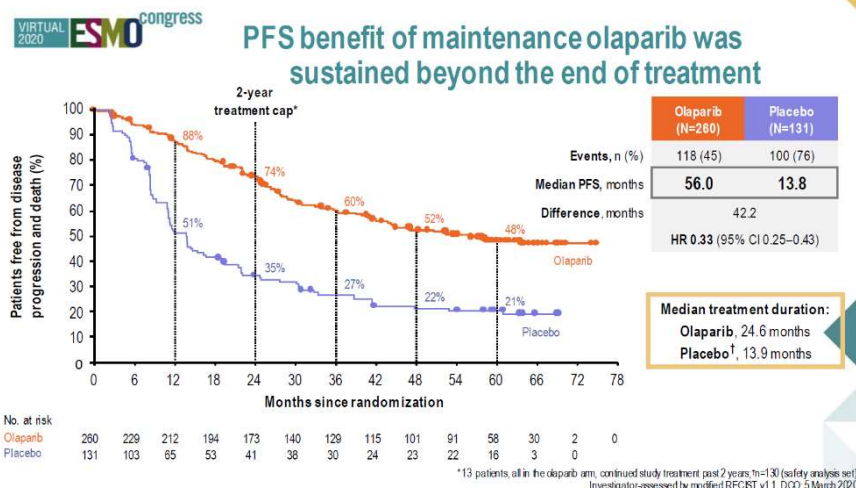


2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdział 5.2.1. Wyniki analizy podstawo wej, tabela 23, str. 43	<p><u>Uwaga dotyczy przyjęcia rocznego horyzontu czasu w analizie minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania terapii olaparybem i niraparybem w leczeniu nowo zdiagnozowanego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej:</u></p> <p>1. Na samym wstępie należy podkreślić, iż długość czasu trwania terapii olaparybem w programie B.50 w leczeniu choroby nowo zdiagnozowanej jest ograniczona i wynosi maksymalnie 24 miesiące - w przypadku uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR wg RECIST) – punkt 3.2.1. a) Programu Lekowego nr B.50. Tylko chore, które uzyskują częściową odpowiedź na leczenie (PR wg RECIST), jeśli w opinii lekarza prowadzącego mogą odnieść korzyść z dalszego leczenia, mogą kontynuować terapię olaparybem powyżej 24 miesięcy – punkt 3.2.1. b) Programu Lekowego nr B.50 (takich chorych wg NICE jest jedynie około 10%)</p> <p>Źródło: https://www.nice.org.uk/guidance/ta598/evidence/committee-papers-pdf-6898280077</p> <p>Leczenie niraparybem wg proponowanego programu lekowego nie jest leczeniem ograniczonym w czasie (trwa do progresji lub do wystąpienia nadwrażliwości / nietolerancji / działań niepożądanych – zgodnie z opisem wnioskowanego programu lekowego na str. 13 AWA)</p> <p>2. Biorąc pod uwagę powyższe - <u>przedstawienie analizy minimalizacji kosztów przez wnioskodawcę w rocznym horyzoncie czasu, bez uwzględnienia diametralnych różnic w zarejestrowanej długości trwania terapii ma charakter dezinformacji i wprowadzania w błąd AOTMiT oraz płatnika publicznego.</u> <u>Nie można bowiem rzetelnie oszacować różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (tak jak wymaga tego § 5. ust. 3. Rozporządzenia MZ ws. wymagań minimalnych), jeżeli różna jest zarejestrowana długość dwóch terapii, a koszty tych terapii nie są stałe w czasie.</u></p> <p>Przyjęte założenie o rocznym horyzoncie w CMA jest niewłaściwe i stoi w sprzeczności z wytycznymi AOTMiT, wg których: „gdy koszty terapii są stałe w czasie, możliwe jest przyjęcie krótkiego horyzontu czasowego, np. 1 rok.” W tym przypadku koszty terapii nie są stałe w czasie, ponieważ płatnik ponosi koszt leczenia olaparybem w przypadku 90% pacjentów maksymalnie przez 24 miesiące a potem nie ponosi tych kosztów wcale, zaś w przypadku niraparybu – płatnik ponosi koszt całej długości trwania terapii tj. do progresji / toksyczności / nietolerancji / wystąpienia zdarzeń niepożądanych (zakładając porównywalną skuteczność obu terapii, leczenie bez ograniczenia mogłoby trwać co najmniej 56 miesięcy – vide punkt 3 poniżej). Ponieważ długość trwania obu terapii nie jest jednakowa, to koszty takich terapii nie są stałe w czasie.</p> <p>Tym samym roczny horyzont czasowy w CMA jest niewystarczający do uchwycenia różnic w kosztach terapii olaparybu i niraparybu, pomija bowiem jedną z podstawowych różnic pomiędzy tymi terapiami – czyli czas trwania terapii.</p>

3. W badaniu SOLO-1 wykazano, że mediana czasu stosowania olaparybu wyniosła 24,6 miesiąca (co wynika z ograniczenia czasu terapii do 24 miesięcy i niewielkiego odsetka chorych kontynuujących terapię powyżej tego okresu), zaś mediana czasu do progresji lub zgonu (PFS) wyniosła 56 miesięcy (vide slajd poniżej).



Źródło: <https://www.esmo.org/oncology-news/olaparib-maintenance-reduces-the-risk-of-recurrence-in-newly-diagnosed-patients-with-advanced-ovarian-cancer-harbours-a-brca-mutation>

Przyjmując założenie o porównywalnej skuteczności olaparybu i niraparybu, należy przyjąć, że przy braku ograniczenia w czasie stosowania olaparybu (do maksymalnie 24 miesięcy dla większości pacjentek, tak jak w programie lekowym) leczenie inhibitorem PARP trwałoby do czasu wystąpienia progresji lub zgonu, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody pacjentki. Tym samym w oparciu o wyniki badania SOLO-1 można przyjąć, że takie leczenie inhibitorem PARP trwałoby co najmniej 56 miesięcy (a być może dłużej, ponieważ medianę 56 miesięcy PFS osiągnięto przy braku leczenia po zakończeniu 24 mies. terapii, zaś kontynuacja przyjmowania leku mogłaby wydłużyć czas stosowania kosztem wystąpienia działań niepożądanych). Dlatego też właściwym horyzontem czasu na potrzeby analizy minimalizacji kosztów byłby horyzont co najmniej 5 letni.

W rezultacie, przyjęcie założenia o podobnej skuteczności inhibitorów PARP w populacji z mutacją BRCA powoduje, że terapia niraparybem stosowana bez ograniczenia w czasie, tj. do progresji, trwałaby ponad 2-krotnie dłużej niż obecnie refundowana dwuletnia terapia olaparybem, co przy założeniu nawet takich samych kosztów miesięcznej terapii sprawia, że byłaby to terapia ponad dwukrotnie droższa niż terapia olaparybem.

4. Podsumowując należy podkreślić, że przedstawione przez wnioskodawcę w analizie ekonomicznej (CMA) i powtórzone w AWA obliczenia uwzględniające jedynie roczny horyzont czasu dla porównania kosztów terapii niraparybem i olaparybem w populacji z mutacją BRCA tj. z pominięciem kluczowej różnicy w czasie leczenia (tylko w przypadku olaparybu leczenie jest ograniczone do maksymalnie 24 miesięcy) są nierzetelne i wprowadzają w błąd w celu wykazania zbliżonych kosztów stosowania obu leków.

Takie oszacowania stoją w sprzeczności z polskimi wymaganiami HTA z 2016 r. (niespełniony warunek kosztów stałych w czasie) i nie spełniają wymagań minimalnych określonych Rozporządzeniem MZ. Dlatego zwracamy się z prośbą o korektę obliczeń, tak aby Rada Przejrzystości oraz Prezes AOTMiT mogli wydać swoje stanowiska i rekomendacje w oparciu o pełne i rzetelne wyniki analiz.

Uwaga dotyczy fragmentu:

„W poniższych wynikach uwzględniono jedynie koszty porównywanych leków, ze względu na fakt, że pozostałe kategorie kosztów są podobne (nieróżniące).”

Odpowiedź:

Jednym z podstawowych założeń uprawniających do przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów jest wykazanie „**terapeutycznej równorzędności wyników zdrowotnych** pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną” (§ 5 ustęp 3. Rozporządzenia MZ ws. minimalnych wymagań).

Terapeutyczna równorzędność wyników zdrowotnych odnosi się nie tylko do skuteczności terapii, ale także do jej bezpieczeństwa. Nie można bowiem oceniać wartości terapeutycznej terapii jedynie w odniesieniu do jej skuteczności, w oderwaniu od jej profilu zdarzeń niepożądanych.

Dlatego też nieuprawnione jest przyjęcie założenia o całkowitej terapeutycznej równorzędności niraparybu i olaparybu (brak kosztów różniących obie terapie), tym bardziej, że takiej równorzędności nie wykazano, ani nie próbowano nawet testować w ramach analizy bezpieczeństwa, w ramach której przedstawiono jedynie proste „zestawienie wyników” (str. 38 AWA).

W tym miejscu należy stanowczo podkreślić, że bezpieczeństwo terapii jest bardzo istotne z perspektywy pacjenta a profil zdarzeń niepożądanych olaparybu i niraparybu jest różny – dla przykładu:

- ciężkie zdarzenia pożądate występowały u **32%** pacjentów otrzymujących NIR i **21%** pacjentów otrzymujących OLA,
- zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki występowały u **70,9%** pacjentów otrzymujących NIR i **28%** pacjentów otrzymujących OLA,
- zdarzenia niepożądane prowadzące do tymczasowego przerwania leczenia występowały u **79,5%** pacjentów otrzymujących NIR i **52%** pacjentów otrzymujących OLA.

Dodatkowo, należy nadmienić, że w dwóch punktach końcowych dotyczących bezpieczeństwa dla porównania pośredniego terapii niraparybem i olaparybem zanotowano istotnie statystycznie większe (dla terapii niraparybem) ryzyko wystąpienia trombocytopenii (ponad 4-krotnie większe) i bólów głowy (prawie 2-krotnie większe; obliczenia AstraZeneca). Jednocześnie – w przypadku terapii olaparybem zanotowano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia bólów brzucha niż w przypadku niraparybu.

Nie można zatem stwierdzić, że pomiędzy niraparybem i olaparybem nie ma różnic w profilu bezpieczeństwa; ergo – że nie występują koszty różniące.

Tabela: Bezpieczeństwo niraparybu w porównaniu pośrednim z olaparybem (poprzez placebo)

Parametr	Grupa badana Niraparyb, N=484	Wspólny komparator		Grupa kontrolna Olaparyb, N=260
		Placebo, N=244	Placebo, N=130	
Najczęstsze zdarzenia niepożądane (jakiegokolwiek stopnia, raportowane u >20% w grupie leczonej niraparybem)				
Trombocytopenia	222 (45,9%)	9 (3,7%)	5 (4%)	29 (11%)
Wynik porównania pośredniego	RR=4,29 [95% CI: 1,39; 13,27], p<0,05			

4.2.1.2.
Wyniki
analizy
bezpieczeństwa,
tabela nr
20, strona
37
oraz
Rozdział
5.2.1.
Wyniki
analizy
podstawowej

Ból głowy	126 (26,0%)	36 (14,8%)	31 (24%)	59 (23%)
Wynik porównania pośredniego	RR=1,85 [95% CI: 1,12; 3,08], p<0,05			
Ból brzucha	106 (21,9%)	75 (30,7%)	25 (19%)	64 (25%)
Wynik porównania pośredniego	RR=0,56 [95% CI: 0,34; 0,90], p<0,05			

W badaniu PRIMA dostępne były dane dot. bezpieczeństwa jedynie w ogólnej populacji pacjentek (tj. niezależnie od statusu mutacji BRCA), co stanowi pewne ograniczenie wiarygodności uzyskanych wyników, przy czym **status mutacji BRCA ma większe znaczenie (potencjalny wpływ) w przypadku oceny wyników skuteczności niż bezpieczeństwa.**

Należy również podkreślić, że dla terapii olaparybem stosowanej w leczeniu nowo zdiagnozowanego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej dostępna jest analiza TWiST – analiza czasu bez objawów choroby i toksyczności, a więc czasu będącego różnicą między czasem wolnym od progresji, a czasem trwania objawów niepożądanych leczenia.

Średnia wartość TWiST czyli czas przeżycia bez progresji choroby oraz toksyczności leczenia był dłuższy o 7,33 miesiąca w grupie pacjentek otrzymujących olaparyb w porównaniu do grupy kontrolnej (15,03 vs 7,70 miesięcy; MD=7,33; 95% CI: 4,70; 8,96; p<0,0001).

Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła, że korzyść kliniczna w postaci TWiST tj. czasu przeżycia bez progresji choroby oraz toksyczności leczenia w wyniku stosowania olaparybu utrzymywała się nawet po uwzględnieniu wszystkich działań niepożądanych o nasileniu ≥ 2 stopnia (13,70 vs 7,08 miesięcy; MD= 6,62; 95% CI: 4,08; 8,25).

Źródło:

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/048/AW/48%20aw%20ot_4331_8_2020_lynparza_ak_2020.07.03.pdf

Istotne byłoby przedstawienie dodatkowo zestawienia wyników niraparybu stosowanego w zindywidualizowanym dawkowaniu, zgodnym z obowiązującym w ChPL Zejula (z suplementu do publikacji głównej z badania PRIMA) z olaparybem, czego nie przedstawiono ani w analizach wnioskodawcy, ani w AWA.

Rozdział 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy, str. 47

Uwaga dotyczy sposobu kalkulacji kosztu terapii olaparybem:

„Warto mieć na uwadze, że kalkulacje w CMA wykonano dla średnich dziennych dawek leków, z wyjątkiem planowanego dawkowania OLA (w którym wykorzystano stałą dawkę). Przykładowo w rzeczywistym dawkowaniu OLA **zastosowano średnią arytmetyczną cenę za mg z obu dostępnych tabletek leku**, ponieważ „na podstawie danych przetargowych nie można oszacować dokładnej ceny ważonej udziałami obu rodzajów tabletek”. **Możliwe jest, że w rzeczywistości zużycie tabletek OLA będzie rozkładało się inaczej niż 50:50%**, co może mieć wpływ na wyniki analizy (patrz rozdz. 5.3.4. niniejszej AWA). Ponadto dawkowanie leków oszacowane na podstawie badań klinicznych (uwzględnia zmniejszenie dawek z powodu zdarzeń niepożądanych) wydaje się bardziej prawdopodobne niż to planowane, obliczone na podstawie ChPL. Mimo to może się ono różnić od dawkowania z rzeczywistej praktyki klinicznej.”

	<p>Odpowiedź:</p> <ol style="list-style-type: none"> Należy podkreślić, że sposób kalkulacji kosztu za mg olaparybu budzi poważne wątpliwości – nie jest w żaden sposób uzasadnione, dlaczego wnioskodawca przyjął podejście średniej arytmetycznej ceny za mg, skoro wg Obwieszczenia MZ z 21 kwietnia 2021 r. koszt 1 tabletki olaparybu zawierającej 100 mg jest dokładnie taki sam jak koszt 1 tabletki zawierającej 150 mg olaparybu. Oznacza to, że koszt dziennej terapii czterema tabletkami zawierającymi po 100 mg olaparybu jest dokładnie taki sam jak koszt dziennej terapii czterema tabletkami zawierającymi po 150 mg. Tabletki te są ponadto niepodzielne. Ergo – koszt leczenia olaparybem w przypadku konieczności zmniejszenia dawki jest taki sam jak w przypadku niezmnieszenia dawki leku. Ponadto, założenie, że aż 50% pacjentów ma redukcję dawki stoi w sprzeczności z dostępnymi opublikowanymi wynikami badań i zostało przyjęte prawdopodobnie celem zawyżenia kosztu za 1 mg olaparybu – ponieważ wnioskodawca z nieuzasadnionych przyczyn wziął pod uwagę właśnie koszt 1 mg olaparybu, pomijając fakt, że koszt leczenia olaparybem w przypadku konieczności zmniejszenia dawki jest dokładnie taki sam jak w przypadku niezmnieszenia dawki. Należy podkreślić, iż nawet wg cytowanych przez wnioskodawcę danych z publikacji Moore 2008 (str. 43 AWA) rzeczywista dawka olaparybu wynosząca 490,7 mg/dzień względem dawki 600 mg/dzień nie stanowi 50% redukcji dawkowania – co podważa przyjęte przez wnioskodawcę założenia, pomimo dostępu do danych z badania. Podsumowując przedstawione założenia odnośnie do średniego kosztu finansowania 1 mg olaparybu wydają się być istotnie zawyżone.
<p>Rozdz. 5.1.2. Dane wejściowe do modelu, str. 43</p>	<p><u>Uwaga dotyczy fragmentu:</u></p> <p>„Na potrzeby CMA średnie rzeczywiste dawki leków terapii oszacowano w oparciu o dane z badania PRIMA ([dane zaczerpnięte] mg/dzień dla NIR) lub SOLO1 – suplement do publikacji Moore 2008 (490,7 mg/dzień dla OLA). Przedstawiono także wyliczenia dla planowanego dawkowania zgodnego z ChPL Zejula (222,5 mg/dzień, uwzględniono rozkład pacjentek ze względu na masę ciała i poziom trombocytów za EMA 2020) lub ChPL Lynparza (600 mg/dzień).”</p> <p><u>Odpowiedź:</u></p> <p>Należy mieć na uwadze, że różnice w planowanym dawkowaniu wg ChPL Zejula a rzeczywistym dawkowaniu z badania PRIMA mają wpływ na koszt terapii niraparybem i wynikają m.in. z niepewności podniesionych przez EMA w EPAR, w tym z:</p> <ul style="list-style-type: none"> dawkowania niraparybu w badaniu PRIMA, gdzie zanotowano liczne zmiany w protokole dot. dawkowania – dawkowanie wg ChPL Zejula wynosi 2 kapsułki raz na dobę, ale dla osób powyżej 77 kg i PLT 150 tys./mikrolitr wynosi ono 3 kapsułki raz na dobę – zatem osoby o większej masie ciała muszą przyjmować więcej kapsułek i ich leczenie jest droższe (tych osób było 25% w badaniu PRIMA); pacjenci przez prawie rok trwania badania (grudzień 2016 r.-listopad 2017 r.) otrzymywali dawkę początkową 300 mg niraparybu – znacznie wyższą niż ostatecznie zarejestrowana (200 mg) – co zaburza ocenę efektywności kosztowej niraparybu, biorąc pod uwagę niepewność EMA przytoczoną w poniższym cytacie: <i>“Compared to the 300 mg starting dose, the efficacy seems to not be fully maintained at the 200 mg starting dose for the Overall and HRDpos population. For the HRDneg population the 200 mg dose seems to be of lower efficacy compared to 300 mg”;</i>

	<ul style="list-style-type: none"> • dodatkowo – w badaniu PRIMA były liczne zmiany w protokole już dotyczące kryteriów włączenia i wyłączenia, po tym jak zrandomizowano do badania 44 osoby – to znacznie obniża jakość badania. Między innymi zmiana w protokole badania dotyczyła umożliwienia włączania pacjentów niezależnie od statusu HRD (powyższe 44 osoby włączono tylko z zaburzeniami HRD). Może to znacznie przeszacowywać efekt niraparybu w ITT, jako że pacjenci z zaburzeniami HRD lepiej odpowiadają na leczenie niraparybem. <p>Podsumowując, różnice w dawce planowanej a rzeczywistej niraparybu wynikają m.in. z profilu bezpieczeństwa oraz zmian w protokole badania PRIMA. Należy mieć na uwadze, że zazwyczaj skuteczność terapii jest powiązana z dawkowaniem leku, toteż przy ocenie skuteczności terapii należy brać pod uwagę także zastosowaną dawkę. Jeżeli w ocenie kosztów terapii brana jest pod uwagę mniejsza dawka, to należy przy tym uwzględnić odpowiednią dla tej dawki inną skuteczność terapii.</p> <p>Źródło: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/zejula-h-c-003943-ii-0019-epar-assessment-report-variation_en.pdf</p>
<p>Rozdział 4.2.1.1., tabela 18, strona 36</p>	<p><u>Uwaga dotyczy porównania pośredniego pomiędzy niraparybem a olaparybem.</u></p> <p>Należy podkreślić, że wielkość benefitu klinicznego w postaci wydłużenia mediany czasu wolnego od progresji jest w populacji z mutacją BRCA dla terapii olaparybem niemalże 4-krotnie dłuższa niż w przypadku terapii niraparybem (42 miesiące vs 11 miesięcy).</p> <p>W interpretacji wyników porównania pośredniego pomiędzy niraparybem a olaparybem (poprzez wspólną referencję, tj. placebo) w populacji pacjentów z nowo zdiagnozowanym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z populacją BRCA należy mieć też na uwadze dane dotyczące uzyskanych efektów klinicznych.</p> <p>Brak istotnych statystycznie różnic w skuteczności (biorąc pod uwagę wydłużenie mediany PFS) pomiędzy niraparybem a olaparybem nie świadczy bowiem, że takich różnic w ogóle nie ma – np.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mediana czasu wolnego od progresji w badaniu SOLO-1 w ocenie badaczy wyniosła: <ul style="list-style-type: none"> ○ 56 miesięcy w grupie olaparybu i 13,8 mies. w grupie placebo (wielkość zysku klinicznego to <u>ponad 42 miesiące</u>); • mediana czasu wolnego od progresji w badaniu PRIMA w ocenie badaczy wyniosła: <ul style="list-style-type: none"> ○ 22,1 mies. w grupie niraparybu i 10,9 mies. w grupie placebo (wielkość zysku klinicznego to <u>ponad 11 miesięcy</u>). <p>Dlatego też niezwykle istotne jest wyróżnienie tych chorych, które z terapii inhibitorami PARP mogą odnieść największą korzyść kliniczną w postaci wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby – czyli chorych z mutacją BRCA, które mają szansę pozostać dłużej w stanie wolnym od progresji choroby, gdy są poddawani terapii olaparybem. Z tego powodu niezwykle istotna dla dalszych losów chorego oraz dla jego rodziny jest diagnostyka mutacji BRCA.</p> <p>Należy przy tym dodatkowo podkreślić, iż terapia lekiem antyangiogennym (bewacyzumabem) wskazana przez 3 z 4 ekspertów klinicznych jako technologia alternatywna w grupie pacjentów bez mutacji BRCA przynosi podobną korzyść kliniczną, co terapia niraparybem w tej grupie chorych.</p> <p>Dostępna jest publikacja ESMO Round Table 2020, która odnosi się do zastosowania bewacyzumabu w grupie osób wysokiego ryzyka, tj. zaleca</p>

	<p>stosowanie bewacyzumabu w grupie chorych wysokiego ryzyka, po przeanalizowaniu zysków klinicznych terapii niraparybem i bewacyzumabem:</p> <p>ESMO Round Table 2020: do badania PRIMA włączano pacjentów wysokiego ryzyka (było to 35% pacjentów w stadium zaawansowania wg FIGO IV oraz 45% pacjentów bez widocznej choroby resztkowej). Badanie ICON-7 wykazało, że dla populacji wysokiego ryzyka (tj. FIGO III z suboptymalną cytoredukcją oraz FIGO IV) bewacyzumab w połączeniu z paklitakselem/karboplatiną uzyskał medianę PFS z HR wynoszącą 16 miesięcy w porównaniu do 10,5 miesiąca w grupie kontrolnej.</p> <p>Źródło: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7783599/pdf/esmooopen-2020-001110.pdf</p>
--	---

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁶

a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

b. Uwagi do analizy ekonomicznej

Numer* (rozdział u, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdział 5.2.1. Wyniki analizy podstaw owej, tabela 23, str. 43	<p><u>Uwaga dotyczy przyjęcia rocznego horyzontu czasu w analizie minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania terapii olaparybem i niraparybem w leczeniu nowo zdiagnozowanego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej:</u></p> <p>1. Na samym wstępie należy podkreślić, iż długość czasu trwania terapii olaparybem w programie B.50 w leczeniu choroby nowo zdiagnozowanej jest ograniczona i wynosi maksymalnie 24 miesiące - w przypadku uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR wg RECIST) – punkt 3.2.1. a) Programu Lekowego nr B.50. Tylko chore, które uzyskują częściową odpowiedź na leczenie (PR wg RECIST), jeśli w opinii lekarza prowadzącego mogą odnieść korzyść z dalszego leczenia,</p>

⁶ analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i 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)

mogą kontynuować terapię olaparybem powyżej 24 miesięcy – punkt 3.2.1. b) Programu Lekowego nr B.50 (takich chorych wg NICE jest jedynie około 10%)

Źródło: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta598/evidence/committee-papers-pdf-6898280077>

Leczenie niraparybem wg proponowanego programu lekowego nie jest leczeniem ograniczonym w czasie (trwa do progresji lub do wystąpienia nadwrażliwości / nietolerancji / działań niepożądanych – zgodnie z opisem wnioskowanego programu lekowego na str. 13 AWA)

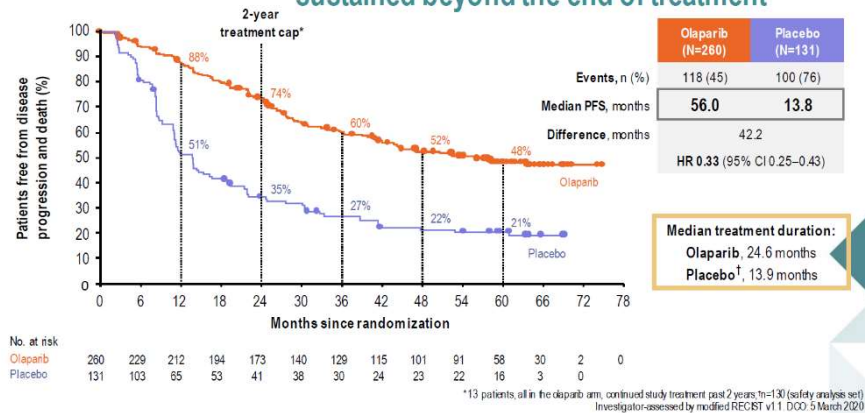
2. Biorąc pod uwagę powyższe - **przedstawienie analizy minimalizacji kosztów przez wnioskodawcę w rocznym horyzoncie czasu, bez uwzględnienia diametralnych różnic w zarejestrowanej długości trwania terapii ma charakter dezinformacji i wprowadzania w błąd AOTMiT oraz płatnika publicznego. Nie można bowiem rzetelnie oszacować różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (tak jak wymaga tego § 5. ust. 3. Rozporządzenia MZ ws. wymagań minimalnych), jeżeli różna jest zarejestrowana długość dwóch terapii, a koszty tych terapii nie są stałe w czasie.**

Przyjęte założenie o rocznym horyzoncie w CMA jest niewłaściwe i stoi w sprzeczności z wytycznymi AOTMiT, wg których: „**gdy koszty terapii są stałe w czasie**, możliwe jest przyjęcie krótkiego horyzontu czasowego, np. 1 rok.” W tym przypadku koszty terapii nie są stałe w czasie, ponieważ płatnik ponosi koszt leczenia olaparybem w przypadku 90% pacjentów maksymalnie przez 24 miesiące a potem nie ponosi tych kosztów wcale, zaś w przypadku niraparybu – płatnik ponosi koszt całej długości trwania terapii tj. do progresji / toksyczności / nietolerancji / wystąpienia zdarzeń niepożądanych (zakładając porównywalną skuteczność obu terapii, leczenie bez ograniczenia mogłoby trwać co najmniej 56 miesięcy – vide punkt 3 poniżej). Ponieważ długość trwania obu terapii nie jest jednakowa, to koszty takich terapii nie są stałe w czasie.

Tym samym roczny horyzont czasowy w CMA jest niewystarczający do uchwycenia różnic w kosztach terapii olaparybu i niraparybu, pomija bowiem jedną z podstawowych różnic pomiędzy tymi terapiami – czyli czas trwania terapii.

3. W badaniu SOLO-1 wykazano, że mediana czasu stosowania olaparybu wyniosła 24,6 miesiąca (co wynika z ograniczenia czasu terapii do 24 miesięcy i niewielkiego odsetka chorych kontynuujących terapię powyżej tego okresu), zaś mediana czasu do progresji lub zgonu (PFS) wyniosła 56 miesięcy (vide slajd poniżej).

PFS benefit of maintenance olaparib was sustained beyond the end of treatment



Źródło: <https://www.esmo.org/oncology-news/olaparib-maintenance-reduces-the-risk-of-recurrence-in-newly-diagnosed-patients-with-advanced-ovarian-cancer-harboring-a-brca-mutation>

Przyjmując założenie o porównywalnej skuteczności olaparybu i niraparybu, należy przyjąć, że przy braku ograniczenia w czasie stosowania olaparybu (do maksymalnie 24 miesięcy dla większości pacjentek, tak jak w programie lekowym) leczenie inhibitorem PARP trwałoby do czasu wystąpienia progresji lub zgonu, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody pacjentki. Tym samym w oparciu o wyniki badania SOLO-1 można przyjąć, że takie leczenie inhibitorem PARP trwałoby co najmniej 56 miesięcy (a być może dłużej, ponieważ medianę 56 miesięcy PFS osiągnięto przy braku leczenia po zakończeniu 24 mies. terapii, zaś kontynuacja przyjmowania leku mogłaby wydłużyć czas stosowania kosztem wystąpienia działań niepożądanych). Dlatego też właściwym horyzontem czasu na potrzeby analizy minimalizacji kosztów byłby horyzont co najmniej 5 letni. W rezultacie, przyjęcie założenia o podobnej skuteczności inhibitorów PARP w populacji z mutacją BRCA powoduje, że terapia niraparybem stosowana bez ograniczenia w czasie, tj. do progresji, trwałaby ponad 2-krotnie dłużej niż obecnie refundowana dwuletnia terapia olaparybem, co przy założeniu nawet takich samych kosztów miesięcznej terapii sprawia, że byłaby to terapia ponad dwukrotnie droższa niż terapia olaparybem.

- Podsumowując należy podkreślić, że przedstawione przez wnioskodawcę w analizie ekonomicznej (CMA) i powtórzone w AWA obliczenia uwzględniające jedynie roczny horyzont czasu dla porównania kosztów terapii niraparybem i olaparybem w populacji z mutacją BRCA tj. z pominięciem kluczowej różnicy w czasie leczenia (tylko w przypadku olaparybu leczenie jest ograniczone do maksymalnie 24 miesięcy) są nierzetelne i wprowadzają w błąd w celu wykazania zbliżonych kosztów stosowania obu leków.

Takie oszacowania stoją w sprzeczności z polskimi wymaganiami HTA z 2016 r. (niespełniony warunek kosztów stałych w czasie) i nie spełniają wymagań minimalnych określonych Rozporządzeniem MZ. Dlatego zwracamy się z prośbą o korektę obliczeń, tak aby Rada Przejrzystości oraz Prezes AOTMiT mogli wydać swoje stanowiska i rekomendacje w oparciu o pełne i rzetelne wyniki analiz.

<p>Rozdział 2.4.1., str. 6 i kolejne</p>	<p><u>Uwaga dotyczy sposobu kalkulacji kosztu terapii olaparybem:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Należy podkreślić, że sposób kalkulacji kosztu za mg olaparybu budzi poważne wątpliwości – nie jest w żaden sposób uzasadnione, dlaczego wnioskodawca przyjął podejście średniej arytmetycznej ceny za mg, skoro wg Obwieszczenia MZ z 21 kwietnia 2021 r. koszt 1 tabletki olaparybu zawierającej 100 mg jest dokładnie taki sam jak koszt 1 tabletki zawierającej 150 mg olaparybu. Oznacza to, że koszt dziennej terapii czterema tabletkami zawierającymi po 100 mg olaparybu jest dokładnie taki sam jak koszt dziennej terapii czterema tabletkami zawierającymi po 150 mg. Tabletki te są ponadto niepodzielne. Ergo – koszt leczenia olaparybem w przypadku konieczności zmniejszenia dawki jest taki sam jak w przypadku niezmnieszenia dawki leku. Ponadto, założenie, że aż 50% pacjentów ma redukcję dawki stoi w sprzeczności z dostępnymi opublikowanymi wynikami badań i zostało przyjęte prawdopodobnie celem zawyżenia kosztu za 1 mg olaparybu – ponieważ wnioskodawca z nieuzasadnionych przyczyn wzięł pod uwagę właśnie koszt 1 mg olaparybu, pomijając fakt, że koszt leczenia olaparybem w przypadku konieczności zmniejszenia dawki jest dokładnie taki sam jak w przypadku niezmnieszenia dawki. Należy podkreślić, iż nawet wg cytowanych przez wnioskodawcę danych z publikacji Moore 2008 (str. 43 AWA) rzeczywista dawka olaparybu wynosząca 490,7 mg/dzień względem dawki 600 mg/dzień nie stanowi 50% redukcji dawkowania – co podważa przyjęte przez wnioskodawcę założenia, pomimo dostępu do danych z badania. <p>Cena olaparybu za opakowanie przyjęta z danych wg przetargów szpitalnych pochodzi z okresu, kiedy olaparyb nie był jeszcze refundowany i obowiązywała pełna cena rynkowa, niepomniejszona o instrumenty dzielenia ryzyka (zatem jest to cena istotnie zawyżona).</p>
<p>Rozdział 2.4.Anali za kosztów, str.6</p>	<p><u>Uwaga dotyczy fragmentu:</u></p> <p>„W poniższych wynikach uwzględniono jedynie koszty porównywanych leków, ze względu na fakt, że pozostałe kategorie kosztów są podobne (nieróżniące).”</p> <p><u>Odpowiedź:</u></p> <p>Jednym z podstawowych założeń uprawniających do przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów jest wykazanie „terapeutycznej równorzędności wyników zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną” (§ 5 ustęp 3. Rozporządzenia MZ ws. minimalnych wymagań).</p> <p>Terapeutyczna równorzędność wyników zdrowotnych odnosi się nie tylko do skuteczności terapii, ale także do jej bezpieczeństwa. Nie można bowiem oceniać wartości terapeutycznej terapii jedynie w odniesieniu do jej skuteczności, w oderwaniu od jej profilu zdarzeń niepożądanych.</p> <p>Dlatego też nieuprawnione jest przyjęcie założenia o całkowitej terapeutycznej równorzędności niraparybu i olaparybu (brak kosztów różniących obie terapie), tym bardziej, że takiej równorzędności nie wykazano, ani nie próbowano nawet testować w ramach analizy bezpieczeństwa, w ramach której przedstawiono jedynie proste „zestawienie wyników” (str. 38 AWA).</p> <p>W tym miejscu należy stanowczo podkreślić, że bezpieczeństwo terapii jest bardzo istotne z perspektywy pacjenta a profil zdarzeń niepożądanych olaparybu i niraparybu jest różny – dla przykładu:</p> <ul style="list-style-type: none"> ciężkie zdarzenia pożądanego występowały u 32% pacjentów otrzymujących NIR i 21% pacjentów otrzymujących OLA, zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki występowały u 70,9% pacjentów otrzymujących NIR i 28% pacjentów otrzymujących OLA,

- zdarzenia niepożądane prowadzące do tymczasowego przerwania leczenia występowały u **79,5%** pacjentów otrzymujących NIR i **52%** pacjentów otrzymujących OLA.

Dodatkowo, należy nadmienić, że w dwóch punktach końcowych dotyczących bezpieczeństwa dla porównania pośredniego terapii niraparybem i olaparybem zanotowano istotnie statystycznie większe (dla terapii niraparybem) ryzyko wystąpienia trombocytopenii (ponad 4-krotnie większe) i bólów głowy (prawie 2-krotnie większe; obliczenia AstraZeneca). Jednocześnie – w przypadku terapii olaparybem zanotowano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia bólów brzucha niż w przypadku niraparybu.

Nie można zatem stwierdzić, że pomiędzy niraparybem i olaparybem nie ma różnic w profilu bezpieczeństwa; ergo – że nie występują koszty różniące.

Tabela: Bezpieczeństwo niraparybu w porównaniu pośrednim z olaparybem (poprzez placebo)

Parametr	Grupa badana Niraparyb, N=484	Wspólny komparator		Grupa kontrolna Olaparyb, N=260
		Placebo, N=244	Placebo, N=130	
Najczęstsze zdarzenia niepożądane (jakiegokolwiek stopnia, raportowane u >20% w grupie leczonej niraparybem)				
Trombocytopenia	222 (45,9%)	9 (3,7%)	5 (4%)	29 (11%)
Wynik porównania pośredniego	RR=4,29 [95% CI: 1,39; 13,27], p<0,05			
Ból głowy	126 (26,0%)	36 (14,8%)	31 (24%)	59 (23%)
Wynik porównania pośredniego	RR=1,85 [95% CI: 1,12; 3,08], p<0,05			
Ból brzucha	106 (21,9%)	75 (30,7%)	25 (19%)	64 (25%)
Wynik porównania pośredniego	RR=0,56 [95% CI: 0,34; 0,90], p<0,05			

W badaniu PRIMA dostępne były dane dot. bezpieczeństwa jedynie w ogólnej populacji pacjentek (tj. niezależnie od statusu mutacji BRCA), co stanowi pewne ograniczenie wiarygodności uzyskanych wyników, przy czym **status mutacji BRCA ma większe znaczenie (potencjalny wpływ) w przypadku oceny wyników skuteczności niż bezpieczeństwa.**

Należy również podkreślić, że dla terapii olaparybem stosowanej w leczeniu nowo zdiagnozowanego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej dostępna jest analiza TWIST – analiza czasu bez objawów choroby i toksyczności, a więc czasu będącego różnicą między czasem wolnym od progresji, a czasem trwania objawów niepożądanych leczenia.

Średnia wartość TWIST czyli czas przeżycia bez progresji choroby oraz toksyczności leczenia był dłuższy o 7,33 miesiąca w grupie pacjentek otrzymujących olaparyb w porównaniu do grupy kontrolnej (15,03 vs 7,70 miesięcy; MD=7,33; 95% CI: 4,70; 8,96; p<0,0001).

Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła, że korzyść kliniczna w postaci TWIST tj. czasu przeżycia bez progresji choroby oraz toksyczności leczenia w wyniku stosowania olaparybu utrzymywała się nawet po uwzględnieniu wszystkich działań niepożądanych o nasileniu ≥ 2 stopnia (13,70 vs 7,08 miesięcy; MD= 6,62; 95% CI: 4,08; 8,25).

	<p>Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/048/AW/48%20aw%20ot_4331_8_2020_lynparza_ak_2020.07.03.pdf</p> <p>Istotne byłoby przedstawienie dodatkowo zestawienia wyników niraparybu stosowanego w zindywidualizowanym dawkowaniu, zgodnym z obowiązującym w ChPL Zejula (z suplementu do publikacji głównej z badania PRIMA) z olaparybem, czego nie przedstawiono ani w analizach wnioskodawcy, ani w AWA.</p>
--	---

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

C. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

