



**LYNPARZA® (OLAPARYB, TABLETKI POWLEKANE)  
W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z HER2-UJEMNYM  
RAKIEM PIERSI, U KTÓRYCH WYSTĘPUJĄ MUTACJE *BRCA1/2***

**UZUPEŁNIENIE**

Kraków, maj 2023

**Odpowiedzi na uwagi do przedłożonych analiz w zakresie niespełnienia minimalnych wymagań stawianym raportom oceny technologii medycznych w Polsce (sygnatura pisma OT.423.1.11.2023.2.IT) dla wniosku o objęcie refundacją dla produktu leczniczego:**

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

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

**w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”.**

**Uwagi AOTMiT:**

### **I. W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji**

#### **1) Uwaga 1**

Treść: „Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Oszacowanie populacji docelowej oparto na danych KRN za lata 1999 – 2019. Warto zauważyć, iż zostały opublikowane dane KRN dotyczące epidemiologii raka piersi w Polsce w 2020 roku.

#### **Odpowiedź:**

Poniżej przedstawiono dane dotyczące epidemiologii raka piersi (ICD-10: C50) w 2020 roku, pochodzące z Krajowego Rejestru Nowotworów.

W Polsce:

- w 2020 roku na raka piersi (C50) zachorowało 17 511 kobiet i 113 mężczyzn;
- standaryzowany współczynnik zachorowalności wśród kobiet wyniósł 50,00/100 000 w 2020 roku.

Niższe współczynniki zapadalności w 2020 roku w porównaniu z rokiem 2019 spowodowane były utrudnionym dostępem do diagnostyki w związku z pandemią COVID-19.

**Tabela 1. Zapadalność kobiet na nowotwory piersi (C50) w Polsce w latach 2019-2020 na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów.**

Lata	Kobiety		
	Liczba	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany względem wieku
2019	19 620	99,01	55,38
2020	17 511	88,4	50,0

Wskaźnik „surowy” zapadalności określa liczbę zachorowań na 100 tys. kobiet w danej populacji w ciągu roku.

**Tabela 2. Zapadalność mężczyzn na nowotwory piersi (C50) w Polsce w latach 2019-2020 na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów.**

Lata	Mężczyźni		
	Liczba	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany względem wieku
2019	149	0,80	0,43
2020	113	0,6	0,3

Wskaźnik „surowy” zapadalności określa liczbę zachorowań na 100 tys. mężczyzn w danej populacji w ciągu roku.

Liczba zgonów z powodu raka piersi (C50) w 2020 roku wyniosła 6 956 w przypadku kobiet i 77 w przypadku mężczyzn; standaryzowany współczynnik umieralności wśród kobiet wyniósł 14,7/100 000 i 0,2/100 000 wśród mężczyzn.

**Tabela 3. Umieralność na nowotwory piersi wśród kobiet w Polsce w latach 2019-2020 na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów.**

Lata	Kobiety		
	Liczba	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany względem wieku
2019	6 951	35,08	14,99
2020	6 956	35,1	14,7

Wskaźnik „surowy” umieralności – określa liczbę zgonów na 100 tys. kobiet w danej populacji.

**Tabela 4. Umieralność na nowotwory piersi wśród mężczyzn w Polsce w latach 2019-2020 na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów.**

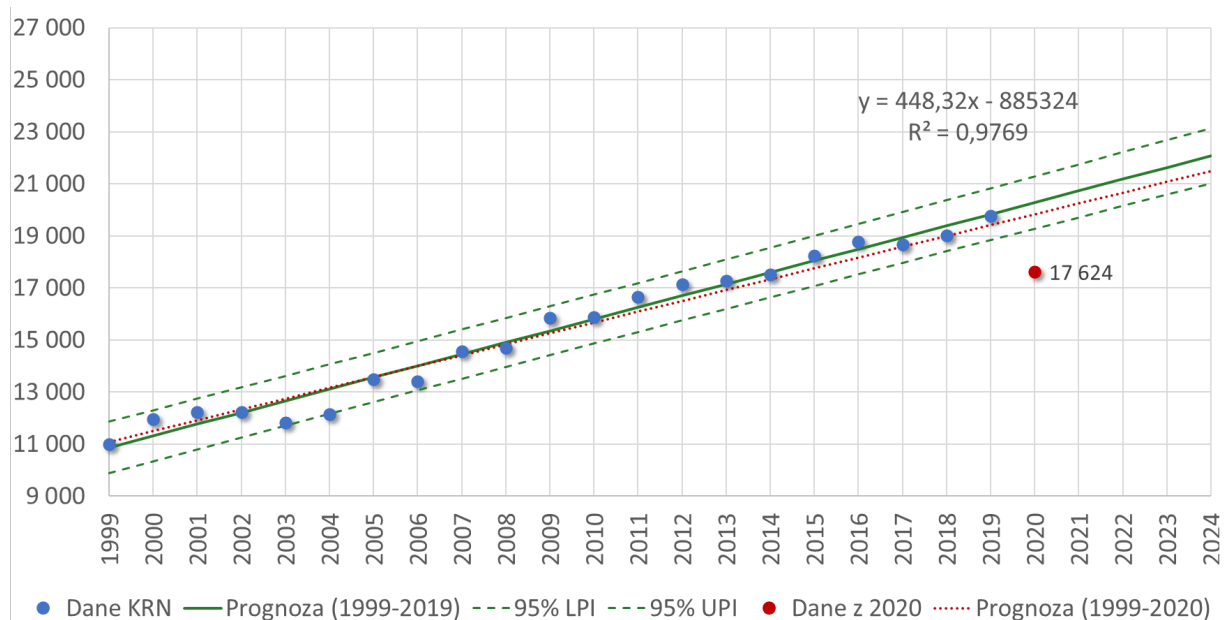
Lata	Mężczyźni		
	Liczba	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany względem wieku
2019	83	0,45	0,21
2020	77	0,4	0,2

Wskaźnik „surowy” umieralności – określa liczbę zgonów na 100 tys. mężczyzn w danej populacji.

Źródło: <https://onkologia.org.pl/pl> oraz [https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2023-01/nowotwory\\_2020.pdf](https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2023-01/nowotwory_2020.pdf)

Na uwagę zasługuje fakt, że w ramach oceny liczebności populacji docelowej dla wnioskowanej technologii pominięto dane z 2020 roku ze względu na możliwy wpływ pandemii na liczbę zdiagnozowanych chorych i/lub liczbę raportowanych zachorowań do KRN. Do 2019 roku obserwowano wzrostowy trend liczby zachorowań na raka piersi w Polsce (rysunek poniżej). Dane raportowane przez KRN wskazują na 17 624 zachorowań na raka piersi w 2020 roku. Jest to liczba o około 2,1 tys. (11%)

niższa niż dla 2019 roku i wyraźnie odstaje od dostępnych danych dotyczących zachorowań z lat poprzednich. Uwzględnienie danych z 2020 roku obniżyłoby średnią prognozę liczby zachorowań o kilka punktów procentowych oraz rozszerzałoby zakres niepewności tej prognozy.



**Rysunek 1. Ekstrapolacja liczby zachorowań na raka piersi w Polsce.**

Na podstawie przedstawionych powyżej informacji w analizie podstawowej pominięto dane z 2020 roku; konserwatywnie uwzględniono wyższą prognozę liczby zachorowań niż prognozę uwzględniającą dane z 2020 roku.

## II. W ramach analizy klinicznej:

### 2) Uwaga 2

Treść: „Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia zgodności kryterium, o którym mowa w § 4 ust 1 pkt 4 lit. a Rozporządzenia z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Zdefiniowane kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy obejmują populację węższą niż wnioskowana. Wskazują, iż uwzględniane będą badania, w których populację stanowili pacjenci uprzednio leczeni „antracyklinami, taksanami i/lub platynami” (subpopulacja z wczesnym rakiem piersi wysokiego ryzyka). Tymczasem zapisy wnioskowanego programu lekowego wskazują [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Także w pozostałych analizach Wnioskodawcy populację z wczesnym rakiem piersi określono jako „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)“.

### Odpowiedź:

W tabelach zawierających kryteria włączenia badań do przeglądu systematycznego w Analizie klinicznej (rozdział 2.4) przedstawiono skrótowe kryteria charakteryzujące rozpatrywane populacje pacjentów, z wyraźnym zaznaczeniem i odniesieniem, że szczegółowe kryteria znajdują się w treści uzgodnionego programu lekowego.

**Tabela 5. Porównanie treści wskazania z uzgodnionego programu lekowego dla olaparybu w leczeniu raka piersi z kryteriami kwalifikacji badań do przeglądu w ramach Analizy klinicznej (z rozdziału 2.4) pod względem zapisu odnośnie uprzednio stosowanej terapii (neo)adjuwantowej.**

Subpopulacja	Treść wskazania z uzgodnionego programu lekowego B.9.FM	Treść wskazania z kryteriów włączenia badań do Analizy klinicznej
Pacjenci z wczesnym rakiem piersi	[REDACTED]	Dorośli pacjenci z mutacjami <i>BRCA1/2</i> , u których występują HER2-ujemny: <ul style="list-style-type: none"> <li>wczesny rak piersi, wysokiego ryzyka, u chorych uprzednio <b>leczonych chemioterapią adjuwantową lub neoadjuwantową*</b> lub</li> <li>miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi, u <b>chorych którzy wcześniej otrzymali chemioterapię w ramach leczenia (neo)adjuwantowego lub z powodu choroby rozsianej</b> (chyba że nie kwalifikowali się do takich terapii), <b>zgodnie z szczegółowymi kryteriami opisanymi w proponowanym, zmodyfikowanym programie lekowym [187].</b></li> </ul>
Pacjenci z rakiem zaawansowanym	[REDACTED]	

\* wyszukiwanie było maksymalnie czułe, ale ostatecznie do analizy włączono badania, w których chorzy dostawali antracykliny, taksany i/lub platyny.

Przypis pod tabelami 1 i 2 w Analizie Klinicznej, dotyczący populacji pacjentów z rakiem wczesnym, o treści: „\* wyszukiwanie było maksymalnie czułe, ale ostatecznie do analizy włączono badania, w których chorzy dostawali antracykliny, taksany i/lub platyny“) oznacza, że poszukiwano badań w populacji pacjentów niezależnie od rodzaju stosowanej wcześniej chemioterapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej, ale w zidentyfikowanych badaniach uczestniczyli jedynie pacjenci uprzednio leczeni antracyklinami, taksanami i/lub pochodnymi platyny.

Również w przypadku raka zaawansowanego, w analizach uwzględniano populację pacjentów [REDACTED] [REDACTED] u których stosowano terapię z zastosowaniem antracyklin i/lub taksanów

w ramach leczenia neoadjuwantowego lub z powodu choroby rozsiaanej, co dodatkowo zaznaczono w streszczeniu i rozdziale 3.

Należy zaznaczyć, że antracykliny i/lub taksany [taksoidy] są lekami najczęściej stosowanymi w ramach standardowej chemioterapii okołoperacyjnej (neoadjuwantowej lub adjuwantowej) raka piersi.

**Podsumowując, kryteria włączenia badań do przeglądu pod względem uprzednio stosowanych terapii neo(adjuwantowych) były zgodne z kryteriami kwalifikacji do uzgodnionego programu lekowego, co zaznaczono w rozdziale 2.4 w Analizie Klinicznej.**

### **3) Uwaga 3**

Treść: „Przegląd nie zawiera porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi (**§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia**).

Wyjaśnienie: W populacji z wczesnym rakiem piersi, zdaniem Wnioskodawcy technologią alternatywną dla olaparybu jest wyłącznie obserwacja. Tymczasem według wytycznych ESMO 2020 u pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi można rozważyć po chemioterapii (neo)adjuwantowej i pooperacyjnie zastosowanie **kapecytabiny**. Kapecytabina jest aktualnie refundowana w leczeniu raka piersi. 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.

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%). Wobec powyższego opcją leczenia obok olaparybu w subpopulacji z rakiem hormonozależnym jest **terapia hormonalna**.

Wybrany komparatorem w leczeniu zaawansowanej postaci nowotworu jest talazoparyb. W aktualnym programie lekowym B.9 w podgrupie chorych z potrójnie ujemnym zaawansowanym rakiem piersi dostępną opcją leczenia jest również **sacytuzumab gowitekan**. Kryterium kwalifikacji do terapii sacytuzumabem obejmują chorych niezależnie od obecności mutacji BRCA1/2. Według informacji przedstawionych w APD Wnioskodawcy świadczy to o finansowaniu leku w odmiennej niż wnioskowana populacji. Jednakże według Agencji nie jest to inna populacja, a jedynie szersza od docelowej. Lek ten jest także rekomendowany przez wytyczne ESMO 2014 dla pacjentów z rakiem trójujemnym z progresją po terapii z zastosowaniem antracyklin i taksanu, a więc odpowiadającej części populacji docelowej.

Podsumowując, zdaniem Agencji grono komparatorów powinno zostać rozszerzone: w subpopulacji z wczesnym potrójnie ujemnym rakiem piersi – o kapecytabinę; w podgrupie z wczesnym rakiem

hormonozależnym – o terapię hormonalną; zaś w subpopulacji z rakiem zaawansowanym potrójnie ujemnym – sacytuzumab gowitekan.

Tym samym nie są spełnione również wymagania dla całości **§5 (w tym w szczególności okoliczności wynikające z §5 ust. 6 pkt 1-3) i § 6. Rozporządzenia.**”

**Odpowiedź:**

**Za wykluczeniem kapecytabiny z grona komparatorów dla olaparybu w subpopulacji pacjentów z wczesnym rakiem piersi, potrójnie receptorowo ujemnym przemawiają następujące argumenty:**

- a) brak rejestracji kapecytabiny w przedmiotowym wskazaniu;**
- b) brak wskazania kapecytabiny jako odpowiedniego komparatora dla olaparybu w subpopulacji pacjentów z wczesnym rakiem TNBC przez inne światowe agencje HTA (CADTH, NICE);**
- c) w ramach ocen dotychczas przeprowadzonych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących inhibitorów PARP (olaparyb oraz niraparyb w raku jajnika), jako komparator wybierano obserwację i wykluczano chemioterapię z roli komparatora.**

Niektóre wytyczne praktyki klinicznej wskazują kapecytabinę jako możliwą do zastosowania opcję leczenia we wczesnym raku piersi potrójnie receptorowo ujemnym [TNBC] ale tylko z chorobą resztkową (PTOK, ESMO).

Kapecytabina jest aktualnie refundowana w szerokim wskazaniu C50 – nowotwór złośliwy sutka, niemniej jednak zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Capecitabine Accord, ChPL Capecitabine Glenmark oraz ChPL Ecansya, wskazania do stosowania kapecytabiny obejmują terapię w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami po niepowodzeniu leczenia cytotoksycznego, które powinno zawierać antracykliny. Ponadto, stosowanie kapecytabiny zaleca się w monoterapii pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym rakiem piersi po niepowodzeniu leczenia taksanami i antracyklinami lub u pacjentów, u których dalsze leczenie antracyklinami jest niewskazane. **Zatem żadne z zarejestrowanych wskazań dla kapecytabiny w charakterystykach obecnie refundowanych ze środków publicznych produktów leczniczych nie dotyczy leczenia wczesnego raka piersi TNBC z chorobą resztkową.**

Nie ma badań klinicznych dla kapecytabiny przeprowadzonych we wnioskowanej populacji pacjentów z rakiem piersi z mutacjami BRCA, zatem przeprowadzenie wiarygodnego porównania klinicznego olaparybu z kapecytabiną jest niemożliwe (szczegóły opisano w APD, w rozdziale 4).

Podobne wnioski uzyskano podczas oceny prowadzonej przez kanadyjską agencję CADTH, która za główny komparator uznała aktywną obserwację - dokonano próby przeprowadzenia porównania pośredniego olaparybu i kapecytabiny w ramach dodatkowego wariantu w subpopulacji z TNBC,

jednakże w ocenie agencji wyniki te nie są wiarygodne z uwagi na liczne ograniczenia metodologiczne (komitet pERC przyznał, że z porównania pośredniego nie można było wyciągnąć żadnych wniosków na temat wpływu olaparybu w porównaniu z kapecytabiną dla IDFS lub przeżycia wolnego od choroby (DFS) lub OS ze względu na ograniczenia metodologiczne i niedokładność oszacowań).

Należy ponadto zaznaczyć, że brytyjska agencja NICE oraz niemiecka G-Ba również nie wskazały kapecytabiny jako odpowiedniego komparatora dla olaparybu w leczeniu wczesnego raka piersi z mutacjami BRCA1/2. Agencja NICE za odpowiednią opcję terapeutyczną do porównania z wnioskowaną interwencją uznała brak zastosowania olaparybu w ramach terapii uzupełniającej (tj. niestosowanie olaparybu, co można rozumieć jako stosowanie placebo/brak aktywnego leczenia).

Jak dotychczas AOTMiT podczas oceny zastosowania inhibitorów PARP w leczeniu podtrzymującym w innych wskazaniach nie uznała wyboru aktywnej chemioterapii jako odpowiedniego komparatora – np. ze względu na czynnik predykcyjny jakim jest obecność mutacji BRCA, bewacyzumab wykluczono z grona komparatorów w analizie zasadności finansowania olaparybu w leczeniu podtrzymującym noworozpoznanego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z mutacjami BRCA1/2.

Co więcej w analizie zasadności finansowania niraparybu w leczeniu podtrzymującym noworozpoznanego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej niezależnie od statusu mutacji BRCA1/2, wykluczono bewacyzumab z grona komparatorów pomimo braku czynnika predykcyjnego dla niraparybu. W opinii wnioskodawcy argumentem przemawiającym za nieuwzględnieniem bewacyzumabu jako komparatora w analizach dla niraparybu był fakt, że *„kryteria refundacyjne dla bewacyzumabu obejmują ściśle określoną subpopulację pacjentek, które w ramach programu lekowego mogą otrzymać bewacyzumab w leczeniu podtrzymującym – decyzja podejmowana jest już na etapie rozpoczynania I linii chemioterapii (nie po jej zakończeniu), a zastosowanie bewacyzumabu w leczeniu podtrzymującym nie wymaga potwierdzenia odpowiedzi na I linię chemioterapii, przez co w praktyce klinicznej lek ten nie byłby terapią alternatywną dla niraparybu”*. Argumentacja ta została uznana przez AOTMiT za wystarczającą do wykluczenia bewacyzumabu z grona komparatorów dla niraparybu, mimo:

- odnalezionych wytycznych klinicznych wskazujących na możliwość zastosowania bewacyzumabu w populacji docelowej (PTGO 2015, ESMO 2019);
- opinii ekspertów klinicznych ankietowanych przez AOTMiT, którzy wskazywali, że technologią zastępowaną przez niraparyb będzie bewacyzumab;
- rejestracji bewacyzumabu w ocenianym wskazaniu;
- uznaniu przez niemiecką G-BA bewacyzumabu za właściwy komparator.



Należy zatem podkreślić, że obecna sytuacja, tj. niewskazanie kapecytabiny jako komparator jest daleko bardziej uzasadnione niż miało to miejsce w przypadku wykluczenia bewacyzumabu jako komparatora w ocenie niraparybu:

- czynnikiem decydującym o sposobie leczenia wczesnego potrójnie ujemnego raka piersi jest wynik testu na obecność mutacji BRCA 1/2 i tak jak w przypadku bewacyzumabu, decyzja podejmowana jest przed rozpoczęciem leczenia, w oparciu o wynik badań genetycznych.
- Wytyczne kliniczne NCNN wskazują olaparyb jako **terapią preferowaną w leczeniu podtrzymującym po zakończeniu chemioterapii adjuwantowej pacjentek z potwierdzoną mutacją BRCA 1/2 jest olaparyb**. W przypadku wyniku pozytywnego wytyczne ESMO, na które powołano się w piśmie AOTMiT (znak: OT.423.1.11.2023.2.IT) wskazują, że w przypadku pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi z mutacjami BRCA 1/2 można rozważyć dodanie do schematu neoadjuwantowej chemioterapii pochodnych platyny, przy czym wskazują równocześnie, że nieznaną jest wartość kliniczna z zastosowania w dalszej kolejności kapecytabiny. Nieuzasadnionym jest zatem założenie, że przeprowadzenie diagnostyki genetycznej nie wpływa na decyzje terapeutyczne i w przypadku potwierdzenia mutacji, wbrew międzynarodowym zaleceniom, zamiast olaparybu ordynowane będzie leczenie kapecytabiną.
- Brak rejestracji kapecytabiny w leczeniu adjuwantowym potrójnie ujemnego raka piersi.
- Niewskazanie kapecytabiny jako komparatora przez światowe agencje HTA.

Istotnym jest również, że zalecenie to opiera się na badaniu przeprowadzonym w populacji azjatyckiej (CREATE-X). Wyników badania nie należy jednak wprost przekładać na populację kaukaską, ze względu na różnice w metabolizowaniu kapecytabiny, co podkreślają m.in. autorzy badania.

Źródła:

Analiza Problemu Decyzyjnego dla olaparybu (produkt leczniczy Lynparza®) w raku piersi opracowana przez Centrum HTA Sp. z o.o.

Charakterystyka Produktu Leczniczego Capecitabine Accord

Charakterystyka Produktu Leczniczego Capecitabine Glenmark

Charakterystyka Produktu Leczniczego Ecansya

Rekomendacja CADTH

<https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/PC0299%20Lynparza%20%E2%80%93%20CADTH%20Final%20Recommendation.pdf>

Dokumenty ze strony NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10903/documents/1> oraz

<https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10903/documents/draft-scope-post-referral>

<https://www.nice.org.uk/guidance/ta886/chapter/3-Committee-discussion>

G-Ba <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/873/#english>

AWA dla olaparybu w leczeniu I linii raka jajnika

[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/048/AWA/48\\_OT.4331.8.2020\\_Lynparza\\_olaparyb\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/048/AWA/48_OT.4331.8.2020_Lynparza_olaparyb_BIP.pdf)

AWA dla niraparybu w raku jajnika

[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/071/AWA/71\\_AWA\\_OT.4231.23.2021\\_Zejula\\_2021.11.18\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/071/AWA/71_AWA_OT.4231.23.2021_Zejula_2021.11.18_REOPTR.pdf)

Cardoso, Fátima, et al. "Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." *Annals of oncology* 30.8 (2019): 1194-1220.

Masuda N, Lee SJ, Ohtani S et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. N Engl J Med 2017; 376(22): 2147–2159.

Zujewski JA, Rubinstein L. CREATE-X a role for capecitabine in early-stage breast cancer: an analysis of available data. NPJ Breast Cancer. 2017 Jul 20;3:27.

**Za wykluczeniem hormonoterapii z grona komparatorów dla olaparybu w subpopulacji z wczesnym rakiem piersi przemawiają następujące argumenty:**

**a) w przypadkach uzasadnionych klinicznie** [REDACTED]

**b) agencja NICE oraz CADTH podczas oceny zasadności finansowania olaparybu u pacjentów z wczesnym rakiem piersi z mutacjami BRCA1/2 również nie uwzględniła hormonoterapii jako odpowiedniego komparatora dla olaparybu.**

Zgodnie z wytycznymi HTA z 2016 roku „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię”, a treść uzgodnionego programu lekowego B.9 FM i ChPL Lynparza przewiduje, że [REDACTED]

[REDACTED] Praktykę tę potwierdza przytoczony przez Agencję bardzo wysoki odsetek pacjentów stosujących jednocześnie hormonoterapię w grupie badanej (leczonej olaparybem) i kontrolnej (otrzymującej placebo) w badaniu OlympiA. Z kolei w przypadku chorych z rakiem potrójnie receptorowo ujemnym stosowanie hormonoterapii jest nieuzasadnione klinicznie, zatem osoby te będą docelowo stosowały olaparyb w monoterapii.

Źródło:

<https://www.nice.org.uk/guidance/ta886/chapter/3-Committee-discussion>

[https://www2.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/wytyczne\\_hta/2016/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT.pdf](https://www2.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf).

<https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/PC0299%20Lynparza%20%E2%80%93%20CADTH%20Final%20Recommendation.pdf>

**Za wykluczeniem sacytuzumabu gowitekanu z grona komparatorów dla olaparybu w subpopulacji z zaawansowanym rakiem piersi, potrójnie receptorowo ujemnym przemawiają następujące argumenty:**

**a) z uwagi na znaną i udokumentowaną w toku wieloletnich badań skuteczność inhibitorów PARP w leczeniu pacjentów z różnymi rakami z potwierdzoną obecnością**

mutacji *BRCA*, olaparyb będzie w praktyce zastępował jedynie talazoparyb, a więc lek o podobnym mechanizmie działania;

- b) fakt przeprowadzenia diagnostyki w kierunku *BRCA* oznacza, że intencją terapeutyczną jest podanie inhibitora PARP, a nie leku o innym mechanizmie działania, który nie wymaga przeprowadzenia takich badań i możliwe jest od razu podjęcie leczenia;
- c) w świetle aktualnych wytycznych klinicznych w terapii przerzutowego raka piersi chorych z obecnością mutacji w genach *BRCA 1/2* terapią z wyboru są inhibitory PARP.

Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego głównym kryterium włączenia leczenia olaparybem jest potwierdzona mutacja w genie *BRCA 1/2* co oznacza, że olaparyb nie będzie stosowany w populacji pacjentek u których test w kierunku mutacji nie został wykonany oraz u pacjentek z potwierdzonym brakiem mutacji w genie *BRCA*. Zgodnie z opisem programu lekowego B.9 w tej podgrupie pacjentek z zaawansowanym, potrójnie receptorowo ujemnym rakiem piersi może być stosowany sacytuzumab gowitekanu<sup>1</sup>. Należy przy tym zaznaczyć, **że we wszystkich wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych po rejestracji olaparybu tj. wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK); Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO), European Society for Medical Oncology (ESMO), ESO-ESMO; American Society of Clinical Oncology (ASCO), Canadian Cancer Society; National Comprehensive Cancer Network (NCCN) oraz National Cancer Institute, olaparyb i inne inhibitory PARP zostały uznane za opcję preferowaną w terapii pacjentów z rakiem piersi i mutacjami *BRCA1/2* - w przypadku zaawansowanego/przerzutowego HER2-ujemnego raka piersi u osób z mutacją w genach *BRCA1/2*.**

W związku z powyższym należy przyjąć, że przeprowadzanie diagnostyki molekularnej w celu potwierdzenia lub wykluczenia obecności mutacji w genach *BRCA 1/2* jest determinantą postępowania terapeutycznego – w ramach programu lekowego B.9 inhibitory PARP mogą być stosowane wyłącznie raz, u pacjentek z potwierdzoną mutacją w genach *BRCA 1/2*. Nieuzasadnionym jest zatem założenie, że przeprowadzenie diagnostyki genetycznej nie wpływa na decyzje terapeutyczne i w przypadku potwierdzenia mutacji, wbrew międzynarodowym zaleceniom, zamiast inhibitorów PARP ordynowane jest leczenie sacytuzumabem gowitekanu.

**Na tej podstawie należy przyjąć, że sacytuzumab gowitekan w subpopulacji pacjentów z rakiem piersi z mutacjami *BRCA* będzie stosowany w dalszych liniach leczenia, tj. po **leczeniu ukierunkowanym inhibitorem PARP, a więc opcją preferowaną w leczeniu TNBC przez wytyczne praktyki klinicznej.**** Istotnym jest również, że do badania rejestracyjnego ASCENT włączano pacjentów, u których nastąpił nawrót choroby po co najmniej dwóch wcześniejszych chemioterapiach (brak górnej granicy) w związku z rakiem piersi, przy czym inhibitory PARP mogły stanowić jedną z dwóch wcześniejszych chemioterapii.

---

<sup>1</sup> refundacja u pacjentów z zaawansowanym potrójnie receptorowo ujemnym rakiem piersi, niezależnie od statusu mutacji *BRCA*

Olaparyb w przypadku refundacji będzie zatem zastępował talazoparyb, którego refundowane wskazania [REDAKTOWANE] Talazoparyb należy do tej samej grupy leków co wnioskowana technologia, wykazuje ten sam mechanizm działania a wszystkie zidentyfikowane wytyczne praktyki klinicznej zalecają go na tym samym poziomie leczenia co olaparyb. Co istotne, w Analizie weryfikacyjnej dla Talzenny® (talazoparyb) z 2021 roku, odnalezionej na stronie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, **uznano wybór olaparybu jako komparatora dla talazoparybu za zasadny. Należy zaznaczyć, że podczas oceny zasadności finansowania talazoparybu w populacji pacjentów w zaawansowanym rakiem piersi z mutacjami BRCA [REDAKTOWANE] AOTMiT zaakceptowała wybór inhibitora PARP jako komparatora, nawet pomimo faktu braku jego refundacji.**

Ponadto sacytuzmab gowitekan jest finansowany w Polsce poprzez Fundusz Medyczny, zatem w ramach innego instrumentu niż docelowo miałyby być refundowany olaparyb.

Źródło:

ChPL Trodelvy [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trodelvy-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trodelvy-epar-product-information_pl.pdf)

Badanie ASCENT [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(21\)02047-0/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(21)02047-0/fulltext)

Badanie ASCENT <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2028485>

AWA dla Talazoparybu

[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/144/AWA/144\\_AWA\\_OT.4231.47.2021\\_Talzenna\\_21.12.23\\_BIP\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/144/AWA/144_AWA_OT.4231.47.2021_Talzenna_21.12.23_BIP_REOPTR.pdf)

### **III. W ramach Analizy Ekonomicznej**

#### **4) Uwaga 4**

Treść: „Analiza podstawowa nie zawiera poprawnego oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy (**§ 5. ust.2 pkt 4 Rozporządzenia**).

Wyjaśnienie: [REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]

**Odpowiedź:** [REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]

## 5) Uwaga 5

Treść: „Analiza podstawowa nie zawiera zestawienia tabelarycznego wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (**§ 5. ust.2 pkt 5 Rozporządzenia**).

Wyjaśnienie: W tabeli 43 zawierającej wykaz parametrów analizy podstawowej przedstawiono wagi użyteczności tylko dla grupy z wczesnym rakiem piersi. Nie uwzględniono zatem wartości użyteczności dla subpopulacji z zaawansowanym/przerzutowym rakiem piersi. Opis dopasowania wartości użyteczności jest złożony, dlatego nie jest jasne jakie wartości ostatecznie przyjęto w modelu.”

**Odpowiedź:** Ze względu na technikę analityczną (analiza minimalizacji kosztów) oraz fakt, iż waga użyteczności nie ma wpływu na wnioski i wyniki z analizy ekonomicznej, nie została ona przedstawiona jako parametr analizy ekonomicznej.

Model analizy ekonomicznej oraz raport z analizy ekonomicznej uzupełniono o aspekt związany z wagą użyteczności miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi – uwzględniono wagę użyteczności skalkulowaną na podstawie wyników badania OlympiAD dla pacjentów w stanie bez progresji z grupy olaparybu. Na uwagę zasługuje fakt, iż aspekt ten nie ma wpływu na wyniki i wnioski z porównania olaparybu z talazoparybem.

## 6) Uwaga 6

Treść: „W związku z zachodzeniem okoliczności wynikających z art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji, analiza nie zawiera:

- oszacowania współczynnika wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych (**§ 5. ust.6 pkt 2 Rozporządzenia**).

- kalkulacji urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2. (**§ 5. ust.6 pkt 3 Rozporządzenia**).

Wyjaśnienie: W ramach analizy zachodzenie okoliczności art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji analizowane było tylko dla subpopulacji z wczesnym rakiem piersi. Nie zidentyfikowano stwierdzenia zachodzenia lub braku ww. okoliczności dla podgrupy z zaawansowanym/przerzutowym rakiem piersi. Ponadto, wybór techniki minimalizacji kosztów nie zwalnia z przedstawienia współczynników CUR dla wnioskowanej technologii i komparatora oraz wyznaczenia ceny zbytu netto wynikającej z art. 13.”

**Odpowiedź:** Mając na uwadze obecność jednego komparatora dla olaparybu w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi oraz technikę analityczną zastosowaną dla porównania olaparybu z talazoparybem w tym wskazaniu, w ramach analizy nie przedstawiono oszacowania ACUR dla poszczególnych interwencji. W przypadku obecności jednego komparatora w analizie minimalizacji

kosztów przedstawione w raporcie ceny progowe odpowiadają cenom skalkulowanym zgodnie z § 5. ust.6 pkt 3 Rozporządzenia, o czym świadczy m.in. podejście Agencji do oceny innych wniosków dotyczących analogicznych sytuacji, tj. braku kalkulacji ACUR dla porównania olaparybu z niraparybem w zleceniu nr 17/2022 ZLC (aotm.gov.pl).

Model analizy ekonomicznej oraz raport z analizy ekonomicznej uzupełniono o aspekt związany z wagą użyteczności miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi – przy ocenie wysokości ACUR uwzględniono wagę użyteczności skalkulowaną na podstawie wyników badania OlympiAD. Na uwagę zasługuje fakt, iż aspekt ten nie ma wpływu na wyniki i wnioski z porównania olaparybu z talazoparybem.

### **7) Uwaga 7**

Treść: „Analiza wrażliwości nie zawiera:

- przedstawienia oszacowań i kalkulacji, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2–4 oraz ust. 6, w dwóch wariantach: z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka oraz bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (**§5 ust. 5 Rozporządzenia**).

Wyjaśnienie:

[REDACTED]

**Odpowiedź:**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## **IV. W ramach analizy wpływu na budżet**

### **8) Uwaga 8**

Treść: „Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret trzecie, art. 25a pkt 14 lit. c i art. 26 pkt 2 lit. i ustawy, nie zawiera:

- oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (**§ 6. ust. 1 pkt 1a Rozporządzenia**).

Wyjaśnienie: W analizie przyjęto, iż populacja chorych, w której wnioskowana technologia może być zastosowana odpowiada populacji docelowej. Tymczasem [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Z kolei zapisy ChPL Lynparza nie określają linii leczenia, w której olaparyb ma być zastosowany. W związku z powyższym populacja ze wskazaniem rejestracyjnym wydaje się być [REDACTED] Ponadto w analizie nie uwzględniono pacjentów z innymi wskazaniami, u których olaparyb może być stosowany zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami.

- oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (**§ 6. ust. 1 pkt 1c Rozporządzenia**).

Wyjaśnienie: W analizie nie uwzględniono liczby wszystkich pacjentów leczonych aktualnie z zastosowaniem olaparybu w ramach innych programów lekowych (podano dane tylko dla raka jajnika).”

#### **Odpowiedź:**

##### Ad. § 6. ust. 1 pkt 1a Rozporządzenia

Mając na uwadze brak szczegółowych informacji na temat wnioskowanej populacji w warunkach polskich, w ramach oceny liczebności populacji docelowej [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Jest to ograniczenie analizy, które nieznacznie zawyża liczebność populacji docelowej dla wnioskowanej technologii. Niemniej jednak, mając na uwadze brak wykonywania testu BRCA w przypadku braku refundacji olaparybu w leczeniu wczesnego raka należy mieć na uwadze, iż w praktyce klinicznej liczebność populacji pacjentów wg § 6. ust. 1 pkt 1a Rozporządzenia będzie zawsze zgodna z liczebnością populacji pacjentów wg § 6. ust. 1 pkt 1b Rozporządzenia, ponieważ brak wykonania testu uniemożliwia jednoznaczną ocenę jednego z kryteriów oceny tych populacji, tj. obecności mutacji BRCA.

##### Ad. § 6. ust. 1 pkt 1c Rozporządzenia

Raport z analizy wpływu na budżet uzupełniono o informacje aktualnie dostępne dotyczące liczby pacjentów stosujących olaparyb w warunkach polskich. Na uwagę zasługuje fakt, iż aktualnie dostępne dane NFZ pozwalają wiarygodnie określić tylko liczbę pacjentów stosujących olaparyb w leczeniu raka jajnika. Stosowanie olaparybu w leczeniu raku trzustki zostało objęte refundacją pod koniec 2022 roku (listopad 2022), a w raku gruczołu krokowego – w marcu 2023 roku. Udostępnione pod koniec marca br. dane za cały 2022 rok świadczą, że tylko 2 pacjentów z rakiem trzustki korzystało z olaparybu.

#### **9) Uwaga 9**

Treść: „Analiza wpływu na budżet nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (**§ 6. ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia**).

Wyjaśnienie: Brak jest uzasadnienia dla zakładanego stopnia przejęcia rynku przez olaparyb.”

**Odpowiedź:** Mając na uwadze brak innych danych, w analizie przyjęto kilka założeń opartych na własnym doświadczeniu Wnioskodawcy z rynku sprzedaży leku w Polsce. Niemniej jednak założenia te były szeroko testowane w analizie wrażliwości.

## **V. W ramach innych założeń:**

10) Uwaga 10

Treść: „Analizy, o których mowa w §1, nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającą jednoznacznie identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (**§ 8. pkt 1 Rozporządzenia**).

Wyjaśnienie: Określenie odsetka osób kwalifikujących się do leczenia inhibitorem PARP określono w oparciu o dane na temat stopnia testowania na obecność BRCA pacjentów z nawrotowym rakiem jajnika (str. 33 Analizy wpływu na budżet). Nie przedstawiono jednak źródła ww. informacji, co uniemożliwia weryfikację przedstawionych założeń.”

**Odpowiedź:** Dane pierwotnie przedstawiono we wniosku równolegle procedowanym przez Agencję. Ich podsumowanie zamieszczono na stronach 33-34 raportu. Raport z analizy wpływu na budżet dla raka piersi został uzupełniony o dodatkowe informacje z tego zakresu.

## **VI. Dodatkowe uwagi:**

Treść: „Ponadto zwracam się z uprzejmą prośbą o aktualizację wyszukiwania wytycznych refundacyjnych, w tym uwzględnienie rekomendacji kanadyjskiej Agencji CADTH 2023 oraz finalnych wersji rekomendacji brytyjskiej NICE 2023, francuskiej HAS 2023 oraz niemieckiej G-Ba 2023. Proszę również o aktualizację analiz względem aktualnych komunikatów DGL oraz informacji dotyczących aktualnego stanu finansowania produktu Lynparza (obecnie refundowany w ramach trzech programów lekowych: B.50, B.56 oraz B.85).”

### **Odpowiedź:**

Model i raporty z analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet zostały zaktualizowane pod kątem:

- aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia (pozycja bibliograficzna nr 37) – uwzględniono Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2023 r.
- dostępnych danych NFZ – uwzględniono:
  - Komunikat DGL z dnia 25-04-2023. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do lutego 2023 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl) (pozycja bibliograficzna nr 86);
  - Uchwałę Nr 8/2023/IV z dnia 20.03.2023 w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-82023iv,6627.html> (pozycja bibliograficzna nr 160)
  - Raport refundacyjny z dnia 01.03.2023. Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w Ustawie o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego



przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–grudzień 2022 r.

<https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8350.html>

(pozycja bibliograficzna nr 161).

Poniżej przedstawiono treść rekomendacji wydanych w 2023 roku przez światowe Agencje HTA:

**Tabela 6. Oceniana interwencja wnioskowana w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych (maj 2023).**

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji i referencja
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Olaparyb [Interwencja wnioskowana] Olaparyb [Interwencja wnioskowana]	<p><b>Pozytywna rekomendacja</b></p> <p>Agencja zaleca, aby Lynparza była finansowana ze środków publicznych 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 neoadjuwantową lub adjuwantową, jeśli spełnione są określone warunki przedstawione poniżej.</p> <p>Leczenie olaparybem powinno być inicjowane u pacjentów ze patogennymi lub potencjalnie patogennymi germinalnymi mutacjami BRCA, z HER-2 ujemnym wczesnym rakiem piersi wysokiego ryzyka, jeśli zostanie spełnione jedno z następujących kryteriów:</p> <p>1.1. Dla pacjentów, którzy przeszli wstępną operację i otrzymali chemioterapię adjuwantową:</p> <p>1.1.1. z TNBC z przerzutami do węzłów pachowych lub przerzutami do węzłów pachowych z pT <math>\geq</math> 2 cm lub</p> <p>1.1.2. z ekspresją receptorów hormonalnych, z guzem HER02 ujemnym i <math>\geq</math> 4 zajętejmi węzłami chłonnymi. Lub</p> <p>1.2. Dla pacjentów, którzy przeszli chemioterapię neoadjuwantową a następnie operację:</p> <p>1.2.1. z TNBC z chorobą resztkową w piersi i/lub wyciętych węzłach chłonnych (nie-pCR), LUB</p> <p>1.2.2. z ekspresją receptorów hormonalnych, guzem HER-2 ujemnym i chorobą resztkową w piersi i/lub w wyciętych węzłach chłonnych (nie-pCR), oraz wynikiem CPS + EG <math>\geq</math> 3.</p> <p>Wymagane jest wcześniejsze potwierdzenie obecności germinalnej mutacji BRCA.</p> <p>Do leczenia nie kwalifikują się pacjenci z nowotworem HER-2 dodatnim lub przerzutowym rakiem piersi. Pacjenci muszą ukończyć chemioterapie neoadjuwantową lub adjuwantową, zawierającą antracykliny, taksany lub oba te leki.</p> <p>Rozpoczęcie terapii olaparybem powinno nastąpić w ciągu 12 tygodni od ukończenia leczenia, w tym operacji, chemioterapii lub radioterapii.</p>	Marzec 2023
The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)		<p><b>Pozytywna rekomendacja</b></p> <p>Olaparyb (stosowany w monoterapii lub z terapią hormonalną) jest zalecany, w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jako opcja leczenia uzupełniającego HER2-ujemnego wczesnego raka piersi wysokiego ryzyka, u pacjentów dorosłych z germinalnymi mutacjami BRCA1 lub BRCA2, leczonych chemioterapią neoadjuwantową lub adjuwantową. Rekomendacja obowiązuje tylko wtedy, gdy firma zapewni lek zgodnie z umową handlową.</p>	Maj 2023
Haute Autorité de Santé (HAS)		<p><b>Pozytywna rekomendacja</b></p> <p>Komisja wydała pozytywną opinię w sprawie odnowienia zezwolenia na wcześniejszy dostęp do produktu leczniczego Lynparza® (olaparib) we wskazaniu: „w monoterapii lub w skojarzeniu z terapią hormonalną w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z rakiem piersi we wczesnym stadium, HER2-ujemnym, wysokiego</p>	Kwiecień 2023

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji i referencja
		ryzyka, z mutacją germinálną BRCA1/2, którzy byli wcześniej leczeni chemioterapią neoadjuwantową lub adjuwantową”. Jest to opinia wydana przez Komitet ds. Przejrzystości, decyzja o zezwoleniu lub odmowie wcześniejszego dostępu należy do Zarządu HAS.	
<b>Gemeinsame Bundesausschuss (G-Ba)</b>		<b>Pozytywna rekomendacja</b> Produkt Lynparza® rekomendowany w monoterapii lub w skojarzeniu z terapią hormonalną w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z mutacjami germinálnymi BRCA1/2 z HER2-ujemnym rakiem piersi w wczesnym stadium wysokiego ryzyka, wcześniej leczonych chemioterapią neoadjuwantową lub adjuwantową.	Luty 2023

W 2023 roku 4 światowe agencje HTA, tj. kanadyjska CADTH, brytyjska NICE, francuska HAS oraz niemiecka G-Ba wydały pozytywne rekomendacje odnośnie finansowania olaparybu w populacji dorosłych pacjentów z mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, uprzednio leczonych chemioterapią adjuwantową lub neoadjuwantową.

Olaparyb w postaci tabletek jest aktualnie (maj 2023) refundowany (poziom odpłatności: bezpłatny) w Polsce w ramach:

- programu lekowego B.50 „LECZENIE CHORYCH NA RAKA JAJNIKA, RAKA JAJOWODU LUB RAKA OTRZEWNEJ (ICD-10: C56, C57, C48)”, w poniższych wskazaniach:
  - w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym chorych na nowo zdiagnozowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z obecnością mutacji w genach *BRCA1/2*;
  - w terapii skojarzonej z bewacyzumabem - w leczeniu podtrzymującym chorych na nowo zdiagnozowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z obecnością mutacji w genach *BRCA1/2* lub potwierdzonym niedoborem homologicznej rekombinacji (HRD), bez względu na chorobę resztkową i/lub zabieg cytoredukcji;
  - w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym chorych na nawrotowego platynowrażliwego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z obecnością mutacji patogennej lub prawdopodobnie patogennej w genach *BRCA1* lub *BRCA2* (dziedzicznej lub somatycznej);
- programu lekowego B.56 „LECZENIE CHORYCH NA RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO (ICD-10: C61)”, w monoterapii (za wyjątkiem leczenia skojarzonego z analogiem lub antagonistą LHRH) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, z obecnością patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji (germinálnej lub somatycznej) w genie *BRCA1* lub *BRCA2*;
- programu lekowego 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), w monoterapii w ramach leczenia podtrzymującego, w leczeniu gruczolakoraka trzustki, w przypadku chorych w stadium rozsiewu poddanych chemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny lub u chorych w stadium miejscowego zaawansowania nie kwalifikujących się do leczenia radykalnego, ale poddanych

chemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny, z obecnością patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji dziedzicznej w genach BRCA1 i/lub w BRCA2 potwierdzonej w badaniu NGS (ang. *Next Generation Sequencing*).

Źródła:

CADTH <https://www.cadth.ca/olaparib>

<https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/PC0299%20Lynparza%20%E2%80%93%20CADTH%20Final%20Recommendation.pdf>

NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/ta886/chapter/1-Recommendations>

HAS [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3425523/en/lynparza-olaparib-cancer-du-sein#ancreDocAss](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3425523/en/lynparza-olaparib-cancer-du-sein#ancreDocAss)

[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-04/lynparza\\_ap178\\_decision\\_et\\_avisct.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-04/lynparza_ap178_decision_et_avisct.pdf)

G-BA <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/873/#english>

Wykaz leków refundowanych na maj 2023 <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-kwietnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2023-r>

Treść: „Warto także nadmienić, iż w obecnym programie lekowym B.9 FM talazoparyb refundowany jest w pierwszej, drugiej lub trzeciej linii leczenia potrójnie ujemnego zaawansowanego raka piersi. [REDACTED]

[REDACTED] Uprzejmie proszę o wskazanie, w jaki sposób rozszerzenie refundacji dla talazoparybu wpłynie na zastosowanie olaparybu w programie i na założenia analiz Wnioskodawcy”.

**Odpowiedź:** Na etapie uzgadniania programu lekowego, na wniosek Ministerstwa Zdrowia zapisy programu lekowego dla olaparybu, zostały [REDACTED]

Mając na uwadze zastosowane uproszczenia przy kalkulacji liczebności populacji docelowej dla wnioskowanej technologii na etapie analizy wpływu na budżet ([REDACTED])

[REDACTED] tego typu zmiany wskazań objętych refundacją nie mają istotnego wpływu na wyniki analizy wpływu na budżet i oceny liczebności populacji.

O braku istotnego wpływu na liczebność populacji wskazuje fakt, że rozszerzenie refundowanego wskazania dla talazoparybu o leczenie w ramach III linii nie było poprzedzone oceną AOTMiT. Oznacza to tym samym, że w oparciu o przeprowadzoną przez Ministerstwa Zdrowia ekspertyzę, stwierdzono niewielką liczebność pacjentów, którzy nie zastosowali talazoparybu we wcześniejszych liniach leczenia i zrezygnowano z formalnego złożenia wniosku o ocenę HTA przez AOTMiT.