



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Lynparza (olaparyb)
we wskazaniu:
w ramach programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych
na raka piersi (ICD-10: C50)”
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.423.1.11.2023

Data ukończenia: 7 czerwca 2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem AstraZeneca AB 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AstraZeneca AB

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 2022 r., poz. 902) 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.

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
ASCO	Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i>)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BRCA	Gen podatności na raka piersi (ang. <i>Breast cancer susceptibility protein gene</i>)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CR	Całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>Complete response</i>)
CTH	Chemioterapia
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DCO	Graniczny dzień zbierania danych (ang. <i>Data cutoff</i>)
DDFS	Przeżycie wolne od odległej choroby (ang. <i>Distant disease-free survival</i>)
DDD	określona dawka dobowo / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Medycyny Onkologicznej (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HER2-	Rak piersi HER2-ujemny, tj. nie wykazujący ekspresji receptorów dla naskórkowego czynnika wzrostu 2
HR- / HR+	Negatywny/pozytywny status receptorów hormonalnych (ang. Hormone receptor-negative/Hormone receptor-possitive)
HT	Hormonoterapia
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IDFS	Przeżycie bez choroby inwazyjnej (ang. <i>Invasive Disease-free Survival</i>)
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. 2022 poz. 2301)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
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 (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OLA	olaparyb
ORR	Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ang. <i>Objective response rate</i>)
OR	iloraz szans (odds ratio)
OS	Czas przeżycia całkowitego (ang. <i>Overall survival</i>)
PARP	Polimeraza poli(ADP-rybozy)
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2021 poz. 74)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
TAL	talazoparyb
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 (tj. HER2-/HR-) (ang. Triple-negative Breast Cancer)

UCZ	urzędowa cena zbytu
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. 2022 poz. 463, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 poz. 1285, z późn. zm.)
WDS	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (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	9
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	14
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	15
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	15
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	15
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	16
3.2. Problem zdrowotny	16
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	19
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	19
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	29
3.5. Refundowane technologie medyczne	30
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	31
4. Ocena analizy klinicznej	33
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	33
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	33
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	34
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	34
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	35
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	38
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	40
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	40
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	40
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności w subpopulacji z wczesnym rakiem piersi	40
4.2.1.2. Wyniki analizy skuteczności w subpopulacji z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi	45
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	46
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	48
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	48

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	48
4.3.	Komentarz Agencji	49
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	52
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	52
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	52
5.1.1.1.	Subpopulacja z wczesnym rakiem piersi	52
5.1.1.2.	Subpopulacja z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi.....	53
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	54
5.1.2.1.	Subpopulacja z wczesnym rakiem piersi	54
5.1.2.2.	Subpopulacja z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi.....	55
5.1.2.3.	Podsumowanie danych wejściowych.....	55
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	59
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	59
5.2.1.1.	Subpopulacja z wczesnym rakiem piersi	59
5.2.1.2.	Subpopulacja z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi.....	59
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	59
5.2.2.1.	Subpopulacja z wczesnym rakiem piersi	59
5.2.2.2.	Subpopulacja z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi.....	60
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	60
5.2.3.1.	Wczesny rak piersi	60
5.2.3.2.	Zaawansowany lub przerzutowy rak piersi	61
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	62
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	63
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	63
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	64
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	64
5.4.	Komentarz Agencji	65
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	67
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	67
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	67
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	68
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	70
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	71
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	72
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości	72
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	73
6.4.	Komentarz Agencji	74
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	75
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	76

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	79
10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach	81
11. Kluczowe informacje i wnioski	87
12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	92
13. Źródła.....	93
14. Załączniki.....	95

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 04.04.2023 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.21.2023.17.AJA
PLR.4500.22.2023.17.AJA

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Lynparza, olaparibum, tabletki powlekane, 150 mg, 56 tabl., GTIN: 05000456031318,
 - Lynparza, olaparibum, tabletki powlekane, 100 mg, 56 tabl., GTIN: 05000456031325
 - Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu B.9.FM. „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:

- Lynparza, olaparibum, tabletki powlekane, 150 mg, 56 tabl., GTIN: 05000456031318:
 - Lynparza, olaparibum, tabletki powlekane, 100 mg, 56 tabl., GTIN: 05000456031325:
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

Wnioskodawca

AstraZeneca AB
Szwecja, S151 85, Södertälje

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 04.04.2023 r., znak PLR.4500.21.2023.17.AJA, PLR.4500.22.2023.17.AJA (data wpływu do AOTMiT 04.04.2023 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. 2022 poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Lynparza, olaparibum, tabletki powlekane, 150 mg, 56 tabl., GTIN: 05000456031318,
- Lynparza, olaparibum, tabletki powlekane, 100 mg, 56 tabl., GTIN: 05000456031325

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 05.05.2023 r., znak OT.423.11.2023.2.IT. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 24.05.2023 r. pismem z dnia 24.05.2023 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje *BRCA1/2*, [REDACTED], Kraków listopad 2022
- Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań. Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje *BRCA1/2*, [REDACTED], Kraków grudzień 2022
- Analiza ekonomiczna. Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje *BRCA1/2*, [REDACTED], Kraków grudzień 2022 (aktualizacja maj 2023)
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje *BRCA1/2*, [REDACTED], Kraków grudzień 2022 (aktualizacja maj 2023)
- Analiza racjonalizacyjna. Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje *BRCA1/2*, [REDACTED], Kraków grudzień 2022 (aktualizacja maj 2023)
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje *BRCA1/2*. Kraków, maj 2023

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> Lynparza, tabletki powlekane, 150 mg, 56 tabl., GTIN: 05000456031318, Lynparza, tabletki powlekane, 100 mg, 56 tabl., GTIN: 05000456031325
Kod ATC	L01XK01
Substancja czynna	olaparyb
Droga podania	doustnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Olaparyb jest silnym inhibitorem ludzkich enzymów określanych mianem polimeraz poli-ADP-rybozy (ang. <i>poly-ADP-ribose polymerase</i> , PARP-1, PARP-2 i PARP-3) i wykazano, że hamuje on wzrost niektórych nowotworowych linii komórkowych w warunkach <i>in vitro</i> oraz wzrost guzów <i>in vivo</i> , stosowany jako jedyny lek (w monoterapii) lub w skojarzeniu z uznanymi chemioterapeutykami lub nowymi lekami hormonalnymi (ang. <i>new hormonal agents</i> , NHA).
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	<p>Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do uzgodnionego programu lekowego B.9.FM „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”:</p> <p>a) Wczesny rak piersi: [redacted]</p> <p>b) Zaawansowany/ przerzutowy rak hormonozależny: [redacted]</p> <p>c) Zaawansowany/ przerzutowy rak potrójnie ujemny: [redacted]</p>
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[redacted]

	<p>[Redacted text block]</p>
	<p>[Redacted text block]</p>
	<p>[Redacted text block]</p>

	<p>[Redacted text]</p>
<p>Dawkowanie i czas leczenia w programie</p>	<p>[Redacted text]</p>

Źródło: ChPL Lynparza, uzgodniony program lekowy B.9.FM.

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: 16 grudnia 2014 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 1 października 2019, EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Rak jajnika</u> Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w monoterapii w:</p> <ul style="list-style-type: none"> leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z obecnością mutacji <i>BRCA1/2</i> (dziedzicznej i (lub) somatycznej), u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny. leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. high grade), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny. <p>Produkt Lynparza w skojarzeniu z bewacyzumabem jest wskazany w:</p> <ul style="list-style-type: none"> leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości (ang. <i>High grade</i>), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny w skojarzeniu z bewacyzumabem i u których nowotwór złośliwy charakteryzuje się zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej (ang. Homologous recombination deficiency, HRD), definiowanymi na podstawie obecności mutacji <i>BRCA1/2</i> i (lub) niestabilności genomu. <p><u>Rak piersi</u> Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w:</p> <ul style="list-style-type: none"> monoterapii lub w skojarzeniu z terapią hormonalną w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z dziedzicznymi mutacjami <i>BRCA1/2</i>, u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, leczony wcześniej chemioterapią neoadjuwantową lub adjuwantową. monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z dziedzicznymi mutacjami <i>BRCA1/2</i>, u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub rozsiany rak piersi. Pacjenci powinni wcześniej otrzymać terapię antracykliną i taksanem w ramach leczenia (neo)adjuwantowego lub z powodu choroby rozsianej, chyba że pacjenci nie kwalifikowali się do takich terapii. <p>U pacjentów z rakiem piersi z obecnością receptorów hormonalnych (HR-dodatni) powinna również wystąpić progresja podczas lub po wcześniejszej terapii hormonalnej lub nie można u tych pacjentów zastosować terapii hormonalnej.</p> <p><u>Gruzołakorak trzustki</u> Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym gruczołakorakiem trzustki z obecnością dziedzicznych mutacji <i>BRCA1/2</i>, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.</p> <p><u>Rak gruczołu krokowego</u> Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w:</p> <ul style="list-style-type: none"> monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (ang. metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC) z obecnością mutacji <i>BRCA1/2</i> (dziedzicznych i/lub somatycznych), u których po wcześniejszej zastosowanej terapii z użyciem nowego leku o działaniu hormonalnym wystąpiła progresja choroby. w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z mCRPC, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Badanie skuteczności po wprowadzeniu do obrotu (PAES): W celu dalszego potwierdzenia skuteczności olaparybu w leczeniu podtrzymującym po pierwszej linii chemioterapii zawierającej związku platyny u pacjentów z surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania z mutacją w <i>BRCA1/2</i> , podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinien przedłożyć zaktualizowane

	<p>wyniki PFS2, zaktualizowane wyniki OS i ostateczne wyniki OS uzyskane w badaniu D0818C00001 (SOLO1), randomizowanym, wielośrodkowym badaniu III fazy kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby.</p> <p>Raport z tego badania klinicznego należy przedłożyć do: grudzień 2023 r.</p> <p>Badanie skuteczności po wydaniu pozwolenia (ang. Post-authorisation efficacy study, PAES): W celu dalszego scharakteryzowania długoterminowej skuteczności olaparybu u pacjentów z mCRPC w badaniu D0818C00001 (PROpel), Podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić analizy ostatecznych danych dotyczących OS w całkowitej populacji pacjentów i we wszystkich podgrupach pacjentów dotyczących biomarkerów (wyodrębnionych ze względu na BRCAm i HRRm), w tym krzywe KM przedstawiające ostateczne rPFS i OS dla wszystkich podgrup.</p> <p>Raport z badania klinicznego należy przedłożyć do: kwiecień 2023 r.</p>
--	---

Źródło: ChPL Lynparza

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Lynparza wielokrotnie podlegał ocenie Agencji we wskazaniach takich jak: gruczolakorak trzustki, oporny na kastrację rak gruczołu krokowego oraz rak jajnika, jajowodu lub otrzewnej.

W przypadku leczenia raka piersi, lek Lynparza oceniany był w AOTMiT w 2020 r. w ramach wniosku o ratunkowy dostęp do terapii lekowych, we wskazaniu: trójjemny rak piersi z mutacją BRCA1+ (zlecenie nr [297/2020](#) w BIP Agencji). Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 344/2020 z dnia 21 grudnia 2020 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Lynparza (olaparyb) tabletki powlekane 150 mg, we wskazaniu: trójjemny rak piersi z mutacją BRCA1+ (ICD-10: C50)</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>(...) W badaniu OlympiAD wykazano, iż stosowanie olaparybu wiąże się z istotnie statystycznym mniejszym ryzykiem progresji lub zgonu w porównaniu do chemioterapii, zarówno w populacji ogólnej badania, jak i w podgrupach z mutacją BRCA1 oraz z trójjemnym rakiem piersi (...) Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. Oceniane wskazanie zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym produktu leczniczego Lynparza, można zatem przyjąć, że relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania jest pozytywna (...)</p>
<p>Opinia nr 169/2020 z dnia 23 grudnia 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (...) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Lynparza (olaparyb) we wskazaniu: trójjemny rak piersi z mutacją BRCA1+ (ICD-10:C50), w populacji pacjentów po zastosowaniu co najmniej 3 linii leczenia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Pod uwagę wzięto wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa olaparybu ocenione na podstawie randomizowanego badania III fazy OlympiAD (...) Ponadto, zgodnie z aktualnymi wytycznymi inhibitory polimerazy poli(ADP-rybozy) (PARP – ang. poly (ADP-ribose) polymerase), do których należy olaparyb, są preferowaną opcją u pacjentów z trójjemnym zaawansowanym rakiem piersi z mutacjami germinalnymi w genach BRCA1/2. Mając na uwadze powyższe przesłanki oraz charakterystykę wnioskowanej populacji (trójjemny rak piersi z mutacją BRCA1, u których nastąpił nawrót po 3 liniach leczenia) w ocenie Prezesa Agencji finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych jest uzasadnione.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> – Lynparza, olaparibum, tabletki powlekane, 150 mg, 56 tabl., GTIN: 05000456031318: – Lynparza, olaparibum, tabletki powlekane, 100 mg, 56 tabl., GTIN: 05000456031325:
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie

Grupa limitowa	Istniejąca „1149.0, Olaparyb”

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją olaparybu w ramach programu lekowego B.9. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C 50)”. Wniosek obejmuje dwa wskazania: leczenie adjuwantowe wczesnego raka piersi wysokiego ryzyka oraz leczenie miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi. Byłaby to kolejna opcja terapeutyczna, którą można zastosować u pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym HER2-ujemnym rakiem piersi z mutacją BRCA 1/2 (obok talazoparybu), a zarazem pierwsza opcja adjuwantowego leczenia wczesnego raka piersi wysokiego ryzyka ww. programie lekowym.

Wnioskowane wskazania zawierają się w zarejestrowanych wskazaniach dla produktu Lynparza.

Kategoria refundacji i poziom odpłatności

Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do proponowanej kategorii dostępności, poziomu odpłatności oraz proponowanej grupy limitowej.

Proponowana cena

Produkt Lynparza finansowany jest obecnie w ramach trzech programów lekowych:

- B.50 Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10: C56, C57, C48)
- B.56 Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)
- B.85 Leczenie pacjentów z gruczolakorakiem trzustki (ICD-10: C25.0, C25.1, C25.2, C25.3, C25.5, C25.6, C25.7, C25.8, C25.9)

3.2. Problem zdrowotny

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w rozdziale 2 APD wnioskodawcy.

Definicja

ICD-10: C50 – nowotwór złośliwy piersi

Rak piersi (sutka) 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.

[Szczeklik 2021, strona KRN]

Zespół najwyższej predyspozycji wiąże się najczęściej z obecnością mutacji w genach supresorowych o wysokiej penetracji: BRCA1 i BRCA2. Nosicielstwo tych mutacji w ogólnej populacji chorych na raka piersi wynosi

zaledwie 3–5%, ale wiąże się z ponad 10-krotnie wyższym ryzykiem zachorowania, co odpowiada ryzyku zachorowania na raka piersi do końca życia w zakresie 56–84%.

[PTOK 2020]

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%.

[Szczeklik 2021]

W zależności od typu zaawansowanego raka piersi, mediana czasu przeżycia od momentu rozsiewu wynosi od 1 do 4 lat. W przypadku raka:

- hormonozależnego (HER2-ujemny/ER/PgR-dodatni) - u pacjentów zwykle przez kilka lat udaje się utrzymać dobrą kontrolę choroby nowotworowej przy użyciu hormonoterapii;
- HER2-dodatniego (bez względu na ekspresję ER/PgR) - od czasu wprowadzenia nowoczesnych metod terapii anty-HER2 rokowanie znacznie się poprawiło, a mediana czasu przeżycia sięga 4 lat;
- potrójnie receptorowo ujemnego (HER2-ujemny/ ER-ujemny/gR-ujemny) - rokowanie pacjentów jest najgorsze, a mediana czasu przeżycia wynosi około 1 roku.

Obecność mutacji *BRCA* ma wpływ na przeżycie pacjentów z rakiem piersi. W badaniu przeprowadzonym w Polsce, wskaźnik 10-letniego przeżycia całkowitego wyniósł 65,9% dla nosicieli mutacji *BRCA1* i 81,1% dla osób niebędących nosicielami mutacji.

[APD Wnioskodawcy]

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

KRN:

Według raportu Krajowego Rejestru Nowotworów nowotwory złośliwe piersi były najczęściej rejestrowanymi nowotworami wśród kobiet w 2020 r. i stanowiły 23,8% wszystkich rejestrowanych nowotworów.

Liczba zachorowań na nowotwór złośliwy piersi (C50) wyniosła w 2020 r. 19 620 przypadków i była o 10,7% większa niż w roku poprzednim, kiedy to liczba nowych rozpoznań wyniosła 17 511.

Oszacowanie eksperta

Tabela 5. Liczebność populacji według eksperta klinicznego - dr hab. n. med. Bożeny Cybulskiej-Stopy

Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
<i>Dorośli pacjenci z patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi mutacjami germinalnymi BRCA1/2, u których występuje HER-2 ujemny:</i>				
<i>wczesny rak piersi, wysokiego ryzyka, uprzednio leczonych chemioterapią adjuwantową lub neoadjuwantową</i>	Ilość wszystkich chorych z rakiem piersi w Polsce szacuje się na ok. 140 tys. w tym ok. 80% to rak piersi HER2 ujemny. Szacunkowa ilość chorych na raka piersi z mutacjami BRCA 1/2 może wynosić ok. 7 tys. (przyjęto, że 5% tej	Nowe zachorowania na raka piersi w Polsce ok. 20tys./rok, w tym ok. 80% to rak piersi HER2 ujemny. Szacunkowa ilość chorych na raka piersi z mutacjami BRCA 1/2 ok. 800 chorych (przyjęto, że 5% tej populacji może mieć mutacje BRCA1/2).	Można przyjąć ok. 200 chorych rocznie powinno być leczonych (dane szacunkowe).	Dane szacunkowe opracowano na podstawie: Nigel Armstrong, Steve Ryder, Carol Forbes, Janine Ross & Ruben GW Quek (2019) A systematic review of the international prevalence of BRCA mutation in breast cancer, Clinical Epidemiology, 11:, 543-

	populacji może mieć mutacje BRCA1/2).	Można szacować, że jest ok. 250 nowych chorych/rok z mutacjami BRCA1/2 leczonych chemioterapią adjuwantową lub neoadjuwantową		561, DOI: 10.2147/CLEP.S206949, Diessner J, Wischnewsky M, Blettner M, et al. Do Patients with Luminal A Breast Cancer Profit from Adjuvant Systemic Therapy? A Retrospective Multicenter Study. PLoS One. 2016;11(12):e0168730, rejestru KRN, bazy SEER, danych statystycznych z pracy doktorskiej uzyskanych dzięki uprzejmości dr. Pawła Zawadzkiego oraz obliczeń własnych. Dane mogą być obciążone znacznym błędem z uwagi na braki jakie występują w dostępnych danych klinicznych oraz szereg rozbieżności w danych statystycznych w różnych analizach. Autor nie ma również wglądu do aktualnych danych NFZ, co mogłoby dać bardziej wiarygodne obliczenia.
<p>miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi u chorych, którzy wcześniej otrzymali terapię z zastosowaniem antracyklin i/lub taksanów w ramach leczenia (neo) adjuwantowego lub z powodu choroby rozsianej (chyba że nie kwalifikowali się do takich terapii)</p>	<p>Ilość wszystkich chorych z rakiem piersi w Polsce szacuje się na ok. 140 tys. w tym ok. 80% to rak piersi HER2 ujemny. Szacunkowa ilość chorych na raka piersi z mutacjami BRCA 1/2 ok 7 tys. (przyjęto 5% tej populacji).</p> <p>Przy założeniu, że ok. 10% chorych może być w fazie rozsiewu procesu nlp, można liczyć, że liczba chorych z obecną mutacją BRCA1/2 w fazie rozsiewu wynosi w przybliżeniu 700.</p>	<p>Nowe zachorowania na raka piersi w Polsce ok. 20tys./rok, w tym ok. 80% to rak piersi HER2 ujemny. Szacunkowa ilość chorych na raka piersi z mutacjami BRCA 1/2 ok. 800 chorych (przyjęto 5% tej populacji).</p> <p>Można szacować, że jest ok. 80 nowych chorych/rok z mutacjami BRCA1/2.</p>	<p>Można przyjąć ok. 150 chorych rocznie powinno być leczonych (dane szacunkowe).</p>	<p>Dane szacunkowe opracowano na podstawie : Nigel Armstrong, Steve Ryder, Carol Forbes, Janine Ross & Ruben GW Quek (2019) A systematic review of the international prevalence of BRCA mutation in breast cancer, Clinical Epidemiology, 11:, 543-561, DOI: 10.2147/CLEP.S206949, Diessner J, Wischnewsky M, Blettner M, et al. Do Patients with Luminal A Breast Cancer Profit from Adjuvant Systemic Therapy? A Retrospective Multicenter Study. PLoS One. 2016;11(12):e0168730, rejestru KRN, bazy SEER, danych statystycznych z pracy doktorskiej uzyskanych dzięki uprzejmości dr. Pawła Zawadzkiego oraz obliczeń własnych. Dane mogą być obciążone znacznym błędem z uwagi na braki jakie występują w dostępnych danych klinicznych oraz szereg rozbieżności w danych statystycznych w różnych analizach. Autor nie ma również wglądu do aktualnych danych NFZ, co mogłoby dać</p>

				bardziej wiarygodne obliczenia.
--	--	--	--	---------------------------------

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

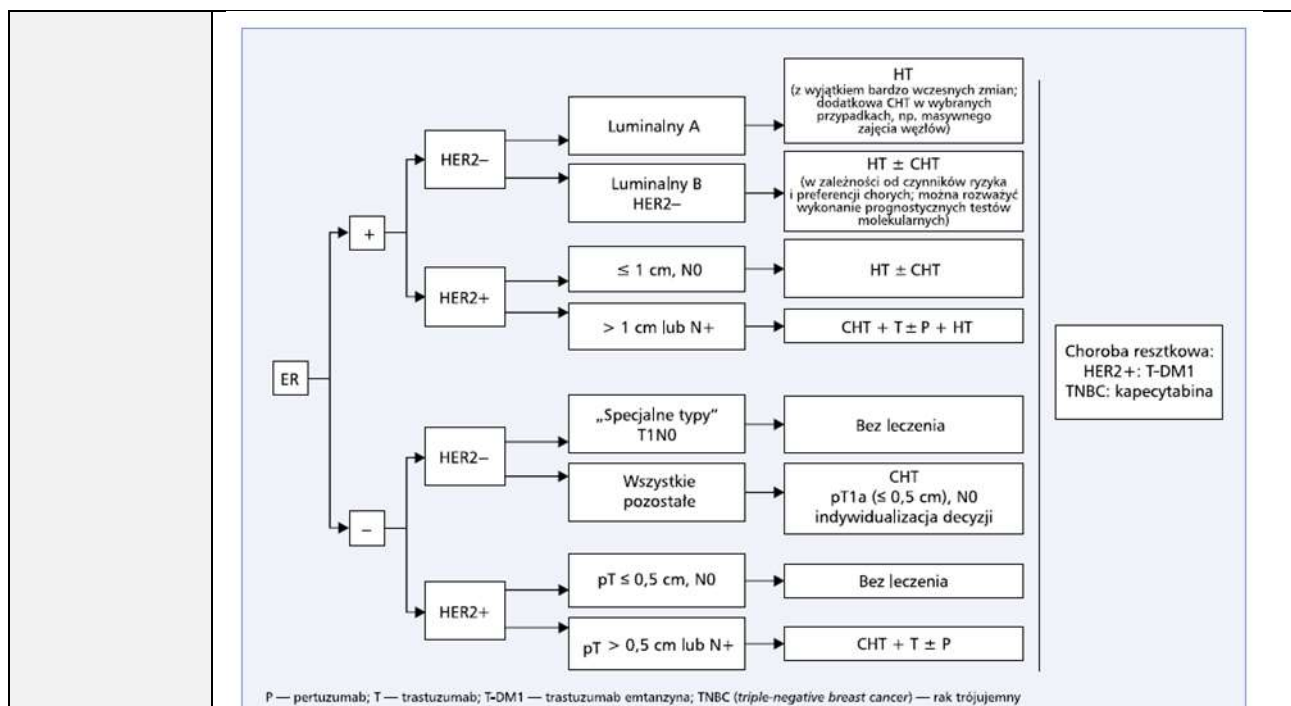
Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- 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): <https://www.nice.org.uk/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 24.05.2023 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych po dacie rejestracji ocenianej interwencji, to jest do wytycznych opublikowanych od 2019 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

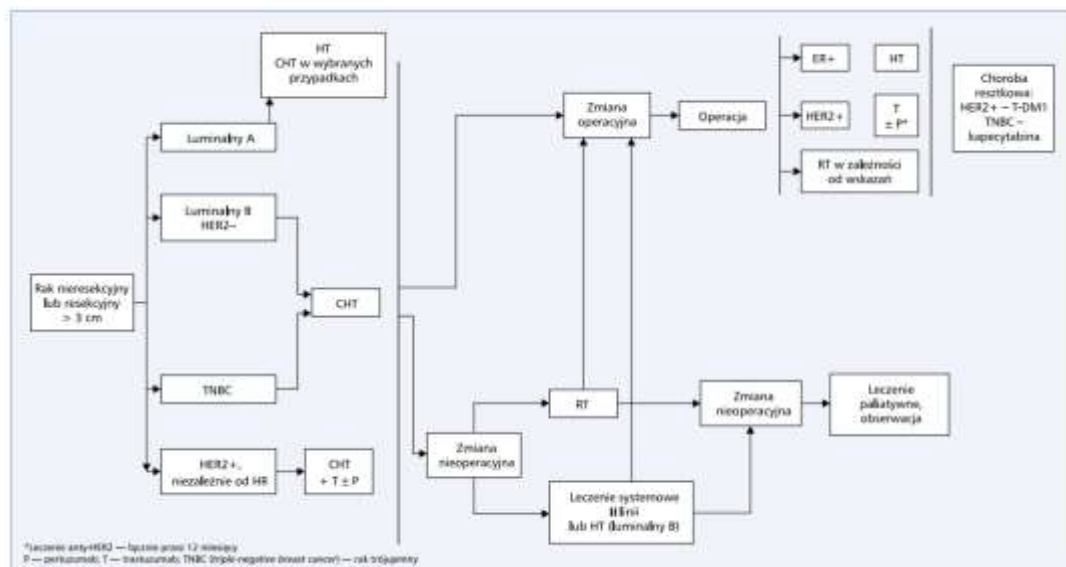
Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2020 (Polska)	<p>Wytyczne dotyczące raka piersi</p> <p><u>Okółooperacyjne leczenie systemowe</u></p> <p>U chorych z TNBC po zastosowaniu leczenia okółooperacyjnego i z chorobą resztkową, wytyczne wskazują na możliwość zastosowania kapecytabiny.</p>



Rysunek 1. Ogólne zasady okołoperacyjnego leczenia systemowego we wczesnym raku piersi.

Rak piersi miejscowo-zaawansowany

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.



Rysunek 2. Strategia leczenia w miejscowo zaawansowanym raku piersi

Rak piersi w stopniu IV (zaawansowany)

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.

W rozlanym raku piersi HER2-ujemnym stosuje się antracykliny, taksoidy, kapecytabinę, winorelbinę, erybulinę (nierefundowana w Polsce), pochodne platyny, gemcytabinę, cyklofosfamid i metotreksat.

- 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 mięsnych (tzw. visceral crisis) (III, B).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • 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). <div data-bbox="371 439 1390 1025" style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin: 10px 0;"> <p>ABC (advanced breast cancer) — zaawansowany rak piersi; iCDK4/6 — inhibitor CDK4/6; P — pertuzumab; T — trastuzumab</p> </div> <p>Rysunek 3. Pierwszorazowe leczenie systemowe w zaawansowanym raku piersi</p> <p><u>Rak piersi HR-dodatni, HER2-ujemny</u></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><u>Rak piersi HER2-ujemny, ER/PgR-ujemny lub ER/PgR-dodatni, oporny na hormonoterapie</u></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 stosować jednolekową lub wielolekową metronomiczną ChT niskimi dawkami cyklofosfamidu 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). <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>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje						
	<p>Tabela 7. Leki ukierunkowane molekularnie (inhibitory PARP) stosowane u chorych na zaawansowanego raka piersi z obecnością mutacji greminalnej BRCA1/2</p> <table border="1" data-bbox="363 322 1447 450"> <thead> <tr> <th data-bbox="363 322 711 365">Lek</th> <th data-bbox="711 322 1447 365">Dawkowanie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="363 365 711 407">olaparyb</td> <td data-bbox="711 365 1447 407">300 mg p.o. 2 x dziennie co 28 dni</td> </tr> <tr> <td data-bbox="363 407 711 450">talazoparyb</td> <td data-bbox="711 407 1447 450">1 mg p.o. dziennie co 28 dni</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Jakość dowodów naukowych:</i></p> <p><i>I – Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором 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><i>Kategorie rekomendacji:</i></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>	Lek	Dawkowanie	olaparyb	300 mg p.o. 2 x dziennie co 28 dni	talazoparyb	1 mg p.o. dziennie co 28 dni
Lek	Dawkowanie						
olaparyb	300 mg p.o. 2 x dziennie co 28 dni						
talazoparyb	1 mg p.o. dziennie co 28 dni						
ESMO 2019 (Europa)	<p>Postępowanie we wczesnym raku piersi</p> <p><u>Leczenie systemowe okołoperacyjne</u></p> <p>Adjuwantowe leczenie systemowe najlepiej rozpocząć w ciągu 3–6 tygodni po zabiegu [I, A], a neoadjuwantowe leczenie systemowe należy rozpocząć zaraz po rozpoznaniu i ustaleniu stopnia zaawansowania (najlepiej w ciągu 2–4 tygodni) [V, A].</p> <p>Wszystkie nowotwory luminalne powinny być leczeni hormonoterapią [I, A].</p> <p>Większość guzów luminalnych typu A nie wymaga chemioterapii, z wyjątkiem tych o dużym obciążeniu chorobą [I, A].</p> <p>Chorzy na TNBC powinni otrzymywać chemioterapię, z możliwym wyjątkiem „specjalnych podtypów histologicznych” niskiego ryzyka, takich jak rak wydzielniczy lub torbielowaty adenoidalny lub bardzo wczesne guzy (T1aNO) [I, A].</p> <p>Chemioterapii nie należy stosować jednocześnie z hormonoterapią [II, D], z wyjątkiem analogów hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH) stosowanych do ochrony jajników [I, A] [128].</p> <p>W przypadku kobiet przed menopauzą standardem leczenia jest tamoksyfen przez 5–10 lat [I, A].</p> <p>U pacjentów po menopauzie w ciągu pierwszych 5 lat stosowania tamoksyfenu należy rozważyć zmianę leczenia na letrozol, w zależności od przewidywanego ryzyka późnego nawrotu choroby [II, A].</p> <p>Wytyczne nie opisują postępowania u chorych, po leczeniu inwazyjnym i chemioterapii (neo)adjuwantowej.</p> <div data-bbox="379 1305 1374 1816" style="text-align: center;"> <pre> graph TD EBC[Early Breast Cancer] --> ERneg[ER-negative] EBC --> ERpos[ER-positive] ERneg --> HER2pos[HER2-positive] ERneg --> TNBC[TNBC] HER2pos --> ChT_antiHER2[ChT + anti-HER2 [I, A]] TNBC --> Ductal[Ductal] TNBC --> Special[Special histological types*, NO, no other risk factors] Ductal --> ChT[ChT [I, A]] Special --> Obs[Observation or ChT [II, B]] ERpos --> HER2neg[HER2-negative] ERpos --> HER2pos2[HER2-positive] HER2neg --> LumA[Luminal A] HER2neg --> LumB1[Luminal B] LumA --> ET[ET ChT only in selected cases with high-disease burden [I, A]] LumB1 --> ET_ChT[ET + ChT* [I, A]] HER2pos2 --> LumB2[Luminal B] LumB2 --> ChT_antiHER2_ET[ChT* + anti-HER2* + ET [I, A]] </pre> </div> <p>Rysunek 4. Schemat leczenia systemowego (neo)adjuwantowego</p> <p>Poziom dowodów naukowych</p> <p><i>I - Dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędów) lub meta-analizy dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności.</i></p> <p><i>II - Małe badania randomizowane lub duże randomizowane badania z ryzykiem błędów (niższa jakość metodologiczna) lub meta-analiza z takich badań lub badania z udowodnioną heterogenicznością.</i></p> <p><i>III - Prospektywne badania kohortowe.</i></p> <p><i>IV - Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne.</i></p>						

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>V – Badania bez grupy kontrolnej, raporty/ serie przypadków, opinie ekspertów.</i></p> <p>Kategorie rekomendacji</p> <p><i>A - Silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną, mocno rekomendowana interwencja.</i></p> <p><i>B - Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowany.</i></p> <p><i>C - Niewystarczające dowody na skuteczność lub skuteczność/ korzyści kliniczne nie przewyższają potencjalnego ryzyka (działania niepożądane, koszty leczenia itp.), rekomendowany opcjonalnie.</i></p> <p><i>D - Umiarkowane dowody na brak skuteczności lub nieakceptowalny profil bezpieczeństwa, ogólnie nierekomendowany.</i></p> <p><i>E - Silne dowody na brak skuteczności lub nieakceptowalny profil bezpieczeństwa, zawsze nierekomendowany.</i></p>
ESMO 2021 (Europa)	<p>Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia pacjentów z przerzutowym rakiem piersi</p> <p>Rak hormonozależny HER2-ujemny:</p> <p><u>I linia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhibitor CDK4/6 w skojarzeniu z hormonoterapią [I, A; punktacja ESMO-MCBS¹ v1.1: 3-5]; • Terapia hormonalna podawana samodzielnie powinna być zarezerwowana dla małej grupy chorych, z chorobami współistniejącymi lub stanem wykluczającym zastosowanie iCDK/6. <p><u>II linia leczenia:</u></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-MCBS² 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 ESCAT³: I-A] oraz jako opcja dla osób z somatycznie patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi mutacjami BRCA1/2 lub germinalnymi 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><u>Poza II linią leczenia:</u></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 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.

³ 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 5. 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 antacyklinami 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 6. 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 antracyklinami / 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 – 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.</p> <p><u>Stopnie rekomendacji:</u></p> <p>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.</p>
<p>NICE 2018 aktualizacja w 2023 r. (Wielka Brytania)</p>	<p>Wytyczne dotyczące postępowania we wczesnym i lokalnie zaawansowanym raku piersi</p> <p>Terapia systemowa:</p> <p>Chemioterapia neoadjuwantowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaoferuj chemioterapię neoadjuwantową osobom z inwazyjnym rakiem piersi z ujemnym wynikiem ER jako opcję zmniejszenia rozmiaru guza;

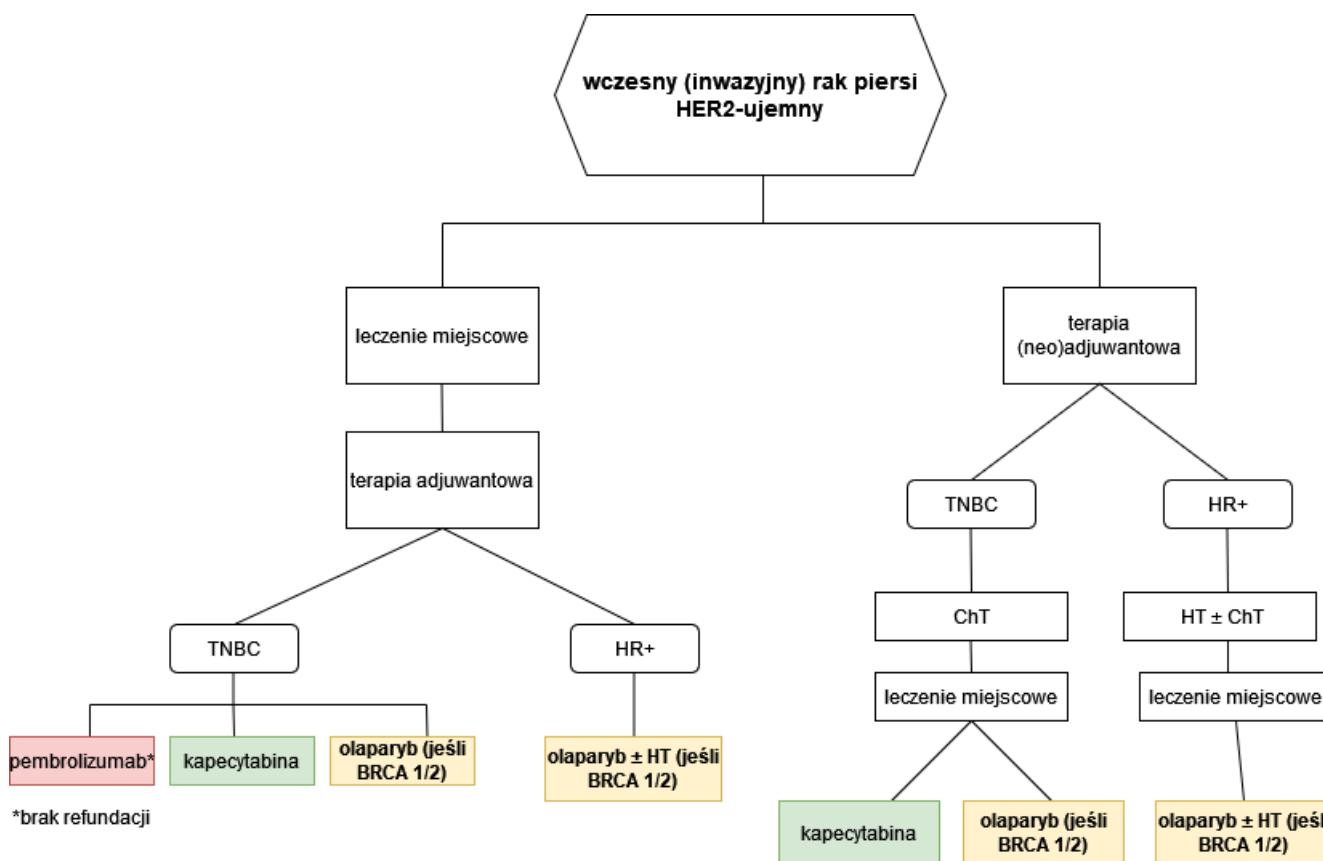
Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> Rozważ chemioterapię neoadjuwantową u osób z inwazyjnym rakiem piersi z dodatnim wynikiem ER jako opcję zmniejszenia wielkości guza, jeśli chemioterapia jest wskazana; W przypadku osób z potrójnie ujemnym inwazyjnym rakiem piersi rozważ schemat chemioterapii neoadjuwantowej, który zawiera zarówno platynę, jak i antracyklinę; <p>Neoadjuwantowa hormonoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Rozważ u osób z inwazyjnym rakiem piersi z dodatnim wynikiem ER jako opcję zmniejszenia wielkości guza, jeśli nie ma jednoznacznego wskazania do chemioterapii; <p>Wytyczne nie opisują postępowania u chorych, po leczeniu inwazyjnym i chemioterapii (neo)adjuwantowej. <i>Nie wskazano siły i jakości zaleceń.</i></p>
<p>NCCN 2023 (USA)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące postępowania w raku piersi</u> <u>Inwazyjny rak piersi</u></p> <p>Adjuwantowe leczenie systemowe po wcześniejszym leczeniu przedoperacyjnym:</p> <ul style="list-style-type: none"> HR+ HER2- : <ul style="list-style-type: none"> ypT0N0 lub pCR lub ypT1–4,N0 lub ypN≥1: adjuwantowa terapia hormonalna (kat. 1) + adjuwantowo olaparyb jeśli występują dziedziczne mutacje BRCA 1/2, wynik CPS+EG ≥3 oraz choroba resztkowa; HR- HER2- (TNBC): <ul style="list-style-type: none"> ypT0N0 lub pCR: adjuwantowo pembrolizumab – jeśli schemat zawierający pembrolizumab był stosowany przedoperacyjnie, dotyczy chorych wysokiego ryzyka (stadium II-III TNBC); ypT1–4,N0 lub ypN≥1: <ul style="list-style-type: none"> adjuwantowo pembrolizumab – jeśli schemat zawierający pembrolizumab był stosowany przedoperacyjnie, lub adjuwantowo kapecytabina (6-8 cykli), lub adjuwantowo olaparyb przez 1 rok, jeśli obecność mutacji dziedzicznych BRCA 1/2 <p>Leczenie systemowe choroby nawracającej nieresekcyjnej (lokalna lub regionalna) lub przerzutowej w stadium IV:</p> <ul style="list-style-type: none"> HR+ HER2- : <ul style="list-style-type: none"> I linia przy obecności mutacji BRCA 1/2: inhibitor PARP (olaparyb, talazoparyb) (kat. 1, preferowane); II linia: fam-trastuzumab deruxtecan-nxki (jeśli HER2 IHC 1+ lub 2+/ISH negatywny) (kat. 1, preferowane) lub sacytuzumab gowitekan (kat. 1, preferowane) albo systemowa chemioterapia (jeśli pacjent nie jest kandydatem do leczenia fam-trastuzumabem deruxtecan-nxki); III linia i dalsze: systemowa chemioterapia lub leczenie celowane HR- HER2- (TNBC): <ul style="list-style-type: none"> I linia: <ul style="list-style-type: none"> Pembrolizumab + chemioterapia (kat. 1, preferowane) – jeśli PD-L1 CPS ≥10 niezależnie od statusu mutacji BRCA 1/2; inhibitor PARP (olaparyb, talazoparyb) (kat. 1, preferowane) lub platyna (cisplatyna, karboplatyna) (kat. 1, preferowane) – jeśli PD-L1 CPS <10 i obecność dziedzicznej mutacji BRCA1/2; II linia: <ul style="list-style-type: none"> inhibitor PARP (olaparyb, talazoparyb) (kat. 1, preferowane) – jeśli obecność dziedzicznej mutacji BRCA1/2; sacytuzumab gowitekan (kat. 1, preferowane) – bez względu na status biomarkerów; III linia i dalsze: systemowa chemioterapia lub leczenie celowane <p><u>Kategorie dowodów:</u> 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>
<p>ASCO 2020 - 2023 (USA)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące postępowania we wczesnym raku piersi</u></p> <p>Pacjentom z wczesnym stadium raka piersi HER2-ujemnego z patologiczną inwazyjną chorobą resztkową podczas zabiegu chirurgicznego, po standardowej terapii przedoperacyjnej opartej na antracyklinach i taksanach można zaproponować 6-8 cykli adjuwantowej kapecytabiny. Preferuje się zastosowanie kapecytabiny u chorych z TNBC.</p> <p><u>Wytyczne dotyczące leczenia dziedzicznego raka piersi</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>W przypadku nosicielek mutacji genu BRCA z rakiem piersi leczonych terapią (neo)adjuwantową, dane nie potwierdzają rutynowego dodawania platyny do chemioterapii opartej na antracyklinach i taksanach. Chociaż stosowanie platyny w monoterapii wykazało aktywność w leczeniu neoadjuwantowym, nie ma jeszcze danych porównujących ją ze standardową chemioterapią. Nie ma danych dotyczących skuteczności platyny u nosicieli innych mutacji germinalnych (Rodzaj: oparte na dowodach; Jakość dowodów: średnia; Siła zalecenia: umiarkowana).</p> <p>Pacjenci z mutacjami BRCA 1/2 i przerzutowym HER2 ujemnym rakiem piersi powinni mieć oferowane leczenie inhibitorem PARP (olaparyb, talazoparyb) jako terapię alternatywną do chemioterapii w ramach I-III linii leczenia. W przypadku nosicielek mutacji BRCA1/2 z rakiem piersi HER2-ujemnym z przerzutami nie ma danych bezpośrednio porównujących skuteczność inhibitorów PARP z chemioterapią związkami platyny (Rodzaj: oparte na dowodach; Jakość dowodów: wysoka; Siła zalecenia: silna).</p> <p>Pacjentom z wczesnym stadium raka piersi HER2-ujemnego z wysokim ryzykiem nawrotu i zarodkowymi patogennymi lub prawdopodobnymi wariantami genu BRCA1 lub BRCA2 należy zaproponować jeden rok adiuwantowego olaparybu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • po zakończeniu (neo)adjuwantowej chemioterapii i leczenia miejscowego, włączając radioterapię. • w przypadku chorych, którzy przeszli operację jako pierwszy etap leczenia z TNBC, wielkością guza >2 cm oraz zajęciem węzłów chłonnych pachwowych. • w przypadku raka hormonozależnego jeśli zajęte są co najmniej cztery węzły chłonne pachwowe. • po neoadjuwantowej chemioterapii w przypadku TNBC i z chorobą resztkową, a w przypadku HR+ jeśli jest w stadium klinicznym i patologicznym, z receptorem estrogenowym oraz z oceną guza na poziomie ≥ 3. <p><u>Wytyczne dotyczące zastosowania chemioterapii i terapii celowanej u chorych z rakiem piersi HER2 ujemnym (uprzednio leczeni hormonalnie lub bez obecności receptorów hormonalnych)</u></p> <p>Pacjentom z potrójnie ujemnym rakiem piersi z przerzutami bez ekspresji PD-L1-ujemny należy zaproponować chemioterapię jednoskładnikową zamiast chemioterapii skojarzonej jako leczenie pierwszego rzutu, chociaż schematy skojarzone mogą być oferowane w chorobie objawowej lub bezpośrednio zagrażającej życiu, dla której czas może dać tylko jedną potencjalną szansę na terapię (Typ: oparte na dowodach; korzyści przewyższają szkody; Jakość dowodów: umiarkowana; Siła zalecenia: silna).</p> <p>Pacjentom z potrójnie ujemnym rakiem piersi z przerzutami, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie skierowane na chorobę przerzutową, należy zaproponować leczenie sacituzumabem govitecan (Rodzaj: oparte na dowodach; korzyści przewyższają szkody; Jakość dowodów: wysoka; Siła zalecenia: silna).</p> <p>Pacjentom z potrójnie ujemnym rakiem piersi z przerzutami i mutacjami germinalnymi BRCA1 lub 2, którzy byli wcześniej leczeni chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym, adjuwantowym lub przerzutowym, można zaproponować doustny inhibitor PARP (olaparib lub talazoparyb) zamiast chemioterapii (Rodzaj: oparte na dowodach; korzyści przeważają nad szkodami; Jakość dowodów: umiarkowana; Siła zalecenia: silna).</p> <p>Pacjentom z przerzutowym rakiem piersi z HR-dodatnim i progresją choroby po wcześniejszym leczeniu hormonalnym z terapią celowaną lub bez niej można zaproponować leczenie ET z terapią celowaną lub bez niej lub chemioterapię jednolekową (Typ: oparte na dowodach; korzyści przeważają nad szkodami; jakość dowodów: umiarkowana; Siła zalecenia: silna).</p> <p>Pacjentom z HR-dodatnim, ale HER2-ujemnym rakiem piersi z zarodkową mutacją BRCA1 lub 2, którzy nie odnoszą już korzyści z ET, można zamiast chemioterapii zaproponować doustny inhibitor PARP w leczeniu od pierwszego do trzeciego rzutu (Typ: oparty na dowodach; korzyści przeważają nad szkodami; jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silna).</p> <p>Pacjentom z HR-dodatnim HER2-ujemnym MBC, którzy nie odnoszą już korzyści z ET, należy zaproponować chemioterapię jednoskładnikową zamiast terapii skojarzonej, chociaż schematy skojarzone mogą być oferowane w przypadku choroby objawowej lub bezpośrednio zagrażającej życiu, w przypadku której czas może dać tylko jedną potencjalną szansę na terapię (Rodzaj: oparte na dowodach; korzyści przeważają nad szkodami; Jakość dowodów: umiarkowana; Siła zalecenia: silna).</p> <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>

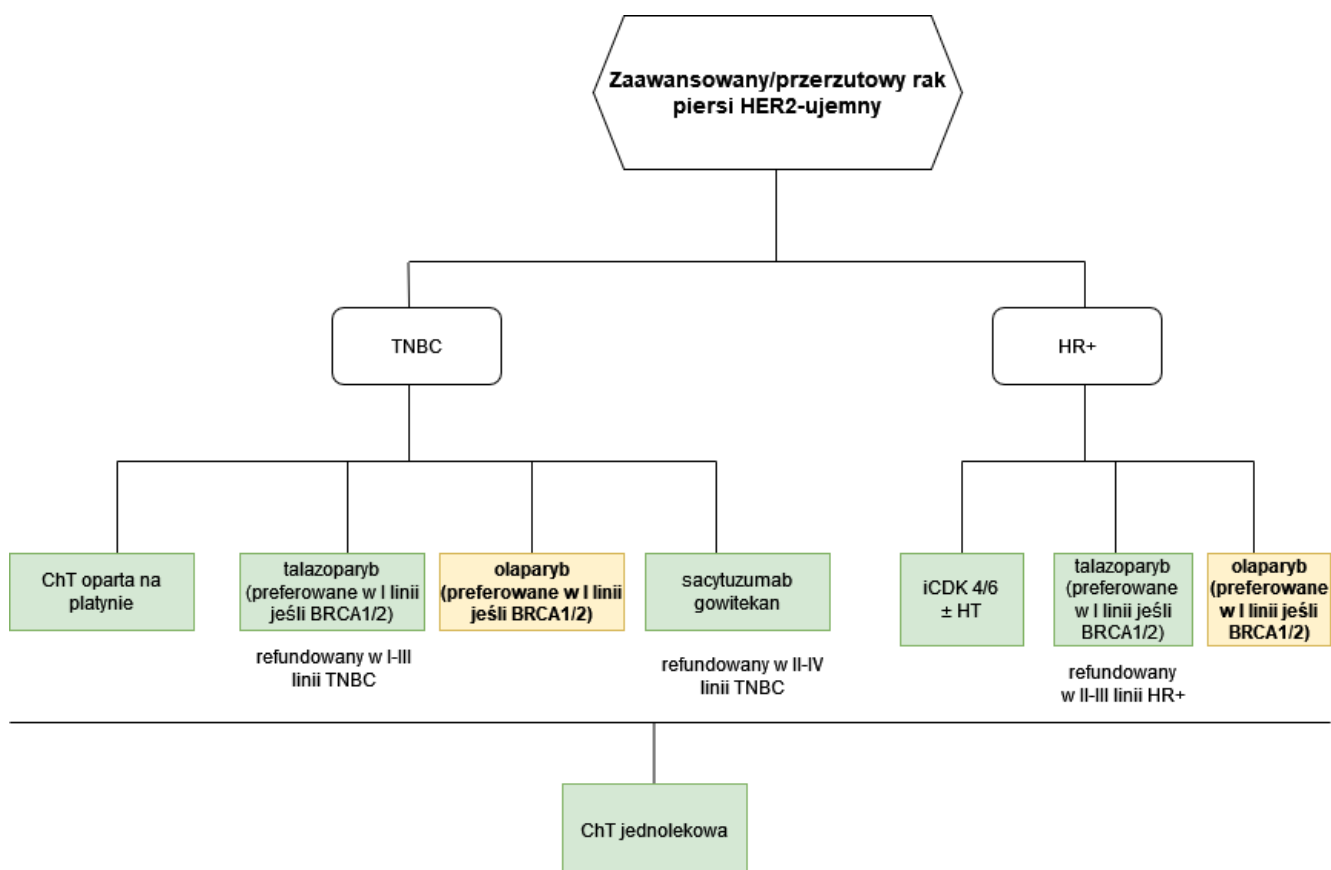
W ramach wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej odnaleziono zalecenia pięciu organizacji: polskiej (PTOK 2020), europejskiej (ESMO 2019, ESMO 2021), brytyjskiej (NICE 2023) oraz dwóch amerykańskich (NCCN 2023 i szereg publikacji ASCO z lat 2020 – 2023). Warto jednak zaznaczyć, że rekomendacje ESMO 2019 i NICE 2023 dotyczące postępowania w chorobie we wczesnym stadium nie odnoszą nie do leczenia adjuwantowego, a obejmują tylko zalecenia dla terapii (neo)adjuwantowej i chirurgicznej.

W przypadku wczesnego raka piersi po uprzednim leczeniu inwazyjnym i terapii (neo)adjuwantowej, a z chorobą resztkową zalecanym postępowaniem jest **olaparyb** w ramach terapii adjuwantowej w przypadku obecności BRCA 1 lub 2, zarówno gdy rak potrójnieujemny jak i hormonozależny (NCCN 2023, ASCO 2020/2023). Opcją leczenia w grupie chorych z rakiem trójujemnym jest także kapecytabina (NCCN 2023, ASCO 2020/2023, PTOK 2020) lub pembrolizumab (NCCN 2023).

Z kolei w przypadku zaawansowanego raka piersi HER2 ujemnego z obecnością mutacji BRCA 1 lub 2 preferowaną przez wytyczne opcją leczenia I do III linii są inhibitory PARP, tj. **olaparyb**, talazoparyb (NCCN 2023, ASCO 2020/2023, ESMO 2021, PTOK 2020). W zależności od linii leczenia przerzutowego raka piersi, jako alternatywę dla inhibitorów PARP wskazuje się także chemioterapię opartą na platynie i satycuzumab gowitekan - dotyczy postaci TNBC (ESMO 2021, NCCN 2023, ASCO 2020/2023) albo chemioterapię jednoskładnikową - dotyczy postaci hormonozależnej, odpornej na leczenie hormonalne (ESMO 2021, NCCN 2023, ASCO 2020/2023).



Rysunek 7. Schemat leczenia chorych z wczesnym rakiem piersi HER2-ujemnym. Opracowanie własne. TNBC – trójujemny rak piersi; HR+ - rak zależny hormonalnie; ChT – hormonoterapia; HT – terapia hormonalna



Rysunek 8. Schemat leczenia chorych z zaawansowanym rakiem piersi HER2-ujemnym. Opracowanie własne. TNBC – trójujemny rak piersi; HR+ - rak zależny hormonalnie; ChT – hormonoterapia; HT – terapia hormonalna

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Otrzymano jedną odpowiedź od dr hab. n. med. Bożeny Cybulskiej-Stopy, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego

Ekspert		Dr hab. n. med. Bożena Cybulska-Stopa Specjalista onkologii klinicznej
Technologie medyczne aktualnie stosowane we wnioskowanym wskazaniu	Wczesny rak piersi	Olaparyb +/- hormonoterapia – nierefundowany Pembrolizumab + cht (tylko rak trójujemny) – nierefundowany Hormonoterapia (tylko z dodatkimi receptorami hormonalnymi) – 90% Kapecytabina (tylko rak trójujemny non-pCR) – 60%
	Przerzutowy lub zaawansowany rak piersi	Olaparyb – nierefundowany Pembrolizumab + cht (tylko rak trójujemny) – nierefundowany Talazoparib – 70%
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia		TAK, obecnie brak refundacji dla immunoterapii neo/adjuwantowej w leczeniu trójujemnego (TNBC) raka piersi. Jest to jedna z opcji terapeutycznych zarejestrowanych w leczeniu okołoperacyjnym trójujemnego raka piersi. Stosowanie adjuwantu pembrolizumab (kategoria 2A) dla raka piersi wysokiego ryzyka obejmują stadium II–III TNBC.

Ekspert	Dr hab. n. med. Bożena Cybulska-Stopa Specjalista onkologii klinicznej
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	Ważną kwestią pozostaje wykonywanie badań genetycznych u chorych na raka piersi, w szczególności w grupach ryzyka. To co chwili obecnej jest problemem, to czas oczekiwania na badania histopatologiczne i genetyczne, który w wielu ośrodkach trwa bardzo długo, nawet do 3 miesięcy. Problem ten dotyczy również oczekiwania na wyniki badań hist-pat. Być może odpowiednia wycena badań hist-pat i genetycznych przyspieszyłaby ten proces oraz zachęciła lekarzy do podejmowania szkolenia w zakresie patomorfologii i genetyki. Również uruchomienie krótkiej ścieżki specjalizacyjnej w zakresie genetyki onkologicznej dla lekarzy onkologów klinicznych mogłoby pomóc w dobrej organizacji badań genetycznych i stosowania odpowiednich terapii u chorych na nowotwory.
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	Z uwagi na konieczność wykonywania badań genetycznych celem kwalifikacji do leczenia może dojść do wydłużenia czasu oczekiwania na wynik badania genetycznego przez co mogą powstawać opóźnienia w rozpoczęciu leczenia.
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	Obecne kryteria włączenia do leczenia w ramach programu lekowego dla chorych z dodatnimi receptorami hormonalnymi są niejasne, co będzie budziło wiele pytań i kontrowersji przy kwalifikacji chorych do leczenia oraz kierowaniu chorych do badań genetycznych.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrov. poz. 2023.29), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

a) W ramach programu lekowego B.9.FM „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50):

- Talazoparyb: I-III linia leczenia potrójnie ujemnego raka piersi oraz II-III linia leczenia raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych;
- Sacytuzumab gowitekan: II-IV linia potrójnie ujemnego raka piersi;
- Inhibitory CDK 4/6: abemacyklil, palbocyklil, rybocyklil, alpelisyb (tylko jeśli obecna mutacja PIK3CA) – leczenia raka piersi hormonozależnego

b) W ramach katalogu chemioterapii:

- kapecytabina, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosamid, docetaksel, doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna, pegylowana doxorubicyna liposomalna, epirubicyna, etopozyd, fluorouracyl, fulwestrant, gemcytabina, ifosfamid, metotreksat, paklitaksel, tamoksyfen, winkrystyna, winorelbina – rozpoznanie C.50;
- kwas zoledronowy – uzupełniające leczenie pooperacyjne chorych na raka piersi po menopauzie.

c) W ramach refundacji aptecznej:

- inhibitory aromatazy: anastrozol, letrozol, eksemestan;
- antagonist receptoru estrogenowego – tamoksyfen;
- analog gonadoliberyny (GnRH) – goserelina;
- progestogeny: medroksyprogesteron, megestrol;
- metotreksat;
- kwas zoledronowy.

W poniższej tabeli przedstawiono warunki refundacji innego inhibitora PARP – talazoparybu.

Tabela 9. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
1263.0, Talazoparyb							
Talzena, kapsułki twarde, 0,25 mg	30 szt.	05415062348826	6 321,27	6 637,33	6 637,33	bezpłatny	0

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Talzenna, kapsułki twarde, 1 mg	30 szt.	05415062348789	18 968,32	19 916,74	19 916,74	bezpłatny	0

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Populacja z wczesnym rakiem piersi HER2-ujemnym, z germinalnymi patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi mutacjami BRCA		
Obserwacja (brak aktywnego leczenia)	„Jedyny dostępny komparator - dla pacjentów z wnioskowanej populacji brak aktywnego leczenia – jedynie obserwacja (“watch and wait”)”	Wybór niezasadny (patrz komentarz pod tabelą).
Populacja z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HER2-ujemnym, z germinalnymi patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi mutacjami BRCA		
Talazoparyb	„Odpowiedni komparator dla olaparybu – należy to tej samej grupy leków co olaparyb (inhibitor PARP), wykazuje ten sam mechanizm działania, jest lekiem celowanym wykazującym specyficzność względem pacjentów z mutacją w genach BRCA, refundowany w analogicznej populacji jak wnioskowana dla olaparybu.”	Wybór częściowo zasadny (patrz komentarz pod tabelą).

Populacja z wczesnym rakiem piersi HER2-ujemnym, z germinalnymi patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi mutacjami BRCA

Według wytycznych ESMO 2020 u pacjentów z wczesnym potrójnie ujemnym rakiem piersi po chemioterapii (neo)adjuwantowej i po operacji można rozważyć zastosowanie **kapecytabiny**. Kapecytabina jest obecnie refundowana w leczeniu raka piersi. Jest także wskazywana przez eksperta jako terapia aktualnie stosowana w ww. wskazaniu. W przedłożonej APD wskazuje się na brak danych umożliwiających wiarygodne porównanie olaparybu z kapecytabiną. Niemniej jednak nie powinno być to powodem do wykluczenia technologii z grona komparatorów. W odpowiedzi na wymagania minimalne Wnioskodawca odwołuje się także do braku rejestracji produktów zawierających kapecytabinę w leczeniu wczesnego raka piersi. Należy jednak zaznaczyć, że w katalogu chemioterapii określonym załącznikiem C.5.a do Obwieszczenia MZ z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie refundowanych leków, zakres wskazań objętych refundacją dla kapecytabiny to ogólnie ICD-10 C.50 rak piersi.

Z kolei w podgrupie chorych z wczesnym hormonozależnym rakiem piersi wytyczne ESMO 2020 zalecają zastosowanie hormonoterapii. We wnioskowanym programie lekowym kryterium kwalifikacji stanowi

Na uwagę zasługuje także fakt, że w badaniu rejestracyjnym OlympiA, większość chorych z rakiem hormonozależnym otrzymywało hormonoterapię zarówno w ramieniu olaparybu jak również placebo (odpowiednio 86,9% i 92,4%). Zdaniem Wnioskodawcy:

Ponadto, ekspert ankietowany przez Agencję wskazał hormonoterapię jako standard leczenia w tej grupie chorych. Wobec powyższego opcją leczenia obok olaparybu w subpopulacji z rakiem hormonozależnym według Agencji może być **terapia hormonalna**.

Populacja z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HER2-ujemnym, z germinalnymi patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi mutacjami BRCA

Talazoparyb jest alternatywnym inhibitorem PARP, który jest rekomendowany przez wytyczne kliniczne, wskazywany przez eksperta klinicznego jako aktualna praktyka kliniczna oraz jest finansowany ze środków publicznych w zaawansowanym lub przerzutowym raku piersi HER2-ujemnym z obecnością mutacji BRCA. W związku jego wybór jako komparatora uznaje się za poprawny.

Należy jednak wskazać, że obecnie w programie lekowym B.9.FM „Leczenie chorych na raka piersi” refundowany w grupie z zaawansowanym trójjemnym rakiem piersi jest także **sacytuzumab gowitekan** (patrz rozdz. 3.5.). Wnioskodawca zakłada, iż ze względu na to, że inhibitory PARP są preferowaną przez wytyczne opcją terapeutyczną w przypadku wykrycia mutacji BRCA 1/2, sacytuzumab gowitekan stosowany będzie w dalszych liniach leczenia, wobec czego nie będzie zastępowany przez olaparyb. Niemniej jednak, sacytuzumab gowitekan jest aktualnie możliwy do zastosowania w danym wskazaniu oraz wymieniany przez wytyczne kliniczne. Ankietowany przez Agencję ekspert wskazał, że w ww. populacji chorych stosowany jest obecnie talazoparyb, ale sacytuzumab gowitekan także może być zastosowany. Zdaniem Agencji mając na uwadze rekomendacje kliniczne oraz technologie aktualnie dostępne w ramach programu lekowego, sacytuzumab gowitekan powinien stanowić dodatkowy komparator w populacji chorych z zaawansowanym lub przerzutowym HER2-ujemnym rakiem piersi z mutacją BRCA.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<p>Dorośli pacjenci z mutacjami <i>BRCA 1/2</i>, u których występują HER2-ujemny:</p> <ul style="list-style-type: none"> wczesny rak piersi, wysokiego ryzyka, u chorych uprzednio leczonych chemioterapią adjuwantową lub neoadjuwantową* lub miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi, u chorych którzy wcześniej otrzymali chemioterapię w ramach leczenia (neo)adjuwantowego lub z powodu choroby rozlanej (chyba że nie kwalifikowali się do takich terapii), <p>zgodnie z szczegółowymi kryteriami opisanymi w proponowanym, zmodyfikowanym programie lekowym</p> <p>* ostatecznie do analizy włączono badania, w których chorzy dostawali antracykliny, taksany i/lub platyny</p>	<ul style="list-style-type: none"> chorzy z rakiem piersi HER2-dodatnim; chorzy z innymi wskazaniami/chorobami niż rak piersi; chorzy z rakiem piersi, a także z innymi wskazaniami (m.in. rakiem jajnika, jajowodu, trzustki, otrzewnej), jeśli wyniki przedstawiano łącznie dla różnych wskazań; chorzy poniżej 18. roku życia; zdrowi ochotnicy. 	Brak uwag.
Interwencja	<p>Podanie olaparybu:</p> <ul style="list-style-type: none"> w postaci tabletek powlekanych (produkt leczniczy Lynparza®); w monoterapii w raku miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym a w raku wczesnym w monoterapii lub skojarzeniu z terapią endokrynną; <p>w dawce zgodnej z określoną w Charakterystyce produktu leczniczego Lynparza® tabletki powlekane.</p>	Podanie olaparybu w postaci kapsułek.	Brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> w leczeniu pacjentów z wczesnym rakiem piersi, HER2-ujemnym, z mutacjami <i>BRCA1/2</i>: obserwacja (tj. placebo/brak zastosowania aktywnej terapii); w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, HER2-ujemnym, z mutacjami <i>BRCA1/2</i>: talazoparyb. 	<ul style="list-style-type: none"> komparatory inne niż wybrane w analizowanych subpopulacjach. 	Patrz rozdz. 3.6.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> z zakresu skuteczności klinicznej i praktycznej i jakości życia oraz profilu bezpieczeństwa. 	<ul style="list-style-type: none"> dotyczące parametrów farmakokinetycznych oraz farmakodynamicznych; dotyczące trzeciorzędowych, klinicznie nieistotnych punktów końcowych, nieuwzględnionych w Analizie Problemu Decyzyjnego. 	Brak uwag.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> badania dla oceny efektywności klinicznej: <ul style="list-style-type: none"> badania eksperymentalne: randomizowane z grupą kontrolną, badania z grupą kontrolną bez randomizacji, badania jednoramienne; badania dla oceny efektywności praktycznej: <ul style="list-style-type: none"> badania obserwacyjne i opisowe: badania kohortowe, kliniczno-kontrolne, a także opisy/serie przypadków; 	<ul style="list-style-type: none"> badania: <ul style="list-style-type: none"> oceniające właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne; przeprowadzone z zastosowaniem modeli zwierzęcych; oceniające efektywność kosztową; przeprowadzone na liniach komórkowych i tkankach, w warunkach <i>in vitro</i>. 	Brak uwag.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> badania w postaci pełnotekstowych publikacji lub dostępne tylko w formie abstraktów; badania kliniczne; badania opublikowane w języku angielskim oraz polskim. 	Nie wskazano	-

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w PubMed, Cochrane Library, Embase. Jako datę wyszukiwania podano 14.11.2022 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono dwa pierwotne badania z randomizacją, w tym:

- OlympiA** – badanie porównujące olaparyb do placebo w populacji chorych z HER2-ujemnym wczesnym rakiem piersi wysokiego ryzyka z obecnością patogennych lub prawdopodobnie patogennych mutacji *BRCA1/2*, którzy ukończyli leczenie miejscowe i terapię (neo)adjuwantową lub adjuwantową.

- **OlympiAD** – badanie porównujące olaparyb z chemioterapią jednolekową w populacji pacjentów z przerzutowym rakiem piersi HER2-ujemnym z obecnością mutacji BRCA 1/2.

Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących olaparyb z talazoparybem w leczeniu zaawansowanej postaci choroby. Celem przeprowadzenia porównania pośredniego, do analizy włączono randomizowane badanie **EMBRACA**, w ramach którego talazoparyb porównano z jednolekową chemioterapią w populacji chorych z zaawansowanym/przerzutowym rakiem piersi z mutacją BRCA 1/2.

W ramach niniejszej analizy przedstawiono wyłącznie wyniki badania OlympiA oraz wyniki porównania pośredniego. Szczegółowe wyniki badania OlympiAD dla porównania olaparybu z chemioterapią w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi zostały opisane w rozdz. 5.2. AKL wnioskodawcy.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
OlympiA (Tutt 2021) [NCT02032823] <u>Źródło finansowania:</u> granty z National Institutes of Health National Cancer Institute, AstraZeneca	Badanie III fazy, międzynarodowe i wieloośrodkowe (420 ośrodków w 23 krajach), podwójnie zaślepienie. Liczba ramion: 2 Typ hipotezy: superiority Okres obserwacji: <ul style="list-style-type: none"> dla daty pierwszego odcięcia: mediana 2,5 roku (IQR: 1,5; 3,5) dla ostatecznej analizy: 3,5 roku (IQR: 2,9; 4,1) Randomizacja: 1:1 Interwencja: <ul style="list-style-type: none"> Olaparyb (grupa badana): tabletki 300 mg, 2 x dziennie Placebo (grupa kontrolna): tabletki, 2 x dziennie Okres leczenia: 52 tygodnie	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 18 lat; Obecność germinalej patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji BRCA 1/2; Rak piersi HER2-ujemny po radykalnym leczeniu miejscowym oraz neoadjuwantowej lub adjuwantowej chemioterapii; Ukończenie terapii miejscowej co najmniej 2 tygodnie i nie więcej niż 12 tygodni przed włączeniem do badania; Ukończenie co najmniej 6 cykli chemioterapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej, zawierającej antracykliny lub taksany albo oba te leki. Pacjenci z potrójnie ujemnym rakiem piersi, którzy byli leczeni chemioterapią adjuwantową, musieli mieć chorobę obecną w węzle pachowym lub inwazyjny guz pierwotny o wielkości co najmniej 2 cm; Pacjenci leczeni chemioterapią neoadjuwantową musieli mieć resztkowy inwazyjny rak piersi lub usunięte węzły chłonne; Pacjenci, którzy byli leczeni chemioterapią adjuwantową z powodu raka piersi z dodatnim receptorem hormonalnym, HER2-ujemnym, musieli mieć co najmniej cztery potwierdzone patologicznie dodatnie węzły chłonne; Brak całkowitej odpowiedzi patologicznej; wynik CPS+EG ≥ 3 u chorych po leczeniu neoadjuwantowym; <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> Dowody wskazujące na przerzutową postać raka piersi; Wcześniejsze leczenie inhibitorem PARP. 	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> czas przeżycia wolny od choroby inwazyjnej (IDFS). <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> czas przeżycia bez choroby odległej (DDFS), przeżycie całkowite (OS), profil bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<u>Liczba pacjentów</u> OLA: n=921 PLC: n=915	
<p>OlympiAD (Robson 2017) [NCT02000622]</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> AstraZeneca</p>	<p>Badanie III fazy, międzynarodowe i wieloośrodkowe (699 ośrodków), otwarte.</p> <p>Liczba ramion: 2</p> <p>Typ hipotezy: superiority</p> <p>Randomizacja: 2:1</p> <p>Okres obserwacji (mediana):</p> <ul style="list-style-type: none"> olaparyb: 14,5 mies. (zakres: 2,1; 29,5) chemioterapia: 14,1 mies. (zakres: 0; 28,2) <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> olaparyb (grupa badana): tabletki 300 mg 2x dziennie; chemioterapia jednoskładnikowa (grupa kontrolna): jeden z poniższych schematów: <ul style="list-style-type: none"> kapecytabina podawana doustnie w dawce 2500 mg/m² powierzchni ciała dziennie (podzielona na dwie dawki) przez 14 dni, powtarzana co 21 dni, lub mesylan erybuliny podawany dożylnie w dawce 1,4 mg/m² w 1. i 8. dniu, powtarzany co 21 dni, lub winorelbina podawana dożylnie w dawce 30 /m² w 1. i 8. dobie, powtarzana co 21 dni. <p>Czas leczenia: do progresji lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.</p> <p>Przechodzenie do grupy olaparybu (cross-over) było zabronione.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥18 lat; HER2-ujemny przerzutowy rak piersi, hormonozależny lub potrójnie ujemny; Obecność germinalej patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji BRCA 1/2; Pacjenci musieli otrzymać nie więcej niż dwa wcześniejsze schematy chemioterapii z powodu choroby przerzutowej i otrzymywali leczenie neoadjuwantowe lub adjuwantowe lub leczenie choroby przerzutowej za pomocą antracykliny (o ile nie było to przeciwwskazane) i taksanu; Pacjenci z rakiem piersi z dodatnim receptorem hormonalnym, którzy otrzymali co najmniej jedną terapię hormonalną (terapia adjuwantowa lub terapia choroby przerzutowej) i mieli progresję choroby podczas terapii, chyba że terapia hormonalna została uznana za niewłaściwą; Wcześniejsze leczenie neoadjuwantowe lub adjuwantowe platyną było dozwolone, jeśli od ostatniej dawki upłynęło co najmniej 12 miesięcy; Wcześniejsze leczenie platyną choroby przerzutowej było dozwolone, jeśli nie było dowodów na progresję choroby podczas leczenia; Pacjenci mieli prawidłową wyjściową funkcję narządów i szpiku kostnego oraz mieli mierzalną chorobę, którą zdefiniowano jako obecność co najmniej jednej zmiany, która była odpowiednia do początkowej i kolejnych ocen progresji choroby zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST) , wersja 1.1.; Stan sprawności ECOG 0-1 w ciągu 21 dni od randomizacji. <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wcześniejsze leczenie inhibitorem PARP; Rak piersi HER2-dodatni; Mutacje BRCA1/2, które są uważane za nieszkodliwe. 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> czas przeżycia wolny od progresji (PFS). <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS), czas przeżycia do wystąpienia drugiej progresji (PFS2); obiektywna odpowiedź na leczenie; jakość życia, profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>EMBRACA (<i>Litton 2018</i>) [NCT01945775]</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Pfizer</p>	<p>Badanie III fazy, wieloośrodkowe, międzynarodowe (145 ośrodków w 16 krajach), otwarte.</p> <p>Liczba ramion: 2 Typ hipotezy: superiority Randomizacja: 2:1 Okres obserwacji (mediana):</p> <ul style="list-style-type: none"> 11,2 mies. dla oceny PFS <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> talazoparyb (grupa badana): tabletki 1 mg 1x dziennie; chemioterapia jednoskładnikowa (grupa kontrolna): jeden z poniższych schematów: <ul style="list-style-type: none"> kapecytabina eribulina gemcytabina winorelbina <p>podawane w 21 ciągłych cyklach. Dawkowanie chemioterapii zgodne z wytycznymi danej instytucji.</p> <p>Czas leczenia: do progresji lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, rezygnacji z leczenia lub decyzji lekarza o zakończeniu badania.</p> <p>Przechodzenie do grupy talazoparybu (cross-over) było zabronione.</p>	<p><u>Liczba pacjentów</u> OLA: n=205 CHT: n=97</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥18 lat; rak piersi miejscowo zaawansowany (nie kwalifikujący się do terapii z intencją wyleczenia) lub przerzutowy; Obecność patogennych lub prawdopodobnie patogennych germinalnych mutacji BRCA 1/2; Nie więcej niż trzy wcześniejsze schematy leczenia zaawansowanego raka piersi, w tym leczenie taksanem, antracykliną lub jednym i drugim, chyba że to leczenie było przeciwwskazane; Dozwolona wcześniejsza terapia neoadjuwantowa lub adjuwantowa związkami platyny, pod warunkiem, że czas wolny od choroby wyniósł co najmniej 6 mies. od ostatniej dawki takiego leczenia; Pacjenci z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) byli kwalifikowali pod warunkiem, że ukończyli terapię miejscową, mieli stabilne zmiany w OUN i otrzymywali niskie dawki glikokortykosteroidów lub nie otrzymywali ich wcale. <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Obiektywna progresja choroby podczas chemioterapii związkami platyny zaawansowanego raka piersi; Wcześniejsze leczenie inhibitorem PARP; Rak piersi HER2-dodatni; Przerzutowy rak piersi w I linii leczenia bez uprzedniej terapii adjuwantowej; Pacjenci nie będący kandydatami do co najmniej jednego ze schematów standardowej terapii z wyboru lekarza (kapecytabiną, eribuliną, gemcytabiną, winorelbina); Chemioterapia cytotoksyczna w ciągu 28 dni przed dniem 1. badania; Radioterapia lub terapia hormonalna w ciągu 14 dni przed dniem 1. Badania. <p><u>Liczba pacjentów</u> OLA: n=287 CHT: n=144</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> czas przeżycia wolny od progresji radiologicznej (PFS). <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS), obiektywna odpowiedź na leczenie; czas trwania odpowiedzi na leczenie; jakość życia, profil bezpieczeństwa.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 14.4 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 6 oraz w Aneksie 14.4 i 14.5 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W analizie klinicznej wnioskodawcy badania randomizowane oceniono za pomocą narzędzia Cochrane Risk of Bias w wersji 2 (ROB2) (patrz rozdz. 14.10. AKL wnioskodawcy). Z kolei jakość badania jednoramiennego oceniono w skali NICE (patrz rozdz. 14.11. AKL wnioskodawcy). Ponadto przeglądy systematyczne oceniono według skali AMSTAR II (patrz rozdz. 14.2. AKL wnioskodawcy).

Poniżej przedstawiono ocenę ryzyka błędu systematycznego przeprowadzoną przez analityka Agencji w badaniach RCT, które uwzględniono w analizie klinicznej. Badanie OlympiA wiązało się z niskim ryzykiem błędu systematycznego. W badaniach OlympiAD i EMBRACA ryzyko w większości domen oceniono jako niskie. Jedyne ryzyko związane z zaślepieniem badaczy i uczestników oceniono jako wysokie (ze względu na brak zaślepienia w badaniu), a ryzyko związane z zaślepieniem oceny efektów leczenia oceniono jako niejasne (w badaniach OlympiAD i EMBRACA tylko ocena pierwszorzędnego punktu końcowego oceniana była przez niezależną komisję). Ocena Agencji i Wnioskodawcy różni się tylko w domenie związanej z zaślepieniem wyników – Wnioskodawca ocenił ryzyko odrębnie dla pierwszorzędnego punktu końcowego jako niskie oraz wysokie dla drugorzędowych punktów końcowych.

Tabela 13. 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
OlympiA	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
OlympiAD	niskie	niskie	wysokie	niejasne	niskie	niskie	niskie
EMBRACA	niskie	niskie	wysokie	niejasne	niskie	niskie	niskie

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (rozd. 10 AKL Wnioskodawcy):

Badanie RCT o akronimie OlympiA:

- pierwotnie do badania planowano włączyć jedynie pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi, następnie zmieniono protokół badania aby umożliwić również włączanie pacjentów z rakiem HER2-ujemnym z ekspresją receptorów hormonalnych; włączano osoby z grupy wysokiego ryzyka nawrotu choroby, z uwagi na to, że tacy chorzy częściej otrzymują chemioterapię oprócz leczenia hormonalnego; w uwagi na opisaną powyżej zmianę protokołu badania, analiza podgrup uwzględnia inny odsetek chorych na potrójnie ujemnego raka piersi i chorych na raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych w badaniu niż w ogólnej populacji pacjentów z rakiem piersi (w tym w Polsce);
- nie oceniono wpływu olaparybu jako terapii adjuwantowej we wszystkich dziedzicznych postaciach raka piersi ani nie zgłoszono korzyści u pacjentów, u których nie występowały cechy kliniczne raka wysokiego ryzyka, wymagane do zakwalifikowania się do tego badania.

Badanie RCT o akronimie OlympiAD:

- zastosowanie różnych terapii w grupie kontrolnej wymagało zaprojektowania badania z otwartą próbą. Chemioterapia jednoskładnikowa jest powszechnie akceptowana jako standardowa terapia w przypadku raka piersi HER2-ujemnego z przerzutami, po progresji choroby podczas leczenia antracyklinami, taksanami i lekami hormonalnymi (u pacjentów z dodatnim receptorem hormonalnym), ale żaden lek nie jest wyraźnie preferowany. Wszystkie trzy terapie wybrane do grupy kontrolnej stanowią standardowe opcje chemioterapii. W związku z tym, aby zapewnić wiarygodność wyników tego otwartego badania, analiza pierwotna została oparta na zaślepionej, niezależnej, centralnej ocenie wskaźników przeżycia, aby zapewnić wysoką wiarygodność wyników;
- heterogeniczność populacji pod względem statusu receptorów hormonalnych, wcześniejszego stosowania chemioterapii oraz wcześniejszego stosowania terapii opartych na pochodnych platyny również była ograniczeniem. Badanie nie miało wystarczającej mocy ani liczebności podgrup, żeby wykryć różnice w analizie podgrup wyodrębnionych ze względu na status ekspresji receptorów hormonalnych, czy innych czynników demograficznych i klinicznych. Uzasadnieniem wybranej populacji pacjentów było to, że mutacje *BRCA* w linii germlinalnej byłyby kluczowym wyznacznikiem skuteczności olaparybu, pomimo różnych

czynników klinicznych występujących w szerokiej populacji pacjentów. Włączenie do tego badania pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi było ważne, biorąc pod uwagę ograniczone możliwości leczenia tych pacjentów po antracyklinach i taksanach;

- do badania kwalifikowano pacjentów z rakiem przerzutowym, niemniej jednak EMA uznała, że wyniki badania OlympiAD można ekstrapolować na populację pacjentów z rakiem zaawansowanym, ponieważ pacjentom w tej grupie zaleca się taki sam schemat leczenia co pacjentom z rakiem przerzutowym a rokowanie obu typów i obciążenie chorobą jest bardzo zbliżone i na tej podstawie zarejestrowała olaparyb również w leczeniu raka miejscowo zaawansowanego, zatem wyniki badania OlympiAD są reprezentatywne dla chorych z rakiem miejscowo zaawansowanym.

Ograniczenia porównania pośredniego olaparybu z talazoparybem w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi

- do badania EMBRACA włączano chorych z nowotworem miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym a do badania OlympiAD wyłącznie pacjentów z przerzutowym rakiem piersi, przy czym rozpatrując charakterystykę wyjściową pacjentów finalnie włączonych do obu badań, odsetek pacjentów ze zdiagnozowanym przerzutowym rakiem piersi był zbliżony;
- do badania EMBRACA poza osobami leczonymi wcześniej antracyklinami i/lub taksanami, włączano także pacjentów, którzy wcześniej stosowali inne schematy chemioterapii, oparte na kapecytabinie czy platynach. Nie wskazano także odsetka pacjentów, którzy nie stosowali wcześniej terapii antracyklinami ani taksanami;
- różne schematy leczenia stosowane w badaniu OlympiAD i EMBRACA w grupie kontrolnej (kapecytabina/erybulina/winorelbina vs kapecytabina/erybulina/winorelbina/gemcytabina), w tym uwzględnienie w ramieniu standardowej chemioterapii nierefundowanej w Polsce erybuliny oraz różne odsetki pacjentów w stosujących poszczególne chemioterapie; istnieją jednakże przesłanki pozwalające przypuszczać, że skuteczność ww. monoterapii jest porównywalna, zatem różnice w schematach chemioterapii jednolekowych stosowanych w grupach kontrolnych w badaniach OlympiAD i EMBRACA nie powinny mieć istotnego wpływu na uzyskane wyniki;
- do badania OlympiAD włączano pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej maksymalnie dwie linie chemioterapii w leczeniu choroby zaawansowanej a w badaniu EMBRACA – trzy linie;
- do badania OlympiAD włączano pacjentów, którzy wykazywali prawidłowe lub nieznaczne obniżenie funkcjonowania związanego z oceną sprawności wg EOCG (około 70,0%) a w badaniu EMBRACA – pacjentów ze stopniem sprawności 0-2, czyli około 2,0% pacjentów miało stan sprawności równy 2 a pozostali wykazywali prawidłowe lub nieznacznie obniżone funkcjonowanie (około 55,0%);
- przeprowadzenie porównania przeżycia całkowitego między badaniami było utrudnione, ponieważ w badaniu OlympiAD przeżycie całkowite było traktowane jako drugorzędowy punkt końcowy i nie wykazano odpowiednich założeń statystycznych do stwierdzenia istotności;
- w obu badaniach pacjenci po wystąpieniu progresji choroby mogli otrzymywać dalsze leczenie, co mogło wpłynąć na wyniki przeżycia całkowitego;
- oba badania tj. OlympiAD i EMBRACE miały otwarty charakter i zostały przeprowadzone bez zaślepienia;
- z porównania wykluczono czas od randomizacji do drugiego zdarzenia progresji lub zgonu z badania OlympiAD oraz odsetek korzyści klinicznych po 24 tygodniach i czas trwania odpowiedzi na leczenie z badania EMBRACE, ponieważ te punkty końcowe nie były określane w obu badaniach.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Dostępne wyniki z badania OlympiA w zakresie IDFS, DDFS i OS nie są dojrzałe (dla daty odcięcia DCO2: 12.07.2021 r. dojrzałość danych była niższa niż 20%), wobec tego długoterminowy wpływ olaparybu na analizowane punkty końcowe w leczeniu adjuwantowym wczesnego raka piersi pozostają niepewne;
- Pacjenci z HR-dodatnim, HER2-ujemnym rakiem piersi nie byli dostatecznie reprezentowani w badaniu OlympiA (17,7% badanych miało HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka w porównaniu do 82,3% z TNBC). Eksperti kliniczni konsultowani przez kanadyjską agencję CADTH wskazali, że takie proporcje odzwierciedlają grupę dziedzicznego raka piersi z mutacjami BRCA w rzeczywistej praktyce klinicznej. Jak wskazał wnioskodawca, chorzy z rakiem piersi HR+ włączani byli na późniejszym etapie badania OlympiA, w wyniku zmiany protokołu. Jednak ze względu na niewielką liczbę pacjentów z chorobą hormonozależną oraz brak odpowiedniej mocy statystycznej do wykazania różnic w tej subpopulacji, wielkość korzyści klinicznych olaparybu w tej podgrupie pozostaje niejasna;
- Pacjentom z rakiem piersi HR+/HER2- włączonym do badania OlympiA pozwolono na równoczesne stosowanie terapii hormonalnej. Wobec tego przeważająca część chorych z rakiem hormonozależnym otrzymywała jednocześnie hormonoterapię, zarówno w ramieniu olaparybu jak również placebo

(odpowiednio 86,9% i 92,4%). Zatem w tej subpopulacji badanymi interwencjami były: olaparyb + hormonoterapia oraz placebo + terapia hormonalna;

- W badaniu OlympiA populacje badaną stanowili chorzy po uprzedniej terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej złożonej z antracyklin i/lub taksanów (jeśli nie było przeciwwskazań do takiego leczenia), natomiast populacja wskazana we wnioskowanym programie lekowym jest szersza i obejmuje pacjentów ogólnie po przebytej chemioterapii – bez precyzowania jej rodzaju;
- W badaniu OlympiAD przechodzenie z grupy placebo do badanej interwencji (cross-over) nie było dozwolone. Niemniej jednak część pacjentów mogła skorzystać z inhibitorów PARP poza badaniem. Z danych zawartych w raporcie EMA EPAR 2019 wynika, że odsetek badanych, którzy w ramach kolejnej linii leczenia zastosowali wyniósł 0,5% w grupie badanej oraz 8,0% w ramieniu kontrolnym. Z kolei terapię kolejnej linii opartą na platynie otrzymało odpowiednio 29% i 42% pacjentów;
- Badanie OlympiAD oraz EMBRACA było badaniem otwartym, co wydaje się uzasadnione mając na uwadze różnice w porównywanych interwencjach (sposób podania, schemat dawkowania, tolerancja). Niemniej jednak wyniki dotyczące subiektywnie ocenianych punktów końcowych, takich jak jakość życia, zdarzenia niepożądane uznane za niezwiązane z leczeniem należy traktować z ostrożnością.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (rozdz. 10 AKL Wnioskodawcy):

- nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących stosowanie olaparybu z komparatorem, tj. talazoparybem, w populacji pacjentek z rakiem miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, w związku z czym konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego z wykorzystaniem badania OlympiAD dla olaparybu oraz badania EMBRACE dla talazoparybu;
- nie zidentyfikowano badań przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej dotyczących zastosowania olaparybu w populacji pacjentów z wczesnym rakiem piersi HER2-ujemnym, z mutacjami *BRCA1/2*, co wynika z niedawnej rejestracji tego leku we wnioskowanym wskazaniu.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W przypadku porównania pośredniego wyniki z zakresu bezpieczeństwa dla talazoparybu zaczerpnięte zostały z trzech publikacji do badania EMBRACA. Niemniej nie przypisano źródeł do poszczególnych punktów końcowych. W związku z tym zidentyfikowanie i weryfikacja szczegółowych wyników była utrudniona.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności w subpopulacji z wczesnym rakiem piersi

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

Ocenę punktów końcowych w badaniu OlympiA przeprowadzono w dwóch okresach czasowych: 3 lata obserwacji (data odcięcia DCO1: 27.03.2020 r.) oraz 4 lata obserwacji (data odcięcia DCO2: 12.07.2021 r.). Wyniki dla DCO1 zostały opisane w publikacji Tutt 2021, zaś dla DCO2 w publikacji Geyer 2022.

W niniejszej AWA przedstawiono wyniki dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji, tj. 4 lata.

Populacja z wczesnym rakiem piersi HER2-ujemnym, z gerymalnymi patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi mutacjami *BRCA*

- ❖ Badanie OlympiA: olaparyb vs. placebo (porównanie bezpośrednie)

Czas przeżycia wolny od choroby inwazyjnej (ang. *Invasive Disease-free Survival, IDFS*)

Do czasu zakończenia zbierania danych nie uzyskano mediany czasu IDFS. Liczba zdarzeń w ciągu 48 miesięcy obserwacji wyniosła 134 w grupie OLA i 207 w grupie kontrolnej, co stanowiło ok. 19% wszystkich pacjentów w badaniu (N=1836).

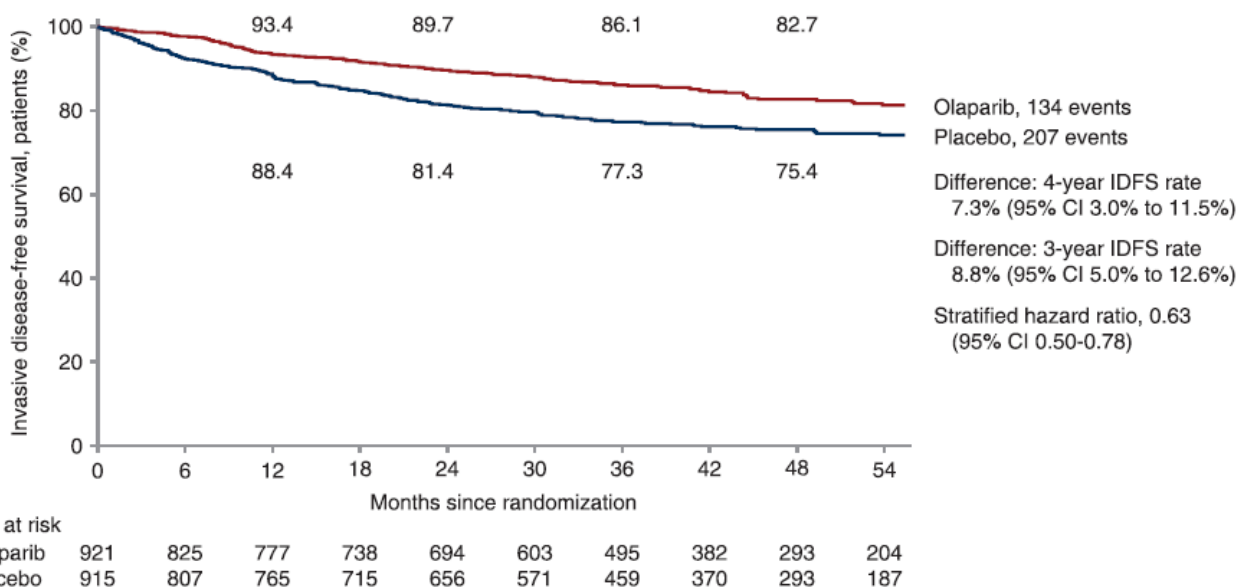
Odsetek chorych bez choroby inwazyjnej w 4-letnim okresie wyniósł 83% i 75% odpowiednio w ramieniu OLA i PLC. Oszacowany 4-letnie ryzyko względne wskazuje na 37% mniejsze ryzyko choroby inwazyjnej lub zgonu wynikające ze stosowania OLA względem PLC (HR=0,63 [95%CI: 0,50; 0,78]) – uzyskany wynik był istotny statystycznie.

Tabela 14. Wyniki w zakresie IDFS w badaniu OlympiA.

Punkt końcowy	Okres obserwacji	OLA, N=921	PLC, N=915
Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej, IDFS			
Liczba zdarzeń, n (%)	48 mies.*	134 (14,5)	207 (22,6)
Odsetek pacjentów wolnych od choroby inwazyjnej, %		82,7	75,4
HR [95%CI], p		0,63 [0,50; 0,78], p: bd.	

** Data odcięcia zbierania danych 12.07.2021 (DCO2) – Geyer 2022; bd. – brak danych

B



Rysunek 9. Krzywe Kaplana-Meiera dla 3-letniego przeżycia bez choroby inwazyjnej - OlympiA (Geyer 2022).

Czas przeżycia wolny od choroby odległej (ang. *Distant Disease-free Survival, DDFS*)

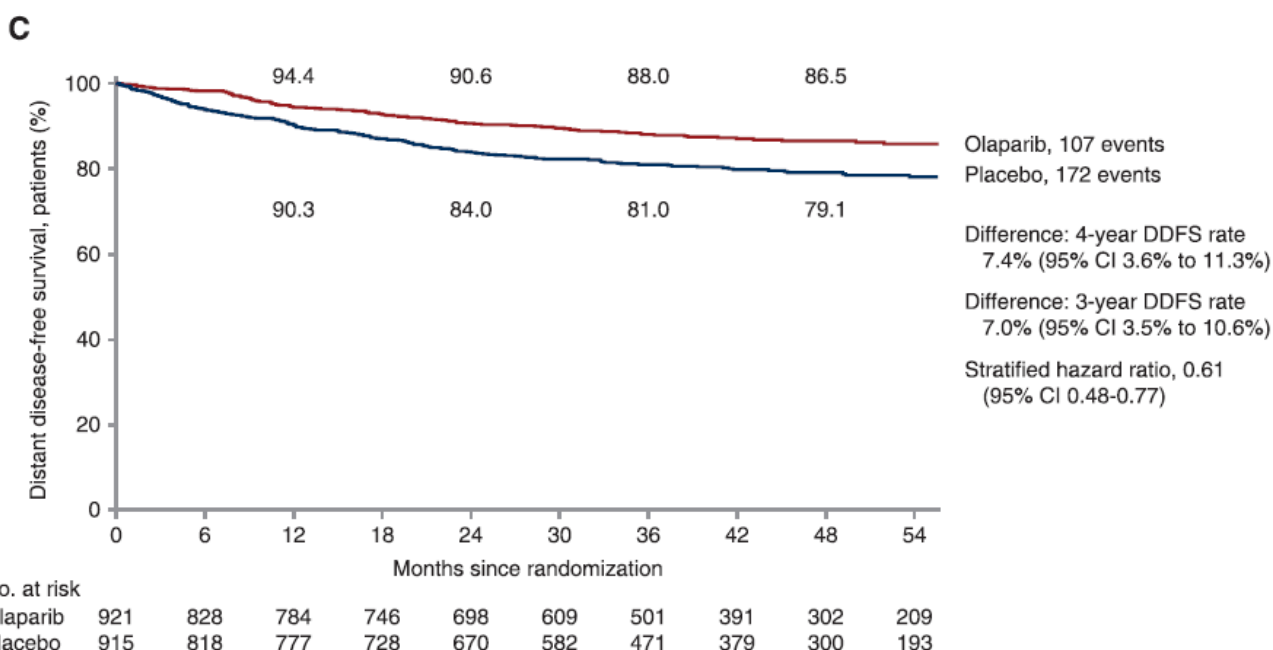
Do czasu zakończenia zbierania danych nie uzyskano mediany czasu DDFS. Odsetek badanych bez choroby odległej wyniósł 86,5% i 79,1% odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej w 48-miesięcznym okresie obserwacji.

W zakresie oceny DDFS wykazano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia choroby odległej związane ze stosowaniem OLA w porównaniu do PLC, zarówno w 3-letnim jak i 4-letnim okresie obserwacji. Oszacowane ryzyko względne dla 4-letniego okresy wyniosło HR=0,61 [95%CI: 0,48; 0,77].

Tabela 15. Wyniki w zakresie DDFS w badaniu OlympiA.

Punkt końcowy	Okres obserwacji	OLA, N=921	PLC, N=915
Przeżycie wolne od choroby odległej, DDFS			
Liczba zdarzeń, n (%)	48 mies.*	107 (11,6)	172 (18,8)
Odsetek pacjentów wolnych od choroby odległej, %		86,5	79,1
HR [95%CI], p		0,61 [0,48; 0,77], p: bd.	

* Data odcięcia zbierania danych 12.07.2021 (DCO2) – Geyer 2022; bd. – brak danych

**Rysunek 10. Krzywe Kaplana-Meiera dla 4-letniego przeżycia bez choroby odległej - OlympiA (Geyer 2022).**

Przeżycie całkowite (ang. *Overall Survival, OS*)

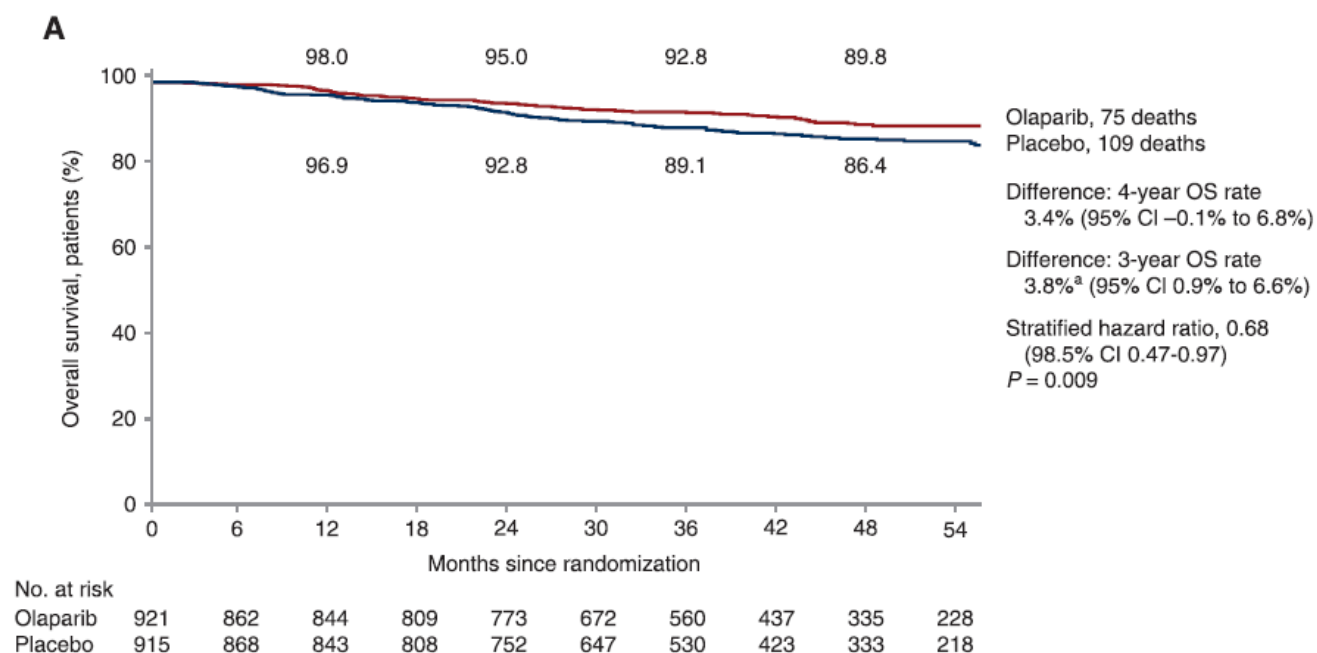
Do czasu zakończenia zbierania danych nie uzyskano mediany czasu OS. Odsetek pacjentów żyjących po 4 latach od randomizacji wyniósł 89,8% w grupie badanej oraz 86,4% w grupie kontrolnej.

Wykazano istotnie statystycznie niższe ryzyko zgonu w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej – ryzyko zgonu po zastosowaniu OLA stanowiło 68% wyjściowego ryzyka zgonu (HR=0,68 [98,5%CI: 0,47; 0,97]).

Tabela 16. Wyniki w zakresie OS w badaniu OlympiA.

Punkt końcowy	Okres obserwacji	OLA, N=921	PLC, N=915
Przeżycie całkowite, OS			
Liczba zdarzeń, n (%)	48 mies.*	75 (8,1)	109 (11,9)
Odsetek pacjentów wolnych od choroby odległej, %		89,8	86,4
HR [95%CI], p		0,68 [0,50; 0,91], p: bd.	

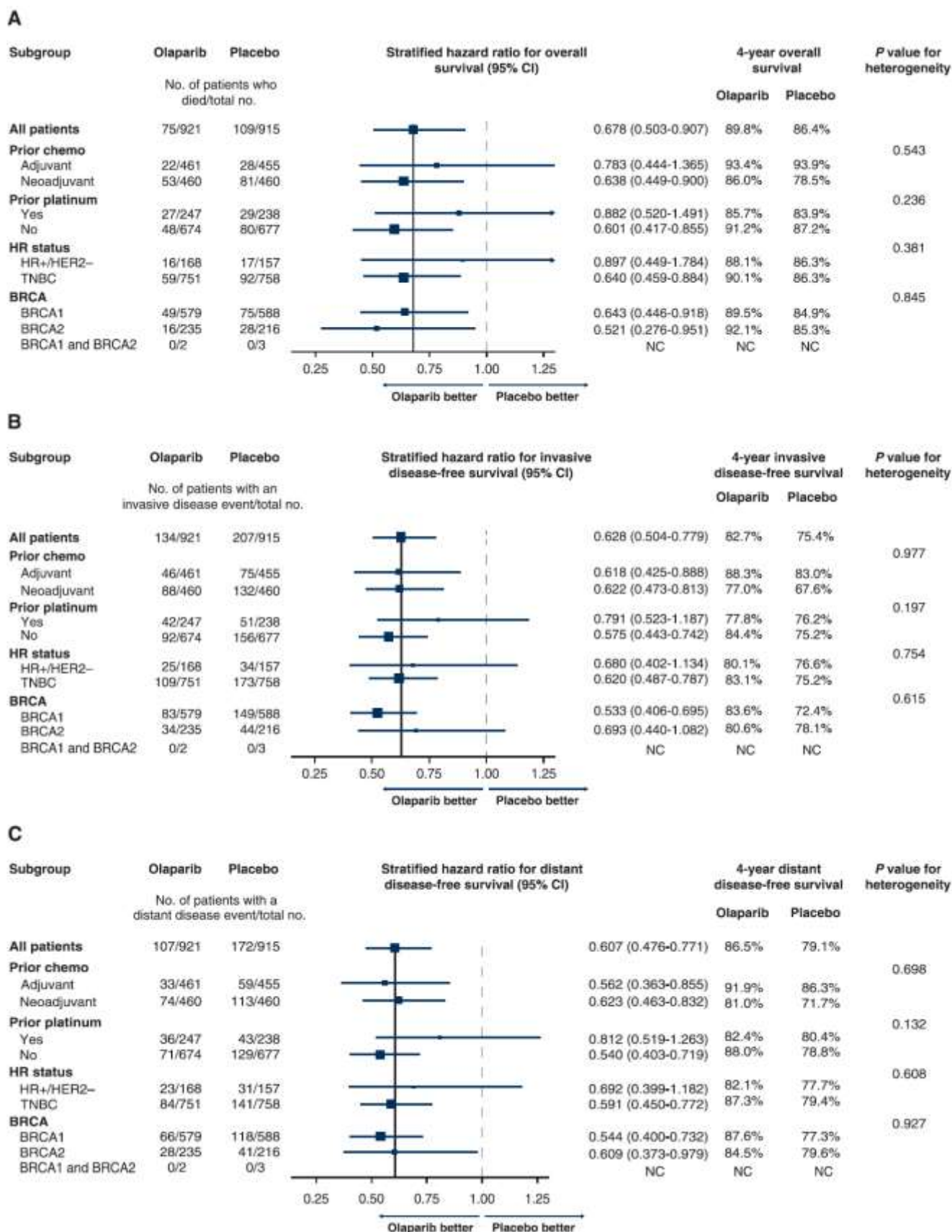
* Data odcięcia zbierania danych 12.07.2021 (DCO2) – Geyer 2022; bd. – brak danych



Rysunek 11. Krzywe Kaplana-Meiera dla 4-letniego przeżycia całkowitego - OlympiA (Geyer 2022).

Analiza w podgrupach

Analiza w podgrupach wykazała spójne wyniki do tych, uzyskanych w populacji ogólnej badania OlympiA. Wyjątek stanowiła subpopulacja pacjentów po wcześniejszej terapii z zastosowaniem platyny oraz z obecnością receptorów hormonalnych, w których to nie uzyskano różnic istotnych statystycznie w zakresie IDFS, OS i DDFS pomiędzy OLA i PLC (patrz rys. 11). Dodatkowo brak statystycznych różnic w zakresie OS odnotowano także w grupie chorych po uprzedniej adjuwantowej terapii. Warto zwrócić uwagę, że chorzy z ww. podgrup stanowili mniejszość spośród wszystkich badanych, co mogło przełożyć się na uzyskane wyniki w tych subpopulacjach.



Rysunek 12. Wyniki w zakresie OS (A), IDSF (B) i DDFS (C) w ramach zdefiniowanych podgrup w badaniu OlympiA – Geyer 2022.

Ocena jakości życia (ang. Quality of Life, QoL)

Ocenę jakości życia przeprowadzono za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (ang. *30-item European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*). Uzyskane wyniki wykazały, że ogólna jakość życia (Global Health Status and Quality of Life) nie pogorszyła się w ciągu 12 miesięcy leczenia z zastosowaniem zarówno OLA jak i PLC (Tutt 2021). Nie odnotowano różnic istotnych klinicznie pomiędzy porównywanymi ramionami. Szczegóły opisano w rozdz. 5.1.1. AKL wnioskodawcy.

W ramach analizy jakości życia głównym punktem ocenianym przez badaczy była ocena zmęczenia, którą oceniano przy zastosowaniu kwestionariusza FACIT-zmęczenie (ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*). Nasilenie zmęczenia było statystycznie istotnie większe u pacjentów leczonych OLA niż PL, a różnica w 12 miesiącu obserwacji wyniosła -1,5 [95%CI: -2,8; -0,2] $p=0,025$ w grupie leczonych neoadjuwantowo oraz -1,3 [-2,4; -0,1] $p=0,027$ w grupie leczonych adjuwantowo. Niemniej jednak uzyskane różnice między ramionami nie osiągnęły zakładanego progu istotności klinicznej (abstrakt Ganz 2022).

4.2.1.2. Wyniki analizy skuteczności w subpopulacji z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi

Populacja z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HER2-ujemnym, z germinalnymi patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi mutacjami *BRCA*

❖ Olaparyb vs. Talazoparyb (porównanie pośrednie)

Przeprowadzone na podstawie badań OlympiAD i EMBRACA porównanie pośrednie wykazało brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy OLA a TAL w zakresie analizowanych punktów końcowych:

- przeżycie bez progresji lub zgonu (PFS): HR=1,07 [0,71; 1,63],
- przeżycie całkowite (OS): HR=1,06 [0,72; 1,57],
- obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR): RR=1,13 [0,65; 1,96],
- czas do pogorszenia jakości życia: HR=1,14 [0,58; 2,25].

Tabela 17. Wyniki porównania pośredniego OLA vs. TAL (OlympiAD, EMBRACA)

Punkt końcowy	OLA, N=205	CHT, N=97	TAL, N=287	CHT, N=144
Przeżycie wolne od progresji choroby, PFS[§]				
Mediana [95%CI], (mies.)	7,0 [bd.]	4,2 [bd.]	8,6 [7,2; 9,3]	5,6 [4,2; 6,7]
HR [95%CI]	0,58 [0,43; 0,80], $p<0,001$		0,54 [0,41; 0,71], $p<0,001$	
<u>OLA vs. TAL, HR [95%CI][^]</u>	<u>1,07 [0,71; 1,63], $p>0,05$</u>			
Przeżycie całkowite, OS[#]				
Mediana [95%CI], (mies.)	19,3 [bd.]	17,1 [bd.]	19,3 [16,6; 22,5]	19,5 [17,4; 22,4]
HR [95%CI]	0,90 [0,66; 1,23], $p=0,513$		0,848 [0,670; 1,073], $p=0,17$	
<u>OLA vs. TAL, HR [95%CI][^]</u>	<u>1,06 [0,72; 1,57], $p>0,05$</u>			
Obiektywna odpowiedź na leczenie, ORR^a				
n/N (%)	95/165 (57,6)	16/72 (22,2)	137/219 (62,6)	31/114 (27,2)
RR [95%CI]	2,59 [1,65; 4,07], $p<0,05$		2,30 [1,67; 3,16], $p<0,05^a$	
<u>OLA vs. TAL, RR [95%CI][^]</u>	<u>1,13 [0,65; 1,96], $p>0,05$</u>			
Czas do pogorszenia jakości życia[§]				
Mediana [95%CI], (mies.)	Nie osiągnięto	15,3 [bd.]	26,3 [16,3; 30,5]	6,7 [4,9; 12,6]

HR [95%CI]	0,44 [0,25; 0,77], p=0,004	0,385 [0,264; 0,563], p<0,05
OLA vs. TAL, HR [95%CI]^	1,14 [0,58; 2,25], p>0,05	

[§] na podstawie publikacji Robson 2017 i Litton 2018; [^] obliczenia wnioskodawcy; [#] na podstawie publikacji Robson 2019 i Litton 2020; ^a na podstawie publikacji Robson 2019 i Litton 2018; [§] na podstawie publikacji Robson 2019(2) i Litton 2020

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

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

Ocenę punktów końcowych w badaniu OlympiA przeprowadzono w dwóch okresach czasowych: 3 lata obserwacji (data odcięcia DCO1: 27.03.2020 r.) oraz 4 lata obserwacji (data odcięcia DCO2: 12.07.2021 r.). Wyniki dla DCO1 zostały opisane w publikacji Tutt 2021, zaś dla DCO2 w publikacji Geyer 2022.

W niniejszej AWA przedstawiono wyniki dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji, tj. 4 lata.

Populacja z wczesnym rakiem piersi HER2-ujemnym, z gerymalnymi patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi mutacjami *BRCA*

Przeprowadzona w badaniu OlympiA analiza bezpieczeństwa wykazała, że stosowanie OLA w porównaniu do PLC wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych:

- ogółem: RR=1,09 [95%CI: 1,06; 1,13];
- co najmniej 3. stopnia: RR=2,17 [95%CI: 1,75; 2,69];
- 4. stopnia: RR=4,22 [95%CI: 1,50; 11,92];
- prowadzących do stałego przerwania leczenia: RR=2,32 [95%CI: 1,64; 3,28];
- prowadzących do redukcji dawki: RR=4,81 [95%CI: 3,57; 6,50].

Odnotowano także, że wśród pacjentów stosujących OLA względem PLC wystąpiło istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania: RR=0,60 [95%CI: 0,39; 0,93];
- nowego złośliwego nowotworu: RR=0,58 [95%CI: 0,34; 0,98].

Tabela 18. Analiza bezpieczeństwa w badaniu OlympiA (Geyer 2022)

Parametr	OLA, N=911	PLC, N=904	RR [95%CI] ^	Wartość p ^	NNH/NTT [95%CI] ^	
AE ogółem, n (%)	836 (91,8)	758 (83,8)	1,09 [1,06; 1,13]	<0,05	NNH=12 [9;20]	
Ciężkie AE, n (%)	79 (8,7)	78 (8,6)	1,01 [0,75; 1,35]	>0,05	-	
AE specjalnego zainteresowania, n (%)	31 (3,4)	51 (5,6)	0,60 [0,39; 0,93]	<0,05	NNT=45 [24;300]	
W tym:	MDS lub AML	2 (0,2)	3 (0,3)	0,66 [0,13; 3,30]	>0,05	-
	Zapalenie płuc	9 (1,0)	12 (1,3)	0,74 [0,32; 1,71]	>0,05	-
	Nowy pierwotny nowotwór złośliwy	21 (2,3)	36 (4,0)	0,58 [0,34; 0,98]	<0,05	NNT=0,60 [30;1349]
AE ≥3 stopnia, n (%)	223 (24,5)	102 (11,3)	2,17 [1,75; 2,69]	<0,05	NNH=7 [5;10]	
AE = 4 stopnia, n (%)	17 (1,9)	4 (0,4)	4,22 [1,50; 11,92]	<0,05	NNH=70 [38;205]	
AE prowadzące do stałego przerwania leczenia, n (%)	98 (10,8)	42 (4,6)	2,32 [1,64; 3,28]	<0,05	NNH=16 [11;26]	

AE prowadzące do redukcji dawki, n (%)	228 (25,0)	47 (5,2)	4,81 [3,57; 6,50]	<0,05	NNH=5 [4;5]
AE prowadzące do śmierci, n (%)	1 (0,1)	2 (0,2)	0,50 [0,07; 3,78]	>0,05	-

^ wartości obliczone przez autorów analizy Wnioskodawcy i zweryfikowane przez analityków Agencji; AE – zdarzenie niepożądane; MDS – zespół mielodysplastyczny; AML – ostra białaczka szpikowa

Ogółem zdarzenia niepożądane wystąpiły u ok. 92% pacjentów otrzymujących olaparyb oraz u ok. 84% w ramieniu placebo. Z kolei zdarzenia niepożądane skutkujące trwałym odstawieniem leczenia odnotowano u ok. 11% w grupie badanej i ok. 5% w grupie kontrolnej. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami prowadzącymi do przerwania terapii olaparybem były nudności (2,2%), niedokrwistość (1,8%), zmęczenie (1,6%) i zmniejszenie liczby neutrofilii (1,0%). Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia, które wystąpiły u powyżej 1% badanych wśród otrzymujących olaparyb to niedokrwistość (8,7%), neutropenia (4,9%), leukopenia (3,0%), zmęczenie (1,8%) i limfopenia (1,3%).

Analiza bezpieczeństwa wykazała ponadto, że zastosowanie OLA w porównaniu do PLC wiązało się z istotnym statystycznie ok. 6-krotnie wyższym ryzykiem przeprowadzenia co najmniej jednej, jednej oraz dwóch transfuzji. Szczegóły znajdują się w rozdz. 5.1.2. AKL wnioskodawcy.

Populacja z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HER2-ujemnym, z germinalnymi patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi mutacjami *BRCA*

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki w zakresie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń oraz poszczególnych zdarzeń niepożądanych. W przypadku szczegółowych zdarzeń skupiono się tylko na tych, dla których oszacowana różnica była znamienna statystycznie.

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują, iż zastosowanie olaparybu wiąże się w porównaniu z talazoparybem istotnym statystycznie:

- wyższym ryzykiem wystąpienia:
 - nudności dowolnego stopnia: RR=1,59 [95%CI: 1,09; 2,31];
 - wymiotów dowolnego stopnia: RR=1,94 [95%CI: 1,02; 3,69];
- niższym ryzykiem wystąpienia:
 - zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia: RR=0,71 [95%CI: 0,52; 0,97]
 - anemii dowolnego stopnia: RR=0,52 [95%CI: 0,30; 0,90];
 - zdarzeń prowadzących do redukcji dawki: RR=0,56 [95%CI: 0,35; 0,89].

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pod względem ryzyka wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych co najmniej 3 stopnia.

Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa z porównania pośredniego znajdują się w rozdz. 5.3.2. AKL wnioskodawcy.

Tabela 19. Analiza bezpieczeństwa – wyniki porównania pośredniego OLA vs. TAL (OlympiAD*, EMBRACA)**

Punkt końcowy		OLA, N=205	CHT, N=91	TAL, N=286	CHT, N=126
AE dowolnego stopnia					
Ogółem	n (%)	200 (97,6)	87 (95,6)	282 (98,6)	123 (97,6)
	RR [95%CI]^	1,02 [0,97; 1,07], p>0,05		1,01 [0,98; 1,04], p>0,05	
	<u>OLA vs. TAL, RR [95%CI]^</u>	<u>1,01 [0,95; 1,07], p>0,05</u>			
Anemia	n (%)	82 (40,0)	24 (26,4)	151 (52,8)	23 (18,3)
	RR [95%CI]^	1,52 [1,04; 2,22], p<0,05		2,89 [1,97; 4,25], p<0,05	

	<u>OLA vs. TAL, RR [95%CI]^</u>	0,52 [0,30; 0,90], p<0,05			
Nudności	n (%)	119 (58,0)	32 (35,2)	139 (48,6)	59 (46,8)
	RR [95%CI]^	1,65 [1,22; 2,23], p<0,05		1,04 [0,83; 1,29], p>0,05	
	<u>OLA vs. TAL, RR [95%CI]^</u>	1,59 [1,09; 2,31], p<0,05			
Wymioty	n (%)	66 (32,2)	14 (15,4)	71 (24,8)	29 (23,0)
	RR [95%CI]^	2,09 [1,24; 3,52], p<0,05		1,08 [0,74; 1,57], p>0,05	
	<u>OLA vs. TAL, RR [95%CI]^</u>	1,94 [1,02; 3,69], p<0,05			
Prowadzące do redukcji dawki	n (%)	52 (25,4)	28 (30,8)	150 (52,4)	45 (35,7)
	RR [95%CI]	0,82 [0,56; 1,21], p>0,05		1,47 [1,13; 1,90], p<0,05	
	<u>OLA vs. TAL, RR [95%CI]^</u>	0,56 [0,35; 0,89], p<0,05			
AE ≥3 stopnia					
Ogółem	n (%)	78 (38,0)	45 (49,5)	199 (69,6)	81 (64,3)
	RR [95%CI]^	0,77 [0,59; 1,01], p>0,05		1,08 [0,93; 1,26], p>0,05	
	<u>OLA vs. TAL, RR [95%CI]^</u>	0,71 [0,52; 0,97], p<0,05			

^ wartości obliczone przez autorów analizy Wnioskodawcy; *publikacja Robson 2017, Robson 2019; ** publikacja Litton 2020, Hurvitz 2020

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie dotyczy.

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

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa na podstawie ChPL Lynparza

Ze stosowaniem produktu Lynparza związane było występowanie działań niepożądanych o zasadniczo łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (stopień 1 lub 2 wg CTCAE) i zazwyczaj niewymagających odstawienia leku. W różnych badaniach klinicznych przeprowadzonych wśród pacjentów otrzymujących produkt Lynparza w monoterapii najczęściej obserwowanymi ($\geq 10\%$) działaniami niepożądanymi były: nudności, uczucie zmęczenia/astenia, niedokrwistość, wymioty, biegunka, zmniejszone łaknienie, ból głowy, neutropenia, zaburzenia smaku, kaszel, leukopenia, zawroty głowy, duszność i niestrawność.

Działania niepożądane stopnia ≥ 3 , występujące u $> 2\%$ pacjentów obejmowały niedokrwistość (15%), neutropenię (5%), uczucie zmęczenia/astenię (4%), leukopenię (3%) i małopłytkowość (2%).

Działaniami niepożądanymi, które najczęściej prowadziły do przerwania podawania leku i (lub) zmniejszenia dawki były: niedokrwistość (16%), nudności (7%), uczucie zmęczenia/astenia (6%), neutropenia (6%) i wymioty (6%). Działaniami niepożądanymi, które najczęściej prowadziły do zakończenia leczenia były: niedokrwistość (1,7%), nudności (0,9%), uczucie zmęczenia/astenia (0,8%), małopłytkowość (0,7%), neutropenia (0,6%) i wymioty (0,5%).

Gdy produkt Lynparza jest stosowany w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu raka jajnika lub w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu raka gruczołu krokowego, profil bezpieczeństwa jest na ogół spójny z profilem bezpieczeństwa poszczególnych terapii.

Zdarzenia niepożądane doprowadziły do przerwania podawania i (lub) zmniejszenia dawki olaparybu u 57% pacjentów, gdy lek był stosowany w skojarzeniu z bewacyzumabem oraz doprowadziły do definitywnego zakończenia leczenia olaparybem/bewacyzumabem i placebo/bewacyzumabem odpowiednio u 20% i 6% pacjentów. Działania niepożądane, które najczęściej prowadziły do przerwania podawania i (lub) zmniejszenia dawki to niedokrwistość (22%), nudności (10%) oraz uczucie zmęczenia/astenia (5%). Działania niepożądane, które najczęściej prowadziły do definitywnego zakończenia leczenia to niedokrwistość (3,6%), nudności (3,4%) i uczucie zmęczenia/astenia (1,5%).

Zdarzenia niepożądane doprowadziły do przerwania podawania i (lub) zmniejszenia dawki olaparybu u 46,9% pacjentów, gdy lek był stosowany w skojarzeniu z abirateronem oraz doprowadziły do definitywnego zakończenia leczenia olaparybem/abirateronem i placebo/abirateronem odpowiednio u 16,2% i 8,1% pacjentów. Działania niepożądane, które najczęściej prowadziły do przerwania podawania i (lub) zmniejszenia dawki to niedokrwistość (15,6%), nudności (3%), uczucie zmęczenia/astenia (2,6%) i neutropenia (2,1%). Działania niepożądane, które najczęściej prowadziły do definitywnego zakończenia leczenia to niedokrwistość (4,1%).

4.3. Komentarz Agencji

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono dwa pierwotne badania z randomizacją, w tym:

- **OlympiA** – badanie porównujące olaparyb do placebo w populacji chorych z HER2-ujemnym wczesnym rakiem piersi wysokiego ryzyka z obecnością patogennych lub prawdopodobnie patogennych mutacji BRCA 1/2, którzy ukończyli leczenie miejscowe i terapię (neo)adjuwantową lub adjuwantową.
- **OlympiAD** – badanie porównujące olaparyb z chemioterapią jednolekową w populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HER2-ujemnym z obecnością mutacji BRCA 1/2.

Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących olaparyb z talazoparybem w leczeniu zaawansowanej postaci choroby. Celem przeprowadzenia porównania pośredniego, do analizy włączono randomizowane badanie **EMBRACA**, w ramach którego talazoparyb porównano z jednolekową chemioterapią w populacji chorych z zaawansowanym/przerzutowym rakiem piersi z mutacją BRCA 1/2.

Populacja z wczesnym rakiem piersi HER2-ujemnym, z germinalnymi patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi mutacjami BRCA

Badanie OlympiA: olaparyb vs. placebo (porównanie bezpośrednie)

❖ **Analiza skuteczności**

Czas przeżycia wolny od choroby inwazyjnej (ang. *Invasive Disease-free Survival*, IDFS)

Do czasu zakończenia zbierania danych nie uzyskano mediany czasu IDFS. Liczba zdarzeń w ciągu 48 miesięcy obserwacji wyniosła 134 w grupie OLA i 207 w grupie kontrolnej, co stanowiło ok. 19% wszystkich pacjentów w badaniu (N=1836).

Odsetek chorych bez choroby inwazyjnej w 4-letnim okresie wyniósł 83% i 75% odpowiednio w ramieniu OLA i PLC. Oszacowany 4-letnie ryzyko względne wskazuje na 37% mniejsze ryzyko choroby inwazyjnej lub zgonu wynikające ze stosowania OLA względem PLC (HR=0,63 [95%CI: 0,50; 0,78]) – uzyskany wynik był istotny statystycznie.

Czas przeżycia wolny od choroby odległej (ang. *Distant Disease-free Survival*, DDFS)

Do czasu zakończenia zbierania danych nie uzyskano mediany czasu DDFS. Odsetek badanych bez choroby odległej wyniósł 86,5% i 79,1% odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej w 48-miesięcznym okresie obserwacji.

W zakresie oceny DDFS wykazano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia choroby odległej związane ze stosowaniem OLA w porównaniu do PLC, zarówno w 3-letnim jak i 4-letnim okresie obserwacji. Oszacowane ryzyko względne dla 4-letniego okresu wyniosło HR=0,61 [95%CI: 0,48; 0,77].

Przeżycie całkowite (ang. *Overall Survival*, OS)

Do czasu zakończenia zbierania danych nie uzyskano mediany czasu OS. Odsetek pacjentów żyjących po 4 latach od randomizacji wyniósł 89,8% w grupie badanej oraz 86,4% w grupie kontrolnej.

Wykazano istotnie statystycznie niższe ryzyko zgonu w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej – ryzyko zgonu po zastosowaniu OLA stanowiło 68% wyjściowego ryzyka zgonu (HR=0,68 [98,5%CI: 0,47; 0,97]).

Ocena jakości życia (ang. Quality of Life, QoL)

Ocenę jakości życia przeprowadzono za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (ang. *30-item European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*). Uzyskane wyniki wykazały, że ogólna jakość życia (Global Health Status and Quality of Life) nie pogorszyła się w ciągu 12 miesięcy leczenia z zastosowaniem zarówno OLA jak i PLC (Tutt 2021). Nie odnotowano różnic istotnych klinicznie pomiędzy porównywanymi ramionami.

❖ **Analiza bezpieczeństwa**

Przeprowadzona w badaniu OlympiA analiza bezpieczeństwa wykazała, że stosowanie OLA w porównaniu do PLC wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych:

- ogółem: RR=1,09 [95%CI: 1,06; 1,13];
- co najmniej 3. stopnia: RR=2,17 [95%CI: 1,75; 2,69];
- 4. stopnia: RR=4,22 [95%CI: 1,50; 11,92];
- prowadzących do stałego przerwania leczenia: RR=2,32 [95%CI: 1,64; 3,28];
- prowadzących do redukcji dawki: RR=4,81 [95%CI: 3,57; 6,50].

Odnotowano także, że wśród pacjentów stosujących OLA względem PLC wystąpiło istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania: RR=0,60 [95%CI: 0,39; 0,93];
- nowego złośliwego nowotworu: RR=0,58 [95%CI: 0,34; 0,98].

Ogółem zdarzenia niepożądane wystąpiły u ok. 92% pacjentów otrzymujących olaparyb oraz u ok. 84% w ramieniu placebo. Z kolei zdarzenia niepożądane skutkujące trwałym odstawieniem leczenia odnotowano u ok. 11% w grupie badanej i ok. 5% w grupie kontrolnej. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami prowadzącymi do przerwania terapii olaparybem były nudności (2,2%), niedokrwistość (1,8%), zmęczenie (1,6%) i zmniejszenie liczby neutrofilii (1,0%). Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia, które wystąpiły u powyżej 1% badanych wśród otrzymujących olaparyb to niedokrwistość (8,7%), neutropenia (4,9%), leukopenia (3,0%), zmęczenie (1,8%)

Populacja z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HER2-ujemnym, z germinalnymi patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi mutacjami BRCA

Olaparyb vs. Talazoparyb (porównanie pośrednie)

❖ **Analiza skuteczności**

Przeprowadzone na podstawie badań OlympiAD i EMBRACA porównanie pośrednie wykazało brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy OLA a TAL w zakresie analizowanych punktów końcowych:

- przeżycie bez progresji lub zgonu (PFS): HR=1,07 [0,71; 1,63],
- przeżycie całkowite (OS): HR=1,06 [0,72; 1,57],
- obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR): RR=1,13 [0,65; 1,96],
- czas do pogorszenia jakości życia: HR=1,14 [0,58; 2,25].

❖ **Analiza bezpieczeństwa**

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują, iż zastosowanie olaparybu wiąże się w porównaniu z talazoparybem istotnym statystycznie:

- wyższym ryzykiem wystąpienia:
 - nudności dowolnego stopnia: RR=1,59 [95%CI: 1,09; 2,31];
 - wymiotów dowolnego stopnia: RR=1,94 [95%CI: 1,02; 3,69];
- niższym ryzykiem wystąpienia:
 - zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia: RR=0,71 [95%CI: 0,52; 0,97]
 - anemii dowolnego stopnia: RR=0,52 [95%CI: 0,30; 0,90];
 - zdarzeń prowadzących do redukcji dawki: RR=0,56 [95%CI: 0,35; 0,89].

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pod względem ryzyka wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych co najmniej 3 stopnia.

Do głównych ograniczeń porównania pośredniego należą różnice metodologiczne pomiędzy badaniem OlympiAD i EMBRACA, tj. do badania OlympiAD włączano chorych tylko z przerzutowym rakiem piersi, po maksymalnie dwóch liniach leczenia, natomiast w badaniu EMBRACA uczestniczyli pacjenci zarówno z miejscowo zaawansowanym jak i przerzutowym rakiem piersi po maksymalnie trzech schematach chemioterapii. Dodatkowo w ramieniu kontrolnym stosowane były różne schematy chemioterapii: kapecytabina/erybulina/winorelbina w badaniu OlympiAD i kapecytabina/erybulina/winorelbina/gemcytabina w badaniu EMBRACA. Z uwagi na powyższe, należy zachować ostrożność przy interpretacji wyników porównania pośredniego.

Warto nadmienić, iż porównanie pośrednie między olaparybem a talazoparybem w leczeniu zaawansowanego/przerzutowego raka piersi z mutacjami BRCA było już oceniane przez Agencję w 2021 r. w związku z wnioskiem refundacyjnym dla produktu Talzenna (zlecenie w BIP Agencji [144/2021](#)). Obie analizy były do siebie zbliżone pod względem metodyki porównania pośredniego i wykorzystanych danych, a otrzymane wnioski spójne między sobą.

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 papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Lynparza (olaparyb) w leczeniu dorosłych pacjentów z wczesnym, zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, niewykazującym nadekspresji receptora typu 2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; HER2), z obecnością mutacji w genie podatności na raka piersi (ang. Breast Cancer Susceptibility Protein Gene; BRCA).

5.1.1.1. Subpopulacja z wczesnym rakiem piersi

Technika analityczna

Użyteczności kosztów (CUA)

Interwencja

Olaparyb

Komparator

Obserwacja

Perspektywa

Perspektywa płatnika publicznego. Przyjęto że perspektywa wspólna jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego.

Horyzont Czasowy

Dożywotni (57-letni).

Model

Wykorzystano dostosowany do warunków polskich model Markowa.

Stanem początkowym modelu jest „iDFS” (przeżycie wolne od choroby inwazyjnej). W grupie badanej pacjenci rozpoczynali roczne leczenie olaparybem. Po przerwaniu lub zakończeniu leczenia pacjenci, u których nie wystąpił nawrót byli dalej obserwowani pod kątem nawrotu. W grupie kontrolnej pacjenci poddawani byli obserwacji pod kątem nawrotu. Pacjenci HER2-/HR+ mogli otrzymywać uzupełniającą terapię hormonalną przez ustalony czas trwania (5 lat). Terapia hormonalna mogła być stosowana obok porównywanych interwencji.

Ze stanu „iDFS” pacjenci mogli przejść do stanów:

- „Non-metastatic BC” (stan raka piersi bez przerzutów) – przejście TP1
- „early onset mBC” (pacjenci u których nowotwór przerzutowy rozwinął się w pierwszych 2 latach horyzontu) lub „late onset mBC” (pacjenci u których nowotwór przerzutowy rozwinął się po pierwszych 2 latach horyzontu) – przejście TP2
- „Death” (zgon) – przejście TP3

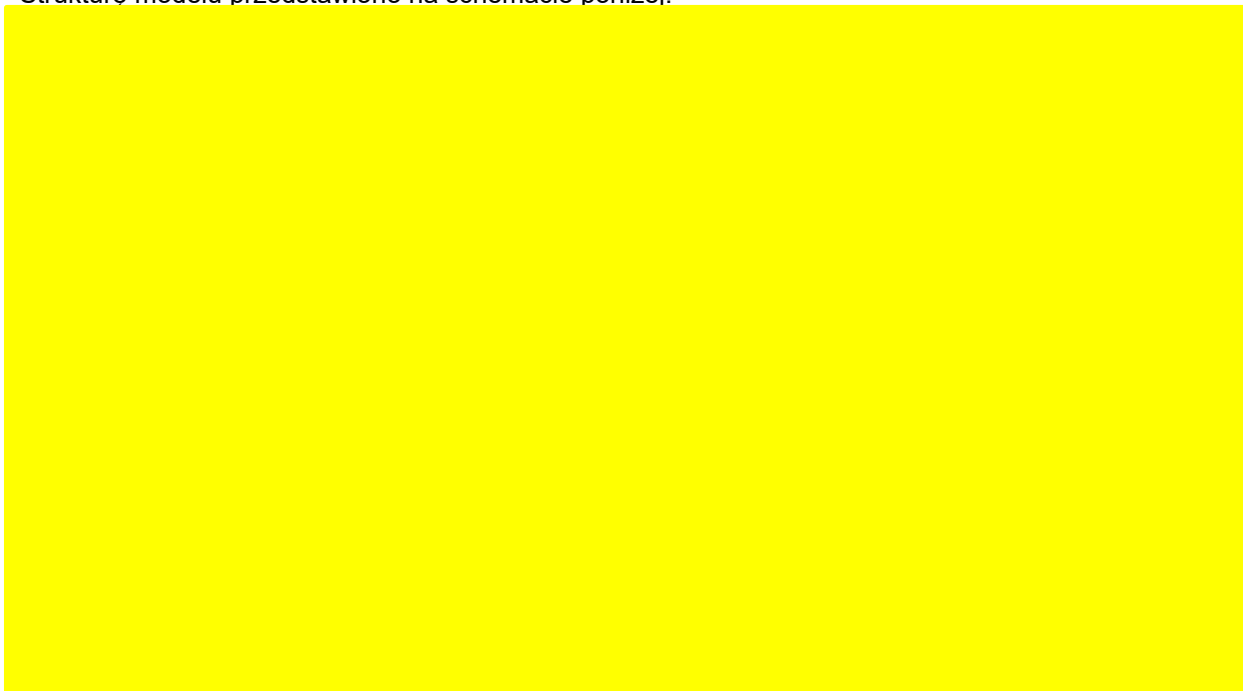
Pacjent nie mógł powrócić do stanu „iDFS”.

Ze stanów uwzględniających pacjentów z przerzutowym rakiem piersi możliwe było przejście wyłącznie do stanu „Zgon”: przejścia TP 6 i TP7.

Cykl modelu trwa 30,4 dni. Zastosowano korektę połowy cyklu.

Model wykonano przy użyciu arkusza kalkulacyjnego MS Excel 365 z wykorzystaniem VBA.

Strukturę modelu przedstawiono na schemacie poniżej.



5.1.1.2. Subpopulacja z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi

Technika analityczna

Minimalizacji kosztów (CMA)

Interwencja

Olaparyb

Komparator

Talazoparyb

Perspektywa

Perspektywa płatnika publicznego. Przyjęto że perspektywa wspólna jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego.

Horyzont Czasowy

3-letni

Model

Przeprowadzono modelowanie z wykorzystaniem: odsetka pacjentów kontynuujących leczenia PARP w danym miesiącu, liczby zużytych jednostek porównywanych technologii oraz koszty leczenia i realizacji programu lekowego.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

5.1.2.1. Subpopulacja z wczesnym rakiem piersi

Skuteczność kliniczna

Podstawowym źródłem danych modelu dla wczesnego raka piersi było badanie rejestracyjne OlympiA. Wykorzystano dane z drugiego punktu odcięcia danych (12 lipca 2021). Wykorzystano również dane z badań OlympiAD, IMpassion130 oraz Collins 2021.

Informacje nt. przejść między poszczególnymi stanami modelu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Podsumowanie założeń przejść między stanami modelu. Subpopulacja z wczesnym rakiem piersi.

	Przejście	Źródło danych	Różnica między olaparybem a placebo?	Uwagi	Liczba obserwacji	Liczba zdarzeń
TP1, TP2	Nawrót choroby	OlympiA	Tak	Czas od randomizacji do odległego nawrotu, nieodległego nawrotu lub zgonu (pierwszorzędowy punkt końcowy iDFS). Prawdopodobieństwo przejścia dla TP1 i TP2 szacowano dzieląc ryzyko iDFS na odległe lub nieodległe nawroty.		
TP3	Zgon przed nawrotem	GUS, Mai 2009	Nie	Ryzyko zgonu bez nawrotu jest modelowane przy użyciu danych dotyczących śmiertelności z wszystkich przyczyn osób z populacji generalnej Polski		
TP4	Nieodległy nawrót do choroby metastatycznej	OlympiA, DCO2	Nie	Czas od nawrotu choroby bez przerzutów do nawrotu choroby z przerzutami. Pacjenci, którzy zmarli przed rozpoznaniem przerzutów, zostali oceniani w czasie zdarzenia.		
TP5	Nieodległy nawrót do zgonu	OlympiA	Nie	Czas od nawrotu choroby bez przerzutów do zgonu. Pacjenci, u których wystąpił nawrót przerzutów, zostali oceniani w czasie zdarzenia.		
TP6	Wczesny nawrót odległy do zgonu	OlympiA	Tak	Czas od nawrotu odległego do zgonu.		
TP7	Późny nawrót odległy do zgonu	OlympiAD, Collins 2021	Nie	Czas od leczenia pierwszej linii do zgonu u chorych na raka piersi z przerzutami.		

Długość stosowania olaparybu określono na podstawie czasu do dyskontynuacji leczenia (TTD) z badania OlympiA.

Uwzględnione koszty

W modelu uwzględniono koszty:

- Wnioskowanej technologii
- Testów, wydawania i monitorowania leczenia
- Leczenia zdarzeń niepożądanych
- Kolejnych linii leczenia
- Dodatkowej opieki medycznej

Użyteczności stanów zdrowia

Wykorzystano dane użyteczności z modelu oryginalnego, pochodzące z badań OlympiA, OlympiAD oraz Lidgren 2007.

W badaniu OlympiA jakość życia oceniano za pomocą kwestionariuszy FACIT-*Fatigue* oraz EORTC QLQ-C30; wagi użyteczności określono poprzez mapowanie wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 do indeksów EQ-5D. Badanie OlympiA pozwalało na określenie wag użyteczności tylko dla stanu „iDFS”. Dane dot. wag użyteczności pacjentów po wznowie raka piersi wykorzystano badanie Lidgren 2007.

Ze względu na dożywni horyzont czasowy, w opracowaniu uwzględniono obniżenie wag użyteczności wynikające ze starzenia się obserwowanej kohorty pacjentów.

Dyskontowanie

Zastosowano dyskontowanie efektów klinicznych przy rocznej stopie dyskontowej równej 3,5% oraz kosztów przy rocznej stopie dyskontowej równiej 5%.

5.1.2.2. Subpopulacja z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi

Skuteczność kliniczna

Odsetka pacjentów kontynuujących leczenie w kolejnych miesiącach określono na podstawie danych z badania OlympiAD. Wykorzystano czas do dyskontynuacji leczenia (TTD) z września 2017.

Uwzględnione koszty

W modelu uwzględniono koszty:

- Wnioskowanej technologii
- Testów, wydawania i monitorowania leczenia
- Komparatorów
- Leczenia zdarzeń niepożądanych
- Dodatkowej opieki medycznej

Dyskontowanie

Zastosowano dyskontowanie efektów klinicznych przy rocznej stopie dyskontowej równej 3,5% oraz kosztów przy rocznej stopie dyskontowej równiej 5%.

5.1.2.3. Podsumowanie danych wejściowych

Tabela 21. Parametry i założenia analizy podstawowej.

Parametr/ założenie	Wartość parametru	Źródło
Roczne stopy dyskontowe dla kosztów i efektów	3,5% i 5%, do 1. cyklu analiz	Wytyczne AOTMiT

Próg opłacalności	175 926 zł za dodatkowy QALY	Wytyczne AOTMiT
Założenia – subpopulacja zaawansowanego raka	Olaparyb: uwzględniono pominięte dawki; talazoparyb: uwzględniono redukcję dawki leku.	Analiza kliniczna, założenia, OlympiAD, EMBRACE
	Długość stosowania leków TTD z badania OlympiAD.	
	Brak różnicy w efektach zdrowotnych i długości stosowania leków; uwzględniono potencjalne różnice w bezpieczeństwie leków.	
	Ocena kosztów leczenia z częstotliwością miesięczną.	
Założenia – subpopulacja wczesnego raka	Ocena prawdopodobieństw przejść między stanami była dokonywana niezależnie od innych przejść.	Model oryginalny, założenia, OlympiA
	Uwzględniono dodatkowy efekt wnioskowanej technologii pod postacią: przedłużenia iDFS ze stopniowym zanikaniem dodatkowego efektu (TP1, TP2), zmiany odsetka wznowy nieodległej i części świadczeń medycznych, ale także niekorzystnego skrócenia czasu do zgonu wśród pacjentów z wczesną wznową odległą (TP6).	
	Stały udział odległej i nieodległej wznowy wśród zdarzeń iDFS.	
	Przyjęto brak istotnego ryzyka nawrotu wśród pacjentów w stanie iDFS przez >5 lat.	
	Ryzyko zgonu wznowy odległej zależy od czasu wystąpienia wznowy (wczesna vs późna).	
	Długość stosowania leków: dane Kaplan-Meier dla TTD (olaparyb).	
	Koszt kolejnych linii leczenia – uproszczona kalkulacja na podstawie średniej długości danej linii leczenia.	
	Pacjenci leczeni olaparybem nie doświadczają pogorszenia wagi użyteczności w porównaniu z obserwacją (zgodnie z danymi EORTC QLQ-C30 z OlympiA i odpowiednim wagami użyteczności określonymi w ramach mapowania).	
	Cykl 1 miesiąc, z korektą połowy cyklu.	
Cena Lynparza	[redacted]	Wnioskodawca
	[redacted]	
Dawkowanie wnioskowanej technologii	4 tabletki na dobę.	OlympiA, OlympiAD
	% przyjętych tabletek: 96,1% (wczesny rak) lub 96,6% (zaawansowany lub przerzutowy rak).	
Dawkowanie talazoparybu	Dawka podstawowa: 1 mg/d.	EMBRACE, założenia
	Redukcja dawki u 52,1% po 135,1 dniach leczenia. Zredukowana dawka (od razu): 0,75 mg/d u 47,3%; 0,5 mg/d u 39,2% i 0,25 mg/d u 13,5% przez połowę dalszego okresu leczenia.	
Wyjściowa charakterystyka pacjentów	Na podstawie danych z badań OlympiA oraz OlympiAD	Model wnioskodawcy
Perspektywa ekonomiczna	Płatnia publicznego = wspólna	Założenie
Typ modelu	Wczesny rak: model kohortowy Markowa.	Założenia, modele oryginalne, OlympiA, OlympiAD
	Zaawansowany lub przerzutowy rak: model przeżycia na leczeniu oparty na danych TTD, bez aspektów nieróżniących (kolejne linie leczenia, konsekwencje dyskontynuacji leczenia).	
Parametry TTD	[redacted]	Założenia, modele oryginalne, OlympiA, OlympiAD
	[redacted]	
Kolejne linie leczenia	Wczesny rak: radioterapia, zabieg chirurgiczny, farmakoterapia.	Założenia, modele oryginalne, OlympiA, OlympiAD, Analiza kliniczna
	Zaawansowany lub przerzutowy rak: pominięto (aspekt nie różni się między porównywanymi lekami)	
	Rozdział 3.5.2. AE wnioskodawcy	

Wczesny rak: prawdopodobieństwo zgonu ze stanu „iDFS” (TP3)	[REDACTED]				Tablice trwania życia; Mai 2009.
Wczesny rak: prawdopodobieństwo nawrotu ze stanu „iDFS” (TP1 i TP2)	[REDACTED]				OlympiA, założenia
	[REDACTED]				
	[REDACTED]				
Wczesny rak: prawdopodobieństwa przeżyć wśród pacjentów z nieodległym nawrotem choroby (TP4 i TP5)	[REDACTED]				OlympiA, założenia
	[REDACTED]				
Wczesny rak: prawdopodobieństwa zgonu wśród pacjentów z wczesnym odległym nawrotem choroby (TP6)	[REDACTED]				OlympiA, założenia
	[REDACTED]				
Wczesny rak: prawdopodobieństwa zgonu wśród pacjentów z późnym odległym nawrotem choroby (TP7)	[REDACTED]				OlympiAD, Collins
	[REDACTED]				
Ryzyko zdarzeń niepożądanych	OlympiA, OlympiAD				Analiza kliniczna wnioskodawcy
Wagi użyteczności	[REDACTED]				OlympiA, Lidgren 2007
	[REDACTED]				
	[REDACTED]				
	[REDACTED]				
Koszt jednostkowy leków refundowanych	Lek	Jednostka	Koszt (NFZ)	Koszt (pacjent)	Obwieszczenie MZ, Uchwała Nr 12/2022/IV Prezesa NFZ, Uchwała Nr 3/2022/IV Rady NFZ, Uchwała Nr 19/2022/IV Prezesa NFZ, Raport Refundacyjny NFZ 2022
	<i>carboplatinum</i>	1 mg	0,2051 zł	0 zł	
	<i>capecitabinum</i>	1 mg	0,0030 zł	0 zł	
	<i>cisplatinum</i>	1 mg	0,4844 zł	0 zł	
	<i>vinorelbinum (iv)</i>	1 mg	2,0608 zł	0 zł	
<i>vinorelbinum (o)</i>	1 mg	4,4488 zł	0 zł		

	<i>paclitaxelum</i>	1 mg	0,3234 zł	0 zł	
	<i>gemcitabinum</i>	1 mg	0,0465 zł	0 zł	
	<i>docetaxelum</i>	1 mg	0,7814 zł	0 zł	
	<i>doxorubicinum (iv)</i>	1 mg	0,6256 zł	0 zł	
	<i>bevacizumabum (chemioterapia)</i>	1 mg	2,1029 zł	0 zł	
	<i>fulvestrantum</i>	1 mg	0,5338 zł	0 zł	
	<i>everolimusum</i>	1 mg	13,1462 zł	0 zł	
	<i>palbociclibum</i>	1 mg	2,27 zł	0 zł	
	<i>Letrozolum</i>	1 mg	0,7376 zł	0,0327 zł	
	<i>Anastrozolum</i>	1 mg	1,8408 zł	0,2171 zł	
	<i>Tamoxifenum</i>	1 mg	0,0231 zł	0,0000 zł	
	Talazoparyb	1 mg (kapsułka 0,25 mg)	884,98 zł	0 zł	
	Talazoparyb	1 mg (kapsułka 1 mg)	663,89 zł	0 zł	
Koszt wydawania / podawania i monitorowania stosowania olaparybu	376,33 zł co miesiąc			Założenia, 160/2022/DGL,	
Koszt testów na obecność BRCA				Polak 2017, 55/2022/DSOZ, OlympiA	
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych			Koszt (NFZ)		55/2022/DSOZ, założenia
	Niedokrwistość / anemia	2 988,00 zł			
	Mdłości / nudności	1 830,00 zł			
	Wymioty	1 830,00 zł			
	Zmęczenie	1 653,00 zł			
	Biegunka	1 830,00 zł			
	Neutropenia	2 988,00 zł			
	Wzrost aminotransferaza alaninowej	2 988,00 zł			
	Leukopenia	2 988,00 zł			
Ból pleców	1 830,00 zł				
Koszt kolejnych linii leczenia	Radioterapia: 11 560,00 zł			1/2022/DSOZ, 55/2022/DSOZ, AOTMIT 80/2020, OlympiA, inne	
	Zabieg chirurgiczny: 6 148,47 zł (wznowa nieodległa); 6 449,09 PLN (wznowa odległa).				
	Farmakoterapia kolejnych linii na podstawie kosztu jednostkowego leków refundowanych przedstawionych wcześniej, odsetka wykorzystania opcji terapeutycznych w badaniach, standardowego dawkowania oraz średniej długości leczenia.				
Koszt dodatkowej opieki medycznej	Wczesny rak - leczenie hormonalne przed wznową: 5,81 zł /cykl.			182/2019/DSOZ, 129/2021/DSOZ, Obwieszczenie MZ, Uchwała Nr 12/2022/IV Prezesa NFZ, OlympiA	
	Wczesny rak – świadczenia medyczne: 12,50 zł /mies. w trakcie pierwszych 12 miesięcy w stanie „iDFS”, 3,67 zł /mies. w trakcie kolejnych (13+) miesięcy w stanie „iDFS”, 42,56 zł /mies. po wznowie nieodległej oraz 149,06 zł /mies. po wznowie odległej.				
Koszt opieki końca życia	Pominięto (horyzont czasowy do zgonu)			Założenie	

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

5.2.1.1. Subpopulacja z wczesnym rakiem piersi

Tabela 22. Wyniki analizy podstawowej. Subpopulacja z wczesnym rakiem piersi.

Parametr	Olaparyb	Obserwacja
Efekt [QALY]	12,98	11,97
Efekt inkrementalny [QALY]	1,01	

5.2.1.2. Subpopulacja z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi

Tabela 23. Wyniki analizy podstawowej. Subpopulacja z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem.

Parametr	Olaparyb	Talazoparyb
Efekt [QALY]	0,79	0,79
Efekt inkrementalny [QALY]	0,00	

5.2.2. Wyniki analizy progowej

5.2.2.1. Subpopulacja z wczesnym rakiem piersi

Dla przyjętego założenia o braku refundowanego komparatora we wnioskowanej subpopulacji w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

5.2.2.2. Subpopulacja z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi

W związku z nie przedstawieniem przez wnioskodawcę randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższość Olaparybu nad Talazoparybem we wnioskowanej subpopulacji w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

5.2.3.1. Wczesny rak piersi

W subpopulacji wczesnego raka piersi przeprowadzono 97 scenariuszy analizy wrażliwości.

⁴ 175 926 zł

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.2.3.2. **Zaawansowany lub przerzutowy rak piersi**

W subpopulacji zaawansowanego raka piersi przeprowadzono 27 scenariuszy analizy wrażliwości.

[Redacted text block]

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 24. 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?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	Poruszono w rozdziale 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	?	W subpopulacji wczesnego raka piersi przeprowadzono analizę kosztów użyteczności. W subpopulacji przerzutowego lub zaawansowanego raka piersi ze względu na brak wykazanych różnic w skuteczności i czasu stosowania porównywanych technologii przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (poruszono w rozdziale 4.2.1.2.).
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	NIE	Prawdopodobieństwa przejść do stanu zgon (TP3, TP5, TP7) oszacowano na podstawie danych zewnętrznych (m.in. z badań Mai 2009, Collins 2021, IMpassion130) włączonych poza przeglądem systematycznym.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W subpopulacji wczesnego raka piersi przyjęto 57-letni horyzont czasowy, w analizowanej populacji tożsamy z dożywotnym horyzontem.
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	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT?
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną (w subpopulacjach wczesnego oraz zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi) oraz probabilistyczną (wyłącznie w subpopulacji wczesnego raka piersi) analizy wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający. W toku prac nad weryfikacją analiz wnioskodawcy analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów obliczeniowych w elektronicznej wersji modelu wnioskodawcy.

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdz. 5. AE wnioskodawcy):

- „Do podstawowych ograniczeń analizy zakwalifikowano brak dostępności długoterminowych badań klinicznych, które jednoznacznie potwierdziłyby dotychczasowe wyniki dostępnych badań klinicznych oraz brak badań klinicznych bezpośrednio potwierdzających taką samą skuteczność, ale korzystniejszy profil bezpieczeństwa olaparybu względem talazoparybu.”
- „Innym ograniczeniem tej analizy było to, że niektóre dane wejściowe modelu były oparte na założeniach ze względu na brak danych z badań lub odpowiednich publikacji. Na przykład odsetek wykorzystania poszczególnych opcji leczenia w kolejnych liniach został określony na podstawie danych brytyjskich. Niemniej jednak, wyniki analizy wrażliwości wskazały, że aspekt ten testowany w szerokim zakresie niepewności nie ma istotnego wpływu na wnioski.”
- „Dodatkowym ograniczeniem analizy był brak wcześniejszych modeli ekonomicznych dla wczesnego HER2-ujemnego, *BRCA*-dodatniego raka piersi, na podstawie których możliwe byłoby oparcie analiz dla wnioskowanej technologii. Przeprowadzone przeglądy systematyczne wykazały istotne luki informacyjne w zakresie zarówno opłacalności leczenia HER2-ujemnego, *BRCA*-dodatniego raka piersi, jak i wag użyteczności pacjentów z tym rakiem. Analizę przeprowadzono przy uwzględnieniu aktualnie dostępnych danych klinicznych i kosztowych, z uwzględnieniem najbardziej odpowiednich źródeł informacji w momencie przeprowadzania analiz. Niemniej jednak, w horyzoncie dożywotnim prawdopodobne jest pojawienie się innych źródeł danych, mogących spowodować dezaktualizację poczynionych założeń lub zmianę wartości niektórych parametrów (np. zmiana kosztu leków).”
- „Ograniczeniem analizy są też informacje na temat zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji. Brakuje informacji na temat kosztów związanych z opieką medyczną pacjentów z analizowanej populacji w Polsce (np. zależnego od odpowiedzi zużycia zasobów medycznych w długoterminowym horyzoncie czasowym), co jest również związane z faktem, iż test na obecność *BRCA* nie jest powszechnie przeprowadzany wśród tych pacjentów w chwili obecnej (wynik takiego testu nie ma wpływu na ścieżkę terapeutyczną pacjenta z wczesnym rakiem piersi w chwili obecnej w Polsce).”

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane dotyczące skuteczności olaparybu w modelu oparte były w większości na wynikach badania OlympiA. Do punktu odcięcia danych (12 lipca 2021 r.) IDFS i OS osiągnęły dojrzałość danych na poziomie odpowiednio ok. 18,6% i 10%. Ze względu na niedojrzałość danych dot. OS prawdopodobieństwo zgonu ze stanu przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (TP3) określono na podstawie zależnego od płci i wieku ryzyka zgonu osoby z populacji Polski powiększonego do poziomu obserwowanego wśród nosicieli mutacji *BRCA*. Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu nawrotu nieodległego do zgonu (TP5) wymodelowano na podstawie wyników badania OlympiA. Przeżycie całkowite po nawrocie nieodległym (tj. czas od nawrotu nieodległego do zgonu) nie sugerowało istotnej poprawy przeżycia w żadnej z grup; aby zwiększyć ilość obserwacji szacunki oparto na podstawie połączonego zbioru danych z obu ramion badania OlympiA. Prawdopodobieństwo przejścia od późnej wznovy odległej do zgonu (TP7) oszacowano jako średnią ważoną prawdopodobieństw przeżycia chorych poddawanych leczeniu I linii metastatycznego raka piersi z badań OlympiAD, Collins 2021 oraz IMpassion130.

W subpopulacji z wczesnym rakiem piersi modelowanie przeprowadzono w 57-letnim horyzoncie czasowym, który w przypadku pacjentów z populacji docelowej odpowiada horyzontowi dożywnościemu.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności przedstawionego modelu przeprowadzona została walidacja wewnętrzna. Walidacja ta polegała na:

- sprawdzeniu wpływu wprowadzenia wartości skrajnych na wyniki;
- przetestowaniu powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych.

W ramach walidacji konwergencji dokonano porównania modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. Zidentyfikowano 4 publikacje opisujące ocenę ekonomiczną olaparybu w leczeniu zaawansowanego przerzutowego raka piersi: NCPR, Saito 2019, Tuffaha 2019a oraz Tuffaha 2019b. W raporcie NCPR stwierdzono że stosowanie olaparybu w leczeniu zaawansowanego raka piersi w miejsce chemioterapii w 20-letnim horyzoncie czasowym (3,5% stopy dyskontowe) związane jest z dodatkowym kosztem i wyższą liczbą lat życia skorygowanych o jakość. W publikacjach Tuffaha 2019a oraz Tuffaha 2019b wykazano, że testowanie na obecność BRCA i zastosowanie olaparybu w leczeniu BRCA+ pacjentów z metastatycznym rakiem piersi związane jest z dodatkową liczbą lat życia skorygowanych o jakość oraz wyższym kosztem z perspektywy australijskiego systemu opieki medycznej. W raporcie Saito 2019 oceniano zasadność ekonomiczną testowania na obecność mutacji BRCA i zastosowanie olaparybu w leczeniu metastatycznego raka piersi w horyzoncie 5-letnim. Do oceny wykorzystano wyłącznie dane z badania OlympiAD. Stwierdzono, że olaparybu wśród pacjentów z metastatycznym rakiem piersi związane jest ze wzrostem liczby lat życia skorygowanych o jakość o 0,037 oraz dodatkowym kosztem na poziomie 4787 USD (20 317 zł⁵). ICUR wyniósł 131 047 USD/QALY (556 202 zł/QALY⁶).

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

[REDACTED]				
[REDACTED]				

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 26. Wyniki obliczeń własnych AOTMiT. Subpopulacja z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

⁵ Po kursie z dnia 31.05.2023

⁶ Po kursie z dnia 31.05.2023



Rysunek 17. Diagram tornado dla deterministycznej analizy wrażliwości. Zaawansowany lub przerzutowy rak piersi. Obliczenia własne AOTMiT

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Lynparza (olaparyb) w leczeniu dorosłych pacjentów z wczesnym, zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, niewykazującym nadekspresji receptora typu 2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; HER2), z obecnością mutacji w genie podatności na raka piersi (ang. Breast Cancer Susceptibility Protein Gene; BRCA).

W subpopulacji z wczesnym rakiem piersi przeprowadzono porównanie olaparybu z obserwacją techniką kosztów użyteczności.



Dla przyjętego założenia o braku refundowanego komparatora w subpopulacji z wczesnym rakiem piersi w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

W subpopulacji z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi przeprowadzono porównanie z talazoparybem techniką minimalizacji kosztów.



W związku z nie przedstawieniem przez wnioskodawcę randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższość Olaparybu nad Talazoparybem we wnioskowanej subpopulacji w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

⁷ 175 926 zł

[Redacted]

Analicyści Agencji przeprowadzili obliczenia własne w subpopulacji z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi wykorzystując rzeczywistą cenę talazoparybu uzyskaną od NFZ.

[Redacted]

[Redacted]

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

Cel

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Lynparza (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu dorosłych pacjentów z wczesnym rakiem piersi wysokiego ryzyka, zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, niewykazującym nadekspresji receptora typu 2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. human epidermal growth factor receptor 2; HER2) rakiem piersi z obecnością mutacji w genie podatności na raka piersi (ang. breast cancer susceptibility protein gene; BRCA).

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ) – ze względu na wnioskowaną kategorię dostępności przyjęto, że perspektywa wspólna będzie tożsama z perspektywą NFZ.

Horyzont czasowy analizy

2 lata

Grupa limitowa

Istniejąca, „1149.0, Olaparyb”

Poziom odpłatności

Bezpłatnie

Porównywane scenariusze

- Istniejący – założono brak stosowania wnioskowanej technologii wśród wszystkich pacjentów z analizowanej populacji. W ramach tego scenariusza uwzględniono obserwację (tj. placebo/brak aktywnego leczenia) w subpopulacji pacjentów z wczesnym rakiem piersi oraz stosowanie talazoparybu w subpopulacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi. W scenariuszu tym uwzględnione zostały koszty diagnostyki, monitorowania oraz chemioterapii paliatywnej.
- Nowy – założono stosowanie olaparybu w miejsce obserwacji wśród wszystkich pacjentów z subpopulacji wczesnego raka, spełniających kryteria proponowanego programu lekowego, w tym pacjentów, u których wykazano obecność mutacji BRCA. Przyjęto, że decyzja o przeprowadzeniu badania na obecność mutacji w genie BRCA będzie bezpośrednio przekładała się na chęć wykorzystania olaparybu w przypadku spełnienia pozostałych kryteriów włączenia do proponowanego programu lekowego. Względem talazoparybu założono zastosowanie olaparybu u [redacted] pacjentów z subpopulacji zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi, którzy w chwili obecnej rozpoczynaliby leczenie talazoparybem.

Analiza wrażliwości

Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości.

Model

Model wpływu na budżet przygotowano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft Office Excel. W analizie wpływu na budżet wykorzystano obliczenia i założenia analizy ekonomicznej.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja docelowa

Populację niniejszej analizy stanowią dorośli pacjenci z mutacjami BRCA1/2, u których występuje HER2-ujemny:

- wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, uprzednio leczony chemioterapią adjuwantową lub neoadjuwantową z zastosowaniem antracyklin i/lub taksanów (dopuszczalna jest wcześniejsza chemioterapia oparta na pochodnych platyny) – subpopulacja z wczesnym rakiem piersi;
- miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi po wcześniejszej chemioterapii z zastosowaniem antracyklin i/lub taksanów w ramach leczenia (neo)adjuwantowego lub leczenia z powodu choroby rozsiaanej (lub brak kwalifikacji do takich terapii; dopuszczalna jest wcześniejsza chemioterapia oparta na pochodnych platyny) – subpopulacja z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi.

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono trzy warianty oceny liczebności populacji docelowej: wariant najbardziej prawdopodobny, wariant minimalny i wariant maksymalny.

Punktem wyjścia do oszacowania populacji docelowej była liczby zachorowań na raka piersi osób w wieku 15 lat i starszych według raportu Krajowego Rejestru Nowotworów z lat 1999 – 2019. Uwzględniono model regresji liniowej – zdaniem autorów analizy wnioskodawcy, żaden z innych modeli nie stanowił lepszego dopasowania do danych KRN.

Kolejne parametry liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku zostały oszacowane na podstawie szeregu publikacji oraz danych amerykańskich z bazy SEER 2022.

Szczegóły zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 27. Podsumowanie parametrów służących do oszacowania populacji docelowej – wariant prawdopodobny

Parametr	Wartość					Źródło
	Rok	Średnia / dane KRN	95% LPI	95% UPI		
Liczba zachorowań na raka piersi wśród kobiet i mężczyzn w wieku 15 lat i starszych	2020					KRN 2022 (dane z lat 1999 – 2019) i ekstrapolacja z 95% przedziałem predykcji (PI)
	2021					
	2022					
	2023					
	2024					
	2024					
Status HER2 i status receptorów hormonalnych	Odsetek BRCA+					Dane amerykańskie z bazy SEER 2022 (2015-2019, populacja biała) w wariantach prawdopodobnym oraz dane z Polski (Rogoża-Janiszewska 2021 i Biesaga 2021) w wariantach skrajnych
Podział raka piersi ze względu na stopień zaawansowania	Umiejscowienie	2022	2023	2024	Średnia 2022 – 2024	Dane KRN z 2010 i 2016 roku. Ze względu na zmianę udziału raka miejscowego w czasie, przeprowadzono ekstrapolację tych danych na horyzont czasowy analiz
	Miejscowy					
	Regionalny					
	Uogólniony					
Odsetek chorych, u których przeprowadzane będą testy genetyczne na obecność mutacji genu BRCA	Odsetek testowanych na BRCA – wczesny rak (tylko nowozdiagnozowani) i rak zaawansowany lub przerzutowy, nowozdiagnozowani					Analiza zakresu stosowania olaparybu wśród pacjentów z innymi nowotworami w Polsce
	Rok 1 (2023)					
	Rok 2 (2024)					

	Odsetek testowanych na BRCA – rak zaawansowany lub przerzutowy, kohorty zdiagnozowane w latach poprzednich		
	Rok 1 (2023)		
	Rok 2 (2024)		
Odsetek pozytywnych wyników testu na obecność mutacji BRCA wśród pacjentów rakiem piersi	Odsetek BRCA+		Badanie Polak 2017
	HR- (TNBC)		
	HR+		
Średnie roczne ryzyko zgonu osoby z populacji generalnej w wieku 55 – 64 lat			Na podstawie średniego 5-letniego ryzyka zgonu kobiety z populacji generalnej Polski (Katalog ASDK. Załącznik nr 1b do zarządzenia nr 182/2019/DŚOZ Prezesa NFZ), zależnej od wieku liczby zachorowań na raka piersi w 2019 roku wg KRN (KRN 2022 (dane z lat 1999 – 2019) oraz względnego 5-letniego przeżycia chorego na raka piersi (iloraz przeżycia w grupie i przeżycia w populacji generalnej) w zależności od typu raka piersi (rak piersi potrójnie ujemny lub HER2-,HR+) i lokalizacji raka (miejscowy, regionalny, uogólniony) w celu określenia średniego rocznego ryzyka zgonu chorego na raka piersi
Roczny wskaźnik nawrotu raka			Badania OlympiA – wśród chorych z wczesnym rakiem wysokiego ryzyka oraz względnego hazardu (HR) występowania nawrotu w grupie chorych z wysokim ryzykiem, w porównaniu do względnego hazardu w grupie chorych z niskim ryzykiem na podstawie danych z badania CAB

Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszt jednostkowy leków refundowanych;
- koszt wydawania / podawania i monitorowania stosowania olaparybu;
- koszt testów na obecność BRCA;
- koszt leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszt kolejnych linii leczenia;
- koszt dodatkowej opieki medycznej;
- koszt opieki końca życia;

Dane kosztowe opierały się na założeniach i wynikach modelu ekonomicznego (patrz. rozdz. 5 niniejszej analizy).

Udział w rynku

W scenariuszu nowym uwzględniono stosowanie olaparybu wśród wszystkich pacjentów z subpopulacji wczesnego raka w miejsce obserwacji. Wnioskodawca uznał, że mając na uwadze podobną skuteczność kliniczną, ale korzystniejszy profil bezpieczeństwa wnioskowanej technologii względem talazoparybu, w scenariuszu nowym założono zastosowanie olaparybu u [redacted] pacjentów z subpopulacji zaawansowanego lub przerzutowego raka, którzy w chwili obecnej rozpoczynaliby leczenie talazoparybem.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		
w tym: leczeni adjuwantowo z wczesnym rakiem		
w tym: leczeni na zaawansowanego lub przerzutowego raka		

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [zł]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku				
w tym:				
leczenie adjuwantowe wczesnego raka				
leczenie zaawansowanego lub przerzutowego raka				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku				
w tym:				
leczenie adjuwantowe wczesnego raka				
leczenie zaawansowanego lub przerzutowego raka				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
w tym:				
leczenie adjuwantowe wczesnego raka				

Kategoria kosztów		Perspektywa NFZ [redacted]		Perspektywa NFZ [redacted]	
		I rok	II rok	I rok	II rok
	leczenie zaawansowanego lub przerzutowego raka	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 30. 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?	?	Wnioskodawca w ramach oceny liczebności populacji docelowej [redacted] Stanowi to ograniczenie niniejszej analizy. Dane szacunkowe eksperta ankietowanego przez Agencję wskazują, że liczba chorych leczonych olaparybem w poszczególnych subpopulacjach może być [redacted] niż wskazano w analizie podstawowej wnioskodawcy. Jednak łączna liczba chorych z populacji docelowej wskazana przez eksperta [redacted]
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-

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	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Ocena wyboru komparatora została przedstawiona w rozdz. 3.6
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd.	Wnioskowany lek nie był dotychczas finansowany w analizowanym wskazaniu.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	?	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Patrz rozdz. 3.1.2.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Patrz rozdz. 3.1.2.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której rozpatrywano 103 alternatywne scenariusze. Wnioskodawca przedstawił wyniki wyłącznie dla wariantu prawdopodobnego. Ponadto wykonano analizę wariantów skrajnych oszacowania wielkości populacji docelowej.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W ramach walidacji wewnętrznej dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji zweryfikowali, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Sprawdzono również czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie BIA wnioskodawcy.

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdz. 8 BIA wnioskodawcy):

- „W ramach niniejszej analizy część parametrów określono na podstawie wyników modelowania opisanego w Analizie ekonomicznej. Tym samym, niektóre ograniczenia przeprowadzonego modelowania dotyczą również niniejszej analizy wpływu na budżet. Niemniej jednak, wpływ założeń i parametrów modelu analizy ekonomicznej nie był istotny zgodnie z wynikami analizy wrażliwości.”
- „Ograniczeniem związanym z oceną liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym, wskazanym we wniosku, jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji, jak i poczynione założenia w odniesieniu do oceny liczebności analizowanej populacji pacjentów (szczegóły w rozdziale 2.5.2.1.1.). Brakuje szczegółowych danych epidemiologicznych dotyczących raka piersi w Polsce, które mogłyby być wykorzystane w niniejszej analizie. Tym samym konieczne było uwzględnienie danych z innych krajów (np. danych amerykańskich) lub danych międzynarodowych.”

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano 103 alternatywne scenariusze. Przedstawiono wyniki wyłącznie dla wariantu prawdopodobnego.

Ponadto wykonano analizę wariantów skrajnych oszacowania wielkości populacji docelowej.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości oraz analiza wariantów skrajnych wykazała, że najwyższe wydatki inkrementalne otrzymano przy założeniu

Z kolei najniższe wydatki inkrementalne spowodowane były

Niemniej jednak największy wpływ na wyniki

analizy podstawowej, patrz. rozdz. 6.2. niniejszej AWA). Maksymalne wydatki z budżetu płatnika publicznego obserwowane w analizie wrażliwości nie były wyższe od wyników wariantu maksymalnego liczebności populacji docelowej.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne wykorzystując rzeczywistą cenę produktu Talzenna (szczegóły w rozdziale 5.3.4. niniejszego Raportu)

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: obliczenia własne Agencji [zł]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ	
	Rok 1	Rok 2
Scenariusz istniejący		
Koszt olaparybu		
Koszt talazoparybu		
Pozostałe		
Wydatki sumaryczne		
Scenariusz nowy		
Koszt olaparybu		
Koszt talazoparybu		
Pozostałe		
Wydatki sumaryczne		
Wydatki inkrementalne		
Koszt olaparybu		
Koszt talazoparybu		
Pozostałe		

Wydatki sumaryczne		
--------------------	--	--

6.4. Komentarz Agencji

Przedmiotem analizy wpływu na budżet była ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Lynparza w leczeniu dorosłych pacjentów z wczesnym rakiem piersi wysokiego ryzyka, zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, HER2-ujemnym, z obecnością mutacji w genie BRCA.

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).



7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej było „przedstawienie rozwiązań, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków finansowych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi wydatków z budżetu płatnika publicznego towarzyszącemu realizacji nowego scenariusza analizy wpływu na budżet, uwzględniającego finansowanie produktu leczniczego Lynparza (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu dorosłych pacjentów z wczesnym, wysokiego ryzyka lub z zaawansowanym / przerzutowym HER2-ujemnym rakiem piersi z obecnością mutacji w genie BRCA, w trakcie dwóch pierwszych lat obowiązywania pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia.”

Wnioskodawca przedstawił propozycje rozwiązań racjonalizacyjnych pozwalających uwolnić środki finansowe płatnika publicznego z zamiarem ich przeznaczenia na pokrycie dodatkowych wydatków z budżetu płatnika publicznego, związanych z finansowaniem ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych. Ich opis znajduje się w rozdz. 2.4 oraz 2.5 AR wnioskodawcy.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, realizacja proponowanych rozwiązań pozwoli uzyskać oszczędności dla płatnika publicznego w wysokości: [redacted] w horyzoncie czasowym analizy wpływu na budżet. Szczegóły opisano w rozdz. 3 AR wnioskodawcy.

Zapisy programu	Zapisy ChPL	Uwagi
	<p>Zapisy ChPL Lynparza umożliwiają leczenie olaparybem dorosłych pacjentów z dziedzicznymi mutacjami <i>BRCA1/2</i>, u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, leczony wcześniej chemioterapią neoadjuwantową lub adjuwantową, tzn. zarówno z rakiem potrójnie ujemnym jak i hormonozależnym. Zapisy programu lekowego są zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.</p>	<p>W wytycznych ESMO 2019 oraz PTOK 2020 nie odnaleziono jednoznacznej definicji raka piersi wysokiego ryzyka.</p> <p>W badaniu rejestracyjnym OlympiA odsetek pacjentów z obecnością receptorów hormonalnych wynosił ok. 18%. Jest to wynikiem zmian protokołu badania i późniejszym włączeniem tej grupy pacjentów do badania OlympiA. W badaniu OlympiA w podgrupie HR+ nie uzyskano różnic istotnych statystycznie w zakresie IDFS, DDFS czy OS pomiędzy olaparybem a placebo. Jednak ze względu na niewielką liczbę pacjentów z chorobą hormonozależną oraz brak odpowiedniej mocy statystycznej do wykazania różnic w tej subpopulacji, wielkość korzyści klinicznych olaparybu w tej podgrupie pozostaje niejasna</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>Zapisy ChPL Lynparza wskazują ogólnie, że do leczenia kwalifikuje się pacjent z HER2-ujemnym wczesnym rak piersi wysokiego ryzyka, <u>leczony wcześniej chemioterapią neoadjuwantową lub adjuwantową.</u></p>	<p>W badaniu OlympiA pacjenci <u>musieli wcześniej ukończyć co najmniej 6 cykli chemioterapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej zawierającej antracykliny, taksany lub obie te substancje.</u> Dozwolone było wcześniejsze stosowanie związków platyny w leczeniu wcześniej występującego nowotworu złośliwego (np. jajnika) bądź jako leczenie adjuwantowe lub neoadjuwantowe raka piersi.</p> <p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>Według ChPL Lynparza olaparyb jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z dziedzicznymi mutacjami <i>BRCA1/2</i>, u których występuje HER2-ujemny miejscowo <u>zaawansowany lub rozsiany</u> rak piersi.</p>	<p>Do badania rejestracyjnego OlympiAD kwalifikowano tylko chorych z rozsianą postacią choroby.</p> <p>[Redacted]</p>

Zapisy programu	Zapisy ChPL	Uwagi
b) [redacted]	Zapisy ChPL Lynparza nie precyzują linii leczenia miejscowo zaawansowanego lub rozlanego raka piersi.	Do badania OlympiAD włączano pacjentów, którzy otrzymali wcześniej nie więcej niż 2 schematy chemioterapii. Analiza podgrup badania OlympiAD wykazała, że istotną statystycznie różnicę w zakresie OS na korzyść olaparybu w porównaniu do chemioterapii wykazano tylko wśród chorych leczonych w ramach I. linii. W grupie pacjentów otrzymujących terapię jako II lub III linię leczenia różnice w OS nie były istotne statystycznie.
b) [redacted]	<p><u>Leczenie wczesnego raka piersi:</u> Zaleca się leczenie pacjentów przez okres do 1 roku lub do czasu nawrotu choroby bądź wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności, w zależności od tego, które z tych zdarzeń wystąpi wcześniej.</p> <p><u>Leczenie rozlanego raka piersi:</u> Zaleca się kontynuowanie leczenia do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności</p>	<p>Czas leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> OlympiA: 52 tygodnie (1 rok) OlympiAD: do progresji lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

Tabela 33. Uwagi eksperta klinicznego do zapisów programu lekowego

Zapisy programu	Uwagi eksperta - Dr hab. n. med. Bożena Cybulska-Stopa
Kryteria kwalifikacji	[redacted]
Badania przy kwalifikacji do leczenia	[redacted]

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Olaparybu wnoskowanych wskazań 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 31.05.2023 przy zastosowaniu słów kluczowych: *Lynparza, olaparyb*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono łącznie 6 rekomendacji. Odnaleziono 4 pozytywne rekomendacji odnoszących się do leczenia wczesnego raka piersi. Jako argumenty wskazywano skuteczność w zakresie przedłużenia przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej. W rekomendacji CADTH postawiono warunek obniżenia ceny. W subpopulacji zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi odnaleziono 2 pozytywne rekomendacje. Wskazywano niewielką lub brak korzyści w stosunku do komparatorów (kapecytabiny, winorelbiny lub eribuliny) jednak wysoką istotność kliniczną.

Tabela 34. Rekomendacje refundacyjne dla Lynparza/olaparyb

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2023	w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z wczesnym rakiem piersi wysokiego ryzyka z mutacją genu BRCA (gBRCAm), HER-2 ujemnym, we wczesnym stadium, którzy byli leczeni chemioterapią neoadiuwantową lub adjuwantową	<u>Rekomendacja: pozytywna warunkowo</u> Główne argumenty rekomendacji oparto na dowodach z badania III fazy które wskazały na skuteczność w zakresie przeżycia całkowitego i wolnego od choroby odległej. Refundacja jest rekomendowana pod warunkiem obniżenia ceny.
NICE 2023	w leczeniu uzupełniającym HER2-ujemnego wczesnego raka piersi wysokiego ryzyka, u pacjentów dorosłych z germinálnymi mutacjami BRCA1 lub BRCA2, leczonych chemioterapią neoadiuwantową lub adjuwantową	<u>Rekomendacja: pozytywna</u> Rekomendowane jest stosowanie olaparybu w monoterapii lub w skojarzeniu z terapią hormonalną Rekomendację oparto na dowodach z badań które wskazują, że w porównaniu z placebo, olaparyb po chemioterapii neoadiuwantowej lub chemioterapii adiuwantowej zmniejsza ryzyko nawrotu lub nasilenia się raka i wydłuża czas życia pacjentów. Oszacowania efektywności kosztowej olaparybu mieszczą się w zakresie, który NICE uważa za akceptowalne wykorzystanie zasobów NHS.
HAS 2023	w monoterapii lub w skojarzeniu z terapią hormonalną w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z rakiem piersi we wczesnym stadium, HER2-ujemnym, wysokiego ryzyka, z mutacją germinálną BRCA1/2, którzy byli wcześniej leczeni chemioterapią neoadiuwantową lub adjuwantową	<u>Rekomendacja pozytywna</u> W rekomendacji wskazano umiarkowaną kliniczną wartość dodaną ze stosowania w porównaniu do placebo na podstawie wyników badania OlympiA.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2019	u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HER2-ujemnym, z mutacjami germinalnymi BRCA1/2 leczonych uprzednio chemioterapią neoadjuwantową.	<p><u>Rekomendacja: pozytywna</u></p> <p>Rekomendowane jest stosowanie olaparybu w monoterapii</p> <p>Wskazano istotną wartość kliniczną, jednak brak klinicznej wartości dodanej w stosunku do monochemioterapii (kapecytabina, winorelbina lub eribulina).</p>
G-BA 2023	w leczeniu dorosłych pacjentów z germinalnymi mutacjami BRCA, którzy mają HER2-ujemnego wczesnego raka piersi wysokiego ryzyka leczonych uprzednio chemioterapią neoadjuwantową lub adjuwantową	<p><u>Rekomendacja: pozytywna</u></p> <p>Rekomendowane jest stosowanie olaparybu w terapii adjuwantowej.</p> <p>Wskazano na niewielką dodatkową korzyść płynącą ze stosowania olaparybu w miejsce obserwacji.</p>
G-BA 2020	w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi z mutacjami germinalnymi BRCA1/2; po wcześniejszej terapii antracykliną i taksanem w leczeniu (neo)adjuwantowym lub przerzutowym lub niekwalifikujących się do tych terapii	<p><u>Rekomendacja: pozytywna</u></p> <p>Rekomendowane jest stosowanie olaparybu w monoterapii.</p> <p>Wskazano na niewielką dodatkową korzyść płynącą ze stosowania olaparybu w miejsce: kapecytabiny, winorelbiny lub eribuliny</p>

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 35. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA (GTIN: 05000456031318, GTIN: 05000456031325)

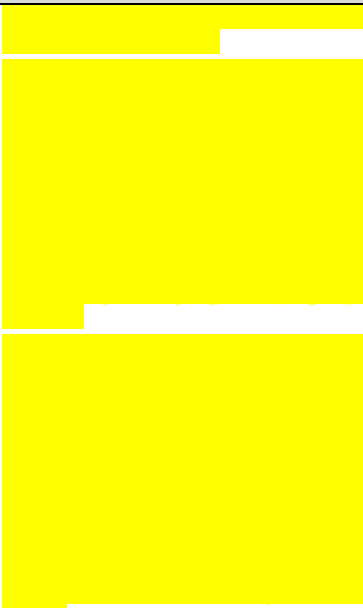
Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria			
Belgia			
Bułgaria			
Chorwacja			
Cypr			
Czechy			

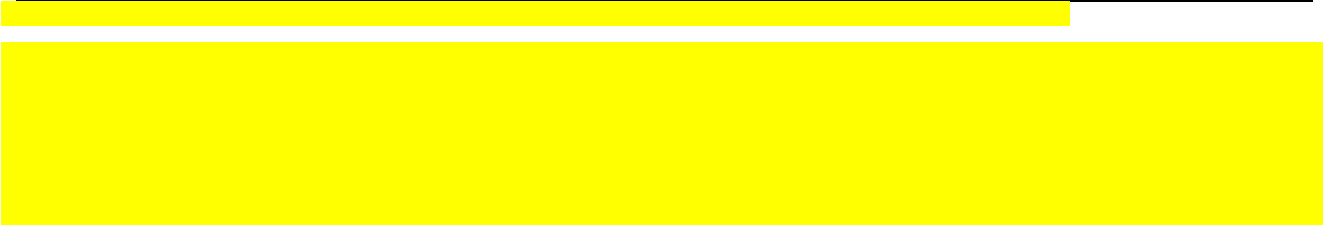
Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Dania			
Estonia			
Finlandia			
Francja			
Grecja^			

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Hiszpania			
Holandia			

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Irlandia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Islandia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liechtenstein	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Litwa	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Luksemburg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Łotwa	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Malta	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Niemcy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Norwegia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Portugalia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rumunia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Słowacja	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Słowenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Szwajcaria	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Szwecja			
Węgry			
Włochy			

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
			


Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 04.04.2023 r., znak PLR.4500.21.2023.17.AJA, PLR.4500.22.2023.17.AJA (data wpływu do AOTMiT 04.04.2023 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. 2022 poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Lynparza, olaparibum, tabletki powlekane, 150 mg, 56 tabl., GTIN: 05000456031318,
- Lynparza, olaparibum, tabletki powlekane, 100 mg, 56 tabl., GTIN: 05000456031325.

Wniosek dotyczy włączenia produktu Lynparza do do uzgodnionego programu lekowego B.9.FM „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”, w ramach poniższych subpopulacji:

a) Wczesny rak piersi:

[Redacted]

b) Zaawansowany/ przerzutowy rak hormonozależny

[Redacted]

c) Zaawansowany/ przerzutowy rak potrójnie ujemny:

[Redacted]

Problem zdrowotny

ICD-10: C50 – nowotwór złośliwy piersi

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

Zespół najwyższej predyspozycji wiąże się najczęściej z obecnością mutacji w genach supresorowych o wysokiej penetracji: BRCA1 i BRCA2.

Obecność mutacji *BRCA* ma wpływ na przeżycie pacjentów z rakiem piersi. W badaniu przeprowadzonym w Polsce, wskaźnik 10-letniego przeżycia całkowitego wyniósł 65,9% dla nosicieli mutacji *BRCA1* i 81,1% dla osób niebędących nosicielami mutacji.

Alternatywne technologie medyczne

Populacja z wczesnym rakiem piersi HER2-ujemnym, z germinalnymi patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi mutacjami *BRCA*: **obserwacja**.

Populacja z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HER2-ujemnym, z germinalnymi patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi mutacjami *BRCA*: **talazoparyb**.

Szczegółowa ocena wyboru komparatora znajduje się w rozdz. 3.6.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono dwa pierwotne badania z randomizacją, w tym:

- **OlympiA** – badanie porównujące olaparyb do placebo w populacji chorych z HER2-ujemnym wczesnym rakiem piersi wysokiego ryzyka z obecnością patogennych lub prawdopodobnie patogennych mutacji BRCA 1/2, którzy ukończyli leczenie miejscowe i terapię (neo)adjuwantową lub adjuwantową.
- **OlympiAD** – badanie porównujące olaparyb z chemioterapią jednolekową w populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HER2-ujemnym z obecnością mutacji BRCA 1/2.

Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących olaparyb z talazoparybem w leczeniu zaawansowanej postaci choroby. Celem przeprowadzenia porównania pośredniego, do analizy włączono randomizowane badanie **EMBRACA**, w ramach którego talazoparyb porównano z jednolekową chemioterapią w populacji chorych z zaawansowanym/przerzutowym rakiem piersi z mutacją BRCA 1/2.

Populacja z wczesnym rakiem piersi HER2-ujemnym, z germinalnymi patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi mutacjami BRCA

Badanie OlympiA: olaparyb vs. placebo (porównanie bezpośrednie)

Czas przeżycia wolny od choroby inwazyjnej (ang. *Invasive Disease-free Survival*, IDFS)

Do czasu zakończenia zbierania danych nie uzyskano mediany czasu IDFS. Liczba zdarzeń w ciągu 48 miesięcy obserwacji wyniosła 134 w grupie OLA i 207 w grupie kontrolnej, co stanowiło ok. 19% wszystkich pacjentów w badaniu (N=1836).

Odsetek chorych bez choroby inwazyjnej w 4-letnim okresie wyniósł 83% i 75% odpowiednio w ramieniu OLA i PLC. Oszacowany 4-letnie ryzyko względne wskazuje na 37% mniejsze ryzyko choroby inwazyjnej lub zgonu wynikające ze stosowania OLA względem PLC (HR=0,63 [95%CI: 0,50; 0,78]) – uzyskany wynik był istotny statystycznie.

Czas przeżycia wolny od choroby odległej (ang. *Distant Disease-free Survival*, DDFS)

Do czasu zakończenia zbierania danych nie uzyskano mediany czasu DDFS. Odsetek badanych bez choroby odległej wyniósł 86,5% i 79,1% odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej w 48-miesięcznym okresie obserwacji.

W zakresie oceny DDFS wykazano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia choroby odległej związane ze stosowaniem OLA w porównaniu do PLC, zarówno w 3-letnim jak i 4-letnim okresie obserwacji. Oszacowane ryzyko względne dla 4-letniego okresu wyniosło HR=0,61 [95%CI: 0,48; 0,77].

Przeżycie całkowite (ang. *Overall Survival*, OS)

Do czasu zakończenia zbierania danych nie uzyskano mediany czasu OS. Odsetek pacjentów żyjących po 4 latach od randomizacji wyniósł 89,8% w grupie badanej oraz 86,4% w grupie kontrolnej.

Wykazano istotne statystycznie niższe ryzyko zgonu w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej – ryzyko zgonu po zastosowaniu OLA stanowiło 68% wyjściowego ryzyka zgonu (HR=0,68 [98,5%CI: 0,47; 0,97]).

Ocena jakości życia (ang. *Quality of Life*, QoL)

Ocenę jakości życia przeprowadzono za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (ang. *30-item European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*). Uzyskane wyniki wykazały, że ogólna jakość życia (Global Health Status and Quality of Life) nie pogorszyła się w ciągu 12 miesięcy leczenia z zastosowaniem zarówno OLA jak i PLC (Tutt 2021). Nie odnotowano różnic istotnych klinicznie pomiędzy porównywanymi ramionami.

Populacja z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HER2-ujemnym, z germinalnymi patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi mutacjami BRCA

Olaparyb vs. Talazoparyb (porównanie pośrednie)

Przeprowadzone na podstawie badań OlympiAD i EMBRACA porównanie pośrednie wykazało brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy OLA a TAL w zakresie analizowanych punktów końcowych:

- przeżycie bez progresji lub zgonu (PFS): HR=1,07 [0,71; 1,63],
- przeżycie całkowite (OS): HR=1,06 [0,72; 1,57],
- obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR): RR=1,13 [0,65; 1,96],
- czas do pogorszenia jakości życia: HR=1,14 [0,58; 2,25].

Analiza bezpieczeństwa

Populacja z wczesnym rakiem piersi HER2-ujemnym, z germinalnymi patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi mutacjami BRCA

Przeprowadzona w badaniu OlympiA analiza bezpieczeństwa wykazała, że stosowanie OLA w porównaniu do PLC wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych:

- ogółem: RR=1,09 [95%CI: 1,06; 1,13];
- co najmniej 3. stopnia: RR=2,17 [95%CI: 1,75; 2,69];
- 4. stopnia: RR=4,22 [95%CI: 1,50; 11,92];
- prowadzących do stałego przerwania leczenia: RR=2,32 [95%CI: 1,64; 3,28];
- prowadzących do redukcji dawki: RR=4,81 [95%CI: 3,57; 6,50].

Odnotowano także, że wśród pacjentów stosujących OLA względem PLC wystąpiło istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania: RR=0,60 [95%CI: 0,39; 0,93];
- nowego złośliwego nowotworu: RR=0,58 [95%CI: 0,34; 0,98].

Ogółem zdarzenia niepożądane wystąpiły u ok. 92% pacjentów otrzymujących olaparyb oraz u ok. 84% w ramieniu placebo. Z kolei zdarzenia niepożądane skutkujące trwałym odstawieniem leczenia odnotowano u ok. 11% w grupie badanej i ok. 5% w grupie kontrolnej. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami prowadzącymi do przerwania terapii olaparybem były nudności (2,2%), niedokrwistość (1,8%), zmęczenie (1,6%) i zmniejszenie liczby neutrofilii (1,0%). Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia, które wystąpiły u powyżej 1% badanych wśród otrzymujących olaparyb to niedokrwistość (8,7%), neutropenia (4,9%), leukopenia (3,0%), zmęczenie (1,8%).

Populacja z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HER2-ujemnym, z germinalnymi patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi mutacjami BRCA

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują, iż zastosowanie olaparybu wiąże się w porównaniu z talazoparybem istotnym statystycznie:

- wyższym ryzykiem wystąpienia:
 - nudności dowolnego stopnia: RR=1,59 [95%CI: 1,09; 2,31];
 - wymiotów dowolnego stopnia: RR=1,94 [95%CI: 1,02; 3,69];
- niższym ryzykiem wystąpienia:
 - zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia: RR=0,71 [95%CI: 0,52; 0,97]
 - anemii dowolnego stopnia: RR=0,52 [95%CI: 0,30; 0,90];
 - zdarzeń prowadzących do redukcji dawki: RR=0,56 [95%CI: 0,35; 0,89].

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pod względem ryzyka wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych co najmniej 3 stopnia.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Lynparza (olaparyb) w leczeniu dorosłych pacjentów z wczesnym, zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, niewykazującym nadekspresji receptora typu 2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; HER2), z obecnością mutacji w genie podatności na raka piersi (ang. Breast Cancer Susceptibility Protein Gene; BRCA).

W subpopulacji z wczesnym rakiem piersi przeprowadzono porównanie olaparybu z obserwacją techniką kosztów użyteczności.

[redacted]

Dla przyjętego założenia o braku refundowanego komparatora w subpopulacji z wczesnym rakiem piersi w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

W subpopulacji z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi przeprowadzono porównanie z talazoparybem techniką minimalizacji kosztów.

[redacted]

W związku z nie przedstawieniem przez wnioskodawcę randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższość Olaparybu nad Talazoparybem we wnioskowanej subpopulacji w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

[redacted]

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne w subpopulacji z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi wykorzystując rzeczywistą cenę talazoparybu uzyskaną od NFZ.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Uwagi do zapisów programu lekowego

Patrz rozdz. 8 niniejszej analizy.

⁸ 175 926 zł

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono łącznie 6 rekomendacji. Odnaleziono 4 pozytywne rekomendacje odnoszących się do leczenia wczesnego raka piersi. Jako argumenty wskazywano skuteczność w zakresie przedłużenia przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej. W rekomendacji CADTH postawiono warunek obniżenia ceny. W subpopulacji zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi odnaleziono 2 pozytywne rekomendacje. Wskazywano niewielką lub brak korzyści w stosunku do komparatorów (kapecytabiny, winorelbiny lub eribuliny) jednak wysoką istotność kliniczną.

Uwagi dodatkowe

Brak.

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 36. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Przeгляд nie zawiera porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia).	Nie	Ocena wyboru komparatorów znajduje się w rozdz. 3.6. niniejszej analizy

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Tutt ANJ et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021;384(25): 2394-2405.
- OlympiA
Geyer CE Jr et al. OlympiA Clinical Trial Steering Committee and Investigators. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer.
- Robson M et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. 2017 Aug 10;377(6):523-533.
- OlympiAD
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 Oct;120:20-30.
- Robson M.E. et al. OlympiAD final overall survival: olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice (TPC) in patients with HER2-negative metastatic breast cancer (mBC) and a germline BRCA mutation (gBRCAm). *Cancer research*, 2018, 78(13).
- 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.
- EMBRACA
Litton JK 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.
- Hurvitz SA 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.
- Polak 2017
Polak P, Kim J, Braunstein LZ, Karlic R, Haradhavala NJ, Tiao G, Rosebrock D, Livitz D, Kübler K, Mouw KW, Kamburov A, Maruvka YE, Leshchiner I, Lander ES, Golub TR, Zick A, Orthwein A, Lawrence MS, Batra RN, Caldas C, Haber DA, Laird PW, Shen H, Ellisen LW, D'Andrea AD, Chanock SJ, Foulkes WD, Getz G. A mutational signature reveals alterations underlying deficient homologous recombination repair in breast cancer. *Nat Genet*. 2017 Oct;49(10):1476-1486. doi: 10.1038/ng.3934. Epub 2017 Aug 21. PMID: 28825726; PMCID: PMC7376751.
- Collins 2021
Collins JM, Nordstrom BL, McLaurin KK, Dalvi TB, McCutcheon SC, Bennett JC, et al. A Real-World Evidence Study of CDK4/6 Inhibitor Treatment Patterns and Outcomes in Metastatic Breast Cancer by Germline BRCA Mutation Status. *Oncol Ther*. 2021;9(2):575-89.
- Mai 2009
Mai PL, Chatterjee N, Hartge P, Tucker M, Brody L, Struewing JP, et al. Potential excess mortality in BRCA1/2 mutation carriers beyond breast, ovarian, prostate, and pancreatic cancers, and melanoma. *PLoS One*. 2009;4(3):e4812
- Lidgren 2007
Lidgren M, Wilking N, Jonsson B, Rehnberg C. Health related quality of life in different states of breast cancer. *Qual Life Res*. 2007;16(6):1073-81.
- Emens 2021
Emens LA, Molinero L, Loi S, Rugo HS, Schneeweiss A, Dieras V, et al. Atezolizumab and nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer: Biomarker Evaluation of the IMpassion130 Study. *J Natl Cancer Inst*. 2021;113(8):1005-16.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- Tung M. N. et al. Management of Hereditary Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Guideline. *J Clin Oncol*. 2020 Jun 20;38(18):2080-2106.
- Tung M. N. et al. Adjuvant PARP Inhibitors in Patients With High-Risk Early-Stage HER2-Negative Breast Cancer and Germline BRCA Mutations: ASCO Hereditary Breast Cancer Guideline Rapid Recommendation Update. *J Clin Oncol*. 2021 Sep 10;39(26):2959-2961.
- Denduluri N et al. Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2021 Feb 20;39(6):685-693.
- ASCO 2020/2023
Korde L. A. et al. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2021 May 1;39(13):1485-1505.
- Burstein H. J. et al. Endocrine Treatment and Targeted Therapy for Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2021 Dec 10;39(35):3959-3977.
- 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 Dec 10;39(35):3938-3958.
- Moy B. et al. Chemotherapy and Targeted Therapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Metastatic Breast Cancer That Is Either Endocrine-Pretreated or Hormone Receptor–Negative: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update *J Clin Oncol*. 2022 Sep 10;40(26):3088-3090.

	Moy B. et al. Chemotherapy and Targeted Therapy for Endocrine-Pretreated or Hormone Receptor–Negative Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. <i>J Clin Oncol.</i> 2023 Feb 20;41(6):1318-1320.
ESMO 2019	Cardoso F. et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Annals of Oncology</i> 30: 1194–1220, 2019.
ESMO 2021	Gennari A. et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. <i>Ann Oncol.</i> 2021 Dec;32(12):1475-1495.
NCCN 2023	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer Version 4.2023 — March 23, 2023.
NICE 2018/2023	Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management. NICE guideline Published: 18 July 2018 www.nice.org.uk/guidance/ng101
PTOK 2020	Jassem J., Krzakowski M. et al. Rak piersi. <i>ONKOLOGIA W PRAKTYCE KLINICZNEJ — EDUKACJA</i> 2020, tom 6, nr 5
G-BA 2023	G-Ba; Gemeinsamer Bundesausschuss; https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-5873/2023-02-16_AM-RL-XII_Olaparib_D-857_EN.pdf
G-BA 2020	G-Ba; Gemeinsamer Bundesausschuss; https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-4134/2020-01-16_AM-RL-XII_Olaparib_D-459_EN.pdf
NICE 2023	NICE; National Institute for Health and Care Excellence; https://www.nice.org.uk/guidance/ta886/resources/olaparib-for-adjuvant-treatment-of-brca-mutationpositive-her2negative-highrisk-early-breast-cancer-after-chemotherapy-pdf-82613736977605
CADTH 2023	CADTH; Canada's Drug and Health Technology Agency; https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/PC0299%20Lynparza%20%E2%80%93%20CADTH%20Final%20Recommendation.pdf
HAS 2019	HAS; Haute Autorite de Sante; https://www.has-sante.fr/jcms/p_3135574/en/lynparza-olaparib
HAS 2023	HAS; Haute Autorite de Sante; https://www.has-sante.fr/jcms/p_3411344/fr/lynparza-olaparib-cancer-du-sein-precoce-a-haut-risque-her2-negatif

Pozostałe publikacje

ChPL Lynparza	Charakterystyka Produktu Leczniczego Lynparza (aktualizacja 05.2023)
EMA EPAR 2019	Assessment report. Lynparza, International non-proprietary name: Olaparib. Procedure No. EMEA/H/C/003726/II/0020. 28 February 2019 (EMA/208498/2019).
EMA EPAR 2022	Assessment report. Lynparza, International non-proprietary name: Olaparib. Procedure No. EMEA/H/C/003726/II/0051/G.
OT.4231.47.2021_Tal zenna	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 (144/2021)
Strona KRN	Strona internetowa Krajowego Rejestru Nowotworów http://onkologia.org.pl/rak-piersi-kobiet/ (dostęp dnia: 23.05.2022 r.)
Szczeklik 2021	Krzakowski M., Krzemieniecki K. Rak piersi [w:] Gajewski P. <i>Interna Szczeklika 2021, Medycyna Praktyczna, Kraków 2021.</i>

14. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego. Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje *BRCA1/2*, [REDACTED], Kraków listopad 2022
- Zał. 2. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań. Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje *BRCA1/2*, [REDACTED], Kraków grudzień 2022
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna. Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje *BRCA1/2*, [REDACTED], Kraków grudzień 2022 (aktualizacja maj 2023)
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje *BRCA1/2*, [REDACTED], Kraków grudzień 2022 (aktualizacja maj 2023)
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna. Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje *BRCA1/2*, [REDACTED], Kraków grudzień 2022 (aktualizacja maj 2023)
- Zał. 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje *BRCA1/2*. Kraków, maj 2023
- Zał. 7. Uzgodniony projekt programu lekowego B.9.FM „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”