

Rekomendacja nr 1/2022

z dnia 4 stycznia 2022 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Talzenna (talazoparyb) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka piersi (ICD 10 C50)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją wyrobu medycznego Talzenna (talazoparyb) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka piersi (ICD 10 C50)” na proponowanych warunkach.

Uzasadnienie rekomendacji

Analizę kliniczną oparto na jednym randomizowanym badaniu porównującym talazoparyb (TALA) vs standardowa chemioterapia z wyboru lekarza (monoterapia kapecytabina, erybuliną, gemcytabiną lub winorelbiną) (PCT – ang. physician’s choice therapy) w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi z mutacją BRCA, wcześniej leczonych taksanami i/lub antracyklinami, o ile nie występowały przeciwwskazania do takiej terapii – EMBRACA.

Zgodnie z ostateczną analizą przeżycia całkowitego (OS – ang. overall survival), zmarło 324 pacjentów ogółem, w tym 75,3% w grupie TALA i 75,0% w grupie PCT, a mediana OS w grupie pacjentów otrzymujących terapię TALA wyniosła 19,3 mies., a w grupie komparatora: 19,5 mies. Różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie. Wykazano istotną statystycznie przewagę TALA nad PCT w zakresie jakości życia, jednak interpretując wyniki należy mieć na względzie, że badanie było niezaślepienie (pacjent wiedział, że otrzymuje badaną technologię, a nie komparator), co wpływa na wiarygodność wyników. W odniesieniu do analizy bezpieczeństwa stosowanie TALA wiązało się z prawie 21 krotnie wyższym ryzykiem wystąpienia małopłytkowości prowadzącej do czasowego wstrzymania leczenia (wystąpiło u 16,4% pacjentów stosujących TALA oraz 0,8% pacjentów stosujących PCT) oraz ponad 23 krotnie wyższym ryzykiem niedokrwistości prowadzącej do czasowego wstrzymania leczenia (wystąpiło u 36,7% pacjentów stosujących TALA oraz 1,6% pacjentów stosujących PCT).

Należy również wskazać, że w swojej analizie klinicznej wnioskodawca pominął jeden z komparatorów – karboplatynę.

Wskazanie rejestracyjne leku Talzenna (talazoparyb) obejmuje pacjentów uprzednio poddanych chemioterapii neoadjuwantowej/ adjuwantowej, lub z powodu miejscowo zaawansowanego/przerzutowego raka piersi, opartej na antracyklinach i (lub) taksanach, chyba że nie kwalifikowali się do takiego leczenia. Badanie EMBRACA było badaniem rejestracyjnym i poza osobami leczonymi uprzednio antracyklinami i/lub taksanami, objęło

także pacjentów, którzy wcześniej stosowali inne schematy chemioterapii, w tym oparte na kapecytabinie czy platynach, jednakże odsetek tych pacjentów był mniejszy niż tych, którzy wcześniej leczeni byli antracyklinami i/lub taksanami. Natomiast

Mając to na względzie, niepewnością obarczona jest zgodność populacji badanej z wnioskowaną.

Głównym ograniczeniem wskazanych wyników jest niepewność oszacowania populacji docelowej wynikająca z przyjęcia oraz nieuwzględnienie chorobowości w oszacowaniu populacji docelowej (wnioskodawca nie uwzględnił pacjentów, którzy obecnie mają wskazania do włączenia do wnioskowanego programu lekowego – co może prowadzić do znacznego niedoszacowania wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego, szczególnie w pierwszych latach obowiązywania decyzji refundacyjnej).

negatywną rekomendacją refundacyjną wydaną przez kanadyjską agencję Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, która wskazała, że leczenie TALA dostarcza umiarkowanej korzyści pod względem PFS (jednak niepewna jest rzeczywista wielkość tego efektu), nie jest jasne czy daje jakąkolwiek korzyść w OS (ze względu na niedojrzałe dane i wysokie odsetki cenzorowania w obu grupach). Uznano, że modelowany inkrementalny zysk OS był optymistyczny, a ICUR był zbyt wysoki do zaakceptowania, niepewny i potencjalnie niedoszacowany.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych wyrobu medycznego:

- Talzenna (talazoparyb), kapsułki twarde, 1 mg, 30 kaps. w butelce, kod GTIN: 05415062348789 – proponowana cena zbytu netto
- Talzenna (talazoparyb), kapsułki twarde, 0,25 mg, 30 kaps. w butelce, kod GTIN: 05415062348826 – proponowana cena zbytu netto

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w ramach programu lekowego, w ramach nowej grupy limitowej. Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

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

Obecnie można przyjąć, że określenie „rak piersi” jest przede wszystkim nazwą lokalizacyjną, natomiast może oznaczać schorzenia o różnym przebiegu, rokowaniu i odpowiedzi na leczenie. Na podstawie

cech molekularnych wyodrębniono następujące typy raka piersi: luminalny A, luminalny B (HER2-ujemny, HER2-dodatni), HER2-dodatni (nieluminalny) oraz bazalopodobny (potrójnie ujemny).

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

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

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

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

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

Alternatywna technologia medyczna

Mając na względzie wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane za technologie alternatywne należy wskazać chemioterapię jednolekową: kapecytabiną, gemcytabiną, winorelbiną, karboplatyną. Jako komparator dodatkowy należy uznać aktualnie nier refundowany w Polsce we wnioskowanym wskazaniu olaparyb.

Opis wnioskowanego świadczenia

Talazoparyb jest inhibitorem dwóch enzymów PARP - PARP1 i PARP2. Enzymy PARP są elementem szlaków sygnalizacyjnych odpowiedzi komórkowej na uszkodzenie DNA, na przykład naprawy DNA, transkrypcji genów i śmierci komórki. Inhibitory PARP (PARPi) wywierają działanie cytotoksyczne na komórki nowotworowe poprzez dwa mechanizmy, tj. hamowanie aktywności katalitycznej PARP i blokowanie PARP, ponieważ białko PARP związane z inhibitorem PARPi jest związane z uszkodzonym DNA, uniemożliwiając w ten sposób naprawę, replikację i transkrypcję DNA, tym samym powodując apoptozę i (lub) śmierć komórki.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Talzena jest wskazana do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z mutacjami germinalnymi w genach BRCA1/2, u których występuje HER2-ujemny (bez obecności receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2) miejscowo zaawansowany lub z przerzutami rak piersi. Pacjenci powinni być uprzednio poddani chemioterapii neoadjuwantowej/ adjuwantowej, lub z powodu miejscowo zaawansowanego/przerzutowego raka piersi, opartej na antracyklinach i (lub) taksanach, chyba że nie kwalifikowali się do takiego leczenia. Pacjenci z (HR)-dodatnim (z obecnością receptora hormonalnego) rakiem piersi powinni być uprzednio poddani hormonoterapii, chyba że nie kwalifikowali się do niej.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 randomizowane badanie (badanie rejestracyjne EMBRACA) porównujące talazoparyb (TALA) vs standardowa chemioterapia z wyboru lekarza (monoterapia kapecytabiną, erybuliną, gemcytabiną lub winorelbina) (PCT – ang. *physician's choice therapy*) w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi z mutacją BRCA, wcześniej leczonych taksanami i/lub antracyklinami, o ile nie występowały przeciwwskazania do takiej terapii. Mediana follow-up dla przeżycia wolnego od progresji (PFS – ang. *progression free survival*) wyniosła 11,2 mies. Do badania włączono 431 pacjentów:

- TALA: 287 (populacja ITT), w tym 286 przyjęło ≥ 1 dawkę;
- PCT: 144 (populacja ITT), w tym 126 przyjęło ≥ 1 dawkę:
 - kapecytanina: 55 osób,
 - erybulina: 50 osób,
 - gemcytabina: 12 osób,
 - winorelbina: 9 osób.

Dodatkowo włączono badanie OlympiAD w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo olaparybu (OLA) z PCT. Do badania włączono 302 pacjentów, z czego OLA stosowało 205. Mediana follow-up wynosiła:

- dla OLA: 14,5 mies.
- dla PCT: 14,1 mies.

Ocena ryzyka błędu systematycznego powyższych badań, przeprowadzona zgodnie z zaleceniami Cochrane Handbook wykazała, że większość ryzyk w obu badaniach oceniono jako niskie, jedynie ryzyko związane z zaślepieniem badaczy i uczestników oceniono jako wysokie (ze względu na brak zaślepienia w badaniu) oraz ryzyko związane z zaślepieniem oceny efektów leczenia oceniono jako niejasne (w badaniu PFS oceniany był przez niezależną zaślepioną komisję, natomiast w odniesieniu do pozostałych analizowanych w badaniu EMBRACA punktów końcowych nie podano takiej informacji).

Skuteczność kliniczna

W badaniu EMBRACA mediana czasu leczenia była dłuższa w grupie TALA w porównaniu z grupą PCT:

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

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

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

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

Analiza w większości podgrup, podobnie, jak w populacji ogólnej badania, nie wykazała istotnych statystycznie różnic między porównywanymi grupami (tj. TALA vs PCT). Jedynie w podgrupie rasy białej stwierdzono istotnie statystycznie mniej zgonów wśród pacjentów otrzymujących terapię TALA niż stosujących PCT (odpowiednio: 75,3% vs 78,7%, HR=0,755 (95% CI: 0,571; 0,998)).

Zgodnie z wynikami badania EMBRACA wykazano istotną statystycznie przewagę TALA nad PCT w zakresie:

- jakości życia:
 - Zmiana punktacji względem baseline ogółem:
 - Kwestionariusz QLQ-C30 – 2,1 pkt vs -5,7 pkt; MD=7,80 (95% CI: 3,06; 12,54);
 - Kwestionariusz QLQ-BR23 – -4,9 vs 0,1 pkt; MD=-5,00 (95% CI: -8,73; -1,27);
 - Czas do klinicznie istotnego pogorszenia:
 - jakości życia: QLQ-C30 – 26,3 mies vs 6,7 mies; HR=0,385 (95% CI: 0,264; 0,563);
 - ze strony raka piersi: QLQ-BR23 – w ramieniu interwencji mediana nie została osiągnięta, a w ramieniu komparatora wynosiła 34,8 mies; HR=0,347 (95% CI: 0,177; 0,680);
- przeżycia wolnego od progresji:
 - w ocenie niezależnej, zaślepionej komisji – 8,6 mies vs 5,6 mies; HR=0,54 (95% CI: 0,41; 0,71);
 - w ocenie badaczy – nie podano median dla PFS; HR=0,54 (95% CI: 0,42; 0,69);
- odpowiedzi na leczenie:
 - obiektywna odpowiedź – 62,6% vs 27,2%; RB=2,30 (95% CI: 1,67; 3,16), a NNT=3 (95% CI: 3; 5);
 - odpowiedź częściowa – 57,1% vs 27,2%, RB=2,10 (95% CI: 1,52; 2,90), a NNT=4 (95% CI: 3; 6);
- czas trwania odpowiedzi (DOR – ang. *duration of response*) – 5,4 mies vs 3,1 mies; HR=0,43 (95% CI: 0,27; 0,70);
- korzyść kliniczna po 24 tyg. terapii (ang. *clinical benefit rate at 24 weeks*) definiowana była jako uzyskanie: odpowiedzi całkowitej, odpowiedzi obiektywnej na leczenie lub choroby stabilnej w 24. tygodniu lub później – 68,6% vs 36,1%; RB=1,90 (95% CI: 1,51; 2,39), a NNT=4 (95% CI: 3; 5).

W grupie TALA w porównaniu z PCT, stwierdzono istotnie statystycznie niższy odestek pacjentów, u których zaobserwowano:

- Choroba stabilna – 21,0% vs 31,6%, RB=0,67 (95% CI: 0,46; 0,97), a NNT=10 (95% CI: 5; 209);
- Brak możliwości oceny odpowiedzi – 1,8% vs 16,7%, RB=0,11 (95% CI: 0,04; 0,31), a NNT=7 (95% CI: 5; 13)

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie całkowitej odpowiedzi na leczenie.

Bezpieczeństwo

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

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

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

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

Hematologiczne zdarzenia niepożądane występowały istotnie statystycznie częściej w grupie TALA w porównaniu do PCT, zarówno w przypadku AEs ogółem (NNH=6), jak i AEs w 3. stopniu (NNH=4) czy 4. stopniu (NNH=12). Ponadto, istotnie statystycznie częściej u pacjentów leczonych TALA niż w grupie PCT raportowano: niedokrwistość (ogółem: NNH=3; 3. stopnia: NNH=3) i małopłytkowość (ogółem: NNH=5; 3. stopnia: NNH=11), a rzadziej: neutropenię (4. stopnia: NNT=9). Różnice w częstości występowania pozostałych raportowanych hematologicznych AEs między porównywanymi grupami (TALA vs PCT) nie były istotne statystycznie.

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

Dodatkowe dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa

Celem porównania z TALA vs OLA przeprowadzono porównanie pośrednie. Zgodnie z jego wynikami nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie:

- Przeżycia całkowitego – w obu badaniach interwencje nie wykazały wyższości nad PCT, mediany w poszczególnych badaniach wynosiły:
 - EMBRACA: 19,3 mies vs 19,5 mies;
 - OlympiAD: 19,3 mies vs 17,1 mies;
- Jakości życia – w obu badaniach interwencje wykazały wyższość nad PCT;
- Przeżycia wolnego od progresji – w obu badaniach interwencje wykazały wyższość nad PCT, mediany w poszczególnych badaniach wynosiły:

- EMBRACA: 8,6 mies vs 5,6 mies;
- OlympiAD: 7,0 mies vs 4,2 mies;
- Obiektywnej odpowiedzi – w obu badaniach interwencje wykazały wyższość nad PCT:
 - EMBRACA: RB=2,30 (95% CI: 1,67; 3,16);
 - OlympiAD: RB=2,59 (95% CI: 1,65; 4,07).

W odniesieniu do analizy bezpieczeństwa to wykazano, iż u pacjentów, u których zastosowano terapię TALA istotnie statystycznie częściej niż u pacjentów leczonych OLA występowały AEs ≥ 3 stopnia (RR= 1,40 (95% CI: 1,03; 1,91), NNH=6 (95% CI: 4; 106)) oraz AEs prowadzące do zmniejszenia dawki (RR= 1,79 (95% CI: 1,13; 2,85), NNH=5 (95% CI: 3; 15)). Natomiast w odniesieniu do pozostałych porównywanych punktów końcowych (tj. AEs prowadzących do przerwania leczenia i poszczególnych AEs ≥ 3 stopnia: niedokrwistość, neutropenia, leukopenia, zmęczenie i ból pleców) zaobserwowane różnice między porównywanymi grupami (TALA vs OLA) nie były istotne statystycznie.

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych analiz mają wpływ następujące aspekty:

- do badania EMBRACA włączani byli pacjenci po uprzednim leczeniu antracyklinami i/lub taksanami (jeśli nie było przeciwwskazań do takiego leczenia) w ramach terapii okołoperacyjnej lub chorobie zaawansowanej, natomiast populacja wskazana we wnioskowanym programie lekowym jest szersza i obejmuje pacjentów ogólnie po przebytej chemioterapii – bez precyzowania jej rodzaju;
- nie odnaleziono badań odnoszących się do skuteczności praktycznej;
- wnioskodawca nie przeprowadził porównania z jednym ze wskazanych komparatorów: karboplatyną. Jako uzasadnienie odstąpienia od przeprowadzenia porównania pośredniego TALA vs karboplatyna wskazano, iż w badaniu EMBRACA komparator złożony był z kilku opcji terapeutycznych (kapecytabina, gemcytabina, winorelbina, erybulina), natomiast badanie, na podstawie którego karboplatyna jest zalecana w wytycznych w przypadku chorych z zaawansowanym rakiem piersi z mutacjami BRCA (N = 43) – TNT trial (doi: 10.1038/s41591-018-0009-7) porównywało karboplatynę z docetakselem w pierwszej linii leczenia choroby zaawansowanej (dopuszczano jedynie wcześniejsze zastosowanie antracyklin).
- badanie EMBRACA było badaniem otwartym, w związku z tym wyniki dotyczące subiektywnie ocenianych punktów końcowych, takich jak jakość życia, zdarzenia niepożądane uznane za niezwiązane z leczeniem należy traktować z ostrożnością;
- wyniki analizy skuteczności wnioskodawca przedstawiał dodatkowo w podziale dla wybranych podgrup pacjentów, jednakże należy mieć na uwadze, iż w ramach badania EMBRACA nie było na nich stratyfikacji na etapie randomizacji, w związku z czym wyniki przedstawiane dla poszczególnych podgrup pacjentów są obciążone niepewnością.
- analiza kliniczna wnioskodawcy była obszerna, pomimo iż w ramach porównania bezpośredniego TALA ze standardową chemioterapią włączono 1 badanie RCT, trudno z niej było wyłonić najważniejsze informacje. Nie zawsze w sposób przejrzysty wskazywano publikację, z której zaczerpnięto dane wyniki (np. nie wskazywano, iż dane zostały zaczerpnięte z suplementu do publikacji).

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 166 758 zł (3 x 55 586 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności stosowania talazoparybu (produkt leczniczy Talzena) w leczeniu dorosłych pacjentek z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym HER2-ujemnym rakiem piersi, z obecnością mutacji germinalnych w genach BRCA1/2, które otrzymały chemioterapię na wcześniejszych etapach leczenia. Zastosowano analizę kosztów użyteczności (ang. cost-utility analysis, CUA), którą wykonano z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), zdaniem wnioskodawcy tożsamą z perspektywą płatnika publicznego i świadczeniobiorcy, ze względu na minimalne koszty ponoszone przez pacjenta. Przyjęto dożywotni horyzont czasowy, wynoszący 15 lat.

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

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

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie TALA w miejsce CTH jest [redacted]
Oszacowany ICUR dla porównania TALA vs CTH wyniósł:

- [REDACTED]
- [REDACTED].

Uwzględniając powyższe wartości ICUR cena progowa wynosi:

- [REDACTED] za opakowanie zawierające kapsułki o mocy 1 mg;
- [REDACTED] za opakowanie zawierające kapsułki o mocy 0,25 mg.

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

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

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- Wiele parametrów modelu (dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa oraz szacowanie użyteczności) opiera się o niepublikowane dane wnioskodawcy dotyczące badania EMBRACA, które nie zostały dostarczone do Agencji. Utrudnia to weryfikację poprawności wprowadzonych danych, zwłaszcza tych, które są odmienne od wartości przedstawionych w opublikowanym badaniu EMBRACA, m. in. częstość występowania zdarzeń niepożądanych w III lub IV stopniu nasilenia. Ponadto dla OS wykorzystano niepełne dane z badania z datą odcięcia 30.09.2019 r. Wnioskodawca nie wykorzystał bardziej aktualnych danych oraz nie przedstawił uzasadnienia dla takiego postępowania. Ze względu na fakt, że w ramieniu ocenianej technologii (w momencie odcięcia danych) żyło jeszcze ok 14% pacjentek, dane ekstrapolowano przy pomocy modelu log-normalnego, który może nie odzwierciedlać rzeczywistości. Wnioskodawca nie wytłumaczył dlaczego nie wykorzystał krzywych Kaplana-Meiera dla OS i ekstrapolacji tylko danych brakujących.
- W modelu ekonomicznym głównym źródłem wydatków są koszty lekowe refundacji TALA (cena i zużycie substancji czynnej). Największe niepewności wynikają z uwzględnienia danych dotyczących zużycia leków na podstawie badania EMBRACA, które mogą nie odzwierciedlać rzeczywistej sytuacji w polskiej praktyce klinicznej. W analizie wrażliwości testowano zmianę parametru RDI dla komparatorów, natomiast dla TALA nie. W modelu istnieje możliwość wybrania zastosowania pełnego dawkowania, zgodnego z ChPL dla TALA, co powoduje wzrost ICUR (o ok. 11 % w porównaniu z wynikami analizy podstawowej) i zmianę cen progowych (spadek o ok. 10%), natomiast zmiana % udziału poszczególnych opakowań TALA oraz zmiana proporcji pacjentów stosujących poszczególne zmniejszenia dawek (0,75, 0,5, 0,25 mg) testowane przez analityków Agencji powodują zmianę cen progowych o <1%.
- Wnioskodawca w analizie podstawowej przyjął dla standardowej chemioterapii ceny na podstawie danych NFZ (DGL 29/11/2021). Należy jednak zauważyć, iż nie są znane rzeczywiste wartości RSS dla uwzględnionych komparatorów i dane DGL mogą ich nie odzwierciedlać. Ponadto, koszt cyclofosfamidu (do szacowania kosztu dalszego aktywnego leczenia po progresji choroby) przyjęto na podstawie informacji z przetargów (platformazakupowa.pl). Ceny uzyskiwane w przetargach nie są wartością stałą w czasie i mogą podlegać zmianom do wartości określonej limitem w obwieszczeniu MZ. W analizie wrażliwości

testowano wpływ kosztów kolejnej linii leczenia przy zmianie wartości o 50%, które powodowały zmiany ICUR w stosunku do wyników analizy podstawowej w zakresie +/-8-9%.

- Kolejne niepewności związane są z doбором źródeł danych. Mianowicie, dane dotyczące dawkowania w ramieniu komparatora zaczerpnięto ze strony brytyjskiej (<https://www.medicines.org.uk>), które różniły się od danych z badania EMBRACA (wnioskodawca podał niższe dawki dla winorelbiny). Także dawkowanie karboplatyny zostało zaniżone w stosunku do podanego w ChPL (ChPL Carbomedac – we wskazaniu: zaawansowany rak jajnika pochodzenia nabłonkowego oraz drobnokomórkowy rak płuca).
- W modelu zawarte są dane dotyczące całkowitej/częściowej odpowiedzi i choroby stabilnej (koszty, częstość świadczeń, odsetki pacjentów), lecz nie są one zgodne z tymi określonymi przez wnioskodawcę w analizie podstawowej dla stanu bez progresji. Wykorzystano je do obliczenia kosztów leczenia przed progresją. Przyjęcie zerowych wartości dla tych parametrów lub zastosowanie tych danych dla stanu bez progresji powoduje zmianę w stosunku do wyników analizy podstawowej w granicach +/-5% dla wartości ICUR oraz cen progowych przy.
- W analizie wnioskodawcy „krzywą TTD w ramieniu talazoparybu ograniczono z góry krzywą PFS”, ponieważ „jednym z kryteriów zakończenia leczenia w ramach wnioskowanego programu lekowego jest progresja choroby”. Warto zauważyć, że krzywa TTD pochodzi z badania, w którym leczenie kontynuowano do czasu wystąpienia m.in. progresji (a także nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody przez pacjenta lub zakończenia leczenia w wyniku decyzji lekarza). W związku z tym krzywa TTD powinna już zawierać w sobie zakończenie leczenia z powodu progresji choroby. Tym samym założenie przyjęte przez wnioskodawcę nie jest zrozumiałe. Zastosowanie krzywej TTD z badania (bez ograniczeń przyjętych przez wnioskodawcę) powoduje wzrost ICUR o ok 9% w porównaniu z analizą podstawową wnioskodawcy.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W związku z przedstawieniem randomizowanego badania, gdzie wykazano przewagę TALA nad PTC w populacji docelowej (badanie EMBRACA), nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

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

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

...). Ze względu na brak danych, w tym odsetków ...
... odstąpiono od przeprowadzenia obliczeń własnych. Należy mieć jednak na uwadze, że uwzględnienie wyżej opisanej grupy pacjentów wiązałoby się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego – szczególnie w pierwszych latach analizy.

- ... Należy zauważyć, że jeden z ekspertów ankietowanych przez Agencję wskazał na wyższy odsetek niż te rozpatrywane w analizie wnioskodawcy (9,7%). Przyjęcie takiego odsetka spowodowało zwiększenie kosztów inkrementalnych ponoszonych przez płatnika publicznego w scenariuszu podstawowym o 41,87%.
- Ze względu na brak danych umożliwiających ocenę odsetka wykorzystania wnioskowanej technologii w przypadku jej refundacji, prognozowane udziały TALA w scenariuszu nowym są niepewne i mogą nie odzwierciedlać rzeczywistości. Warianty minimalny i maksymalny nie zostały oszacowane w oparciu o populację docelową – wnioskodawca wykorzystał opinie ekspertów dotyczące zakładanych udziałów rynkowych wnioskowanej technologii. Należy jednak zwrócić uwagę, że udziały rynkowe wnioskowanej technologii są istotnym czynnikiem wpływającym na liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię i mają większy wpływ na wynik oszacowania kosztów inkrementalnych niż alternatywne oszacowanie liczebności populacji docelowej ...

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

...

Uwagi do programu lekowego

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

Eksperti kliniczni w swoich opiniach zgłosili następujące uwagi do opisu programu lekowego:

- w kryteriach kwalifikacji do leczenia proponowano użycie konkretnego sformułowania „dopuszcza się” lub „wymagane jest” w części dotyczącej uprzedniego stosowania chemioterapii w leczeniu okołoperacyjnym lub chorobie zaawansowanej oraz proponuje doprecyzowanie zapisu w pkt 5. (dla przerzutowego HER2-ujemnego raka piersi), dotyczącego rodzaju mutacji w genie BRCA1/2.
- w kryteriach kwalifikacji do leczenia na str. 2 i 8 proponowano ujednolicony zapis: „Leczenie inhibitorem PARP HER-2 ujemnego (hormonozależnego lub potrójnie ujemnego) raka piersi w stadium miejscowo zaawansowanym (III) nie kwalifikującym się do leczenia radykalnego lub w stadium przerzutowym (IV): w drugiej, trzeciej lub czwartej linii. W przypadku raka potrójnie ujemnego, leczenie inhibitorem PARP w pierwszej linii jest możliwe w przypadku wcześniejszego zastosowania chemioterapii w leczeniu neo- lub adjuwantowym”. Ponadto

proponuje skrócenie warunków w pkt. 14. do „zastosowania leczenia miejscowego na zmiany przerzutowe w OUN”.

- w badaniach przy kwalifikacji do leczenia proponowano dopisanie informacji o konieczności wykonania oznaczenia mutacji BRCA1/2 u chorych na przerzutowego, HER2 ujemnego raka piersi.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

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

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

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 7 dokumentów odnoszących się do leczenia zaawansowanego raka piersi:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2020;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2021;
- European School of Oncology (ESO) - ESMO 2020;
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2021;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2022;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2021;
- Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) 2021.

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

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

W przypadku obecności mutacji w genach BRCA 1/2, wszystkie odnalezione wytyczne (które odnoszą się do występowania mutacji BRCA) wskazują, iż preferowane jest zastosowanie inhibitorów PARP, spośród których najczęściej wymieniane są talazoparyb i olaparyb. W wytycznych amerykańskich

(ASCO 2021) wskazano, iż terapię inhibitorami PARP można zaproponować w pierwszej do trzeciej linii leczenia zamiast chemioterapii. Zgodnie z europejskimi wytycznymi (ESMO 2021) wcześniejsza terapia antracyklinami / taksanami nie powinna być wymagana przed zaoferowaniem pacjentom leczenia inhibitorem PARP, pozostałe odnalezione wytyczne nie odnoszą się do konieczności zastosowania antracyklin / taksanów przed rozpoczęciem terapii inhibitorami PARP.

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

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 rekomendacji refundacyjnych:

- 2 pozytywne:
 - Geminsamer Bundesausschuss (GBA) 2020;
 - Haute Autorite de Sante (HAS) 2019;
- 4 negatywne:
 - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2019 – zgodnie z treścią TALA w porównaniu do standardowej chemioterapii pojedynczymi lekami ma wyższą skuteczność i nie gorsze (ale inne) bezpieczeństwo. TALA w porównaniu do olaparybu ma podobną skuteczność i bezpieczeństwo. Chociaż leczenie TALA dostarcza umiarkowanej korzyści pod względem PFS (jednak niepewna jest rzeczywista wielkość tego efektu), nie jest jasne czy daje jakąkolwiek korzyść w OS (ze względu na niedojrzałe dane i wysokie odsetki cenzorowania w obu grupach). Uznano, że modelowany inkrementalny zysk OS był optymistyczny, a ICUR był zbyt wysoki do zaakceptowania, niepewny i potencjalnie niedoszacowany;
 - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2021 – zgodnie z treścią TALA nie jest rekomendowana do finansowania ze środków publicznych, ponieważ wnioskodawca nie złożył wniosku refundacyjnego;
 - Scottish Medicines Consortium (SMC) 2020 – zgodnie z treścią TALA nie jest rekomendowana do stosowania w ramach szkockiego NHS, ponieważ wnioskodawca nie złożył wniosku refundacyjnego;
 - All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) 2019 – zgodnie z treścią TALA nie została zatwierdzona do stosowania w ramach walijskiego NHS i nie może być przepisywana rutynowo w przedmiotowym wskazaniu, ponieważ wnioskodawca nie złożył wniosku refundacyjnego;
- 1 warunkową:
 - National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) 2019 – TALA nie jest rekomendowana do finansowania ze środków publicznych, chyba że jej opłacalność zostanie poprawiona względem obecnego leczenia. Nie jest jasne, czy oceniany lek działa tak

dobrze lub lepiej niż inne, dostępne terapie. Cena leku jest zbyt wysoka w porównaniu z dostępnymi chemioterapiami; lek ma bardzo słaby stosunek wartości do ceny;

Health Service Executive (HSE): zatwierdził refundację ocenianej technologii lekowej po poufnych negocjacjach cenowych w maju 2021 r.

Ponadto odnaleziono informację, że NICE jest w trakcie oceny talazoparybu w leczeniu pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi z mutacją BRCA 1 lub 2 po wcześniejszej chemioterapii.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Talzenna (talazoparyb) jest finansowany w [] krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych): Austria, Dania, Francja, Holandia, Liechtenstein, Luksemburg, Niemcy, Szwajcaria. Omawiany lek nie jest finansowany w żadnym kraju o zbliżonym do Polski PKB *per capita*. Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi []. W [] krajach finansowanie leku Talzenna jest ograniczone do: []

[] W [] z rozpatrywanych krajów

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 24.09.2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.1474.2021.20.AJA; PLR.4500.1475.2021.22.AJA) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Talzenna (talazoparyb) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka piersi (ICD 10 C50)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 2/2022 z dnia 3 stycznia 2022 roku w sprawie oceny leku Talzenna (talazoparibum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady nr 2/2022 z dnia 3 stycznia 2022 roku w sprawie oceny leku Talzenna (talazoparibum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”
2. Raport nr OT.4231.47.2021. Wniosek o objęcie refundacją leku Talzenna (talazoparyb) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka piersi (ICD 10 C50)”. Analiza weryfikacyjna