawowej trend liniowy),
- min ■ i max ■ odsetek pacjentów z potwierdzoną mutacją BRCA1/2,
- $\pm 50\%$ zmiana kosztów kolejnej linii leczenia TALA,
- $\pm 50\%$ zmiana kosztów kolejnej linii leczenia CHT,
- brak ekstrapolacji krzywych OS,
- ekstrapolacja krzywej czasu trwania leczenia.

Największy wpływ na wyniki zaobserwowano w przypadku scenariusza analizy wrażliwości uwzględniającego

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości znajdują się w AWB wnioskodawcy (rozdz. 8.3).

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Ze względu na brak danych umożliwiających wiarygodne oszacowanie populacji docelowej uwzględniającej pacjentów, którzy obecnie mogliby być włączeni do leczenia TALA analitycy Agencji odstąpili od wykonania obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Główny wpływ na wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy związane były z kosztem samego TALA. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują, iż niezależnie od [REDACTED]

Głównym ograniczeniem związanym z oceną wydatków z budżetu płatnika publicznego jest niepewność oszacowania populacji docelowej wynikająca z przyjęcia [REDACTED] oraz nieuwzględnienie chorobowości w oszacowaniu populacji docelowej (wnioskodawca nie uwzględnił pacjentów, którzy obecnie mają wskazania do włączenia do wnioskowanego programu lekowego – co może prowadzić do znacznego niedoszacowania wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego, szczególnie w pierwszych latach obowiązywania decyzji refundacyjnej). Ze względu na brak danych umożliwiających precyzyjne oszacowanie populacji docelowej pacjentów, którzy obecnie mogliby zostać włączeni do leczenia TALA we wnioskowanym programie lekowym, analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzenia obliczeń własnych.

Analiza wrażliwości wykazała, że największy wpływ na wyniki ma [REDACTED] oraz udziały rynkowe wnioskowanej technologii. Nie zaobserwowano zmiany wnioskowania przy testowaniu żadnego z rozważanych parametrów.

Prognozowane udziały TALA w scenariuszu nowym są niepewne i mogą nie oddawać faktycznej sytuacji na rynku.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W analizie wpływu na budżet oszacowano, że objęcie refundacją produktu leczniczego Talzena spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego. W związku z tym, zgodnie z wymogami art. 25 pkt 14 lit. c ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji, w uzupełnieniu analizy wpływu na budżet wykonano analizę racjonalizacyjną.

W ramach rozwiązania pozwalającego na rekompensatę wydatków płatnika publicznego wykazanych w AWB wnioskodawcy, zaproponowano:

Według wnioskodawcy zaproponowane rozwiązania pozwolą na wygenerowanie oszczędności Oszacowane oszczędności towarzyszące realizacji proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych przekraczają wysokość dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego towarzyszących finansowaniu wnioskowanej technologii ze środków publicznych.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Oceniany program lekowy w większości jest zgodny z zapisami ChPL Talzena, jednakże wnioskowane wskazanie jest nieco [redacted] niż wskazanie zarejestrowane: zgodnie z ChPL [redacted]

[redacted]. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 52. Zestawienie wybranych zapisów programu lekowego z zapisami ChPL

Zapisy programu	Zapisy ChPL	Uwagi
Kryteria kwalifikacji: [redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Eksperti kliniczni, ankietowani przez Agencję, zgłosili uwagi do elementów ocenianego programu lekowego. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Część programu lekowego	Dr n. med. Wiesław Bal Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy Oddział Gliwice	Dr n. med. Michał Wiśniewski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej Centrum Onkologii im. prof. F. Łukaszczyka, Bydgoszcz	Dr hab. n. med., prof nadzw. Tomasz Kubiowski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej Warmińsko-Mazurskie Centrum Onkologii w Olsztynie
	[Redacted]	[Redacted]	
Badania przy kwalifikacji do leczenia			[Redacted]

Część programu lekowego	Dr n. med. Wiesław Bal Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej- Curie Państwowy Instytut Badawczy Oddział Gliwice	Dr n. med. Michał Wiśniewski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej Centrum Onkologii im. prof. F. Łukaszczyka, Bydgoszcz	Dr hab. n. med., prof nadzw. Tomasz Kubiowski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej Warmińsko-Mazurskie Centrum Onkologii w Olsztynie

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Talzenna (talazoparyb) w ocenianym wskazaniu przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 09.11.2021 r. (zaktualizowano: 15.12.2021 r.) przy zastosowaniu słowa kluczowego: talazoparyb. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 rekomendacji, w tym 2 pozytywne, 4 negatywne i 1 warunkową. W rekomendacjach pozytywnych zwrócono głównie uwagę na skuteczność kliniczną TALA. Z kolei rekomendacje negatywne wydano z powodu braku złożenia wniosku refundacyjnego przez firmę lub nieopłacalności TALA. Podobnie rekomendację warunkową uzależniono od obniżenia ceny leku (ostatecznie lek wszedł do refundacji). Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 54. Rekomendacje refundacyjne dla TALA

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2021	Dorośli pacjenci z germinalnymi mutacjami BRCA, z rakiem piersi HER-2 ujemnym miejscowo zaawansowanym (nie dającym się wyleczyć radioterapią lub chirurgicznie) lub z przerzutami, po wcześniejszej chemioterapii (neo)adjuwantowej lub przerzutowej, chyba że nie kwalifikowali się do takich terapii	<u>Rekomendacja negatywna</u> TALA nie może być rekomendowana do finansowania ze środków publicznych, ponieważ wnioskodawca nie złożył wniosku refundacyjnego.
GBA 2020		<u>Rekomendacja pozytywna</u> Biorąc pod uwagę wyniki dotyczące zachorowania, jakości życia i bezpieczeństwa oraz ich wiarygodność (możliwe wysokie ryzyko błędu ze względu na otwarty charakter badania i wysoki odsetek pacjentów wycofujących zgodę z ramienia chemioterapii) uznano, że TALA w porównaniu do kapecytabiny lub winorelbiny, lub erybuliny może przynosić znaczną dodatkową korzyść kliniczną.
SMC 2020	Dorośli pacjenci z germinalnymi mutacjami BRCA 1/2, z rakiem piersi HER-2 ujemnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po wcześniejszym leczeniu antracyklinami i/lub taksanami w terapii (neo)adjuwantowej, miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej, chyba że nie kwalifikowali się do takich terapii.	<u>Rekomendacja negatywna</u> TALA nie jest rekomendowana do stosowania w ramach szkockiego NHS, ponieważ wnioskodawca nie złożył wniosku refundacyjnego.
AWMSG 2019	Chorzy z rakiem piersi HR+ powinni być wcześniej leczeni hormonoterapią lub nie kwalifikować się do niej.	<u>Rekomendacja negatywna</u> TALA nie została zatwierdzona do stosowania w ramach walijskiego NHS i nie może być przepisywana rutynowo w przedmiotowym wskazaniu, ponieważ wnioskodawca nie złożył wniosku refundacyjnego.
NCPE 2019		<u>Rekomendacja warunkowa</u> TALA nie jest rekomendowana do finansowania ze środków publicznych, chyba że jej opłacalność zostanie poprawiona względem obecnego leczenia. Nie jest jasne, czy oceniany lek działa tak dobrze lub lepiej niż inne, dostępne terapie. Cena leku jest zbyt wysoka w porównaniu z dostępnymi chemioterapiami; lek ma bardzo słaby stosunek wartości do ceny. Health Service Executive (HSE): zatwierdził refundację ocenianej technologii lekowej po poufnych negocjacjach cenowych w maju 2021 r.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2019	Pacjentki z rakiem piersi HER-2 ujemnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami z germinalnymi mutacjami BRCA 1/2*	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u> TALA jest rekomendowana do włączenia na listę leków refundowanych zarówno w leczeniu szpitalnym, jak i w dostępie detalicznym w zarejestrowanym wskazaniu i dawkowaniu (poziom refundacji: 100%). Nie wykazano dodatkowej wartości klinicznej TALA w porównaniu z jednoskładnikową chemioterapią (kapecytabiną, winorelbiną, erybuliną lub gemcytabiną). Uznano, że korzyść kliniczna z zastosowania TALA w ocenianym wskazaniu jest istotna.</p>
PBAC 2019	Dorośli pacjenci z germinalnymi mutacjami BRCA 1/2, z rakiem piersi HER-2 ujemnym miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym lub z przerzutami, po wcześniejszym leczeniu antracyklinami i/lub taksanami w terapii (neo)adjuwantowej, miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej	<p><u>Rekomendacja negatywna</u> TALA w porównaniu do standardowej chemioterapii pojedynczymi lekami ma wyższą skuteczność i nie gorsze (ale inne) bezpieczeństwo. TALA w porównaniu do olaparybu ma podobną skuteczność i bezpieczeństwo. Chociaż leczenie TALA dostarcza umiarkowanej korzyści pod względem PFS (jednak niepewna jest rzeczywista wielkość tego efektu), nie jest jasne czy daje jakąkolwiek korzyść w OS (ze względu na niedojrzałe dane i wysokie odsetki cenzorowania w obu grupach). Uznano, że modelowany inkrementalny zysk OS był optymistyczny, a ICUR był zbyt wysoki do zaakceptowania, niepewny i potencjalnie niedoszacowany.</p>

*w 2021 r. wskazano istnienie alternatyw terapeutycznych we wskazaniu (które nie było wcześniej przedmiotem czasowego zezwolenia na stosowanie): leczenie dorosłych pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, z mutacją BRCA i HER-2-, który otrzymał ≥ 1 chemioterapię z antracykliną i/lub taksanem w ramach terapii neoadjuwantowej, adjuwantowej lub przerzutowej oraz byli oporni na sole platyny, przy czym osoby RH+ nie powinny kwalifikować się do terapii hormonalnej.

Ponadto NICE jest w trakcie oceny talazoparybu w leczeniu pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi z mutacją BRCA 1 lub 2 po wcześniejszej chemioterapii⁸.

⁸ <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10366> (data dostępu: 15.12.2021 r.)

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 55. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Talzena (talazoparyb) á 1 mg (kod EAN: 05415062348789); Talzena (talazoparyb) á 0,25 mg (kod EAN: 05415062348826)		
	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	■	■	■
Belgia	■	■	■
Bułgaria	■	■	■
Chorwacja	■	■	■
Cypr	■	■	■
Czechy	■	■	■
Dania	■	■	■
Estonia	■	■	■
Finlandia	■	■	■
Francja	■	■	■
Grecja	■	■	■
Hiszpania	■	■	■
Holandia	■	■	■
Irlandia	■	■	■
Islandia	■	■	■
Liechtenstein	■	■	■
Litwa	■	■	■
Luksemburg	■	■	■
Łotwa	■	■	■
Malta	■	■	■
Niemcy	■	■	■
Norwegia	■	■	■
Portugalia	■	■	■
Rumunia	■	■	■
Słowacja	■	■	■
Słowenia	■	■	■
Szwajcaria	■	■	■
Szwecja	■	■	■
Węgry	■	■	■
Wielka Brytania	■	■	■
Włochy	■	■	■

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Talzena (talazoparyb) jest finansowany w [] krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi []. W [] krajach finansowanie leku Talzena jest ograniczone do: []

[] W [] z rozpatrywanych krajów [] Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 24.09.2021 r., znak PLR.4500.1474.2021.20.AJA, PLR.4500.1475.2021.22.AJA, Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego: Talzena (talazoparyb), kapsułki twarde, 1 mg, 30 kaps. w butelce, kod GTIN: 05415062348789 oraz Talzena (talazoparyb), kapsułki twarde, 0,25 mg, 30 kaps. w butelce, kod GTIN: 05415062348826, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”.

Oceniany lek miałby się znaleźć w nowej grupie limitowej. Zaproponowano dla niego RSS.

Produkt leczniczy Talzena (talazoparyb) nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

Problem zdrowotny

Rak piersi jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. Rozwija się miejscowo w piersi oraz daje przerzuty do węzłów chłonnych i narządów wewnętrznych (np. płuc, wątroby, kości i mózgu). Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet.

Obecnie można przyjąć, że określenie „rak piersi” jest przede wszystkim nazwą lokalizacyjną, natomiast może oznaczać schorzenia o różnym przebiegu, rokowaniu i odpowiedzi na leczenie. Na podstawie cech molekularnych wyodrębniono następujące typy raka piersi: luminalny A, luminalny B (HER2-ujemny, HER2-dodatni), HER2-dodatni (nieluminalny) oraz bazalopodobny (potrójnie ujemny).

W 2018 r. zarejestrowano w Polsce 18 869 nowych zachorowań (współczynnik zachorowalności 53,3/100 000) na raka piersi u kobiet, a 6 895 chorych zmarło z powodu tego nowotworu (współczynnik umieralności 17,6/100 000). Rak piersi sporadycznie występuje również u mężczyzn (~140 zachorowań rocznie). Zachorowalność na raka piersi w Polsce powoli się zwiększa, a umieralność utrzymuje się na stałym poziomie. Rak piersi jest w Polsce drugą po raku płuca przyczyną zgonów nowotworowych wśród kobiet

Rak „potrójnie ujemny” stanowi 15–20% wszystkich przypadków raka piersi (u około 10% chorych na wczesnego raka piersi i u prawie 20% chorych na raka piersi w stadium uogólnienia).

Najpewniejszym kryterium dziedzicznego raka piersi jest stwierdzenie mutacji genów supresorowych BRCA1 oraz BRCA2. Mutacja tych genów powoduje zespół wysokiej skłonności do dziedzicznego raka piersi. U kobiet z mutacją genów BRCA życiowe ryzyko wystąpienia raka piersi wynosi 80%, a raka jajnika 30%.

Nieleczony rak piersi nieuchronnie prowadzi do zgonu. Rokowanie zależy przede wszystkim od wczesnego wykrycia nowotworu, jego typu i stopnia zaawansowania. 85% nawrotów występuje w ciągu pierwszych 5 lat po leczeniu. Odsetki 5-letnich przeżyć w zależności od stopnia zaawansowania: I – 95%, II – 50%, III – 25%, IV – <5%. Średni odsetek 5-letnich przeżyć w Polsce wynosi 74%.

Rak piersi „potrójnie ujemny” (niewykazujący ekspresji zarówno receptorów estrogenowych i progesteronowych, jak i receptora HER2) ma odmienne cechy biologiczne i odznacza się niekorzystnym przebiegiem klinicznym oraz złym rokowaniem - uznawany jest za jeden z agresywnych podtypów raka piersi.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparatory wybrał: standardową chemioterapię, rozumianą jako monoterapia kapecytabiną, gemcytabiną, winorelbiną lub karboplatyną. Jako komparator dodatkowy, wnioskodawca wskazał aktualnie nierefundowany w Polsce we wnioskowanym wskazaniu olaparyb.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 badanie RCT (badanie rejestracyjne EMBRACA) porównujące TALA vs standardowa chemioterapia z wyboru lekarza (monoterapia kapecytabiną, erybuliną, gemcytabiną lub winorelbiną) (PCT) w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi z mutacją BRCA, wcześniej leczonych taksanami i/lub antracyklinami, o ile nie występowały przeciwwskazania do takiej terapii.

W analizie wnioskodawcy wykazano brak istotnych statystycznie różnic między TALA i PCT w zakresie przeżycia całkowitego (mediana OS wyniosła odpowiednio 19,3 mies. i 19,5 mies., w trakcie badania zmarło

75,3% osób w grupie TALA i 75,0% w grupie PCT). Wykazano natomiast istotną statystycznie poprawę jakości życia (wg kwestionariusza QLQ-C30) względem *baseline* u pacjentów otrzymujących TALA, natomiast w grupie PCT na istotne statystycznie pogorszenie jakości życia względem *baseline*. Różnice między porównywanymi grupami (TALA vs PCT) również były istotne statystycznie (MD=7,80 (95% CI:3,06; 12,54)). Natomiast wyniki oceny objawów ze strony raka piersi (kwestionariusz QLQ-BR23) wskazały, iż w grupie TALA również stwierdzono istotną statystycznie poprawę wyników względem *baseline*, a w grupie PCT stwierdzono także poprawę, jednak różnice względem *baseline* nie były istotne statystycznie. Różnice między porównywanymi grupami (TALA vs PCT) były istotne statystycznie (MD=-5,00 (95% CI: -8,73; -1,27)). Zdarzenia klinicznie istotnego pogorszenia jakości życia u pacjentów otrzymujących terapię TALA raportowano rzadziej niż u pacjentów leczonych PCT (odpowiednio: wg kwestionariusza QLQ-C30: 32% vs 41%, wg kwestionariusza QLQ-BR23: 10% vs 13%). Stwierdzono, iż terapia TALA przyczyniała się do istotnego statystycznie wydłużenia czasu do wystąpienia klinicznie istotnego pogorszenia: jakości życia (kwestionariusz QLQ-C30): mediana dla tego punktu końcowego w grupie TALA wyniosła 26,3 mies., a w grupie PCT: 6,7 mies. (HR=0,385), natomiast mediana czasu do wystąpienia klinicznie istotnego pogorszenia ze strony raka piersi (kwestionariusz QLQ-BR23) w grupie TALA nie została osiągnięta, a w grupie PCT wyniosła 24,8 mies. (HR=0,347). W każdej z ocenianych podskal kwestionariuszy QLQ-C30 i QLQ-BR23: oceniających funkcjonowanie pacjenta oraz jakość życia związaną z objawami choroby, odnotowano istotnie dłuższy czas do pojawienia się klinicznie istotnego pogorszenia wyniku danej podskali po zastosowaniu TALA, w porównaniu do PCT.

W zakresie pozostałych ocenianych punktów końcowych, w analizie wnioskodawcy wykazano, iż wśród pacjentów otrzymujących terapię TALA PFS był istotnie statystycznie dłuższy niż w grupie stosującej PCT (odpowiednio: 8,6 mies. vs 5,6 mies.; HR=0,54). Ogółem u 37% pacjentów w grupie TALA i 20% pacjentów z grupy komparatora w okresie rocznej terapii nie wystąpiła progresja choroby ani zgon. Obiektywną odpowiedź na leczenie stwierdzono u istotnie większego odsetka pacjentów w grupie stosującej terapię TALA niż w grupie otrzymujących leczenie PCT (odpowiednio: 63% vs 27%), a oszacowana szansa uzyskania ORR była 5-krotnie wyższa w grupie TALA niż PCT. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie wyniosła 2,6 mies. w grupie TALA i 1,7 mies. w grupie komparatora. Całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskało 5,5% pacjentów leczonych TALA i 0% w grupie PCT, u istotnie statystycznie większego odsetka pacjentów w grupie TALA niż PCT stwierdzono odpowiedź częściową (odpowiednio: 57% vs 27%), natomiast u istotnie mniejszych odsetków pacjentów stosujących terapię TALA stwierdzono chorobę stabilną (odpowiednio: 21% vs 32%). Również mediana DOR była istotnie statystycznie dłuższa u pacjentów z odpowiedzią na leczenie, u których zastosowano terapię TALA niż PCT, wyniosła odpowiednio 5,4 mies. i 3,1 mies. Istotnie statystycznie więcej pacjentów osiągnęło CBR24 w grupie TALA w porównaniu z grupą otrzymującą standardową terapię (odpowiednio: 69% vs 36%).

W ramach analizy dodatkowej przeprowadzono porównanie pośrednie TALA z OLA, w ramach którego nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między tymi terapiami w zakresie PFS, OS, ORR ani jakości życia.

Analiza bezpieczeństwa

Zdarzenia niepożądane (AEs) ogółem w obu porównywanych grupach wystąpiły u większości pacjentów: w grupie TALA u 99% pacjentów, a w grupie PCT u 98%. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między porównywanymi grupami w zakresie częstości występowania AEs ogółem, AEs 3-4 stopnia SAE, AEs prowadzących do przerwania terapii czy prowadzących do zgonu.

Spośród AEs prowadzących do modyfikacji dawkowania ocenianej terapii, w grupie TALA istotnie statystycznie częściej niż w grupie PCT raportowano niedokrwistość (NNH=3) i małopłytkowość (NNH= 7), natomiast istotnie statystycznie rzadziej niż w grupie PCT występowały nudności (NNT=14), biegunki (NNT=14) i zespół ręka-stopa (NNT=8). Niedokrwistość i małopłytkowość również w grupie TALA istotnie statystycznie częściej niż w grupie PCT były przyczyną czasowego wstrzymania leczenia (niedokrwistość: NNH=3, małopłytkowość: NNH=7), natomiast nudności były istotnie statystycznie rzadszą przyczyną czasowego wstrzymania terapii (NNT=22).

W grupie TALA raportowano również istotne statystycznie różnice względem PCT w zakresie AEs występujących w trakcie leczenia (TEAEs) związanych z koniecznością zmniejszenia dawki: częściej stwierdzano występowanie co najmniej 1 TEAEs (NNH=6), niedokrwistości (NNH=4), i neutropenii (NNH=12), natomiast rzadziej: zespołu ręka-stopa (NNT=10) i biegunek (NNT=10).

U pacjentów stosujących terapię TALA istotnie statystycznie rzadziej niż w grupie PCT raportowano także występowanie co najmniej 1 AEs związanego z hepatotoksycznością (NNT=10).

Hematologiczne zdarzenia niepożądane występowały istotnie statystycznie częściej w grupie TALA w porównaniu do PCT, zarówno w przypadku AEs ogółem (NNH=6), jak i AEs w 3. stopniu (NNH=4)

czy 4. stopniu (NNH=12). Ponadto, istotnie statystycznie częściej u pacjentów leczonych TALA niż w grupie PCT raportowano: niedokrwistość (ogółem: NNH=3; 3. stopnia: NNH=3) i małopłytkowość (ogółem: NNH=5; 3. stopnia: NNH=11), a rzadziej: neutropenię (4. stopnia: NNT=9). Różnice w częstości występowania pozostałych raportowanych hematologicznych AEs między porównywanymi grupami (TALA vs PCT) nie były istotne statystycznie.

Różnice w występowaniu AEs niehematologicznych 3. lub 4. stopnia nie były istotne statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami (TALA vs PCT), wyjątek stanowiły bóle głowy i biegunki, które raportowano istotnie statystycznie rzadziej w grupie TALA niż w grupie PCT (bóle głowy: NNT=10, biegunki: NNT=21). Ponadto, zaobserwowano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia zespołu ręka-stopa ogółem w grupie TALA w porównaniu z grupą PCT.

W ramach analizy dodatkowej (porównanie pośrednie TALA vs OLA) wykazano, iż u pacjentów, u których zastosowano terapię TALA istotnie statystycznie częściej niż u pacjentów leczonych OLA występowały AEs ≥ 3 stopnia (NNH=6) oraz AEs prowadzące do zmniejszenia dawki (NNH=5). Natomiast w odniesieniu do pozostałych porównywanych punktów końcowych (tj. AEs prowadzących do przerwania leczenia i poszczególnych AEs ≥ 3 stopnia: niedokrwistość, neutropenia, leukopenia, zmęczenie i ból pleców) zaobserwowane różnice między porównywanymi grupami (TALA vs OLA) nie były istotne statystycznie.

Według ChPL Talzena do bardzo częstych działań niepożądanych ($\geq 1/10$) występujących po leczeniu ocenianą technologią należą: małopłytkowość, niedokrwistość, neutropenia, leukopenia, zmniejszone łaknienie, zawroty głowy, ból głowy, wymioty, biegunka, nudności, ból brzucha, łysienie oraz zmęczenie.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy (AE) była „ocena opłacalności stosowania talazoparybu (produkt leczniczy Talzena) w leczeniu dorosłych pacjentek z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym HER2-ujemnym rakiem piersi, z obecnością mutacji germinalnych w genach BRCA1/2, które otrzymały chemioterapię na wcześniejszych etapach leczenia”.

W ramach AE dla porównania TALA vs standardowa chemioterapia (kapecytabina, karboplatyna, gemcytabina, winorelbina) wykonano analizę kosztów-użyteczności (CUA) w 15-letnim horyzoncie czasowym.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie TALA w miejsce CTH jest [redacted] z perspektywy NFZ. Oszacowany ICUR dla porównania TALA vs CTH wyniósł [redacted]. Wartości te znajdują się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Największe niepewności związane z AE wnioskodawcy wynikają z przyjętych założeń, m. in. ograniczenia czasu leczenia krzywą PFS oraz braku dowodów naukowych, w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo TALA względem karboplatyny. Natomiast, na ograniczenie wiarygodności oszacowań AE wnioskodawcy wpływa nieudostępnienie danych nieopublikowanych wykorzystanych w analizie.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet była ocena wpływu na system ochrony zdrowia stosowania TALA w leczeniu pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego: „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C 50)”. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika (NFZ) oraz uwzględniono 4-letni horyzont czasowy.

[redacted]

Największy wpływ na wyniki zaobserwowano w przypadku scenariusza analizy wrażliwości uwzględniającego [redacted]

Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania populacji (w oszacowanej populacji docelowej nie uwzględniono pacjentów, którzy obecnie mają wskazania do leczenia TALA we wnioskowanym programie lekowym – włączono tylko nowych pacjentów w kolejnych latach analizy – na podstawie zapadalności).

Uwagi do zapisów programu lekowego

Oceniany program lekowy w większości jest zgodny z zapisami ChPL Talzena, jednakże wnioskowane wskazanie jest nieco [redacted] niż wskazanie zarejestrowane: zgodnie z ChPL [redacted]

Ekspert dr n. med. Wiesław Bal (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej) w kryteriach kwalifikacji do leczenia proponuje użycie konkretnego sformułowania „dopuszcza się” lub „wymagane jest” w części dotyczącej uprzedniego stosowania chemioterapii w leczeniu okołoooperacyjnym lub chorobie zaawansowanej oraz proponuje doprecyzowanie zapisu w pkt 5. (dla przerzutowego HER2-ujemnego raka piersi), dotyczącego rodzaju mutacji w genie BRCA1/2.

Ponadto, dr n. med. Michał Wiśniewski (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej) w kryteriach kwalifikacji do leczenia na str. 2 i 8 proponuje ujednoczony zapis: „Leczenie inhibitorem PARP HER-2 ujemnego (hormonozależnego lub potrójnie ujemnego) raka piersi w stadium miejscowo zaawansowanym (III) nie kwalifikującym się do leczenia radykalnego lub w stadium przerzutowym (IV): w drugiej, trzeciej lub czwartej linii. W przypadku raka potrójnie ujemnego, leczenie inhibitorem PARP w pierwszej linii jest możliwe w przypadku wcześniejszego zastosowania chemioterapii w leczeniu neo- lub adjuwantowym”. Ponadto proponuje skrócenie warunków w pkt. 14. do „zastosowania leczenia miejscowego na zmiany przerzutowe w OUN”.

Natomiast Prof. Tomasz Kubiawski (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej) w badaniach przy kwalifikacji do leczenia proponuje dopisanie informacji o konieczności wykonania oznaczenia mutacji BRCA1/2 u chorych na przerzutowego, HER2 ujemnego raka piersi.

Analizy Agencji zwrócili uwagę na rozszerzenie wnioskowanej populacji pacjentów względem zarejestrowanego wskazania.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 7 rekomendacji odnoszących się do refundacji ocenianej technologii lekowej. W 2 rekomendacjach pozytywnych (niemieckiej GBA 2020 i francuskiej HAS 2019), zwrócono uwagę na skuteczność kliniczną TALA w porównaniu z chemioterapiami. Rekomendacje negatywne wydano ze względu na niezłożenie wniosku przez firmę (kanadyjska CADTH 2021, szkocka SMC 2020, walijska AWMSG 2019) lub niepewne i zbyt wysokie wyniki analizy ekonomicznej dla TALA (australijska PBAC 2019). Rekomendację warunkową (irlandzką NCPE 2019) uzależniono od obniżenia ceny, którą uznano za wysoką w stosunku do oferowanej korzyści i istniejących alternatyw (ostatecznie po negocjacjach cenowych lek wprowadzono do refundacji).

Uwagi dodatkowe

Dr Wiesław Bal, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej, w opinii przesłanej do Agencji wskazał, na kilka kwestii:

- „powszechność wykonywania badań BRCA 1/2 w mniejszych ośrodkach onkologicznych nie jest wysoka”;
- w odniesieniu do subpopulacji z TNBC: „Brak innych opcji leczenia poza chemioterapią (TNBC). W przypadku chorych ER+/PR+ występuje znacznie więcej opcji leczenia paliatywnego, lecz każda się kiedyś kończy niepowodzeniem”;
- „prawdopodobnie najlepszy efekt będzie widoczny u chorych leczonych w I linii leczenia”.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 56. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Oszacowania wariantów minimalnego i maksymalnego w analizie wpływu na budżet nie zostały przeprowadzone w oparciu o oszacowania liczebności populacji docelowej	?	Wnioskodawca testował w analizie wrażliwości trend wzrostu zachorowalności, jednak ze względu znacznie większy wpływ udziałów rynkowych na liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię oparł oszacowanie wariantów skrajnych na udziałach TALA w rynku.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne: brak uwag.

Analiza problemu decyzyjnego: brak uwag.

Analiza kliniczna: nie przedstawiono porównania wnioskowanej technologii z jednym ze schematów chemioterapii: monoterapią karboplatyną.

Analiza ekonomiczna: Wyniki zdrowotne uwzględnione w AE dla karboplatyny nie pochodzą z AKL wnioskodawcy; nie przeprowadzono analizy wrażliwości dla wszystkich kluczowych parametrów (m. in. RDI dla TALA); nie jest jasne, czy przyjęte zestawy użyteczności są prawidłowe ponieważ wnioskodawca nie zawarł informacji dotyczących sposobu ich szacowania; nie wszystkie parametry analizy dostosowano do aktualnych lokalnych uwarunkowań.

Analiza wpływu na budżet: w oszacowaniu populacji docelowej pominięto pacjentów, którzy obecnie mają wskazania do włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Chen 2021 Chen Z., et al.: Deep exploration of PARP inhibitors in breast cancer: monotherapy and combination therapy. *Journal of International Medical Research* 2021; 49 (2) 1–15
- Eierman 2018 Eiermann W, et al.: Analysis of germline BRCA1/2 mutated (gBRCAmut) hormone receptor-positive (HR+) and triple negative breast cancer (TNBC) treated with talazoparib (TALA). *JCO*. 2018;36(15_suppl):1070-1070. doi:10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.1070.
- Ettl 2018 Ettl J, et al.: Quality of life with talazoparib versus physician's choice of chemotherapy in patients with advanced breast cancer and germline BRCA1/2 mutation: patient-reported outcomes from the EMBRACA phase III trial. *Annals of oncology : official journal of the european society for medical oncology* 2018; 29(9):1939-1947
- Ettl 2019a Ettl J, et al.: Outcomes of talazoparib (TALA) versus physician's choice of chemotherapy (PCT) in patients (pts) with advanced breast cancer (ABC) and a germline BRCA (gBRCA) mutation by line of chemotherapy (CT) in the EMBRACA trial. *JCO*. 2019;37(15_suppl):1071-1071. doi:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.1071.
- Ettl 2019b Ettl J, et al.: Patient Reported Outcomes (PRO) in patients (pts) with HER2- advanced breast cancer (ABC) and a germline BRCA1/2 mutation (gBRCAm) receiving talazoparib (TALA) vs physician's choice chemotherapy (PCT) in the EMBRACA trial: A focus on subgroups with/ without visceral disease. *Annals of Oncology*. 2019;30:v129-v130. doi:10.1093/annonc/mdz242.052.
- Goncalves 2019 Goncalves A. Patient-reported outcomes (PRO) in patients (PTS) with HER2-advanced breast cancer (ABC) receiving talazoparib (TALA) vs physician's choice chemotherapy (PCT): a focus on EMBRACA germline BRCA1 and BRCA2 mutation (GBRCA1/2m) subgroups. *Breast, Conference (Supplement 2): S71*
- Haddad 2020 Haddad G, Saadé M C, Eid R, Haddad F G, Kourie H R. PARP inhibitors: a tsunami of indications in different malignancies. *Pharmacogenomics* 2020; 21(3):221-230
- Hurvitz 2020 Hurvitz S A, et al.: Talazoparib in Patients with a Germline BRCA-Mutated Advanced Breast Cancer: Detailed Safety Analyses from the Phase III EMBRACA Trial. *Oncologist* 2020; 25(3):e439-e450.
- Jiang 2021 Jiang Y., et al.: Effect and Safety of Therapeutic Regimens for Patients With Germline BRCA Mutation-Associated Breast cancer: A Network Meta-Analysis. *Front Oncol.*, 2021; 11: 718761
- Litton 2018 Litton JK, et al.: Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *New England journal of medicine* 2018; 379(8):753-763.
- Litton 2020 Litton J K, et al.: Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial. *Ann Oncol* 2020; 31(11):1526-1535.
- Martin 2018 Martín M, et al.: EMBRACA: Comparison of efficacy and safety of talazoparib (TALA) and physician's choice of therapy (PCT) in patients (pts) with advanced breast cancer (aBC), a germline BRCA1/2 mutation (gBRCAm), and prior platinum treatment. *Annals of Oncology*. 2018;29:viii96. doi:10.1093/annonc/mdy272.293.
- Nur Husna 2018 Nur Husna SM, Tan H-TT, Mohamud R, Dyhl-Polk A, Wong KK. Inhibitors targeting CDK4/6, PARP and PI3K in breast cancer: a review. *Ther Adv Med Oncol*. 2018;10:175883591880850. doi:10.1177/1758835918808509.
- Poggio 2018 Poggio F, et al.: Single-agent PARP inhibitors for the treatment of patients with BRCA -mutated HER2-negative metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *ESMO Open*. 2018;3(4):e000361. doi:10.1136/esmoopen-2018-000361.
- Quek 2019 Queek R. Patient-reported outcomes in patients with HER2-advanced breast cancer and a germline brca1/2 mutation receiving talazoparib versus physician's choice chemotherapy: A focus on embraca age subgroups. *Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy, Conference (10-A SUPPL.): S37-S38*.
- Quek 2019a Quek R.G.W. PCN491 patient reported out-comes (PRO) of talazoparib (TALA) versus physician's choice of chemotherapy (PCT) in patients (PTS) with advanced breast cancer (ABC) and a germline BRCA (GBRCA) mutation: A Focus on EMBRACA PTS with/without prior chemotherapy (CT) subgroups. *Value in Health, Conference (Supplement 3): S532*
- Robson 2017 Robson M, et al.: Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *New England journal of medicine* 2017; 377(6):523-533

Robson 2019 Robson ME, et al.: OlympiAD final overall survival and tolerability results: olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Annals of oncology : official journal of the european society for medical oncology* 2019; 30(4):558-566

Robson 2019a Robson M, et al.: Patient-reported outcomes in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer receiving olaparib versus chemotherapy in the OlympiAD trial. *Eur J Cancer*. 2019;120:20-30. doi:10.1016/j.ejca.2019.06.023

Robson 2019b Robson M, et al.: Abstract PD4-03: OlympiAD extended follow-up for overall survival and safety: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Cancer Res*. 2020;80(4 Supplement):PD4-03-PD4-03. doi:10.1158/1538-7445.SABCS19-PD4-03.

Rugo 2018 Rugo HS, et al.: EMBRACA: Efficacy outcomes in clinically relevant subgroups comparing talazoparyb (TALA), an oral poly ADP ribose polymerase (PARP) inhibitor, to physician's choice of therapy (PCT) in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *JCO*. 2018;36(15_suppl):1069-1069. doi:10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.1069.

Rugo 2019 Rugo HS, et al.: Abstract PD10-01: Patient-reported outcomes in patients with HER2- advanced breast cancer and a germline BRCA1/2 mutation receiving talazoparyb vs physician's choice of chemotherapy: A focus on EMBRACA ECOG performance status subgroups. *Cancer Res*. 2020;80(4 Supplement):PD10-01-PD10-01. doi:10.1158/1538-7445.SABCS19-PD10-01.

Rugo 2020 Rugo HS et al.: Outcomes in Clinically Relevant Patient Subgroups From the EMBRACA Study: Talazoparyb vs Physician's Choice Standard-of-Care Chemotherapy. *JNCI Cancer Spectr*. 2020;4(1). doi:10.1093/jncics/pkz085.

Taylor 2021 Taylor A. M., et al.: PARP (Poly ADP-Ribose Polymerase) inhibitors for locally advanced or metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021

Wang 2020 Wang J., et al.: Comparative efficacy, safety, and acceptability of single-agent poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors in BRCA-mutated HER2-negative metastatic or advanced breast cancer: a network meta-analysis. *Aging (Albany.NY)* 2020, 13(1): 450-459

Yu 2020 Yu Y, et al.: Talazoparyb Exposure-Efficacy Analysis in Patients With Advanced Breast Cancer and Germline BRCA1/2 Mutations in the EMBRACA Trial. *J Clin Pharmacol* 2020; 60(10):1324-1333.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AGO 2021 AGO Breast Committee. Diagnosis and Treatment of Patients with early and advanced Breast Cancer. (Last update 02.03.2021). Dostępne online: <https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma>

ASCO 2021 Moy B, et al.: Chemotherapy and Targeted Therapy for Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer That is Either Endocrine-Pretreated or Hormone Receptor-Negative: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2021 Jul 29;JCO2101374. doi: 10.1200/JCO.21.01374

AWMSG 2019 All Wales Medicines Strategy Group. Dostęp online pod adresem: <https://awmsg.nhs.wales/files/soas/statement-of-advice-soa-talazoparyb-talzena-2451/>

CADTH 2021 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Reimbursement Reviews. Talazoparyb. Dostępne online pod adresem: <https://www.cadth.ca/talazoparyb>

ESMO 2021 Gennari A, et al.: ESMO Guidelines Committee. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2021 Dec;32(12):1475-1495. doi: 10.1016/j.annonc.2021.09.019

ESO-ESMO 2020 Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol*. 2020 Sep 23;31(12):1623-1649. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.09.010.

GBA 2020 Geminsamer Bundesausschuss. Beschluss. Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Talazoparyb (Mammakarzinom, BRCA1/2-Mutation, HER2-). Beschlusstext. Dostępne online pod adresem: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4547/2020-11-20_AM-RL-XII_Talazoparyb_D-545_BAnz.pdf

HAS 2019 Haute Autorite de Sante. TALZENNA (talazoparyb). Avis sur les Médicaments - Mis en ligne le 24 déc. 2019. Dostępne online pod adresem: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3135577/fr/talzenna-talazoparyb

NCCN 2022 National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines. Breast Cancer. Wersja 1.2022 z dnia 24 listopada 2021 r. Dostęp online pod adresem: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx

NICE 2021 National Centre for Pharmacoeconomics. NCPE Ireland. Dostęp online pod adresem: <http://www.ncpe.ie/drugs/talazoparyb-talzena/>

PBAC 2019 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document – November 2019 PBAC Meeting. Talazoparib. Dostępne online pod adresem: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-11/files/talazoparib-psd-november-2019.pdf>

PTOK 2020 Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B, et al. Breast cancer. *Oncol Clin Pract* 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0038.

SMC 2020 Scottish Medicines Consortium. Medicines advice. Talazoparib (Talzenna). Dostępne online pod adresem: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5713/talazoparib-talzenna-non-sub-final-dec-2020docx-for-website.pdf>

Pozostałe publikacje

AE Kisqali 2017 Rybocyklib (Kisqall) w terapii I linii u pacjentek po menopauzie, z HER2 ujemnym, lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym, hormonowrażliwym rakiem piersi. HTA Consulting Sp. Z o.o. Kraków, listopad 2017

AOTMiT 2016 Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.

ChPL Carbomedac Charakterystyka Produktu Leczniczego Carbomedac, file:///C:/Users/A25CB-1.MRO/AppData/Local/Temp/Charakterystyka-5770-20200708000000-2703_M-20200709000552.pdf (data ostatniej aktualizacji: 6.10.2021 r.)

ChPL Talzenna Charakterystyka Produktu Leczniczego Talzenna (data ostatniej aktualizacji: 11.10.2021 r.)

DGL 190/2021 ZARZĄDZENIE Nr 190/2021/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 listopada 2021 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe.

DGL 29/11/2021 Komunikat DGL z dnia 29.11.2021 dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do września 2021 r.

DGL 72/2021 ZARZĄDZENIE Nr 72/2021/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 grudnia 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia.

DSOZ 129/2021 ZARZĄDZENIE Nr 129/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 9 lipca 2021 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.

DSOZ 38/2019 ZARZĄDZENIE Nr 38/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne.

DSOZ 88/2019 ZARZĄDZENIE Nr 88/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 czerwca 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.

Färkkilä 2011 Färkkilä N, et al. Health State Utilities in Breast Cancer. November 2011 Volume 14, Issue 7, Page A459.

Färkkilä 2014 Färkkilä N, et al. Health-related quality of life among breast, prostate, and colorectal cancer patients with end-stage disease. *Qual Life Res.* 2014 May;23(4):1387-94.

Houts 2019 Houts AC, et al. Treatment patterns, clinical outcomes, health resource utilization, and cost in patients with BRCA-mutated metastatic breast cancer treated in community oncology settings. *Cancer Treat Res Commun.* 2019;19:100121.

Lee 2010 Lee JY, et al. Evaluation of quality of life for anti-cancer treatment amongst korean metastatic breast cancer patients: a multicenter, cross-sectional study. May 2010. Volume 13, Issue 3, Page A44.

Lidgren 2007 Lidgren M, et al. Health related quality of life in different states of breast cancer. *Qual Life Res.* 2007 Aug;16(6):1073-81.

Lima 2021 Olry de Labry Lima A, et al. Cost-utility of talazoparib monotherapy treatment for locally advanced or metastatic breast cancer in Spain. *Breast.* 2021 Aug;58:27-33.

Longworth 2014 Longworth L, et al. Use of generic and condition-specific measures of health-related quality of life in NICE decision-making: a systematic review, statistical modelling and survey. *Health Technol Assess.* 2014 Feb;18(9):1-224. doi: 10.3310/hta18090. PMID: 24524660; PMCID: PMC4780954.

MZ 23/07/2021 Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 23 lipca 2021 r. w sprawie określenia wysokości opłat za krew i jej składniki w 2022 r.

- NCPE 2020 National Centre for Pharmacoeconomics. Cost effectiveness of talazoparib (Talzena) for the treatment of adult patients with germline BRCA1/2-mutated, HER2-negative locally advanced or metastatic breast cancer. September 2020. Dostęp online: <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2019/09/NCPE-Technical-Summary-Talazoparib.pdf>, data dostępu: 16.11.2020 r.
- Nichols 2012 Nichols C et al. Acceptability of the NCI patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE) in women with metastatic breast cancer (MBC). *Journal of Clinical Oncology* 2012;30(15)_suppl.
- Olszewski 2021 Olszewski W., Pogoda K.: Potrójnie ujemny rak piersi — od diagnostyki do immunoterapii. *Onkol Prakt Klin Edu* 2021; 7 (3): 182-187.
- Paracha 2016 Paracha N, et. al. Health state utility values in locally advanced and metastatic breast cancer by treatment line: a systematic review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2016 Oct;16(5):549-559.
- platformazakupowa.pl Postępowanie: ZP/PN/02/20/LA/AW Sukcesywna dostawa produktów leczniczych, wyrobów medycznych, i środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego z podziałem na 49 zadań. Dostęp online: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/300892> ,Postępowanie: ZP/PN/56/12/2019 Dostawa produktów leczniczych stosowanych w ramach chemioterapii oraz w ramach programów lekowych, produktów leczniczych różnych i wyrobów medycznych dla potrzeb WCSKJ Nr ref.:ZP/PN/56/12/2019, Publikacja Ogł. DUUE: 2020/S 006-008113 z dnia 09.01.2020 r. Dostęp online: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/299227>, Postępowanie: ZP-19-146UN DOSTAWA LEKÓW 60. Dostęp online: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/292722> (dostęp: 24.11.2021 r.)
- Quek 2019 Quek RGW, et al. Clinical Outcomes, Treatment Patterns, and Health Resource Utilization Among Metastatic Breast Cancer Patients with Germline BRCA1/2 Mutation: A Real-World Retrospective Study. *Adv Ther.* 2019 Mar;36(3):708-720.
- Ryś-Bednarska 2012 Ryś-Bednarska M., Romanowicz H.: Potrójnie ujemny rak piersi — diagnostyka i leczenie. *NOWOTWORZY Journal of Oncology* 2012; volume 62; number 6: 450–454.
- Sherill 2008 Sherrill B, et al, Relationship between effects on time-to-disease progression and overall survival in studies of metastatic breast cancer, *British Journal of Cancer* (2008) 99, 1572-1578.
- Slovacek 2009 Slovacek L, et al. Depression symptoms and health-related quality of life among patients with metastatic breast cancer in programme of palliative cancer care. *Neoplasma.* 2009;56(6):467-72.
- Strona KRN Strona internetowa Krajowego Rejestru Nowotworów <http://onkologia.org.pl/rak-piersi-kobiet/> (dostęp dnia: 8.11.2021 r.)
- Szczeklik 2021 Rak piersi. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B01.X.G.1>. (dostęp dnia: 8.11.2021 r.)
- Tutt 2018 Tutt A, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med.* 2018 May;24(5):628-637.
- Walsh 2016 Walsh MF, et al. Genomic Biomarkers for Breast Cancer Risk. *Adv Exp Med Biol.* 2016;882:1-32.
- Zhou 2009 Zhou X, et al. Lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone for HER2+ (ErbB2+) metastatic breast cancer: quality-of-life assessment. *Breast Cancer Res Treat.* 2009 Oct;117(3):577-89.

15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Talzena (talazoparyb) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenia chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”, [REDACTED], Kraków 2021 r., Wersja 1.2
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Talzena (talazoparyb) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenia chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”, [REDACTED], Kraków 2021 r., Wersja 1.2
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Talzena (talazoparyb) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenia chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”, [REDACTED], Kraków 2021 r., Wersja 1.2
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Talzena (talazoparyb) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenia chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”, [REDACTED], Kraków 2021 r., Wersja 1.2
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Talzena (talazoparyb) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenia chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”, [REDACTED], Kraków 2021 r., Wersja 1.1