



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Lynparza (olaparyb)
we wskazaniu:**

„Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu
lub raka otrzewnej ICD-10: C56, C57, C48)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.1.17.2023

Data ukończenia: 20 lipca 2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (AstraZeneca AB) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (AstraZeneca AB)

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1)

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

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

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (AstraZeneca AB, GSK Services Sp. z o. o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (AstraZeneca AB, GSK Services Sp. z o. o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (AstraZeneca AB, GSK Services Sp. z o. o.).

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AUC	pole powierzchni pod krzywą (ang. Area Under Curve)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
bd	brak danych
BRCA	gen podatności na raka piersi (ang. Breast Cancer Susceptibility Protein Gene)
BRCAm	mutacja BRCA
BRCAwt	BRCA typu dzikiego
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DCR	kontrola objawów choroby
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESMO	European Society for Medical Oncology
EQ-5D	kwestionariusz oceny jakości życia
FACT	kwestionariusz oceny jakości życia pacjentów poddanych leczeniu przeciwnowotworowemu
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
gBRCA	germinalne mutacje BRCA
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HGSC	typ surowiczy o niskim stopniu zróżnicowania (ang. high-grade serous carcinoma)
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HRD	deficyt homologiczny rekombinacji naprawy (ang. homologous recombination deficiency)

HRRm	mutacja genu naprawy rekombinacji homologicznej
HRRwt	geny naprawy rekombinacji homologicznej typu dzikiego
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	intention to treat
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
LY	lata życia (life years)
m.c.	masa ciała
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIR	niraparyb
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OLA	olaparyb
OR	iloraz szans (odds ratio)
ORR	obiektywna odpowiedź na leczenie
PARPi	inhibitor polimeraza poli-(ADP-ryboza)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PFS	czas do progresji (ang. progression free survival)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTGO	Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
QAPFS	czas przeżycia wolny od progresji choroby skorygowany o jakość
Q-TWIST	czas bez objawów choroby lub toksyczności leczenia skorygowany o jakość życia
RDI	względna intensywność dawki

Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2021 poz. 74)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RECIST	kryteria odpowiedzi radiologicznej na leczenie w przypadku guzów litych
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SEOM	Sociedad Española de oncología médica
SMC	Scottish Medicines Consortium
tBRCAm	mutacja BRCA w obrębie guza
tBRCAwt	BRCA typu dzikiego w obrębie guza
TDT	czas do przerwania leczenia lub zgonu
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TFST	czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej
TOI	Trial Outcome Index
TSST	czas do drugiej kolejnej terapii
TTD	czas do dyskontynuacji leczenia
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 poz. 1285, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	13
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	19
3.5. Refundowane technologie medyczne	20
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	20
4. Ocena analizy klinicznej	22
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	22
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	22
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	23
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	27
4.1.5. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	29
4.1.5.1. Wyniki analizy skuteczności	29
4.1.5.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	34
4.1.6. Informacje na podstawie innych źródeł	35
4.1.6.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	35
4.1.6.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	35
4.2. Komentarz Agencji	36
5. Ocena analizy ekonomicznej	37

5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	37
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	37
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	38
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	44
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	44
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	44
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości	45
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	49
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	50
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	51
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	51
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	52
5.4.	Komentarz Agencji	53
6.	Ocena analizy wpływu na budżet	54
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	54
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	54
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	55
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	57
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	59
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	60
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości	61
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	61
6.4.	Komentarz Agencji	62
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	63
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	64
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	65
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	67
11.	Kluczowe informacje i wnioski	73
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	77
13.	Źródła	78
14.	Załączniki	84

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 10.05.2023 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.198.2023.17.MKO
PLR.4500.199.2023.16.MKO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Lynparza, olaparibum, tabletki powlekane, 100 mg, 56 tabl., GTIN: 05000456031325
 - Lynparza, olaparibum, tabletki powlekane, 150 mg, 56 tabl., GTIN: 05000456031318
 - Wnioskowane wskazanie:
„Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej ICD-10: C56, C57, C48)”
-



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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

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

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?



Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

AstraZeneca AB
S151 85 Södertälje
Szwecja

Wnioskodawca

AstraZeneca AB
S151 85 Södertälje
Szwecja

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 10.05.2023 r., znak PLR.4500.198.2023.17.MKO, PLR.4500.199.2023.16.MKO (data wpływu do AOTMiT 10.05.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 poz. 826, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Lynparza (olaparyb), tabletki powlekane, 100 mg, 56, tabl., GTIN: 05000456031325,
- Lynparza, (olaparyb), tabletki powlekane, 150 mg, 56 tabl., GTIN: 05000456031318,

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej ICD-10: C56, C57, C48”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 13.06.2023 r., znak OT.423.1.17.2023.8.AKP. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 10.07.2023 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKTOWANE] Analiza problemu decyzyjnego. Lynparza® (olaparyb) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji BRCA1/2, Centrum HTA Sp. z o.o., Kraków, Czerwiec 2023
- [REDAKTOWANE] Analiza efektywności klinicznej. Lynparza® (olaparyb) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji BRCA1/2, Centrum HTA Sp. z o.o., Kraków, Czerwiec 2023
- [REDAKTOWANE] Analiza ekonomiczna. Lynparza® (olaparyb) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji BRCA1/2, Centrum HTA Sp. z o.o., Kraków, Czerwiec 2023
- [REDAKTOWANE] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Lynparza® (olaparyb) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji BRCA1/2, Centrum HTA Sp. z o.o., Kraków, Czerwiec 2023
- [REDAKTOWANE] Analiza racjonalizacyjna. Lynparza® (olaparyb) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji BRCA1/2, Centrum HTA Sp. z o.o., Kraków, Czerwiec 2023
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Lynparza® (olaparyb) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji BRCA1/2 z dnia 10.07.2023 r.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> • Lynparza, Olapar bum, tabletki powlekane, 100 mg, 56, tabl., kod GTIN: 05000456031325 • Lynparza, Olapar bum, tabletki powlekane, 150 mg, 56, tabl., kod GTIN: 05000456031318
Kod ATC	L01XX46
Substancja czynna	olaparyb
Droga podania	podawane doustnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Olaparyb jest silnym inhibitorem ludzkich enzymów określanych mianem polimeraz poli-ADP-rybozy (ang. poly-ADP-ribose polymerase, PARP-1, PARP-2 i PARP-3) i wykazano, że hamuje on wzrost niektórych nowotworowych linii komórkowych w warunkach in vitro oraz wzrost guzów in vivo, stosowany jako jedyny lek (w monoterapii) lub w skojarzeniu z uznanymi chemioterapeutykami
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	w ramach programu lekowego: Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[Redacted content]
Dawkowanie*	Zalecana dawka produktu Lynparza w monoterapii lub w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu raka jajnika lub w leczeniu raka gruczołu krokowego w skojarzeniu z abirateronem i prednizolonem lub prednizolonem lub w leczeniu hormonalnym wynosi 300 mg (dwie tabletki po 150 mg) dwa razy na dobę, co odpowiada całkowitej dawce dobowej 600 mg. W celu zmniejszenia dawki dostępna jest tabletki 100 mg.

* Z uwagi na fakt, iż olaparyb nie ma ustalonej definiowanej dawki dobowej wg WHO (https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01XK01, data dostępu 17.07.2023 r.) wnioskodawca przyjął dawkę wnioskowanej technologii opartą o informacje z ChPL.

Źródło: ChPL Lynparza (data aktualizacji: 5.07.2023 r.)

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<p>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</p>	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 grudnia 2014 – kapsułki, 22 maja 2018 – tabletki^{1,2} Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 1 października 2019 r.</p>
<p>Zarejestrowane wskazania do stosowania</p>	<p><u>Rak jajnika</u> Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w monoterapii w:</p> <ul style="list-style-type: none"> leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z obecnością mutacji BRCA1/2 (dziedzicznej i (lub) somatycznej), u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny. leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. high grade), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny. <p>Produkt Lynparza w skojarzeniu z bewacyzumabem jest wskazany w:</p> <ul style="list-style-type: none"> leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości (ang. high grade), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny w skojarzeniu z bewacyzumabem i u których nowotwór złośliwy charakteryzuje się zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej (ang. homologous recombination deficiency, HRD), definiowanymi na podstawie obecności mutacji BRCA1/2 i (lub) niestabilności genomu. <p><u>Rak piersi</u> Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w:</p> <ul style="list-style-type: none"> monoterapii lub w skojarzeniu z terapią hormonalną w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z dziedzicznymi mutacjami BRCA1/2, u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, leczony wcześniej chemioterapią neoadjuwantową lub adjuwantową. monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z dziedzicznymi mutacjami BRCA1/2, u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub rozsiany rak piersi. Pacjenci powinni wcześniej otrzymać terapię antracykliną i taksanem w ramach leczenia (neo)adjuwantowego lub z powodu choroby rozsianej, chyba że pacjenci nie kwalifikowali się do takich terapii. U pacjentów z rakiem piersi z obecnością receptorów hormonalnych (HRdotatni) powinna również wystąpić progresja podczas lub po wcześniejszej terapii hormonalnej lub nie można u tych pacjentów zastosować terapii hormonalnej. <p><u>Gruczolakorak trzustki</u> Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki z obecnością dziedzicznych mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.</p> <p><u>Rak gruczołu krokowego</u> Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w:</p> <ul style="list-style-type: none"> monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (ang. metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC) z obecnością mutacji BRCA1/2 (dziedzicznych i/lub somatycznych), u których po wcześniejszej zastosowanej terapii z użyciem nowego leku o działaniu hormonalnym wystąpiła progresja choroby. w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z mCRPC, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie.
<p>Status leku sierocego</p>	<p>Nie</p>
<p>Warunki dopuszczenia do obrotu</p>	<p>-</p>

Źródło: ChPL Lynparza

¹ rejestracja produktu leczniczego Lynparza w postaci kapsułek (2014 r.) dotyczyła stosowania monoterapii olaparybem pacjentek z rakiem jajnika z mutacją w genie BRCA, rejestracja tabletek (2018 r.) nie miała ograniczenia dotyczącego mutacji BRCA

https://www.ema.europa.eu/en/documents/smpo/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-lynparza_en.pdf

https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/lynparza-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf

² obecnie Lynparza zarejestrowana jest tylko w postaci tabletek, https://www.ema.europa.eu/documents/all-authorised-presentations/lynparza-epar-all-authorised-presentations_pl.pdf

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Obecnie wnioskowana technologia jest refundowana w ramach PL B.50: „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10: C56, C57, C48)” u pacjentów z mutacją w genie BRCA, B.56: „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)” oraz 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)”.

Produkt leczniczy Lynparza nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT we wnioskowanym wskazaniu w ramach programu lekowego B.50: „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”, u dorosłych pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej (grupa schorzeń zwana dalej „rakiem jajnika”), u których nie zidentyfikowano mutacji w genie BRCA.

W 2016 r. produkt leczniczy Lynparza był oceniany przez Agencję w ramach programu lekowego: „Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”, w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym w populacji pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym surowicznym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją BRCA1/2 (dziedziczną i (lub) somatyczną), u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny – negatywne stanowisko Rady Przejrzystości i negatywna rekomendacja Prezesa Agencji – zlecenie 002/2016³ w BIP Agencji.

W 2020 r. produkt leczniczy Lynparza podlegał ocenie w ramach programu lekowego B.50: „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48) w leczeniu podtrzymującym dorosłych chorych z nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie podatności na raka piersi (BRCA)⁴ – pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości [redacted] i pozytywna rekomendacja Prezesa Agencji [redacted] – zlecenie 48/2020⁵ w BIP Agencji.

Natomiast w 2022 r. Lynparza była oceniana przez AOTMiT w ramach programu lekowego B.50: „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)” w leczeniu podtrzymującym dorosłych chorych z nowo zdiagnozowanym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej – pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości i pozytywna rekomendacja Prezesa Agencji – zlecenie 17/2022⁶ w BIP Agencji.

Ponadto produkt leczniczy Lynparza był oceniany przez Agencję w 2019 r. w ramach RDTL: we wskazaniu: zaawansowany rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ICD-10: C56) – pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości i pozytywna rekomendacja Prezesa Agencji – zlecenie 286/2019⁷ w BIP Agencji.

Dodatkowo w 2021 roku Agencja wydała opinię na temat zastosowania wskazanego przez wnioskodawcę komparatora – produktu leczniczego Zejula (niraparyb) w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub całkowitą odpowiedź po ukończeniu I linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny, w ramach programu lekowego „Leczenie podtrzymujące niraparybem chorych na zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10: C56, C57, C48)” – negatywne stanowisko Rady Przejrzystości i negatywna rekomendacja Prezesa Agencji – zlecenie 71/2021⁸ w BIP Agencji.

³ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4346-002-2016-zlc> (data dostępu 12.07.2023 r.)

⁴ (https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/048/AWA/48_OT.4331.8.2020_Lynparza_olaparyb_BIP.pdf (data dostępu: 12.07.2023 r.)

⁵ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6616-48-2020-zlc> (data dostępu: 12.07.2023 r.) [redacted]

⁶ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/017/AWA/17_OT.4231.8.2022_Lynparza_2022.04.29_BIP_REOPTR.pdf (data dostępu: 12.07.2023 r.)

⁷ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6455-286-2019-zlc> (data dostępu 12.07.2023 r.)

⁸ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/278/AWA/278_AWA_OT_4331.45.2020_Zejula_14.01.2021_BIP.pdf (data dostępu: 12.07.2023 r.)

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Lynparza, 100 mg, 56, tabl.: [redacted] Lynparza, 150 mg, 56, tabl.: [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program Lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	istniejąca grupa limitowa: 1149.0, Olaparyb
[redacted]	[redacted]

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla olaparybu z populacji pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika z mutacją w genie BRCA (wskazanie aktualnie refundowane na całą populację chorych z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika w ramach programu „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)” (program zwany dalej „programem B.50.”).

Zgodnie z ChPL produkt leczniczy Lynparza jest *wskazany do stosowania w monoterapii w:*

- *leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z obecnością mutacji BRCA1/2 (dziedzicznej i (lub) somatycznej), u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny.*
- *leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. high grade), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny.*

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Produkt leczniczy Lynparza ma być refundowany w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej ICD-10: C56, C57, C48)” i być dostępny dla pacjentów bezpłatnie. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag w zakresie wnioskowanych warunków objęcia refundacją.

Grupa limitowa

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Lynparza zakładają włączenie go do istniejącej już grupy limitowej 1149.0, Olaparyb.

Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętych założeń, które są zgodne z art. 15 Ustawy o refundacji.

⁹ dane pochodzące z odpowiedzi NFZ na pismo Agencji z dnia 14 czerwca 2023 r. w sprawie przekazania danych w zakresie efektywnej ceny dla produktów leczniczych Lynparza oraz Zejula refundowanych w ramach programu B.50 – „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej ICD-10: C56, C57, C48)” aktualnie obowiązujące tj. od 1 listopada 2022 roku, na podstawie rozliczonych świadczeń lekowych w systemie sprawozdawczo-rozliczeniowym Centrali NFZ.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10: C48 Nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej

ICD-10: C56 Nowotwór złośliwy jajnika

ICD-10: C57 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych

Nowotwór złośliwy jajnika (ICD-10: C56). Surowicze guzy jajnika to nowotwory charakteryzujące się, w lepiej zróżnicowanych postaciach, typem komórek przypominających komórki jajowodu. Surowiczny rak jajnika jest inwazyjnym nowotworem o pochodzeniu nabłonkowym, zawierającym komórki od przypominających nabłonek jajowodów w guzach dobrze zróżnicowanych do komórek anaplastycznych z cechami znacznej atypii jądrowej w guzach o niskim stopniu zróżnicowania.

Pierwotny rak jajowodu jest rzadkim nowotworem, diagnozowanym najczęściej w 4-6 dekadzie życia. Pierwotny surowiczny rak otrzewnej należy do rzadko rozpoznawanych nowotworów.

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

Rokowanie

Rak jajnika jest najgorzej rokującym nowotworem ginekologicznym, o najniższej przeżywalności, co wynika przede wszystkim z trudności we wczesnym rozpoznawaniu oraz niekorzystnej lokalizacji anatomicznej.

Ogółem szacuje się, że 5 lat od rozpoznania raka jajnika przeżywa ok. 40% pacjentek.

Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów, wśród kobiet, u których w Polsce zdiagnozowano nowotwory jajnika w latach 2000-2002 wskaźnik rocznych przeżyć wynosił 71,9% a dla kobiet zdiagnozowanych w latach 2003-2005 pozostał na podobnym poziomie - 70,8%. Wskaźnik przeżyć 5-letnich w wymienionych grupach pacjentek wynosił, odpowiednio, 50,5% oraz 42,6%.

Rokowanie w raku jajnika jest zależne od obecności mutacji genu BRCA1 i/lub BRCA2 – lepsze rokowanie w przypadku stwierdzenia mutacji oraz nawrotu choroby, gdzie wraz z kolejnymi nawrotami skraca się czas trwania okresu wolnego od progresji choroby jak również trudniej jest uzyskać zadowalającą odpowiedź na terapię.

Ponadto rokowanie zależy od stopnia klinicznego zaawansowania w momencie rozpoznania. Zestawienie przeżyć 5-letnich dla poszczególnych stadiów oraz stopnia zróżnicowania histologicznego wg raportu FIGO przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4 Odsetek przeżyć 5-letnich w poszczególnych stadiach zaawansowania i stopnia zróżnicowania

Wg stopnia zaawansowania							
FIGO I		FIGO II		FIGO III		FIGO IV	
IA	89,6%	IIA	70,7%	IIIA	46,7%	IV	18,6%
IB	86,1%	IIB	65,5%	IIIB	41,5%		
IC	83,4%	IIC	71,4%	IIIC	32,5%		
Wg stopnia zróżnicowania (grade)							
G1		G2		G3		GX	
57,2%		31,0%		28,5%		31,0%	

Źródło: OT.4231.8.2022 Lynparza, APD Wnioskodawcy

Mutacja BRCA

Obecność mutacji w genie BRCA zwiększa ryzyko wystąpienia przede wszystkim raka piersi i/lub jajnika. (...) Szacuje się, że u kobiet z mutacjami genu BRCA1 skumulowane ryzyko rozwoju raka jajnika w ciągu życia wynosi 39-54%, zatem jest bardzo wysokie. Nieco niższe, bo wynoszące 11-23% prawdopodobieństwo rozwinięcia się raka jajnika występuje w przypadku pacjentek z mutacją BRCA2.

Rokowanie w zależności od obecności mutacji BRCA

Obecność mutacji genu BRCA1 i/lub BRCA2 jest istotnym czynnikiem prognostycznym. (...) wykazano, że obecność patogenicznej (szkodliwej) mutacji BRCA1 była czynnikiem redukującym ryzyko progresji i zgonu (...). Z kolei pięcioletnie przeżycie całkowite, dla pacjentek z rakiem jajnika (...) wynosiło 42,9% dla pacjentek z mutacją BRCA1 i 34,3% dla chorych ze sporadycznym rakiem jajnika, a średni czas do progresji wynosił odpowiednio 22,7 i 14,5 miesiąca. Całkowitą odpowiedź na leczenie operacyjne i chemioterapię pierwszej linii uzyskano odpowiednio w 42,5% i 37,9% przypadków. Wprowadzenie do leczenia inhibitorów PARP w populacji pacjentek z mutacjami BRCA1/2 znacznie poprawia wskaźniki przeżycia.

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Rak jajnika jest jednym z najczęściej diagnozowanych kobiecych nowotworów i z uwagi na niekorzystne rokowanie znajduje się w czołówce najczęstszych przyczyn zgonów kobiet w Polsce.

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) nowotwór złośliwy jajnika (C.50) w 2020 roku w Polsce stanowił 4,1% zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet, zatem zajął 5 miejsce, po raku sutka, oskrzela i płuca, trzonu macicy i jelita grubego (okrężnicy) oraz był przyczyną 5,9% zgonów na nowotwory złośliwe u kobiet, zatem zajął 4 miejsce, po raku oskrzela i płuca, sutka i jelita grubego (okrężnicy).

Zapadalność na raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej są trudne do oszacowania, za względu na to, że kategorie ICD-10, do których należą te jednostki chorobowe, obejmują także inne nowotwory. Dla rozpoznania opatrzonego kodem C.57 uwzględnione są wszystkie nowotwory złośliwe innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych, w tym rak jajowodu. Zgodnie z danymi KRN, liczba zdiagnozowanych pacjentek z rozpoznaniem C.57 wynosiła w 2019 roku 147, a liczba zgonów z tego tytułu 221.

W przypadku rozpoznania opatrzonego kodem C.48 uwzględnione są wszystkie nowotwory złośliwe przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej. Na podstawie danych z KRN liczba zdiagnozowanych pacjentek z rozpoznaniem C.48 wynosiła w 2019 roku 104, a liczba zgonów z tego tytułu - 110.

Dane NFZ

Według danych NFZ w 2022 roku (za okres styczeń – październik) liczba dorosłych pacjentów (unikalne numery PESEL) ze wskazaniem C.48 - nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej, C.56 - nowotwór złośliwy jajnika, C.57 - nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych u łącznie 27 989 pacjentów.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Dane NFZ dotyczące populacji pacjentów ze wskazaniem

Populacja	2019	2020	2021	2022*
Liczba dorosłych pacjentów w wieku ≥18 lat. ze wskazaniem C.48, C.56, C.57 jako głównym lub współwystępującym	31 182	29 486	30 166	27 989

* na podstawie danych przekazanych przez NFZ wygenerowanych za rok 2022 r. – dane obejmują okres styczeń–październik 2022 r.

Poniżej przedstawiono również dane dotyczące liczby dorosłych pacjentów leczonych poszczególnymi lekami w ramach: wnioskowanego programu lekowego B.50: „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej ICD-10: C56, C57, C48)” oraz programu lekowego B.80: „Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”, w którym olaparyb był refundowany do 2 kwartału 2021 roku.

Tabela 6. Liczba pacjentów leczonych w ramach PL B.50 i/lub B.80 (Źródło: OT.422.0.8.2023¹⁰)

Liczba dorosłych pacjentów (unikalne numery PESEL)	2019	2020	2021	2022*
U których sprawozdano świadczenie realizowane w ramach programu lekowego B.50 i/lub B.80	1368	1471	1742	1877
U których sprawozdano olaparyb	423	498	752	973

¹⁰ Raport AOTMiT dotyczący wprowadzenia zmiany polegającej na utworzeniu nowej treści załącznika do katalogu chemioterapii C.82.a BEVACIZUMABUM

U których sprawozdano niraparyb	nd	nd	nd	367**
---------------------------------	----	----	----	-------

Skróty: PL – program lekowy

* na podstawie danych przekazanych przez NFZ wygenerowanych za rok 2022 – dane obejmują okres styczeń–październik 2022 r.

** refundowany od 01.01.2022 r.

Stanowiska eksperckie

Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu. W stanowisku eksperckim otrzymanym przez Agencję od Dr n. med. Wiesława Bala, ekspert oszacował obecną liczbę pacjentek w Polsce z nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (G2 lub G3), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej po wcześniejszym zastosowaniu

spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia olaparybem z brakiem obecności mutacji w genach BRCA1/2 na ok. 2 tys. chorych. Dodatkowo ekspert określił, iż w przypadku objęcia refundacją wnioskowanej technologii, byłaby ona stosowana w grupie ok. 900 pacjentek.

Szacunki eksperta dotyczące liczebności populacji docelowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7 Liczebność populacji docelowej wg eksperta klinicznego – szacunki własne eksperta

Populacja		Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Liczba pacjentek u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją
Dorośle pacjentki z nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (G2 lub G3), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej po wcześniejszym zastosowaniu	z obecnością mutacji w genach BRCA 1/2	ogółem	700	
		leczone olaparybem w ramach PL B.50 (wskazanie aktualnie refundowane)	300	
	z brakiem obecności mutacji w genach BRCA 1/2	ogółem	2 000	
		leczone olaparybem w ramach PL B.50 (wnioskowane wskazanie)		900

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk/>;
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), <https://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html>;
- Polska Unia Onkologii (PUO), <http://www.puo.pl/>
- European Society for Medical Oncology (ESMO), <https://www.esmo.org/>
- European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), <https://esgo.org/>
- International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), <https://www.figo.org/>
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), <https://www.nccn.org/>
- Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK), <https://ptok.pl/>
- Polskie Towarzystwo Ginekologiczne (PTG), <https://www.ptgin.pl/>

- Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej (PTGO), <https://ptgo.pl/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 5 czerwca 2023 r. przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: ovarian cancer. Do analizy włączono wytyczne opublikowane w latach 2020-2023.

Odnaleziono pięć wytycznych klinicznych: europejskie ESMO 2020 (aktualizacja 2022), hiszpańskie SEOM 2020, amerykańskie NCCN 2.2023, NCI 2022 i ASCO 2020 (aktualizacja 2022).

Według wytycznych ESMO 2020 leczenie podtrzymujące inhibitorem PARP (olaparybem, niraparybem lub rukaparybem) po odpowiedzi na terapię opartą na związkach platyny u pacjentów z nawrotowym platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania jest nowym standardem leczenia, niezależnie od statusu BRCA [poziom dowodów: I, siła rekomendacji: A]. Także wytyczne NCCN 2.2023 wskazują, że olaparyb może być stosowany w tej grupie pacjentów niezależnie od statusu BRCA, zaznaczając jednak, że jest preferowany u osób z mutacją BRCA.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>ESMO 2020, aktualizacja 2022 (Europa)</p>	<p>Leczenie podtrzymujące inhibitorem PARP (olaparybem, niraparybem lub rukaparybem) po odpowiedzi na terapię opartą na związkach platyny u pacjentów z nawrotowym platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania jest nowym standardem leczenia, niezależnie od statusu BRCA [poziom dowodów: I, siła rekomendacji: A].</p> <p>U pacjentów z nawrotowym platynowrażliwym rakiem jajnika i mutacją BRCA, które nie mogą otrzymać terapii opartej na pochodnych platyny, opcją jest monoterapia rukaparybem [poziom dowodów III, siła rekomendacji: A].</p> <p>Poziom dowodów naukowych:</p> <p>I - dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędów) lub meta-analiz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności</p> <p>II - małe badania randomizowane lub duże randomizowane badania z ryzykiem błędów (niższa jakość metodologiczna) lub meta-analiza z takich badań lub badania z udowodnioną heterogenicznością</p> <p>III – badania prospektywne kohortowe</p> <p>IV – badania retrospektywne, kohortowe lub kliniczno-kontrolne</p> <p>V – badania bez grupy kontrolnej, raporty przypadków, opinie ekspertów</p> <p>Kategorie (siła) rekomendacji:</p> <p>A - silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną, mocno rekomendowana interwencja.</p> <p>B - silne lub umiarkowane dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowany</p> <p>C - niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem lub wadami (zdarzeniami niepożądanymi, kosztami), opcjonalnie rekomendowany</p> <p>D - umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niepożądanym skutkom, generalnie niezalecane</p> <p>E - mocne dowody przeciwko skuteczności lub niepożądanym skutkom, nigdy nie zalecane</p>
<p>SEOM 2020 (Hiszpania)</p>	<p>Trzy inhibitory PARP (olaparyb, niraparyb i rukaparyb) wykazały korzyści w PFS, gdy były stosowane w ramach leczenia podtrzymującego u pacjentów po odpowiedzi na terapię opartą na pochodnej platyny w nawrotowym raku jajnika. Skala korzyści jest większa, ale nie ograniczona, do pacjentów z mutacją BRCA. U pacjentów z mutacją BRCA leczenie podtrzymujące olaparybem poprawia PFS (HR=0,30) i OS (HR=0,74), przy poprawie mediany OS o 12,9 miesiąca w porównaniu z placebo. Niraparyb i rukaparyb również wykazały pozytywne wyniki w badaniach II fazy, nie tylko u pacjentów z mutacją BRCA, ale także u pacjentów z BRCA typu dziego (wt), niezależnie od statusu rekombinacji homologicznej [siła rekomendacji: I, poziom dowodów: A].</p> <p>Siła rekomendacji:</p> <p>A – silne dowody na poparcie zastosowania</p> <p>B – umiarkowane dowody na poparcie zastosowania</p> <p>C – słabe dowody na poparcie zastosowania</p> <p>D – umiarkowane dowody przeciwko zastosowaniu</p> <p>E – silne dowody przeciwko zastosowaniu</p> <p>Jakość dowodów:</p> <p>I – dane z co najmniej jednego badania RCT</p> <p>II - dane z co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego badania klinicznego bez randomizacji, z badania kohortowego lub kliniczno-kontrolnego (preferowana liczba ośrodków uczestniczących w badaniu >1), z wielu serii czasowych, silne dowody z eksperymentów/badań niekontrolowanych</p> <p>III – opinie ekspertów/autorytetów, w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe lub raporty komitetów</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>NCCN 2.2023 (USA)</p>	<p>W przypadku pacjentek z nawrotowym platinowrażliwym rakiem jajnika, w ramach leczenia podtrzymującego po zastosowaniu schematu chemioterapii opartym na pochodnej platyny zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> - udział w badaniach klinicznych lub <p>w szczególnych okolicznościach:</p> <ul style="list-style-type: none"> - kontynuację terapii bewacyzumabem w przypadku gdy pacjentki wcześniej stosowały chemioterapię w skojarzeniu z bewacyzumabem; - zastosowanie inhibitorów PARP (o ile wcześniej nie były stosowane) w przypadku uzyskania całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie po ostatnim schemacie opartym na pochodnej platyny (siła rekomendacji: 1 w przypadku pacjentek z mutacjami BRCA). <p>Objaśnienie: Inhibitory PARP obejmują niraparyb, olaparyb lub rukaparyb, i są przeznaczone dla pacjentów z rakiem platinowrażliwym, którzy ukończyli dwie lub więcej linii terapii opartej na platynie. Olaparyb może być stosowany niezależnie od statusu BRCA (preferowany u osób z mutacją BRCA). Stosowanie niraparybu jest ograniczone do osób z patogenną lub prawdopodobnie patogenną mutacją BRCA w linii zarodkowej. Rukaparyb jest ograniczony do stosowania w przypadku osób z patogenną lub prawdopodobnie patogenną mutacją BRCA. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania inhibitorów PARP podczas leczenia podtrzymującego przez okres dłuższy niż 24 miesiące. Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania leczenia podtrzymującego inhibitorami PARP u pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej takie leki lub po terapii bewacyzumabem, po której nastąpił nawrót choroby. Obecnie nie zaleca się leczenia skojarzonego bewacyzumabem/inhibitorami PARP w celu leczenia podtrzymującego po leczeniu nawrotu choroby.</p> <p>Siła rekomendacji: Wszystkie zalecenia należą do kategorii 2A, o ile nie określono inaczej.</p> <p>Kategoria 1 – jednogłośny konsensus zalecający interwencję w oparciu o wysokiej jakości dowody Kategoria 2B - w oparciu o dowody niższego poziomu istnieje zgoda NCCN, że interwencja jest właściwa. Kategoria 2A - opierając się na dowodach niższego poziomu, istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa.</p>
<p>NCI 2022 (USA)</p>	<p>Leczenie podtrzymujące pacjentów z rakiem nawrotowym</p> <p>Inhibitory PARP</p> <p>PARP to rodzina enzymów zaangażowanych w naprawę pęknięć jednoniciowych DNA przez wycinanie zasad azotowych. U pacjentów z niedoborem rekombinacji homologicznej, w tym u pacjentów z mutacjami germinacyjnymi BRCA1 lub BRCA2 (gBRCA) lub z guzami z niedoborem rekombinacji homologicznej innych niż mutacje BRCA, hamowanie PARP powoduje powstawanie dwuniciowych pęknięć DNA. Mechanizmy naprawy ludzkiego DNA w dużej mierze wymagają obecności jednej nienaruszonej kopii genu; w przypadku występowania dwuniciowych pęknięć, komórki kierowane są zazwyczaj na drogę programowanej śmierci. Ta podatność komórek z niedoborem BRCA lub komórek z mutacją BRCA na hamowanie PARP była bodźcem do klinicznego rozwoju tej klasy środków. Wrażliwość na związki platyny jest cechą niedoboru rekombinacji homologicznej zatem oczekuje się, że populacja pacjentów wrażliwych na pochodne platyny będzie miała jednocześnie deficyty rekombinacji homologicznej i najprawdopodobniej odniesie korzyść z hamowania PARP. Badania kliniczne z olaparybem trwają od 2005 roku, kiedy do badania I fazy włączono kobiety z rakiem jajnika, które były nosicielkami mutacji BRCA. Ze względu na obiektywne odpowiedzi w tym wstępnym badaniu, efekty stosowania olaparybu, a następnie rukaparybu i niraparybu były oceniane u pacjentów po kilku liniach leczenia, pod kątem ryzyka nawrotu. Na podstawie tych badań olaparyb, a następnie rukaparyb i niraparyb uzyskały rejestrację w terapii raka jajnika.</p> <p>Olaparyb – leczenie podtrzymujące</p> <p>W randomizowanym, podwójnie ślepych, kontrolowanym placebo badaniu fazy II oceniającym efekty leczenia podtrzymującego olaparybem, kwalifikowano pacjentki z wrażliwym na pochodne platyny surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do otrzymywania olaparybu (400 mg dwa razy dziennie) lub placebo. Posiadanie mutacji gBRCA1 lub gBRCA2 nie było wymagane do kwalifikacji; jednak 23% pacjentów w grupie eksperymentalnej i 22% pacjentów w grupie placebo miało znaną mutację BRCA1 lub BRCA2. W badaniu raportowano wyniki jak poniżej [poziom dowodów: B1]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mediana PFS wyniosła 8,4 miesiąca u pacjentów w ramieniu olaparybu w porównaniu z 4,8 miesiąca u pacjentów w ramieniu placebo (HR 0,35; 95% CI 0,25–0,49; p < 0,001);

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>ASCO 2020, aktualizacja 2022 (USA)</p>	<p>Leczenie podtrzymujące pacjentów z rakiem nawrotowym</p> <p>Leczenie inhibitorami PARP powinno być oferowane pacjentom z nawrotowym rakiem jajnika, którzy nie otrzymali jeszcze inhibitora PARP i mają patogenne lub somatyczne warianty w genach BRCA1 lub BRCA2. Opcje farmakoterapii obejmują następujące schematy: olaparyb 300 mg co 12 godzin; rukaparyb 600 mg co 12 godzin; niraparyb 200-300 mg raz na dobę.</p> <p>(Rodzaj: oparty na dowodach naukowych, korzyści przeważają nad działaniami niepożądanymi; jakość dowodów: wysoka; Siła zalecenia: silna)</p> <p>Objaśnienie: W czterech badaniach oceniano skuteczność terapii podtrzymującej inhibitorami PARP w nawrotowym, platynowrażliwym raku jajnika i stosowanie wszystkich tych leków wiązało się z poprawą PFS. We wszystkich badaniach u pacjentów z mutacją BRCA (germinalną/somatyczną; g/s) odnotowano największą poprawę kliniczną. W momencie opracowywania wytycznych przedstawiono wyniki OS z badania SOLO2, w którym oceniano efektywność monoterapii olaparybem u pacjentów z platynowrażliwym, nawracającym, rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacjami g/sBRCA1/2, którzy otrzymali ≥ 2 linie chemioterapii. Wstępnie zaplanowana, końcowa analiza OS (przy dojrzałości danych wynoszącej 61%) wykazała, że zastosowanie olaparybu wydłużyło OS o około 13 miesięcy w porównaniu z placebo (38,8 vs 51,7 miesiąca; HR=0,74, 95% CI, 0,54; 1,00; p = 0,054) w całej populacji a także wydłużyło OS o 15 miesięcy dla olaparybu w porównaniu z placebo (37,4 v 52,4 miesiąca; HR=0,71; 95% CI, 0,52; 0,97; p = 0,031) we wcześniej określonej analizie wrażliwości z uwzględnieniem pacjentów z mutacją germinálną BRCA.</p> <p>Monoterapia inhibitorami PARP powinna być oferowana pacjentom z nawrotem raka jajnika, którzy nie otrzymali jeszcze inhibitora PARP i w przypadku których guz wykazuje niestabilność genomową, określoną przez Myriad myChoice CDx, i nie nastąpił nawrót choroby w ciągu 6 miesięcy po rozpoczęciu terapii opartej na pochodnej platyny.</p>

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 4 ekspertów klinicznych. Otrzymano 1 odpowiedź, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Dr n. med. Wiesław Bal Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
Proszę podać technologie opcjonalne, aktualnie stosowane we wnioskowanym wskazaniu oraz odsetek pacjentów je stosujących.	<i>Leczenie objawowe (u chorych bez mutacji BRCA i/lub HRD i z PR/CR po leczeniu nawrotowej postaci raka jajnika) – aktualnie stosowane u 100% pacjentów, w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii u 80% pacjentów – technologia najtańsza</i>
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych?	<i>Brak opcji terapeutycznych w RDTL</i>
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	<i>Nowe wskazania dla znanych leków – olaparyb, niraparyb</i>
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z refundacją produktu Lynparza w omawianym wskazaniu?	<i>Nie widzę</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Nie</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie korzystają ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Nie</i>
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	<i>Nie widzę</i>
Oprócz rozszerzenia refundowanego wskazania dla olaparybu, oceniany projekt programu lekowego B.50 zawiera także inne zmiany (załącznik do prośby o opinię - zapisy nowe lub zmodyfikowane zaznaczone kolorem żółtym). Czy są one: a) uzasadnione klinicznie b) wpłyną na wielkość populacji	<p><i>a) nie, z wyjątkiem czasu trwania leczenia w zależności od odpowiedzi na leczenie</i></p> <p><i>b) nie</i></p>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20.06.2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2022 r. poz.132), obecnie w ramach programu lekowego B.50: „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej ICD-10: C56, C57, C48)” finansowane z środków publicznych w Polsce są substancje czynne olaparyb (Lynparza) oraz niraparyb (Zejula). Są to terapie refundowane obecnie w ramach programu B.50 jednak we wskazaniu innym niż wnioskowane¹¹ tj. w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji BRCA1/2.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10 Produkty lecznicze refundowane we wskazaniu zbliżonym do wnioskowanego

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
1149.0, Olaparyb							
Lynparza, tabl. powł., 100 mg	56 szt.	05000456031325	10586,16	11115,47	11115,47	bezpłatny	0
Lynparza, tabl. powł., 150 mg	56 szt.	05000456031318	10586,16	11115,47	11115,47	bezpłatny	0
1236.0 Niraparyb							
Zejula, kaps. twarde, 100 mg	56 szt.	05909991425487	21119,63	22175,61	22175,61	bezpłatny	0
Zejula, kaps. twarde, 100 mg	84 szt.	05909991425494	31679,45	33263,42	33263,42	bezpłatny	0

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<ul style="list-style-type: none"> • brak aktywnej terapii (obserwacja/placebo); • niraparyb (produkt leczniczy Zejula®), 	<p>Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, oprócz olaparybu, opcjami zalecanymi w leczeniu podtrzymującym nawrotowego, platynowrażliwego raka jajnika, jajowodu czy otrzewnej są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bewacyzumab; • inne zarejestrowane w Unii Europejskiej inhibitory PARP – niraparyb, rukaparyb. <p>Spośród ww. opcji jako komparator dla olaparybu wykluczono bewacyzumab ponieważ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nie jest aktualnie refundowany w Polsce we wskazaniu stanowiącym przedmiot analizy; refundacja obejmuje jedynie pacjentki w I linii leczenia (tj. chore wcześniej nieleczone systemowo, za wyjątkiem chemioterapii przedoperacyjnej); • moment rozpoczęcia stosowania bewacyzumabu jest inny, niż moment rozpoczęcia terapii olaparybem – tj. bewacyzumab stosowany jest najpierw wraz z chemioterapią opartą na pochodnych platyny, a następnie kontynuowany w leczeniu podtrzymującym, w monoterapii (bez wyznaczonego rodzaju odpowiedzi wymaganej po zakończeniu chemioterapii), podczas gdy olaparyb miałby być stosowany po chemioterapii opartej na związkach platyny, w sytuacji uzyskania całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie. <p>Aktualnie (czerwiec 2023) zarówno niraparyb jak i rukaparyb nie są refundowane w Polsce w rozpatrywanym wskazaniu, zatem pacjenci z rakiem nawrotowym, bez mutacji BRCA1/2 nie są poddawani w praktyce żadnemu aktywnemu leczeniu podtrzymującemu, a jedynie obserwacji pod kątem wystąpienia nawrotu (strategia watch and wait). Stąd odpowiednim komparatorem dla olaparybu byłoby stosowanie placebo (czyli brak aktywnej terapii – jedynie obserwacja po zakończeniu</p>	<p>Wybór braku aktywnej terapii (obserwacja/placebo) jako komparatora dla wnioskowanej technologii został potwierdzony przez eksperta Agencji. Doktor Bał w swojej opinii wskazał, iż leczenie objawowe jest jedynym komparatorem dla wnioskowanej technologii – aktualnie stosowanym u 100% pacjentów, w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii będzie on stosowany u 80% pacjentów. Zdaniem eksperta jest to najtańsze możliwe rozwiązanie terapeutyczne stosowane w tej grupie pacjentów. Zatem opinia eksperta oraz aktualnie obowiązujące obwieszczenie MZ potwierdzają słuszność wyboru braku aktywnej terapii jako komparatora.</p> <p>Wnioskodawca opierając się o najnowsze wytyczne kliniczne wskazuje także, iż komparatorem dla olaparybu w analizowanym</p>

¹¹ Lynparza (olaparyb) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce: w leczeniu gruczolakoraka trzustki wśród pacjentów z mutacjami w genie BRCA, w leczeniu nowo zdiagnozowanego, zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej wśród pacjentów z mutacjami w genie BRCA lub innymi zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej (ang. Homologous Recombination Deficiency; HRD) oraz w leczeniu nawrotowego, platynowrażliwego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej wśród pacjentów z mutacjami w genie BRCA.

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
	<p>chemioterapii opartej na pochodnych platyny). Wybór ten został potwierdzony przez ekspertów ankietowanych w Analizie weryfikacyjnej dla niraparybu w analogicznym wskazaniu i zaakceptowany przez AOTMiT.</p> <p>(...) niraparyb uzyskał w 2020 roku pozytywną opinię Prezesa AOTMiT oraz Rady Przejrzystości dotyczącą finansowania w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych pod warunkiem stosowania u chorych w stanie sprawności ogólnej WHO 0-1; z platynowrażliwym, nawrotowym, niskozróżnicowanym surowiczym rakiem jajnika, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny po zakończeniu ostatniego cyklu chemioterapii platyną; z prawidłowym (bądź zmniejszonym o >90% od wartości początkowych) po zakończeniu ostatniego cyklu leczenia platyną stężeniem CA-125; ze zmianami resztkowymi mierzalnymi, których średnica nie przekracza 2 cm. (...)</p> <p>[REDACTED], że lek jest już finansowany ze środków publicznych w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym nowo rozpoznanego raka jajnika, jajowodu lub otrzewnej, niezależnie od statusu mutacji BRCA1/2. W związku z powyższym, niraparyb będzie stanowił potencjalny przyszły komparator dla olaparybu.</p>	<p>wskazaniu może być niraparyb (Zejuła), [REDACTED]</p> <p>[REDACTED] Należy zaznaczyć, że analiza podstawowa wnioskodawcy dla analizy wpływu na budżet nie uwzględnia stosowania niraparybu w żadnym z porównywanych scenariuszy (nowym lub istniejącym). Udział niraparybu w rynku został uwzględniony w ramach analizy wrażliwości.</p> <p>Wybór braku aktywnej terapii lub niraparybu jako komparatora dla olaparybu w analizowanym wskazaniu, biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne (ESMO 2020) oraz opinię eksperta, zdaniem analityków należy uznać za zasadny.</p>

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej i praktycznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) olaparybu (produkt leczniczy Lynparza®, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. high grade), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od statusu mutacji BRCA1/2.

Z uwagi na fakt, że olaparyb jest aktualnie refundowany w Polsce u chorych z mutacjami BRCA1/2, to wskazanie rozpatrywane w ramach analizy problemu decyzyjnego (APD) stanowi w praktyce rozszerzenie obecnie refundowanego wskazania o pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej bez patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji w genach BRCA1 lub BRCA2 (dziedzicznej lub somatycznej).

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	dorośli pacjenci z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. high grade), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, bez patogennych lub prawdopodobnie patogennych mutacji BRCA1/2, germinalnych lub somatycznych, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny	badania, w których olaparyb podawano: w leczeniu innych wskazań/chorób niż nawrotowy, platynowrażliwy rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rak jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej bez mutacji BRCA; w których nie odniesiono się w żaden sposób do statusu/testowania mutacji BRCA (brak danych czy pacjenci mieli mutacje BRCA lub czy status był nieznany); w leczeniu raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, a także w innych wskazaniach (m.in. leczeniu raka piersi), ale wyniki przedstawiano łącznie dla różnych wskazań; w leczeniu innym niż podtrzymujące; w populacji pacjentek w wieku poniżej 18. roku życia;	-
Interwencja	podanie olaparybu w postaci tabletek powlekanych (produkt leczniczy Lynparza®), zgodnie ze schematem dawkowania przedstawionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) [44]; dopuszczano włączenie badań, w których uwzględniono zastosowanie olaparybu w postaci kapsułek twardych, czyli wcześniejszej postaci farmaceutycznej olaparybu, stosowanej w dawce 400 mg/2x dobę [245], czyli dawkowaniu stanowiącym ekwiwalent dawki olaparybu w postaci tabletek *	w skojarzeniu z innymi lekami cytotoksycznymi	-
Komparatory	brak aktywnej terapii (obserwacja/placebo); niraparyb (produkt leczniczy Zejula);		-
Punkty końcowe	wyniki z zakresu skuteczności klinicznej i praktycznej, jakości życia oraz profilu bezpieczeństwa;	oceniające właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne;	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	<p>badania dla oceny efektywności klinicznej (badania eksperymentalne: randomizowane, z grupą kontrolną bez randomizacji, badania jednoramienne) oraz badania dla oceny efektywności praktycznej (badania obserwacyjne: badania kohortowe, kliniczno-kontrolne, a dla dodatkowej oceny bezpieczeństwa także opisy/serie przypadków w których uczestniczyło co najmniej 10 pacjentów);</p> <p>uwzględniano badania przeprowadzone we wnioskowanej populacji pacjentów, ale dopuszczano możliwość włączenia badań pierwotnych przeprowadzonych u chorych niezależnie od mutacji BRCA, ale wyniki przedstawiono w podgrupie bez mutacji BRCA (tj. chorych z BRCA typu dzikiego [BRCAwt], chorych z mutacjami BRCA o nieznanym znaczeniu [patogenności] – BRCAvus czy chorych z nieznanym statusem mutacji BRCA [tzn. niepoddanych testom]);</p> <p>badania w postaci pełnotekstowych publikacji lub dostępne tylko w formie abstraktów, danych z rejestrów badań klinicznych;</p> <p>badania opublikowane w języku angielskim oraz polskim;</p> <p>badania przeprowadzone na ludziach.</p>		-
Inne kryteria		<p>Nie włączano badań:</p> <ul style="list-style-type: none"> przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach; przeprowadzonych z zastosowaniem modeli zwierzęcych; oceniających efektywność kosztową; przeprowadzonych na liniach komórkowych i tkankach, w warunkach in vitro; 	-

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Wnioskodawca przeprowadził przegląd badań w następujących medycznych bazach danych: Medline (via PubMed), Embase (via Elsevier), The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) oraz Centre for Reviews and Dissemination.

Wnioskodawca przeszukał rejestry badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu). W celu odnalezienia raportów oceny technologii medycznych przeszukano również systemy baz danych, takie jak: National Institute for Health and Care Excellence, Statens beredning för medicinsk utvärdering, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Scottish Medicines Consortium, All Wales Medicines Strategy Group. Ponadto w procesie wyszukiwania wnioskodawca korzystał także z bibliografii odnalezionych doniesień pierwotnych oraz wyszukiwarek internetowych.

Wyszukiwanie przeprowadzono 19 listopada 2022 roku, aktualizację wyszukiwania w ramach uzupełnienia analiz HTA – 20 czerwca 2023 roku.

Selekcja badań została przeprowadzona przez dwóch niezależnych analityków, a w przypadku niezgodności starano się dojść do konsensusu. W opinii analityków Agencji wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych zostało przeprowadzone poprawnie w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia oraz wykorzystanych źródeł.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez wnioskodawcę włączono:

- 1 randomizowane badanie kliniczne o akronimie STUDY-19 uwzględniające porównanie olaparybu względem placebo w populacji pacjentów bez mutacji BRCA;
- 5 badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania olaparybu w rozpatrywanej populacji: badania jednoramienne: OPINION, L-MOCA, ORZORA, Takahiro 2023 oraz badanie dwuramienne Nakanishi 2021 (ocena biomarkerów odpowiedzi klinicznej na olaparyb).
- 1 opracowanie zawierające porównanie pośrednie olaparybu względem niraparybu w rozpatrywanej populacji: Sackeyfio 2017;
- 2 randomizowane badania kliniczne dla komparatora jakim jest niraparyb, w rozpatrywanej populacji pacjentów, wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego z olaparybem: badanie NOVA i badanie NORA.

W niniejszej analizie przedstawiono wyniki badań rejestracyjnych dla ocenianego wskazania, tj. badania randomizowanego STUDY-19 i badania OPINION (jednoramienne, otwarte, prospektywne badanie fazy IIIb) oraz wyniki porównania pośredniego olaparybu z niraparybem, przeprowadzonego przez wnioskodawcę w oparciu o badanie STUDY-19 (olaparyb) i badania NOVA i NORA (niraparyb). Wyniki pozostałych badań opisane są w rozdz. 8 AKL wnioskodawcy.

Ponadto do analizy wnioskodawcy włączono 12 przeglądów systematycznych, w tym 8 przeglądów systematycznych z meta-analizą (Wang 2021, Stemmer 2020, Xu 2020, Luo 2022, Wang 2022, Yang 2020, Gao 2021, Chen 2022) i 4 przeglądy systematyczne bez meta-analizy (Lau 2022, Heo 2018, Mittica 2018, Wang 2020).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli zaprezentowano charakterystykę badania STUDY-19

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Study 19 (Ledermann 2012, Ledermann 2014, Friedlander 2018) <u>Źródło finansowania:</u> AstraZeneca, Merck	Wielośrodkowe, 82 ośrodki w 16 krajach (w tym w Polsce), z grupami równoległymi <u>Randomizacja:</u> komputerowa, blokowa, w proporcji 1:1; <u>Zaślepienie:</u> podwójne zamaskowanie; <u>Typ hipotezy:</u> superiority; <u>Interwencje:</u> Olaparyb w kapsułkach 800 mg/dz. – 400 mg/ 2 x dobę <u>Komparator:</u> Placebo 2 x dobę <u>Czas trwania leczenia:</u> Okres leczenia do progresji choroby, do braku korzyści ze stosowanej terapii bądź do momentu spełnienia innych kryteriów związanych z zaprzestaniem terapii. <u>Mediana czasu leczenia:</u> - OLA: 206,5 dni (zakres: 3; 469); - PLC: 141 dni (zakres: 34; 413). <u>Mediana czasu obserwacji</u> - 78 mies. Projekt badania nie zakładał możliwości rozpoczęcia terapii inh bitorami PARP w przypadku progresji choroby (brak crossover), niemniej pacjentki kończące terapię mogły rozpocząć terapię inh bitorami PARP w ramach innych badań klinicznych. Zaistnienie takiej	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • kobiety w wieku ≥ 18 lat • potwierdzone histologicznie rozpoznanie nawrotowego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej o niskim stopniu zróżnicowania (stopień złośliwości histologicznej: G3 lub G2), surowiczego lub z przeważającą komponentą surowiczą • rak płatynowrażliwy (płatynowrażliwość zdefiniowano jako utrzymywanie się obiektywnej odpowiedzi na przedostatnią chemioterapię opartą na związkach platyny przez >6 miesięcy) • ukończenie co najmniej 2 kursów chemioterapii opartej na związkach platyny (przy czym chemioterapia musiała obejmować nie mniej niż 4 cykle a od podania ostatniej dawki ostatniej chemioterapii nie mogło upłynąć więcej niż 8 tyg.) • utrzymywanie się obiektywnej odpowiedzi na ostatnią przeprowadzoną chemioterapię opartą na związkach platyny, wg kryteriów RECIST, wersja 1.0 lub odpowiedzi CA-125 wg kryteriów GCIG* • stężenie CA-125 przed leczeniem w górnej granicy normy albo, jeżeli norma była przekroczona, stężenie CA-125 w drugiej próbkę, pobranej co najmniej 7 dni później, zwiększone o mniej niż 15% w stosunku do stężenia w pierwszej próbkę • czynność narządów wewnętrznych i szpiku kostnego w normie w okresie 28 dni poprzedzających rozpoczęcie leczenia w ramach badania • ocena stanu ogólnego ≤ 2 w skali ECOG • oczekiwane przeżycie ≥ 16 tygodni 	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie bez progresji choroby (PFS) w ocenie badacza • czas przeżycia wolny od progresji (PFS) w centralnej ocenie przez niezależny komitet (w sposób zamaskowany) – retrospektywna analiza skanów guza wykonanych za pomocą tomografii komputerowej <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> • Czas do najwcześniejszej progresji choroby w oparciu o kryteria RECIST lub stężenie CA-125 • Czas do przerwania leczenia lub zgonu (TDT) • Przeżycie całkowite (OS) • Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) • Kontrola objawów choroby (DCR) • Procentowa zmiana wielkości zmiany nowotworowej względem wartości wyjściowych • Czas do pierwszej kolejnej terapii (TFST) • Czas do drugiej kolejnej terapii (TSST) • Objawy choroby wg FOSI • Jakość życia wg FACT-O • Jakość życia wg TOI

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>sytuacji było dokumentowane w trakcie badania.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • udokumentowany brak ciąży lub przebyta menopauza • dostępność do próbek guza <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • rak jajnika o wysokim stopniu zróżnicowania (stopień 1) • wcześniejsze stosowanie inh bitorów PARP, w tym olaparybu • drenaż wodobrzusza w czasie finalnych 2 cykli ostatniego schematu chemioterapii przed rozpoczęciem badania • drugi pierwotny nowotwór (z wyjątkami) • radioterapia, chemioterapia (za wyjątkiem postępowania paliatywnego) w czasie 2 tygodni od podania ostatniej dawki przed rozpoczęciem badania • objawowe, źle kontrolowane przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego • duże zabiegi chirurgiczne w okresie 2 tygodni przed włączeniem do badania • konieczność stosowania silnych inhibitorów lub induktorów cytochromu CYP3A4 • stan immunosupresji, w tym zakażenie wirusem HIV • wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C • toksyczność utrzymująca się po poprzednim leczeniu • drgawki lub stosowanie leków przeciwpadaczkowych • allogeniczny przeszczep szp ku kostnego • nadwrażliwość na olaparyb lub inny składnik preparatu • transfuzja krwi w ciągu 120 dni przed włączeniem do badania. <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>OLA: 136, w tym 57 z BRCAwt</p> <p>PLC: 129 (1 pacjentka z grupy kontrolnej wycofała zgodę na udział w badaniu przed leczeniem), w tym 61 z BRCAwt</p> <p><u>Utrata pacjentek z badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • OLA: 68 chorych nie ukończyło leczenia (1 pacjentka utracona z okresu obserwacji); • PLC: 107 chorych nie ukończyło leczenia. 	<ul style="list-style-type: none"> • Planowa retrospektywna analiza skuteczności w zależności od statusu mutacji BRCA1/2 • Bezpieczeństwo

*Zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami GCIG progresję lub nawrót choroby oceniano na podstawie postępującego wzrostu stężenia CA-125 w serii pomiarów w surowicy – w zależności od wyjściowego (przed wdrożeniem leczenia) stężenia CA-125; wyjściowy poziom CA-125 podwyższony – ≥ 2 wzrost stężenia CA-125 względem nadiru w okresie 28-dni przed rozpoczęciem leczenia, w dwóch pomiarach dokonanych w odstępie co najmniej tygodniowym; wyjściowy poziom CA-125 w normie – ≥ 2 wzrost stężenia CA-125 względem górnej granicy normy, w dwóch pomiarach dokonanych w odstępie co najmniej tygodniowym.

Skróty: OLA – olaparyb; PLC – placebo; RECIST (ang. Response Evaluation Criteria In Solid Tumours) – kryteria odpowiedzi radiologicznej na leczenie w przypadku guzów litych; OS (ang. overall survival); PFS (ang. Progression free survival) – przeżycie wolne od progresji choroby, TOI – (ang. Trial Outcome Index Score); FACT – kwestionariusz oceny jakości życia pacjentów poddanych leczeniu przeciwnowotworowemu (ang. Functional Assessment of Cancer Therapy), EQ-5D – kwestionariusz oceny jakości życia (ang. Euro-Quality of Life Questionnaire), Q-TWIST – czas bez objawów choroby lub toksyczności leczenia skorygowany o jakość życia (ang. Quality-adjusted time without symptoms of disease and toxicity); QAPFS – czas przeżycia wolny od progresji choroby skorygowany o jakość (ang. Quality-adjusted progression-free survival)

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania oraz pozostałych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy znajduje się w rozdziale 16.4 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Badanie STUDY-19 charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu w zakresie większości domen wg Cochrane Collaboration. Nieznane ryzyko błędu systematycznego wykazano w domenie „Selektywne raportowanie”, ryzyko nieznane/niskie w domenach „Zaślepienie oceny efektów”, „Ukrycie kodu randomizacji”.

Niejasne ryzyko w zakresie randomizacji może być związane z zastosowaniem stratyfikacji, natomiast w zakresie selektywnego raportowania brak jest dostatecznej informacji w zakresie raportowania wyników, która pozwoliłaby na jasne określenie istnienia niskiego bądź wysokiego ryzyka popełnienia błędu w badaniach. Odnośnie do prawidłowego zaślepienia oceny efektów w badaniu STUDY-19 wnioskodawca wskazał, iż ocena wyników badań obrazowych tomografii komputerowej guza w celu stwierdzenia progresji choroby lub jej braku była przeprowadzona przez niezależny centralny panel ekspertów w sposób retrospektywny.

Badanie jednoramienne OPINION oceniono na 7 pkt w skali NICE (odjęty punkt za kryterium „Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?”).

Ocenę jakości pozostałych badań przedstawiono w rozdz. 16.9-16.11 AKL wnioskodawcy. Ocenę przeglądów systematycznych wg skali AMSTAR 2 przedstawiono w rozdz. 16.12 AKL wnioskodawcy.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

Ograniczenia badania RCT dla olaparybu, o akronimie STUDY-19:

1. *Badanie przeprowadzono w populacji ogólnej pacjentów, niezależnie od statusu BRCA, niemniej jednak dokonano wcześniej zaplanowanej retrospektywnej analizy wyników w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na status mutacji BRCA, w tym w subpopulacji bez mutacji BRCA – niemniej jednak taka sytuacja nie jest odosobniona, ponieważ w przypadku badań dla innych inhibitorów PARP, w tym komparatora – niraparybu, do badań również włączano pacjentów bez względu na status mutacji BRCA, a wyniki podawano w podgrupach;*
2. *Badanie to było badaniem II fazy, podczas gdy badania dla komparatora (niraparybu) były badaniami III fazy – niemniej jednak wyniki badania STUDY-19 i badań dla innych inhibitorów PARP są spójne i wskazują na efekt klasy tej grupy leków, który jest widoczny również w subpopulacji bez mutacji BRCA;*
3. *W badaniu STUDY-19 olaparyb stosowano w postaci kapsułek (ta postać farmaceutyczna jest aktualnie wycofana z obrotu), podczas gdy przedmiotem analiz jest olaparyb w postaci tabletek – niemniej jednak dostępne dowody naukowe oraz opinie NICE, AOTMiT oraz EMA wskazują na co najmniej porównywalną efektywność tabletek względem kapsułek, w związku z czym badania dla olaparybu w postaci kapsułek są również reprezentatywne dla olaparybu w postaci tabletek, a uwzględnienie badania STUDY-19 w niniejszej analizie klinicznej jest zasadne;*
4. *W badaniu przeżycie całkowite nie było głównym ocenianym punktem końcowym - jako pierwszorzędowy punkt końcowy uwzględniono przeżycie wolne od progresji choroby, niemniej jednak jest to podejście stosowane również w innych badaniach dla inhibitorów PARP (w tym NOVA i NORA);*
5. *Liczne modyfikacje w protokole badania m.in.: zmiany planów związanych z analizą cząstkową (ang. interim) dla wskaźników przeżycia, co ma nieznaną wpływ na uzyskane wyniki;*
6. *Część pacjentów błędnie zestratyfikowanych z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej (IVRS) przez ośrodki badawcze, z większą proporcją pacjentów w grupie olaparybu w porównaniu z placebo (35,3% vs 24,0%). Powyższe może mieć wpływ na dysproporcję między ramionami w zakresie znanych i nieznaną czynników prognostycznych;*
7. *Protokół STUDY-19 pozwalał na kontynuację leczenia po wystąpieniu progresji choroby pod warunkiem, że w ocenie badacza pacjent odnosi korzyści z terapii i nie spełnia innych kryteriów wykluczających z leczenia. Można zatem przypuszczać, że część pacjentów kontynuowała leczenie olaparybem po wystąpieniu nawrotu choroby. Ponadto protokół badania dopuszczał odśledzenie badacza i pacjenta w indywidualnych przypadkach;*
8. *Zgodnie z protokołem STUDY-19, pacjenci nie mogli przechodzić z grupy placebo do grupy leczonej olaparybem po progresji choroby. Mimo to po progresji choroby ok. 23% pacjentów z ramienia placebo otrzymało inhibitor PARP (dane te dotyczą populacji ogólnej, bez względu na status mutacji BRCA), co może stanowić istotny czynnik zakłócający; w przypadku subpopulacji z BRCAwt nie podano precyzyjnych danych jaki odsetek pacjentów z grupy leczonej placebo stosowało olaparyb po progresji choroby – niemniej jednak z etycznego punktu widzenia, w sytuacji istotnej przewagi olaparybu nad placebo pod względem skuteczności, pozbawienie pacjentów możliwości stosowania inhibitora PARP po progresji byłoby niehumanitarne;*

9. *Oceną głównego punktu końcowego (przeżycia wolnego od progresji choroby) przeprowadzał zamaskowany badacz, ale dodatkowo oceny dokonywała niezależna, zaślepiona komisja; niemniej jednak w populacji ogólnej pacjentów, niezależnie od statusu mutacji BRCA zbieżność ocen badacza i komisji była bardzo wysoka;*
10. *Brak wyników z zakresu bezpieczeństwa w subpopulacji pacjentów bez mutacji BRCA, w związku z czym w analizie wykorzystano dane dla ogólnej populacji pacjentów, niezależnie od obecności mutacji BRCA – niemniej jednak, z uwagi na lepsze rokowanie i wyniki leczenia olaparybem w subpopulacji z mutacjami BRCA okres ekspozycji na olaparyb mógł być potencjalnie dłuższy, niż w populacji bez tego typu mutacji, co mogło wpłynąć na wyniki z zakresu bezpieczeństwa. Należy jednakże zaznaczyć, że mało prawdopodobnym jest, aby profil bezpieczeństwa olaparybu był gorszy podczas jego krótszego stosowania niż dłuższego stosowania*

[Ograniczenia badań NOVA i NORA dotyczących niraparybu (wykorzystanych do przeprowadzenia porównania pośredniego) przedstawiono w rozdz. 12 AKL wnioskodawcy.]

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. W badaniu STUDY-19 pierwszym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), zatem kalkulację minimalnej wielkości badanej próby, która z dużym prawdopodobieństwem pozwoli na statystyczne potwierdzenie założeń badania, przeprowadzono w odniesieniu do PFS a nie do przeżycia całkowitego (OS).
2. W badaniu STUDY-19 subpopulacja pacjentów z BRCAwt była stosunkowo niewielka (w grupie przyjmującej olaparyb N=57, w grupie placebo N=61).
3. Zgodnie z opinią NICE przedstawioną w rekomendacji z 2023 r. (TA908) wyniki badania STUDY-19 powinny być traktowane z pewną ostrożnością, m.in. ze względu na fakt, że mutację w genach BRCA sprawdzano retrospektywnie.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (rozdz. 12 AKL):

1. *Dostępność jedynie jednego badania randomizowanego o akronimie STUDY-19, uwzględniającego porównanie olaparybu w leczeniu podtrzymującym względem placebo, w populacji pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na ostatnią chemioterapię opartą na pochodnych platyny, w tym w subpopulacji bez mutacji BRCA;*
2. *Brak badań pierwotnych uwzględniających porównanie olaparybu z niraparybem w rozpatrywanym wskazaniu, czego konsekwencją była konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego.*

Ograniczenia przeprowadzonego porównania pośredniego olaparybu z niraparybem:

3. *Dostępność jednego badania RCT o akronimie STUDY-19 uwzględniającego porównania olaparybu z placebo, będącym wspólnym komparatorem w ramach porównania pośredniego z niraparybem;*
4. *W badaniu STUDY-19 populacja pacjentek bez mutacji BRCA była szersza niż w badaniu NOVA czy NORA, ponieważ obejmowała pacjentki z BRCA typu dzikiego oraz chore z BRCAvus, podczas gdy w badaniach NORA i NOVA – populację bez germinalnych mutacji BRCA;*
5. *Pewne różnice w sposobie oceny przeżycia wolnego od progresji choroby w badaniach włączonych do porównania pośredniego. W badaniu NOVA ocena progresji była przeprowadzana z większą częstością w porównaniu do badania STUDY-19, tj. zmiany chorobowe oceniano w badaniu tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego, przeprowadzanym co 8 tygodni podczas 14 cykli, a następnie co 12 tygodni do momentu wystąpienia progresji choroby, a w badaniu STUDY-19 zmiany chorobowe oceniano z zastosowaniem tomografii komputerowej, przeprowadzanej co 12 tygodni do 60 tygodnia a następnie co 24 tygodnie do momentu wystąpienia progresji choroby;*
6. *W badaniu STUDY 19 pacjenci nie byli stratyfikowani ze względu na status mutacji BRCA w momencie randomizacji, natomiast w badaniu NOVA pacjentki zakwalifikowane do badania przydzielono do jednej z dwóch kohort na podstawie wyniku testu mutacji germinalnej BRCA;*
7. *Pomimo, że w badaniu NOVA dostępne były finalne dane z zakresu przeżycia całkowitego, to były one przedstawione w sposób uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego (tj. w postaci różnicy median z 95% CI zamiast HR z 95% CI) z badaniem STUDY-19, w związku z tym w przypadku badania*

STUDY-19 do porównania pośredniego wykorzystano dane zarówno z analizy pośredniej, jak i z finalnej analizy danych;

- 8. W przypadku analizy jakości życia i punktów końcowych raportowanych przez pacjentów istniały istotne różnice w sposobie przedstawienia danych pomiędzy badaniem STUDY-19 dla olaparybu a badaniami NOVA i NORA dla niraparybu, w związku z czym przeprowadzenie porównania pośredniego uznano za niemożliwe. W badaniu STUDY-19 wyniki zakresu jakości życia przedstawiono jako odsetek pacjentów, którzy uzyskali poszczególne kategorie poprawy/pogorszenia w indeksach TOI, FOSI i FACT-O, natomiast w badaniach NOVA i NORA – jako zmianę wyników względem wartości wyjściowych;*
- 9. Badanie NORA wykorzystano jedynie do porównania pośredniego w ramach analizy wrażliwości (wraz z badaniem NOVA), z uwagi na różnice w dawkowaniu początkowym niraparybu względem zalecanego w ChPL Zejula® [280], fakt, że badanie to przeprowadzono jedynie w populacji chińskiej (podczas gdy w badaniach STUDY-19 i NOVA głównie uczestniczyli pacjenci rasy białej) oraz różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów włączonych do badania. Populacja pacjentek z badania NOVA była bardziej zbliżona do populacji z badania STUDY-19, niż w przypadku badania NORA, w związku z czym podstawowe porównanie pośrednie przeprowadzono z uwzględnieniem badania NOVA;*
- 10. W badaniu STUDY-19 wyniki z zakresu bezpieczeństwa przedstawiono w populacji ogólnej na podstawie najbardziej aktualnych danych z referencji [4] (dane zbierane do maja 2016 roku, finalna analiza przy dojrzałości danych dla OS wynoszącej 79%), które jedynie w nieznacznym stopniu różniły się od pierwotnych danych przedstawionych w czasie pierwszej analizy, przeprowadzonej w referencji [1]. Z uwagi na powyższe, zastosowano konserwatywne podejście, i w porównaniu pośrednim wykorzystano najnowsze dane z badania STUDY-19 (w przypadku badań NORA i NOVA dostępne dane pochodziły z analiz pośrednich, zatem odsetek pacjentów ze zdarzeniami/działaniami niepożądanymi może być niższy niż w finalnych analizach);*
- 11. W przypadku meta-analizy wyników badania NORA i NOVA z zakresu bezpieczeństwa, wykorzystanych w analizie wrażliwości, w przypadku niektórych punktów końcowych wykazano znaczną heterogenność pomiędzy obydwojema badaniami, w związku z czym zastosowano model efektów losowych (random) do wykonania obliczeń (w przypadku analizy skuteczności nie stwierdzono heterogenności wyników) – różnice te mogły być konsekwencją rozbieżności w sposobie dobierania dawki początkowej niraparybu;*
- 12. Istniały pewne różnice w definicji niektórych punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa pomiędzy badaniami STUDY-19 a NOVA i NORA, np. trombocytopenii czy neutropenii (w badaniach NOVA i NORA zastosowano teoretycznie szersze kryteria), niemniej jednak w żadnym z badań nie podano punktów odjęcia zdefiniowania trombocytopenii i neutropenii, zatem wpływ tych różnic na uzyskane wyniki jest niejasny; niemniej jednak wyniki badań pierwotnych uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa olaparybu wydają się potwierdzać, że stosowanie olaparybu wiąże się z niższym ryzykiem niektórych hematologicznych zdarzeń niepożądanych;*
- 13. W przypadku badania NORA nie były dostępne wyniki z zakresu czasu do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej, a wyniki z zakresu przeżycia całkowitego pochodziły z pośredniej analizy danych i były niedojrzałe.*

Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.1.5. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.5.1. Wyniki analizy skuteczności

Olaparyb vs placeboporównanie bezpośrednie – badanie STUDY-19

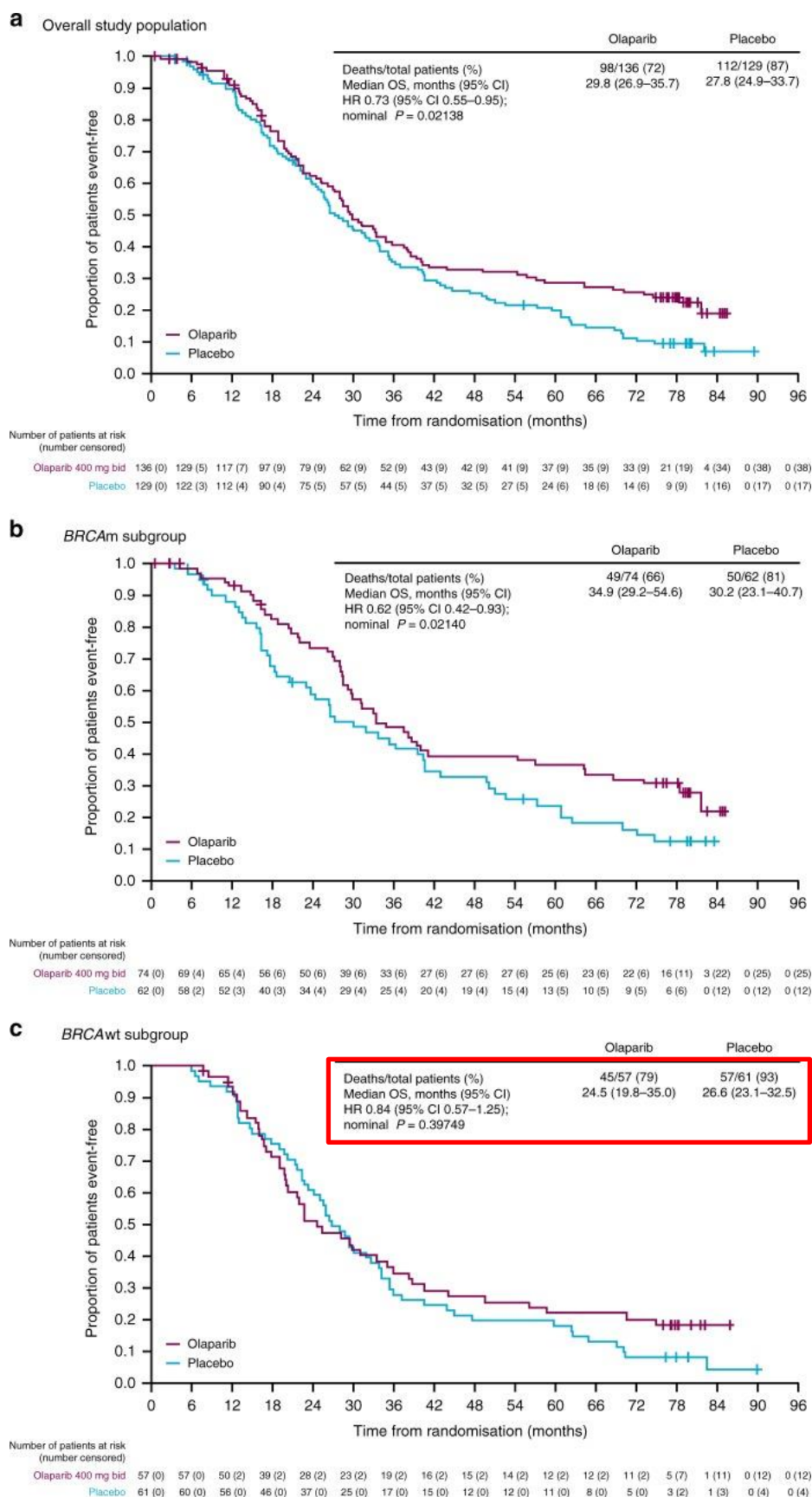
Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności w badaniu STUDY-19 – subpopulacja z BRCA typu dzikiego (BRCAwt)

Punkt końcowy	Moment odcięcia zbierania danych, dojrzałość danych [^]	Publikacja	Olaparyb N=57	Placebo N=61	HR [95% CI]*	Wartość p*
PFS (czas do progresji choroby lub zgonu), mediana [95% CI] (miesiące)	Czerwiec 2010 (dojrzałość danych: 57,7%) (pacjenci z nieznanym statusem mutacji BRCA)	Ledermann 2012	Bd	bd	bd	<0,05
	Czerwiec 2010/ listopad 2012	Ledermann 2014	7,4 [5,5; 10,3]	5,5 [3,7; 5,6]	0,54 [0,34; 0,85]	0,0075
Czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej, w subpopulacji z BRCAwt, mediana [95% CI] (miesiące)	Listopad 2012	Ledermann 2014 Matulonis 2014 (abstrakt)	12,9 [7,8; 15,3]	6,9 [5,7; 7,3]	0,45 [0,30; 0,67]	0,00009
	Wrzesień 2015	Ledermann 2016	12,9 [7,8; 15,3]	6,9 [5,7; 9,3]	0,45 [0,30; 0,66]	0,0001
	Maj 2016 (87% dojrzałości danych, finalna analiza)	Friedlander 2018	12,9 [7,8; 15,3]	6,9 [5,7; 9,3]	0,45 [0,30; 0,66]	0,00006
Czas do drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej, w subpopulacji z BRCAwt, mediana [95% CI] (miesiące)	Listopad 2012	Ledermann 2014 Matulonis 2014 (abstrakt)	17,1 [15,2; 20,0]	14,7 [12,8; 18,1]	0,64 [0,42; 0,96]	0,033
	Wrzesień 2015	Ledermann 2016	17,0 [15,2; 19,8]	14,7 [12,8; 18,3]	0,63 [0,43; 0,94]	0,023
	Maj 2016 (85% dojrzałości danych, finalna analiza)	Friedlander 2018	17,0 [15,2; 19,8]	14,7 [12,8; 18,3]	0,63 [0,43; 0,94]	0,02263
Czas przeżycia całkowitego w subpopulacji z BRCAwt, mediana [95% CI] (miesiące)	Listopad 2012 (dojrzałość danych: 58%)	Ledermann 2014 Matulonis 2014 (abstrakt)	24,5 [19,8; 35,0]	26,2 [22,6; 33,7]	0,99 [0,63; 1,55]	0,96
	Wrzesień 2015 (77% dojrzałości danych, dla BRCAwt 84%)	Ledermann 2016	24,5 [19,8; 35,0]	26,6 [23,1; 32,5]	0,83 [0,55; 1,24]	0,37
	Maj 2016 (79% dojrzałości danych, finalna analiza)	Friedlander 2018 Friedlander 2017 Gourley 2017	24,5 [19,8; 35,0]	26,6 [23,1; 32,5]	0,84 [0,57; 1,25]	0,397 (nominalne)

* dane przedstawione w referencji. [^]dojrzałość danych dla populacji ogólnej, wszystkich pacjentek w badaniu, chyba, że zaznaczono inaczej. bd - brak danych. BRCAwt (BRCA typu dzikiego) – w badaniu definiowano jako chore bez znanej mutacji BRCA lub z wariantem o nieznanym znaczeniu (BRCAvus).

W badaniu STUDY-19 w subpopulacji pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, z BRCA typu dzikiego (BRCAwt), w grupie przyjmującej olaparyb w porównaniu do grupy przyjmującej placebo nie wykazano istotnych statystycznie różnic w czasie przeżycia całkowitego (OS). W grupie przyjmującej olaparyb wykazano statystycznie istotny dłuższy czas do progresji choroby lub zgonu, czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej, czas do drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej.

Ponadto nie zaobserwowano różnic w objawach związanych z chorobą lub wskaźnikami poprawy jakości życia związanej ze zdrowiem, mierzonymi wynikami kwestionariusza FACT-O (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian*), FOSI (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy/National Comprehensive Cancer Network Ovarian Symptom Index*) oraz indeksu TOI ang. *Trial Outcome Index* (szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdz. 5.1 AKL wnioskodawcy, opis skal i kwestionariuszy – w rozdz. 16.15 AKL wnioskodawcy).



Rysunek 1. Krzywe przeżycia całkowitego dla grupy leczonej olaparybem i grupy stosującej placebo (finalna analiza danych - maj 2016) w populacji ogólnej (a), populacji z BRCAm (b), populacji z BRCAwt (c), wg Friedlander 2018.

		Patient selection	n	PFS HR (95% CI)	OS HR (95% CI)
ITT		ITT	265	0.35*** (0.25–0.49)	0.73 (0.55–0.95)
Ledermann et al. 2014	BRCAm	BRCAm	136	0.18*** (0.10–0.31)	0.62 (0.42–0.93)
		BRCAwT	118	0.54** (0.34–0.85)	0.84 (0.57–1.25)
Foundation Medicine HRRm analysis	BRCAm	tBRCAm	111	0.16 (0.08–0.30)	0.53* (0.33–0.83)
		tBRCAwT	98	0.57 (0.34–0.94)	0.92 (0.60–1.40)
		tBRCAwT/HRRwt	58	0.71 (0.37–1.35)	1.19 (0.66–2.10)
		HRRm	21	0.21 (0.04–0.86)	0.77 (0.28–2.28)

OS cutoff 9 May 2016

Rysunek 2. Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS) i przeżycie całkowite (OS) w zależności od statusu BRCA i HRR ustalonego w czasie badania STUDY-19, oszacowane w podgrupach zdefiniowanych w analizie Foundation Medicine (Hodgson 2018)

*p < 0,05, **p < 0,01, ***P < 0,001. BRCAm - mutacja BRCA, BRCAwT - BRCA typu dzikiego; HRRm -mutacja genu naprawy rekombinacji homologicznej, HRRwt - geny naprawy rekombinacji homologicznej typu dzikiego; tBRCAm – mutacja BRCA w obrębie guza, tBRCAwT - BRCA typu dzikiego w obrębie guza. U trzech pacjentów z tBRCAwT na podstawie analiz Foundation Medicine stwierdzono BRCAm po analizie linii zarodkowe

W badaniu STUDY-19 w populacji ogólnej (ITT) i populacji z mutacją BRCA (BRCAm) w grupie przyjmującej olaparyb w porównaniu do grupy przyjmującej placebo wykazano statystycznie istotne dłuższe przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). W grupie bez mutacji genu BRCA wykazano statystycznie istotne dłuższe PFS, natomiast nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie OS.

Wyniki jednoramiennego badania OPINION

Tabela 15. Wyniki badania OPINION - skuteczność

Status mutacji BRCA/subpopulacja	Liczba zdarzeń, n (%)	Grupa badana, Olaparyb Mediana [95% CI] (miesiące)	Oceniany parametr w 12 miesiącu, % [95% CI]	Oceniany parametr w 18 miesiącu, % [95% CI]
PFS - przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu				
Wszyscy pacjenci (tj. bez germinalnych mutacji BRCA), mediana [miesiące]	210 (75%)	9,2 [7,6; 10,9]	38,5 [32,7; 44,3]	24,3 [19,2; 29,7]
Pacjenci z somatycznymi mutacjami BRCA, mediana [miesiące]	13/27	16,4 [12,8; nie osiągnięto]	73,9 [52,9; 86,6]	49,3 [28,9; 66,7]
Pacjenci HRD-pozytywni, w tym z somatycznymi mutacjami BRCA, mediana [miesiące]	80/121	11,1 [9,2; 14,6]	49,0 [39,7; 57,7]	36,3 [27,6; 45,1]
Pacjenci HRD-pozytywni, bez mutacji somatycznych BRCA, mediana [miesiące]	67/94	9,7 [8,1; 13,6]	41,8 [31,6; 51,7]	32,5 [23,1; 42,3]
Pacjenci HRD-negatywni	96/115	7,3 [5,5; 9,0]	27,0 [19,1; 35,6]	11,3 [5,9; 18,6]
Pacjenci z mutacjami HRR, bez mutacji BRCA	18 (53%)	14,8 [10,8; nie osiągnięto]	60,1 [41,3; 74,6]	43,5 [25,9; 59,8]

Status mutacji <i>BRCA</i> /subpopulacja	Liczba zdarzeń, n (%)	Grupa badana, Olaparyb Mediana [95% CI] (miesiące)	Oceniany parametr w 12 miesiącu, % [95% CI]	Oceniany parametr w 18 miesiącu, % [95% CI]
Pacjenci bez mutacji <i>HRR</i> , bez mutacji <i>BRCA</i>	163 (82%)	7,6 [7,2; 9,1]	29,7 [41,3; 74,6]	17,5 [12,4; 23,5]
TFST - czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej				
Wszyscy pacjenci (tj. bez germinalnych mutacji <i>BRCA</i>), mediana [miesiące]	-	13,9 [11,5; 16,4]	Odsetek pacjentów żywych i bez kolejnej terapii: 54,1 [48,0; 59,8]	Odsetek pacjentów żywych i bez kolejnej terapii: 40,4 [34,5; 46,1]
TDT - czas do przerwania leczenia				
Wszyscy pacjenci (tj. bez germinalnych mutacji <i>BRCA</i>), mediana [miesiące]	-	9,6 [7,8; 11,1]	Odsetek pacjentów żywych i pozostających na terapii: 40,9 [34,1; 46,6]	Odsetek pacjentów żywych i pozostających na terapii: 28,0 [22,8; 33,3]
PFI - czas bez chemioterapii opartej na pochodnych platyny				
Wszyscy pacjenci (tj. bez germinalnych mutacji <i>BRCA</i>), mediana [miesiące]	-	17,3 [13,9; 23,3]	Odsetek pacjentów żywych i niestosujących kolejnej terapii z pochodnymi platyny: 62,5 [56,4; 68,0]	Odsetek pacjentów żywych i niestosujących kolejnej terapii z pochodnymi platyny: 49,5 [43,3; 55,4]

W jednoramiennym prospektywnym badaniu OPINION w populacji wszystkich pacjentów (tj. bez germinalnych mutacji *BRCA*) mediana przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu wyniosła 9,2 miesiąca, a odsetek pacjentów bez progresji choroby po 12 i 18 miesiącach wyniósł odpowiednio 38,5% i 24,3%. Wyniki PFS dla wyodrębnionych subpopulacji oraz wyniki dla pozostałych punktów końcowych przedstawiono w tabeli powyżej.

Ponadto w czasie terapii olaparybem u 64,3% pacjentów zaobserwowano jakąkolwiek poprawę indeksu TOI w dowolnym momencie leczenia, natomiast u 42,6% chorych zareportowano 10-punktowe pogorszenie indeksu TOI w dowolnym momencie terapii (szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdz. 7.1 AKL wnioskodawcy).

Olaparyb vs niraparyb (porównanie pośrednie)

Tabela 16. Wyniki porównania pośredniego - skuteczność

Parametr	Grupa badana olaparyb	Wspólny komparator		Grupa kontrolna niraparyb
		Placebo	Placebo	
PFS, HR [95% CI]	Pacjentki z <i>BRCA</i> wt, listopad 2012	NOVA - pacjentki bez <i>gBRCA</i> , czerwiec 2016		
	HR=0,54 [0,34; 0,85]	HR=0,45 [0,34; 0,61]		
	Analiza podstawowa (model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA) HR=1,20 [0,70; 2,07], p>0,05			
TFST, HR [95% CI]	Pacjentki z <i>BRCA</i> wt, maj 2016	NOVA - pacjentki bez <i>gBRCA</i> , czerwiec 2016		
	HR=0,45 [0,30; 0,66]	HR=0,55 [0,41; 0,72]		
	Analiza podstawowa (model fixed) HR=0,82 [0,50; 1,33], p>0,05			
TFST, HR [95% CI]	Pacjentki z <i>BRCA</i> wt, listopad 2012	NOVA - pacjentki bez <i>gBRCA</i> , czerwiec 2016		
	HR=0,45 [0,30; 0,67]	HR=0,55 [0,41; 0,72]		
	Analiza podstawowa (model fixed) HR=0,82 [0,50; 1,34], p>0,05			
OS, HR [95% CI]	Pacjentki z <i>BRCA</i> wt, maj 2016	NOVA – pacjentki bez <i>gBRCA</i> , maj 2016		
	HR=0,84 [0,57; 1,25]	HR=0,75 [0,45; 1,20]		
	Analiza podstawowa (model fixed) HR=1,12 [0,60; 2,10], p>0,05			
OS, HR [95% CI]	Pacjentki z <i>BRCA</i> wt, listopad 2012	NOVA – pacjentki bez <i>gBRCA</i> , maj 2016		
	HR=0,99 [0,63; 1,55]	HR=0,75 [0,45; 1,20]		
	Analiza podstawowa (model fixed)			

Parametr	Grupa badana olaparyb	Wspólny komparator		Grupa kontrolna niraparyb
		Placebo	Placebo	
HR=1,32 [0,68; 2,57], p>0,05				

* wartości obliczone w analizie wnioskodawcy na podstawie danych z publikacji referencyjnych; gBRCA – germinalne mutacje BRCA; PFS – przeżycie wolne od progresji choroby [lub zgonu]; TFST – czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej, OS – czas przeżycia całkowitego.

Wyniki porównania pośredniego olaparybu względem niraparybu nie wykazały istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), czasu do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TFST).

Przeglądy systematyczne

Tabela 17. Wyniki przeglądów systematycznych - przeżycie

Przeгляд systematyczny	Populacja pacjentów z rakiem jajnika uwzględnionych w referencji	Status mutacji BRCA*	Porównanie	PFS [95% CI] lub [95% CrI]	OS [95% CI] lub [95% CrI]
Wang 2021	Platynowrażliwy, nawrotowy rak jajnika	Populacja ogólna	Olaparyb vs niraparyb	0,90 [0,68; 1,21]	-
			Olaparyb vs placebo	0,32 [0,26; 0,40]	-
Stemmer 2020	Nowo rozpoznany lub platynowrażliwy, nawrotowy rak jajnika	Populacja ogólna	Olaparyb vs placebo	0,72 [0,57; 0,91]	0,48 [0,37; 0,63]
		BRCAwt	Olaparyb vs placebo	0,58 [0,37; 0,92]	-
Xu 2020	Platynowrażliwy, nawrotowy rak jajnika	Populacja ogólna	Olaparyb vs placebo	0,35 [0,25; 0,49]	-
			Niraparyb vs olaparyb	1,1 [0,72; 1,6]	-
Luo 2022	Nowo rozpoznany lub platynowrażliwy, nawrotowy rak jajnika	Populacja ogólna	Olaparyb vs placebo	0,32 [0,19; 0,52]	0,77 [0,59; 1,04]
		Populacja ogólna	Olaparyb vs niraparyb	0,64 [0,30; 1,42]	1,11 [0,59; 2,11]
		BRCAwt	Olaparyb vs placebo	0,54 [0,22; 1,35]	
		BRCAwt	Olaparyb vs niraparyb	0,97 [0,33; 2,93]	
Wang 2022	Platynowrażliwy, nawrotowy rak jajnika	Populacja ogólna	Olaparyb vs placebo	0,31 [0,26; 0,37]	0,73 [CI: 0,60; 0,90]
Yang 2020	Rak jajnika	W opracowaniu przedstawiono indywidualne wyniki dla badania STUDY-19, natomiast meta-analizę przeprowadzono dla kilku inhibitorów PARP łącznie			
Gao 2021	Platynowrażliwy, nawrotowy rak jajnika – meta-analiza oparta na modelowaniu	Stwierdzono, że przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w przypadku pacjentów z BRCAwt było podobne do PFS dla pacjentów HRD-dodatnich i nie było istotnej różnicy w PFS między olaparybem, niraparybem i rukaparybem w populacji pacjentów z nawrotowym rakiem jajnika.			
Chen 2022	Platynowrażliwy, nawrotowy rak jajnika	Populacja ogólna	Olaparyb vs brak olaparybu (placebo lub sama chemioterapia)	-	1,24 [1,06; 1,45]

BRCAwt – BRCA typu dzikiego (brak mutacji BRCA); PFS – przeżycie wolne od progresji choroby (lub zgonu); OS – przeżycie całkowite.

*populacja ogólna uwzględnia pacjentów niezależnie od braku lub obecności mutacji BRCA; w tabeli uwzględniono jedynie zastawienie wyników w populacji ogólnej lub subpopulacji z BRCAwt

Wyniki przeglądów systematycznych z metaanalizą Wang 2021, Stemmer 2020, Xu 2020, Luo 2022, Wang 2022, Yang 2020, Gao 2021, Chen 2022 dla porównania olaparybu z niraparybem nie wykazały istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby.

4.1.5.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Olaparyb vs placebo
porównanie bezpośrednie – badanie STUDY-19

Tabela 18. Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu STUDY-19 (populacja ogólna)

Parametr	Grupa badana Olaparyb n (%), N=136	Grupa kontrolna, placebo, n (%), N=128	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Wstrzymanie terapii	53 (39%)	23 (18%)	2,17 [1,43; 3,33]	<0,05	NNH=4 [3; 9]
Wstrzymanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych	47 (35%)	13 (10%)	3,40 [1,97; 5,99]	<0,05	NNH=4 [2; 6]
Redukcja dawkowania	59 (43%)	29 (23%)	1,91 [1,33; 2,80]	<0,05	NNH=4 [3; 10]
Redukcja dawkowania z powodu zdarzeń niepożądanych	35 (26%)	5 (4%)	6,59 [2,78; 15,96]	<0,05	NNH=4 [3; 7]
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	8 (6%)	2 (2%)	3,76 [0,93; 15,50]	>0,05	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane (częściowa analiza)	25 (18%)	11 (9%)	2,14 [1,12; 4,14]	<0,05	NNH=10 [5; 64]
Działania niepożądane – potencjalnie związane z leczeniem w ocenie badacza (częściowa analiza)	121 (89%)	93 (73%)	1,22 [1,06; 1,40]	<0,05	NNH=6 [3; 14]
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	132 (97%)	119 (93%)	1,04 [0,99; 1,12]	>0,05	-
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia nasilenia	59 (43%)	28 (22%)	1,98 [1,37; 2,91]	<0,05	NNH=4 [3; 9]

*wartości obliczone w analizie wnioskodawcy na podstawie danych z publikacji referencyjnych.

W badaniu STUDY-19 w populacji ogólnej w grupie przyjmującej olaparyb w porównaniu do grupy przyjmującej placebo wykazano statystycznie istotnie częstsze występowanie następujących zdarzeń niepożądanych: wstrzymanie terapii, wstrzymanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych, redukcja dawkowania, redukcja dawkowania z powodu zdarzeń niepożądanych, ciężkie zdarzenia niepożądane (częściowa analiza), działania niepożądane – potencjalnie związane z leczeniem w ocenie badacza (częściowa analiza), jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia nasilenia.

Ponadto zaobserwowano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych o jakimkolwiek stopniu nasilenia: nudności (NNH=2), zmęczenia (NNH=5), wymiotów (NNH=4), zaparć (NNH=8), anemii (NNH=6), niestrawności (NNH=8), bólu nadbrzusza (NNH=10), zaburzeń smaku (NNH=10), zawrotów głowy (NNH=11), infekcji górnych dróg oddechowych (NNH=12), gorączki (NNH=13), neuropatii obwodowej (NNH=15); natomiast istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia gorących potów (NNT=12).

Szczegółowe wyniki dotyczące poszczególnych zdarzeń niepożądanych przedstawiono w rozdz. 5.2 AKL wnioskodawcy.

Olaparyb vs niraparyb (porównanie pośrednie)

Tabela 19. Wyniki porównania pośredniego – bezpieczeństwo

Parametr	Grupa badana Olaparyb, n/N	Wspólny komparator		Grupa kontrolna Niraparyb, n/N
		Placebo, n/N	Placebo, n/N	
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	132/136	119/128	NOVA 171/179	NOVA 367/367
	Analiza podstawowa (model fixed – z uwzględnieniem badania NOVA) RR=1,00 [0,93; 1,06], p>0,05			
Zdarzenia niepożądane prowadzące do wstrzymania leczenia	47/136	13/128	NOVA 9/179	NOVA 253/367
	Analiza podstawowa (model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA) RR=0,25 [0,11; 0,58], p<0,05, NNT= 2 [2; 3]			

Parametr	Grupa badana Olaparyb, n/N	Wspólny komparator		Grupa kontrolna Niraparyb, n/N
		Placebo, n/N	NOVA n/N	
Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki	35/136	5/128	NOVA 26/179	NOVA 244/367
	Analiza podstawowa (model fixed bez badania NOVA) RR=1,44 [0,54; 3,82], p>0,05			
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	8/136	2/128	NOVA 4/179	NOVA 54/367
	Analiza podstawowa (model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA) RR=0,57 [0,09; 3,56], p>0,05			
Ciężkie zdarzenia niepożądane	25/136	11/128	NOVA 27/179	NOVA 110/367
	Analiza podstawowa (model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA) RR=0,57 [0,09; 3,56], p>0,05			
Działania niepożądane	121/136	93/128	NOVA 127/179	NOVA 358/367
	Analiza podstawowa (model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA) RR=0,89 [0,79; 1,04], p>0,05			
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia	59/136	28/128	NOVA 41/179	NOVA 272/367
	Analiza podstawowa (model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA) RR=0,61 [0,38; 0,98], p<0,05 NNT=3 [2; 6]			

Wyniki porównania pośredniego olaparybu względem niraparybu wykazały statystycznie istotnie rzadsze występowanie zdarzeń niepożądanych prowadzących do wstrzymania leczenia oraz jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie następujących zdarzeń niepożądanych: jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, ciężkie zdarzenia niepożądane, działania niepożądane.

Ponadto w grupie przyjmującej olaparyb wykazano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia wzdęć (NNH=10), natomiast istotnie statystycznie rzadsze ryzyko wystąpienia neutropenii, NNT=4, trombocytopenii, NNT=2, zdarzeń niepożądanych prowadzących do wstrzymania leczenia, NNH=2.

Szczegółowe wyniki dotyczące poszczególnych zdarzeń niepożądanych przedstawiono w rozdz. 6.2 AKL wnioskodawcy.

4.1.6. Informacje na podstawie innych źródeł

4.1.6.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Brak.

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

ChPL Lynparza

Działania niepożądane występujące bardzo często ($\geq 1/10$): niedokrwistość, neutropenia, leukopenia, zmniejszenie łaknienia, zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia smaku, kaszel, duszność, wymioty, biegunka, nudności, niestrawność, uczucie zmęczenia (w tym osłabienie).

EMA, FDA, URPL

Na stronach URPL, EMA oraz FDA nie odnaleziono informacji o bezpieczeństwie, których nie zawarto w ChPL Lynparza. Szczegółowe informacje zawiera AKL rozdział 16.7.1 AKL wnioskodawcy

4.2. Komentarz Agencji

Głównym ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest fakt, że odnaleziono tylko jedno badanie randomizowane uwzględniające wyniki dla populacji pacjentów bez mutacji BRCA – badanie STUDY-19, porównujące olaparyb względem placebo. Subpopulacja pacjentów z BRCAwt była stosunkowo niewielka (w grupie przyjmującej olaparyb N=57, w grupie placebo N=61), a status BRCA sprawdzano retrospektywnie.

Dla porównania olaparybu z niraparybem przeprowadzono natomiast porównanie pośrednie, które cechowały się pewnymi ograniczeniami, wynikającymi m.in. z różnic w populacji.

W badaniu STUDY-19 w subpopulacji pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, z BRCA typu dzikiego (BRCAwt), w grupie przyjmującej olaparyb w porównaniu do grupy przyjmującej placebo zaobserwowano statystycznie istotną różnicę na korzyść olaparybu w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego – przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic w czasie przeżycia całkowitego. Ponadto nie zaobserwowano różnic w objawach związanych z chorobą lub wskaźnikami poprawy jakości życia.

Należy jednak zwrócić uwagę na istnienie niezaspokojonych potrzeb zdrowotnych w ocenianej grupie pacjentów, w której zgodnie z opinią eksperta aktualnie w warunkach polskich można stosować jedynie leczenie objawowe (u chorych bez mutacji BRCA i/lub HRD i z PR/CR po leczeniu nawrotowej postaci raka jajnika). Ponadto według wytycznych klinicznych ESMO 2020 leczenie podtrzymujące inhibitorem PARP, w tym olaparybem, po odpowiedzi na terapię opartą na związkach platyny u pacjentów z nawrotowym platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania jest nowym standardem leczenia, zalecanie jest niezależnie od statusu BRCA.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy (AE) ekonomicznej wnioskodawcy była „ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Lynparza (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym dorosłych chorych z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, niezależnie od obecności mutacji w genie podatności na raka piersi (BRCA).”

Technika analityczna

Analiza użyteczności kosztów (CUA) dla porównania: olaparyb (OLA) vs standardowa opieka lekarska (obserwacja).

Analiza minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania olaparyb vs niraparyb (NIR).

Porównane interwencje

Jako komparator główny w AE wnioskodawcy uwzględniono standardową opiekę medyczną polegającą na odbywaniu konsultacji lekarskich i badań (obserwacja). Dodatkowo jako potencjalny komparator wnioskodawca uwzględnił stosowanie niraparybu w monoterapii, z uwagi na prawdopodobieństwo refundacji tego leku w przyszłości w analogicznym wskazaniu.

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Ponieważ wnioskodawca nie zidentyfikował kosztu różniącego porównywane opcje terapeutyczne z perspektywy pacjentów, nie przedstawiano wyników z perspektywy wspólnej.

Horyzont czasowy

W przypadku CUA przyjęto 20-letni (dożywotni) horyzont czasowy, a porównanie z NIR w ramach CMA przedstawiono w rocznym horyzoncie czasowym.

Model analizy

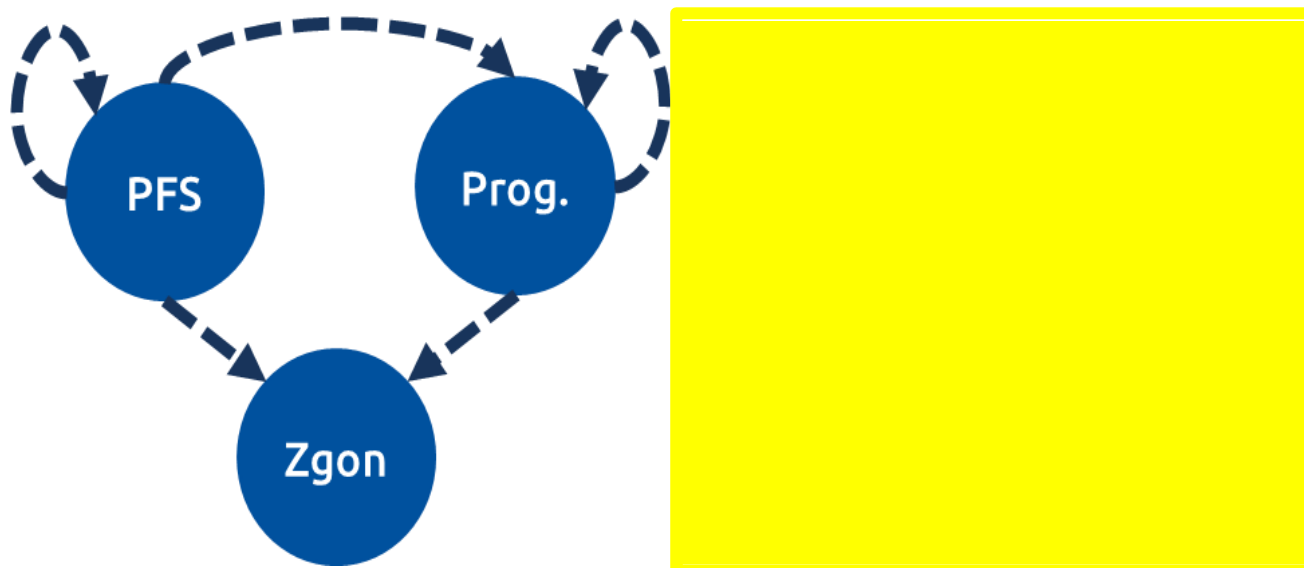
W ramach AE (zarówno CUA jak i CMA) wykorzystano, przygotowany przez wnioskodawcę, model partycjonowanego przeżycia (PSM), w którym przypisanie pacjentów do danego stanu odbywa się przy uwzględnieniu wyników parametrycznych modeli przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od pierwszej progresji (PFS) bez wcześniejszej konwersji do prawdopodobieństwa zdarzenia w cyklu. Model tego typu nie wymaga określania prawdopodobieństwa przejścia, ale opiera się na danych PFS i OS w poszczególnym punkcie czasowym.

W modelu uwzględniono 3 stany zdrowia:

- PFS (pacjenci przed progresją);
- Progresja (pacjenci po progresji);
- Zgon (pacjenci zmarli niezależnie od przyczyny).

Wszyscy pacjenci są włączani do modelu poprzez stan „PFS” i w kolejnych cyklach narażeni na wystąpienie pierwszej progresji choroby lub zgonu. Pacjenci, u których wystąpiła już progresja, narażeni są na wystąpienie zgonu. W opracowaniu modelowano postęp choroby jako nieodwracalny proces z pochłaniającym stanem „Zgon”. Wszystkie stany wykluczały się wzajemnie; pacjenci mogli zajmować tylko jeden ze stanów w danym momencie (pacjent, który doświadcza progresji choroby i przechodzi do stanu „Progresja”, nie może odzyskać statusu przed progresją i powrócić do stanu „PFS”).

W modelu uwzględniono cykl o długości 1 miesiąca ($365,25/12 = 30,44$ dnia) i zastosowano korektę połowy cyklu. Poniżej przedstawiono strukturę modelu AE wnioskodawcy.



Rysunek 3. Struktura modelu AE wnioskodawcy

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Wartości parametrów klinicznych dotyczące pacjentów bez mutacji BRCA wykorzystane w modelu CUA wnioskodawcy pochodziły z badania Study-19. Pozwalały one określić PFS i OS w okresie obserwacji do odpowiednio [redacted]. W ramach ekstrapolacji poza te okresy wnioskodawca przeprowadził dopasowanie parametryczne. Testowano osobne modele przeżycia dla grupy pacjentów stosujących olaparyb i dla grupy pacjentów otrzymujących placebo, jak i również wspólne modele przeżycia w przypadku potwierdzenia proporcjonalności hazardów występowania poszczególnych zdarzeń.

Analizę OS pacjentów bez mutacji BRCA w badaniu Study-19 przeprowadzono na podstawie danych zebranych do 9 maja 2016 roku, natomiast analizę PFS wg danych z 30 czerwca 2010 roku.

Poszczególne parametry kliniczne dotyczące OS i PFS szczegółowo opisano w rozdziale 3.5.1 i 3.5.2 AE wnioskodawcy. W poniższej tabeli przedstawiono najważniejsze założenia.

Tabela 20. Wartości parametrów klinicznych przyjętych w modelu AE

[redacted]	[redacted]			[redacted]
T	[redacted]			[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
T	[redacted]			[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	

Dodatkowo w ramach analizy minimalizacji kosztów (CMA), porównującej koszty wnioskowanej technologii z niraparybem, uwzględniono różne prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych (tych samych, które uwzględniono w ramach CUA). Ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych w grupie niraparybu określono na podstawie

Tabela 21.

Uwzględnione koszty

W AE wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty wnioskowanej technologii i komparatorów;
- koszty podania leków i monitorowania PL;
- koszty leczenia kolejnych linii;
- Koszty leczenia działań niepożądanych;
- Koszty standardowej opieki medycznej i opieki końca życia.

W analizie założono finansowanie produktu leczniczego Lynparza w istniejącej grupie limitowej (1149.0, Olaparyb) w ramach programu lekowego co oznacza wydawanie go świadczeniobiorcy bezpłatnie.

Tabela 22. Koszty produktu leczniczego Lynparza

Skróty: CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto, ██████████ UCZ – urzędowa cena zbytu, WLF – wysokość limitu finansowania,

Dawkowanie

Dawkowanie leków uwzględnionych w analizie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Dawkowanie komparatorów przyjęte w modelu wnioskodawcy

Substancja	Dawka na cykl	Liczba cykli leczenia
Bewacyzumab	15 mg/kg m.c.	10
Karboplatyna	Na podstawie klirensu kreatyniny (wskaźnik filtracji kłębuszkowej+25), który zależy od wieku i masy ciała pacjenta. Oblicza się dawkę leczenia, aby uzyskać docelową AUC wynoszącą 4 mg / ml / min	6
Cisplatyna	75 mg/m ² powierzchni ciała	4
Cyklofosfamid	1200 mg/m ² powierzchni ciała	6
Docetaksel	75 mg/m ² powierzchni ciała	6
Dokсорubicyna	40 mg/m ² powierzchni ciała	6
Gemcytabina	1000 mg/m ² powierzchni ciała	6
Paklitaksel	175 mg/m ² powierzchni ciała	6
Topotekan	1,25 mg/m ² powierzchni ciała przez 5 dni	6
Olaparyb	4 tabl. (150 lub 100 mg) na dobę; brak pominięcia dawek, brak redukcji liczby tabletek na dobę; do momentu progresji, zgonu przed progresją lub zakończenia horyzontu czasowego (na podstawie PFS).	
Niraparyb	300 mg/d, brak redukcji dawki i pominięcia dawek; do momentu progresji, zgonu przed progresją lub zakończenia horyzontu czasowego (na podstawie PFS).	

Skróty: AUC - pole powierzchni pod krzywą (ang. Area Under Curve), m.c. - masa ciała, PFS - przeżycie bez progresji choroby,

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca uwzględnił możliwość redukcji dawki niraparybu wg odnalezionych danych z badań klinicznych.

Koszt komparatorów

Koszt niraparybu określono na podstawie informacji refundacyjnych tego leku z 2022 roku (w PL B.50). Koszty pozostałych substancji przyjęto wg średniego kosztu jednostkowego w marcu 2023 roku na podstawie komunikatu DGL z dnia 30 maja 2023 roku za wyjątkiem cyklofosfamidu, którego koszt przyjęto na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 20 czerwca 2023 roku.

Geny poszczególnych leków w przeliczeniu na 1 mg przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Koszty poszczególnych terapii uwzględnionych w modelu

Substancja	Koszt 1 mg [PLN]
Bewacyzumab	1,97
Karboplatyna	0,21
Gemcytabina	0,05
Dokсорubicyna	0,61
Topotekan	60,69
Paklitaksel	0,33
Cyklofosfamid	0,06
Docetaksel	0,79

Substancja	Koszt 1 mg [PLN]
Cisplatyna	0,48
Niraparyb	2,50

Koszty podania leków i monitorowania PL

Przyjęto, że roczny ryczałt za diagnostykę w programie B.50 (4 282,40 PLN w pierwszym roku leczenia oraz 2 748,40 PLN w drugim roku leczenia) dotyczyć będzie również programu realizowanego dla wnioskowanej technologii wśród pacjentów bez mutacji BRCA. Wysokość tego ryczałtu przypisano wśród pacjentów w programie B.50. niezależnie od linii stosowanego leku (niraparyb lub olaparyb). Koszt wydawania leków przyjęto na poziomie kosztu świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” (5.08.07.0000004; 108,16 PLN) realizowanego co miesiąc.

Koszty leczenia kolejnych linii

Koszty kolejnych linii leczenia (na podstawie 10 najczęściej stosowanych schematów leczenia w badaniu Study-19) określono na podstawie wyceny świadczeń: „hospitalizacja onkologiczna u dorosłych” (557,00 PLN) dla pierwszego podania leku w cyklu oraz „hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków” (390,00 PLN) w przypadku kolejnych podań leku w cyklu.

Tabela 25. Koszty leczenia kolejnych linii przyjęte w modelu wnioskodawcy

Substancja	Koszt leków na cykl [PLN]	Koszt podawania na cykl [PLN]	Liczba cykli		
Bewacyzumab	5,22	557,00	10,00		
Karboplatyna	0,19	557,00	6,00		
Cisplatyna	0,63	557,00	4,00		
Cyklofosfamid	0,12	557,00	6,00		
Docetaksel	0,65	557,00	6,00		
Doksorubicyna	0,21	557,00	6,00		
Gemcytabina	0,08	557,00	6,00		
Paklitaksel	0,68	557,00	6,00		
Topotekan	667,29	2 117,00*	6,00		
Średni koszt leczenia kolejnej linii [PLN]					

*- 5 podań leku na 1 cykl

Koszt leczenia działań niepożądanych

W analizie uwzględniono zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub wyższego występujące w jednej z porównywanych grup badania Study-19 z częstotliwością co najmniej 3%. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych przyjęte w modelu wnioskodawcy

Zdarzenie	Koszt NFZ [PLN]

Koszty standardowej opieki medycznej i opieki końca życia

W analizie wnioskodawca uwzględnił również konsultacje lekarskie, badania podstawowe i badania obrazowe, jako składniki dodatkowej opieki medycznej nad pacjentkami z analizowanej populacji (miesięczny koszt

315,50 PLN (obserwacja) i 0 PLN (olaparyb) w stanie „PFS” oraz 25 PLN w stanie „Progresja”) oraz opieki terminalnej (3 922,40 PLN). Koszt ten w stanie PFS w ramieniu olaparybu został pominięty ze względu na diagnostykę prowadzoną w ramach programu lekowego oraz dodatkowe wizyty w szpitalu w celu wydania pacjentom olaparybu.

Użyteczności stanów zdrowia

Wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny użyteczności w analizowanym wskazaniu jednak nie odnalazł badań pozwalających uzyskać wagi użyteczności stanów „PFS” i „Progresja” wśród chorych na nawrotowego, platynowrażliwego raka jajnika bez mutacji BRCA. W ramach analizy podstawowej, wagi użyteczności dla tych stanów określono na podstawie wyników badania NOVA (badanie niraparyb vs placebo), w którym wykorzystano kwestionariusz EQ-5D. Przyjęto taką samą wagę użyteczności stanów w grupie pacjentów leczonych olaparybem oraz w grupie pacjentów poddawanych obserwacji [redacted]. W ramach analizy wrażliwości testowano uwzględnienie alternatywnych wartości użyteczności.

Ponadto uwzględniono wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia pacjentów z analizowanej populacji, wg parametrów stosowanych w innych modelach ocenianych przez brytyjską agencję NICE.

Tabela 27. Zmiana wartości użyteczności związana ze zdarzeniami niepożądanymi uwzględniona w AE

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Dyskontowanie

W ramach AE wnioskodawcy uwzględniono stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Pozostałe parametry uwzględnione w modelu AE wnioskodawcy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Parametry przyjęte w modelu AE wnioskodawcy

Parametr / założenie	Wartość parametru	Źródło
Technika analityczna	Analiza kosztów-użyteczności vs obserwacja Analiza minimalizacji kosztów vs niraparyb	
Różnice między wnioskowaną technologią a komparatorem	vs obserwacja: tak w zakresie PFS (w ocenie badacza), OS, schematów kolejnych linii leczenia, ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych w stopniu 3+ pojawiających się z częstotliwością co najmniej 3% w grupie; vs niraparyb: brak w zakresie skuteczności klinicznej i dawkowania, uwzględniono potencjalne różnice w ryzyku wystąpienia zdarzeń niepożądanych	Study-19, analiza kliniczna
Modelowanie	vs obserwacja: tak; 3-stanowy model partycjonowanego przeżycia ze stanami „PFS”, „Progresja” i „Zgon”; vs niraparyb: nie, uwzględniono wyłącznie odsetek pacjentów kontynuujących leczenie z modelu analizy kosztów-użyteczności	Study-19 analiza kliniczna, Wytyczne AOTMiT, PL B.50., założenia
Dawkowanie porównywanych leków	Olaparyb: 4 tabl. (150 lub 100 mg) na dobę; brak pominięcia dawek, brak redukcji liczby tabletek na dobę; do momentu progresji, zgonu przed progresją lub zakończenia horyzontu czasowego (na podstawie PFS). Niraparyb: 300 mg/d, brak redukcji dawki i pominięcia dawek; do momentu progresji, zgonu przed progresją lub zakończenia horyzontu czasowego (na podstawie PFS).	
Wejściowa charakterystyka pacjentów	Populacja docelowa: dorośli pacjenci bez mutacji w genach BRCA z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny. Pacjenci z badania Study-19 bez mutacji BRCA:	Study-19

Parametr / założenie	Wartość parametru		Źródło										
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="400 241 940 293">Parametr</th> <th data-bbox="940 241 1254 293">Wartość</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="400 293 940 344">[REDACTED]</td> <td data-bbox="940 293 1254 344">[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="400 344 940 396">[REDACTED]</td> <td data-bbox="940 344 1254 396">[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="400 396 940 448">[REDACTED]</td> <td data-bbox="940 396 1254 448">[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="400 448 940 499">[REDACTED]</td> <td data-bbox="940 448 1254 499">[REDACTED]</td> </tr> </tbody> </table>	Parametr	Wartość	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
	Parametr	Wartość											
	[REDACTED]	[REDACTED]											
	[REDACTED]	[REDACTED]											
	[REDACTED]	[REDACTED]											
[REDACTED]	[REDACTED]												
Charakterystyki populacji wpływały wyłącznie na dawkowanie leków kolejnych linii leczenia													
Sposób finansowania wnioskowanej technologii	[REDACTED]		[REDACTED]										
	[REDACTED]												
	[REDACTED]												
Ryzyko zdarzeń niepożądanych	[REDACTED]		[REDACTED]										
	[REDACTED]	[REDACTED]											
	[REDACTED]	[REDACTED]											
	[REDACTED]	[REDACTED]											
	[REDACTED]	[REDACTED]											
	[REDACTED]	[REDACTED]											
	[REDACTED]												
	[REDACTED]	[REDACTED]											
	[REDACTED]	[REDACTED]											
	[REDACTED]	[REDACTED]											
	[REDACTED]	[REDACTED]											
	[REDACTED]	[REDACTED]											

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Analiza użyteczności kosztów (CUA)

Tabela 29. Wyniki analizy podstawowej CUA

Zgodnie z oszacowaniami CUA wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Lynparza w porównaniu do standardowej opieki medycznej (obserwacji)

Analiza minimalizacji kosztów (CMA)

Tabela 30. Wyniki analizy podstawowej CMA dla porównania olaparybu z niraparybem

Wyniki analizy minimalizacji kosztów wnioskodawcy wskazują, że

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowane przez wnioskodawcę wartości progowe cen zbytu netto leków, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog¹², o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, przedstawiono w tabeli poniżej.

¹² 175 926 zł/QALY

Tabela 31. Ceny progowe (ceny zbytu netto)

Oszacowane w ramach analizy użyteczności kosztów wartości progowe cen zbytu netto wnioskowanych leków

W związku z brakiem refundowanego komparatora stosowanego we wnioskowanym wskazaniu **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową (w tym wartości skrajnych) oraz analizę probabilistyczną.

Analiza jednokierunkowa

W ramach scenariuszy jednokierunkowej analizy wrażliwości wnioskodawca przetestował 23 parametry dotyczące analizy użyteczności kosztów. Przedstawił również 17 alternatywnych scenariuszy dla analizy minimalizacji kosztów. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 32. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości

Nr scenariusza	Parametr	Wartość
CUA (olaparyb vs obserwacja)		
DSA 01	Stopy dyskontowe $\pm 100\%$	-100% (0%)
DSA 02		+100%
DSA 03	Horizont czasowy analizy: 10 - 20 lat	10 lat
DSA 04		15 lat
DSA 05		20 lat
DSA 06	Opcjonalne definicje progresji	PFS (Inv)
DSA 07		PFS (BIRC)
DSA 08	Charakterystyki pacjentów: 95% CI	95% LCI
DSA 09		95% UCI
DSA 10	Opcjonalne metody korekty OS (najlepiej dopasowane rozkłady)	brak korekty
DSA 11		BCSE
DSA 12		RPSFT, z ponownym odcięciem
DSA 13		RPSFT, bez ponownego odcięcia
DSA 14	Opcjonalne rozkłady PFS	Exponential

Nr scenariusza	Parametr	Wartość
DSA 15		We bull
DSA 16		Generalised Gamma
DSA 17		Lognormal
DSA 18		Loglogistic
DSA 19		Gompertz
DSA 20	Opcjonalne rozkłady OS - olaparyb	Exponential
DSA 21		We bull
DSA 22		Generalised Gamma
DSA 23		Lognormal
DSA 24		Loglogistic
DSA 25		Gompertz
DSA 26	Opcjonalne rozkłady OS - obserwacja	Exponential
DSA 27		We bull
DSA 28		Generalised Gamma
DSA 29		Lognormal
DSA 30		Loglogistic
DSA 31		Gompertz
DSA 32	Ryzyko zdarzeń niepożądanych - olaparyb: 95% CI	95% LCI
DSA 33		95% UCI
DSA 34	Ryzyko zdarzeń niepożądanych - obserwacja: 95% CI	95% LCI
DSA 35		95% UCI
DSA 36	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych $\pm 100\%$	-100%
DSA 37		+100%
DSA 38	Koszt jednostkowy zasobów medycznych $\pm 100\%$	-100%
DSA 39		+100%
DSA 40	Koszt jednostkowy realizacji programu $\pm 100\%$	-100%
DSA 41		+100%
DSA 42	Koszt kolejnych linii leczenia $\pm 100\%$	-100%
DSA 43		+100%
DSA 44	Koszt olaparybu na podstawie TTD (takie same ryzyko dyskontynuacji przed jak i po progresji)	
DSA 45	Odsetek pominiętych podań olaparybu: 5% - 20%	5%
DSA 46		10%
DSA 47		20%
DSA 48	Opcjonalne źródła danych dotyczących opieki przed progresją	NICE TA 285
DSA 49		NICE TA 284
DSA 50		Harmandayan et al 2011

Nr scenariusza	Parametr	Wartość
DSA 51		Fisher et al 2013
DSA 52	Opcjonalne źródła danych dotyczących opieki po progresji	NICE TA 285
DSA 53		NICE TA 284
DSA 54	Zasoby opieki standardowej $\pm 100\%$	-100%
DSA 55		+100%
DSA 56	Koszt opieki końca życia $\pm 100\%$	-100%
DSA 57		+100%
DSA 58	Wpływ zdarzeń niepożądanych na QALY $\pm 100\%$	-100%
DSA 59		+100%
DSA 60	RDI dla niraparybu: opcjonalne źródła danych (scenariusze analizy wrażliwości potwierdzające brak wpływu kosztu niraparybu na wyniki CUA)	RDI=100%
DSA 61		RDI: NORA (pop. chińska)
DSA 62		RDI: NOVA
DSA 63		RDI: badanie w USA
DSA 64		RDI: badanie w USA
DSA 65		RDI: badanie w Japonii
DSA 66		SOLO-2: EQ-5D-5L
DSA 67		SOLO-2: EQ-5D-3L (Crosswalk)
DSA 68	SOLO-2: regression EQ-5D-5L	
DSA 69	Opcjonalne zestawy wag użyteczności	badanie OVA-301
DSA 70		badanie NOVA
DSA 71		NOVA (takie same): 0,77; 0,73
DSA 72		NOVA (takie same): 0,81; 0,71
DSA 73		Study-19 (BRCA+, surowe)
DSA 74		Study-19 (BRCA+, regresja)
DSA 74		Study-19 (BRCA+, regresja)
CMA (olaparyb vs niraparyb)		
1	% leczonych zgodnie z modelem CUA	
2	100% jest leczonych w całym horyzoncie czasowym	
3	RDI niraparybu =100%	
4	RDI niraparybu – badanie NORA (pop. chińska)	
5	RDI niraparybu – badanie NOVA	
6	RDI niraparybu – badanie w USA	
7	RDI niraparybu – badanie w USA	
8	RDI niraparybu – badanie w Japonii	
9	Porównanie pośrednie vs NOVA: średnia	
10	Porównanie pośrednie vs NOVA: 95% LCI	
11	Porównanie pośrednie vs NOVA: 95% UCI	

Nr scenariusza	Parametr	Wartość
12	Porównanie pośrednie vs NOVA, NORA: średnia	
13	Porównanie pośrednie vs NOVA, NORA: 95% LCI	
14	Porównanie pośrednie vs NOVA, NORA: 95% UCI	
15	Horyzont czasowy = 1 miesiąc	
16	Horyzont czasowy = 240 miesięcy	
17	Stopa dyskontowa = 0%	

Największą zmianę współczynnika ICUR zaraportowano w przypadku alternatywnych scenariuszy CUA zakładających:

[Redacted text]

Analiza probabilistyczna

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono również analizę probabilistyczną. Wyniki PSA w postaci krzywych akceptowalności kosztów zostały przedstawione na wykresach poniżej.

[Redacted text]

Wykres 1. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości [Redacted]



Wykres 2. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości



5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 33. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Dodatkowo przedstawiono analizę minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania olaparyb vs niraparyb.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Uwzględnione w analizie dane dotyczące skuteczności wnioskowanej technologii pochodzą z badania II fazy dla olaparybu pod postacią kapsułek. Jednak dostępne dowody naukowe potwierdzają brak istotnych różnic w skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie stosowania olaparybu poddawanego pod postacią tabletek powlekanych oraz olaparybu pod postacią kapsułek.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W analizie przyjęto 20-letni (dożywotni) horyzont czasowy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową (w tym wartości skrajnych) oraz analizę probabilistyczną.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (AE Wnioskodawcy, rozdz. 5)

1. Do podstawowych ograniczeń analizy zakwalifikowano ograniczenia związane z dostępnością dowodów naukowych potwierdzających dodatkowy efekt kliniczny wnioskowanej technologii wśród pacjentów z nawrotowym rakiem jajnika bez mutacji BRCA.

Uwzględniono dane pacjentów bez mutacji w genie BRCA pochodzące z badania II fazy dla olaparybu pod postacią kapsułek. Niemniej jednak analizy uprzednio przedkładane AOTMiT potwierdziły brak istotnych różnic w skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie stosowania olaparybu poddawanego pod postacią tabletek powlekanych oraz olaparybu pod postacią kapsułek. Co więcej, dostępne dowody naukowe dotyczące stosowania olaparybu pod postacią tabletek powlekanych w leczeniu różnych grup chorych z rakiem jajnika potwierdzają wszystkie uwzględnione w opracowaniu dodatkowe efekty wnioskowanej technologii (badania SOLO-1, SOLO-2, PAOLA-1).

2. Dodatkowo, brakuje badań bezpośrednio porównujących olaparyb z niraparybem, które mogłyby jednoznacznie potwierdzić przewagę kliniczną olaparybu lub jej brak.
3. Do ograniczeń należy również zakwalifikować brak badań oceniających zużycie zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji w Polsce. W analizach wykorzystano dane brytyjskie do oceny zasobów medycznych wchodzących w skład standardowej opieki nad pacjentem z analizowanej populacji. Niemniej jednak, wyniki analizy wrażliwości potwierdzały brak istotnego wpływu tych danych na wnioski.

Dodatkowe ograniczenia

W ramach analizy minimalizacji kosztów wnioskodawca przyjął cenę niraparybu (produkt leczniczy Zejula) na podstawie informacji refundacyjnych tego leku w programie lekowym B.50 z 2022 roku. Wg danych otrzymanych z NFZ (pismem nr NFZ-DGL.6611.26.2023 z dnia 22.06.2023 roku) średnia efektywna cena tego leku rozliczona przez NFZ w 2022 roku była [REDACTED]

W związku z powyższym analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne analizy minimalizacji kosztów uwzględniające cenę wg danych NFZ, których wyniki przedstawiono w rozdz. 5.3.4 niniejszej AWA.

Dodatkowo należy zwrócić uwagę, że w ramach analizy podstawowej CMA wnioskodawcy nie uwzględniono redukcji dawki niraparybu (uwzględniono zalecaną, standardową dawkę niraparybu w wysokości 300 mg/d), a wyniki scenariuszy zakładających obniżenie dawki tego leku przedstawiono w ramach analizy wrażliwości. Natomiast zgodnie z ChPL Zejula w razie wystąpienia działań niepożądanych w przypadku stosowaniu

niraparybu, zalecane jest zmniejszenie dawki (nawet do 100 mg na dobę). Również dane z badań klinicznych, w tym z praktyki klinicznej (w badaniu Cueva 2023¹³ średnia dobowo dawka niraparybu wyniosła 209,3 mg) wskazują, że faktyczne zużycie niraparybu będzie niższe od zakładanego przez wnioskodawcę w analizie podstawowej CMA.

W opinii wnioskodawcy: „*Faktem jest, że redukcja dawki z przyczyn niekorzystnego profilu bezpieczeństwa jest bardzo powszechna w przypadku leczenia niraparybem. Niemniej jednak część zdarzeń jest krótkotrwała i wymaga tylko chwilowej redukcji dawki. Dane (z badań klinicznych) odzwierciedlają redukcję dawki wynikającą przede wszystkim z redukcji dawki niraparybu z przyczyny zdarzeń niepożądanych. Na uwagę zasługuje fakt, iż dostępne dane z wysokim prawdopodobieństwem zawyżają ten wpływ ze względu na swoje ograniczenia (w szczególności założenie o takim samym okresie stosowania każdej dawki w badaniach, czy o uwzględnieniu wyłącznie dawki docelowej z badania, bez okresu leczenia w wyższej dawce).*

W związku z powyższym, w ramach obliczeń własnych analityków AOTMiT przedstawiono również scenariusze zakładające dawkowanie niraparybu wg danych z badań klinicznych PRIMA (González-Martín 2019) oraz NOVA (Mirza 2020),

Redukcję dawki lub nawet tymczasowe zaprzestanie stosowania w przypadku wystąpienia niektórych zdarzeń niepożądanych zakłada również Charakterystyka produktu leczniczego Lynparza jednak ze względu w analizie nie uwzględniono redukcji dawki olaparybu.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (AE Wnioskodawcy, rozdz. 3).

1. *Ograniczenia zastosowanego modelowania wynikają przede wszystkim z ograniczeń dostępnych danych klinicznych (np. niepełne dane OS, zjawisko cross-over przy danych dotyczących przeżycia całkowitego). W analizie ekonomicznej uwzględniono model partycjonowanego przeżycia uniemożliwiający dokładny nadzór nad momentem wystąpienia progresji oraz zgonu po progresji wśród wszystkich obserwowanych pacjentów.*
2. *Dodatkowym ograniczeniem jest brak możliwości precyzyjnej oceny wyników zdrowotnych i koszt leczenia kolejnych linii wśród pacjentów w obrębie stanu „Progresja”. W modelu zastosowano uproszczone podejście oceny pacjentów rozpoczynających kolejne linie leczenia, opierające się na przybliżonej ocenie odsetka pacjentów z progresją choroby w danym miesiącu (obliczenia na podstawie wartości funkcji PFS w dwóch kolejnych cyklach).*

Dodatkowe ograniczenia

W modelu CUA koszt pierwszego podania w danym cyklu leków dożylnych przyjęto na podstawie wyceny świadczenia: „hospitalizacja onkologiczna u dorosłych” (557,00 PLN). W opinii analityków Agencji koszt ten powinno się przyjąć na podobnym poziomie co koszt kolejnych podań w danym cyklu, tj. wg świadczenia „hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków” (390,00 PLN). Jednak uwzględnienie w modelu niższego kosztu podania leków dożylnych ma pomijalny wpływ na wyniki CUA

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Model AE został poddany walidacji wewnętrznej w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu (wprowadzono dozwolone skrajne wartości wejściowe oraz testowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych).

Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca nie zidentyfikował badań (dotyczących pacjentów z populacji wskazanej we wniosku) mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej wyników niniejszej analizy w warunkach polskich. Wg wnioskodawcy niektóre parametry modelowania (wagi użyteczności) zostały zweryfikowane z uwzględnieniem danych zewnętrznych.

Walidacja konwergencji

¹³ <https://www.ejcancer.com/action/showPdf?pii=S0959-8049%2822%2901834-2>

Wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących stosowania wnioskowanej interwencji w ocenianym wskazaniu. Odnaleziono 5 publikacji: Leung 2022, Cheng 2021, Zhong 2018, Guy 2019 oraz analizę irlandzkiej agencji NCPE z 2020 roku.

Wyniki analiz Leung 2022 i Zhong 2018 wykazały, że stosowanie olaparybu wśród pacjentów z nawrotowym rakiem jajnika bez mutacji BRCA jest związane z dłuższym przeżyciem wolnym od progresji choroby względem placebo oraz nieznacznie krótszym PFS względem niraparybu. Olaparyb okazał się być terapią droższą od placebo oraz tańszą od niraparybu.

Autorzy publikacji Cheng 2021 wskazali, że stosowanie olaparybu u pacjentów z nawrotowym rakiem jajnika (zarówno z jak i bez mutacji BRCA) wiąże się z dodatkowymi efektami klinicznymi (dodatkowe 0,66 QALY) oraz wyższymi kosztami względem standardowego leczenia. Analiza wykazała, że stosowanie olaparybu nie było opłacalne w warunkach singapurskich.

Wnioski z analizy Guy 2019 wykazały, że stosowanie olaparybu wśród pacjentów z nawrotowym rakiem jajnika bez mutacji BRCA jest związane z wyższym kosztem względem niraparybu i obserwacji oraz większą liczbą QALY względem obserwacji i niższą liczbą QALY względem niraparybu.

W analizie NCPE 2020 wykazano, że stosowanie olaparybu wśród pacjentów z nawrotowym rakiem jajnika bez mutacji BRCA jest związane z: wyższym kosztem względem niraparybu i obserwacji oraz większą liczbą QALY względem obserwacji (o 0,76) i względem niraparybu (o 0,63-0,65).

Szczegółowy opis walidacji modelu znajduje się w rozdziale 6 analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

W ramach obliczeń dodatkowych przedstawiono wyniki analizy minimalizacji kosztów przeprowadzonej przez wnioskodawcę ale uwzględniające cenę niraparybu (produkt leczniczy Zejula) wg danych uzyskanych z NFZ

Ponadto, biorąc pod uwagę, że wg ChPL Zejula w razie wystąpienia działań niepożądanych w przypadku stosowaniu niraparybu, zalecane jest obniżenie dawki (do 200 mg lub nawet do 100 mg na dobę), w obliczeniach przedstawiono wyniki uwzględniające rzeczywiste dawkowanie tego leku wg badań klinicznych.

W poniższej tabeli przedstawiono jedynie wariant [redacted]. Pozostałe parametry modelu wnioskodawcy pozostawiono bez zmian.

Tabela 34. Obliczenia własne AOTMiT (analiza CMA).

[redacted]	[redacted]		[redacted]
	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Skróty: RDI - względna intensywność dawki

5.4. Komentarz Agencji

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, w której porównano zastosowanie produktu leczniczego Lynparza (olaparyb) ze standardową opieką lekarską (obserwacją). Dodatkowo przedstawiono analizę minimalizacji kosztów dla porównania z terapią niraparybem.

Wg oszacowań wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Lynparza w porównaniu do standardowej opieki medycznej

Wyniki przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy minimalizacji kosztów wskazują, że

W związku z brakiem refundowanego komparatora stosowanego we wnioskowanym wskazaniu nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

W ramach analizy wrażliwości wykazano, że

Głównym ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest niepewność dotycząca dawkowania niraparybu (produkt leczniczy Zejula) przyjętego w analizie podstawowej CMA wnioskodawcy. Według zapisów ChPL Zejula w razie wystąpienia działań niepożądanych w przypadku stosowaniu niraparybu, zalecane jest zmniejszenie dawki (z początkowych 300 mg/dobę nawet do 100 mg na dobę). Scenariusze analizy wrażliwości jak i obliczenia własne analityków AOTMiT wskazują, że w przypadku uwzględnienia niższego dawkowania tego leku

Ponadto wg obliczeń własnych analityków uwzględniających

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Lynparza (olaparyb) w leczeniu podtrzymującym dorosłych chorych z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, niezależnie od obecności mutacji w genie podatności na raka piersi (ang. Breast Cancer Susceptibility Protein Gene; BRCA).

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Ze względu na fakt, iż lek Lynparza miałby być dostępny w ramach programu lekowego, przyjęto, iż perspektywa płatnika publicznego jest tożsama z perspektywą wspólną płatnika publicznego oraz pacjenta.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 5-letnim horyzoncie czasowym.

Populacja

Wnioskowaną populację docelową stanowią dorośli pacjenci z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej (grupa schorzeń zwana dalej „rakiem jajnika”) nie mający mutacji w genie BRCA i spełniający pozostałe kryteria kwalifikacji do programu B.50.

Charakterystyka populacji docelowej została określona zapisami proponowanego programu lekowego.

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący zakłada, brak finansowania ze środków publicznych olaparybu w leczeniu podtrzymującym nawrotowego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, bez mutacji BRCA.

Scenariusz nowy zakłada finansowanie olaparybu w leczeniu populacji docelowej w ramach rozszerzenia programu lekowego: „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej ICD-10: C56, C57, C48”.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Obecnie wnioskowana technologia refundowana jest w leczeniu nawrotowego, platynowrażliwego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej wśród pacjentów z mutacjami w genie *BRCA*. Przedmiotem analizy jest rozszerzenie zakresu wskazań objętych refundacją na całą populację chorych z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika w ramach programu „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)” niezależnie od występowania mutacji w genie *BRCA*.

Charakterystyka populacji i wyniki zdrowotne pacjentów są zgodne z założeniami i wynikami modelu analizy ekonomicznej.

Populacja docelowa wskazana we wniosku oraz populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana po objęciu refundacją

Populację docelową dla produktu Lynparza w tabletkach stanowią pacjenci spełniający kryteria włączenia określone w zatwierdzonym programie lekowym: „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”.

Wielkość populacji docelowej oszacowano w następujący sposób:

- Oceniono liczbę zachorowań na raka jajnika w Polsce (uwzględniono dane KRN dotyczące liczby zachorowań na raka C48, C56, C57 wg ICD-10 wśród osób w wieku 15 lat lub starszych w latach 1999-2019, a dane ekstrapolowano na okres do 2040 r.¹⁵);
- Określono aktualne wykorzystanie inhibitorów PARP w leczeniu raka jajnika, m.in. na podstawie dostępnych danych NFZ oraz wyników badań SOLO-1 i SOLO-2. Uwzględniono przy tym:
 - odsetek zaawansowanych nowotworów (stopień III/IV) wśród zachorowań na raka jajnika ([REDACTED]);
 - odsetek zaawansowanych nowotworów poddawanych chemioterapii ([REDACTED]);
 - odsetek pacjentów z całkowitą lub częściową odpowiedzią na chemioterapię opartą na pochodnych platyny ([REDACTED]);
 - odsetek niskozróżnicowanych raków (G2/G3) wśród wszystkich raków C56 wg ICD-10 ([REDACTED]);
 - odsetek C56 wśród wszystkich analizowanych grup nowotworów C48, C56 i C57 ([REDACTED]) wg danych KRN z lat 2018 – 2019;
- Dysponując liczbą przypadków zachorowań na raka, odsetkiem wykorzystania inhibitorów PARP w leczeniu nowo zdiagnozowanego raka oraz odsetkiem pacjentów kwalifikujących się do tego leczenia, określono liczbę pacjentów z nowo zdiagnozowanym rakiem niestosujących inhibitorów PARP;
- Wśród oszacowanej populacji oceniono moment i ryzyko wystąpienia nawrotu choroby (uwzględniono roczne ryzyko wystąpienia nawrotu choroby ([REDACTED]) i roczne ryzyko wystąpienia zgonu przed nawrotem choroby nowo zdiagnozowanej ([REDACTED]);
- Do oceny odsetka pacjentów żyjących w kolejnych latach od wystąpienia pierwszego nawrotu choroby nowotworowej i w kolejnych liniach chemioterapii raka nawrotowego wykorzystano ryzyko zgonu wśród pacjentów z nawrotowym rakiem na podstawie danych z badania SOLO-2 ([REDACTED]);
- W celu określenia odsetka pacjentów spełniających wszystkie kryteria leczenia podtrzymującego przyjęto, że podobnie jak w przypadku raka nowo zdiagnozowanego, [REDACTED] pacjentów z rakiem nawrotowym poddawanych będzie chemioterapii. Dodatkowo wykorzystano założenia analizy dla niraparybu (raport nr 278/2020 w BIP AOTMiT) do oceny odsetka pacjentów odpowiadających na kolejne linie chemioterapii, oceny skumulowanego ryzyka wystąpienia kolejnych nawrotów/progresji choroby i odsetka spełnienia pozostałych kryteriów zastosowania niraparybu w analizowanym wskazaniu;
- Na podstawie odsetka przeprowadzania testów na obecność mutacji *BRCA* wśród pacjentów z rakiem nawrotowym przyjęto, że [REDACTED]

¹⁵ Z obliczeń wykluczono dane KRN za 2020 roku z uwagi na potencjalny wpływ pandemii na raportowanie zachorowań (w 2020 roku KRN zanotował 3 272 zachorowania na C48, C56, C57 wg ICD-10 wśród osób w wieku 15 lat lub starszych – wartość niższą od tych z lat 1999 – 2019).

- Ustalono, że chorobowość rozpatrywanego stanu klinicznego będzie się stopniowo [redacted]
- Na podstawie własnych danych wnioskodawca ustalił, że obecnie lekarzy prowadzących terapię pacjentów z nawrotowym rakiem jajnika cechuje znacznie niższa skłonność do stosowania inhibitora PARP [redacted]
- Przyjęto, że skłonność do stosowania olaparybu w leczeniu pacjentów z mutacjami BRCA wyniesie [redacted]

Zatem oszacowana przez wnioskodawcę liczba pacjentów rozpoczynająca stosowanie wnioskowanej technologii po refundacji wyniosła:

[redacted]

Natomiast liczba pacjentów kontynuująca leczenie olaparybem każdego roku wyniosła:

[redacted]

Pozytywna decyzja o objęciu refundacją wnioskowanej technologii i rozszerzenie refundacji produktu leczniczego Lynparza na wszystkich pacjentów z wnioskowanym wskazaniem niezależnie od obecności mutacji BRCA, zdaniem wnioskodawcy nie wpłynie na ilość wykonywanych testów na obecność mutacji BRCA, które będą nadal przeprowadzane, ze względu na ich wysoką wartość prognostyczną. Wnioskodawca ponadto założył, że docelowa skłonność do zastosowania olaparybu wśród pacjentów z nawrotowym rakiem jajnika bez mutacji BRCA będzie [redacted] niż ta skłonność w przypadku pacjentów z mutacją BRCA. Wnioskodawca przyjmuje w analizach, że odsetek pacjentów z BRCA to ok. [redacted]

Szczegółowe oszacowania populacji znajdują się w modelu elektronicznym wnioskodawcy w zakładce „BIA_calculation”.

Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Oszacowania populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana, wnioskodawca opiera na danych NFZ udostępnionych pod koniec marca br. za cały 2022 r.

Dane liczbowe zostały przedstawione w tabeli 5 w rozdziale 2.5.2.1.3 analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.

Udziały w rynku

Wnioskodawca przyjmuje, że skłonność do stosowania olaparybu w leczeniu pacjentów z BRCA mieści się na poziomie [redacted]

W analizie podstawowej BIA w żadnym z porównywanych scenariuszy wnioskodawca nie uwzględnił udziałów niraparybu w analizowanym rynku. Wariant uwzględniający udział niraparybu w leczeniu wnioskowanej populacji został rozpatrzony przez wnioskodawcę w analizie wrażliwości.

Koszty

W BIA wnioskodawcy uwzględniono następujące bezpośrednie koszty medyczne:

- koszty leków – wnioskowanej technologii oraz komparatorów¹⁶;
- koszt realizacji programu;
- koszty przeprowadzania testów diagnostycznych na obecność mutacji BRCA wśród pacjentów z nawrotowym rakiem jajnika (populacja testowana określona na podstawie aktualnej liczby pacjentów BRCA+)¹⁷;
- pozostałe koszty: koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszt opieki standardowej (przed i po progresji), opieki końca życia, kolejnych liniach leczenia.

Poszczególne kategorie kosztowe oraz dawkowanie przyjęto analogicznie do analizy ekonomicznej (rozdz. 5.1.2 niniejszego opracowania oraz w rozdz. 3.6 AE wnioskodawcy).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

*grupa pacjentów z rakiem nawrotowym i mutacją BRCA (aktualnie refundowane wskazanie z zakresu objętego niniejszą analizą)

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

¹⁷ Analogicznie do innych analiz AOTMiT dotyczących inhibitorów PARP, koszt jednego testu wyceniono na poziomie kosztu świadczenia 5.53.01.0005001 „Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych” (649,00 PLN). W scenariuszu nowym w analizie podstawowej wnioskodawca nie uwzględnia oszczędności wynikających ze zniesienia wymogu przeprowadzenia tych testów – liczba wykonywanych testów nie zmienia się, zgodnie z założeniami wnioskodawcy oczekuje się kontynuacji przeprowadzania testów na obecność mutacji BRCA, nawet po rozszerzeniu wskazań do stosowania wnioskowanej technologii o pacjentów bez tych mutacji.

¹⁸ Wyniki przedstawione na podstawie modelu elektronicznego wnioskodawcy w populacji pacjentek dalej testowanych na obecność BRCA, wariant prawdopodobny.

[redacted]	[redacted]				
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

* Wnioskodawca założył w swoich analizach, iż docelowy pułap odsetka pacjentów testowanych na obecność BRCA (sc. istniejący wynosi [redacted])

Tabela 37 Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [redacted]

[redacted]	[redacted]				
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

¹⁹ Wyniki przedstawione na podstawie modelu elektronicznego wnioskodawcy w populacji pacjentek dalej testowanych na obecność BRCA, wariant prawdopodobny

* Wnioskodawca założył w swoich analizach, iż docelowy pułap odsetka pacjentów testowanych na obecność BRCA (sc. istniejący wynosi

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 38. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca liczebność populacji docelowej w kolejnych latach oszacował m. in. na podstawie opinii ekspertów klinicznych. Parametry niepewne wpływające na liczebność populacji docelowej przetestowano w ramach analizy wrażliwości.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca określił średnią długość stosowania olaparybu we wnioskowanym wskazaniu na podstawie danych z badania Study-19. Wykazano, że praktycznie każdy pacjent z analizowanej populacji stosuje wnioskowaną technologię przez okres krótszy niż 5 lat. Na tej podstawie przyjęto 5-letni horyzont czasowy.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	W analizie uwzględniono finansowanie wnioskowanej technologii medycznej w ramach obecnie istniejącej grupy limitowej 1149.0, Olaparyb. Koszt niraparybu określono na podstawie informacji refundacyjnych NFZ dla tego leku w PL B.50 za 2022 rok.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca przyjmuje odsetek wykorzystania wnioskowanej technologii wśród pacjentów z nawrotowym rakiem jajnika i bez mutacji BRCA na poziomie: każdego roku w kolejnych latach, przyjmując liniowy wzrost wykorzystania wnioskowanej technologii oraz docelową skłonność do stosowania tego leku u pacjentów bez mutacji BRCA na poziomie u pacjentów z mutacjami BRCA. Założenia wnioskodawcy są z otrzymanym przez Agencję stanowiskiem eksperckim doktor Wiesław Bał wskazał, że w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii, Lynparza będzie stosowana u ok 20% pacjentów.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Wnioskodawca jako komparatory dla wnioskowanej technologii w analizowanej populacji wskazał: brak aktywnej terapii (obserwacja/placebo) oraz niraparyb (produkt leczniczy Zejula). Ze względu na fakt, że niraparyb nie jest obecnie refundowany we wnioskowanym wskazaniu, lek ten uwzględniono jedynie w analizie wrażliwości BIA.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	NIE	Dane NFZ wskazują, że w 2022 roku olaparybem w ramach PL. B.50 leczono łącznie pacjentów, a liczba zrefundowanych miligramów tego leku w tym okresie . Wskazywałoby to, że założenia wnioskodawcy na temat przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są zbliżone do szacunków wynikających z ww. danych NFZ.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Zadeklarowana roczna wielkość dostaw przedstawiona we wniosku refundacyjnym pokrywa prognozowane zapotrzebowanie na lek.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2.2

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.2.2
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała m.in. analizę scenariuszy skrajnych.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (BIA Wnioskodawcy, rozdz. 8)

1. (...) część parametrów określono na podstawie wyników modelowania opisanego w Analizie ekonomicznej. (...) niektóre ograniczenia przeprowadzonego modelowania dotyczą również niniejszej analizy wpływu na budżet. Niemniej jednak, wyniki analizy wrażliwości wskazywały na brak wpływu znacznej części założeń i wartości parametrów modelowania.
2. Ograniczeniem związanym z oceną liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji, jak i poczynione założenia w odniesieniu do oceny liczebności analizowanej populacji pacjentów. Przy braku informacji na temat chorobowości nawrotowego raka jajnika w Polsce oraz chorobowości stanu klinicznego wskazanego we wniosku konieczne było przeprowadzenie modelowania populacyjnego konwertującego dane dotyczące zachorowań na raka jajnika na dane dotyczące chorobowości stanu klinicznego wskazanego we wniosku. Sam fakt braku bardziej wiarygodnych danych epidemiologicznych stanowi ograniczenie niniejszej analizy. Niemniej jednak, wyniki przeprowadzonego modelowania były wysoce zgodne z wynikami analiz oraz opiniami ekspertów przedstawionymi w analizie weryfikacyjnej dla stosowania niraparybu we wnioskowanym wskazaniu.

Komentarz Agencji:

Założenie wnioskodawcy oparto o szacowania populacji pochodzące z przed 3 lat z oceny AWA z 2020 r. (OT.4331.45.2020) dotyczącej produktu leczniczego Zejula (niraparyb) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”. Obecnie oszacowania populacji eksperta, doktora Wiesława Bala są znacznie większe.

3. (...) w ramach oceny liczebności analizowanej populacji oraz wydatków związanych z realizacją scenariusza nowego, przyjęto szereg założeń zwiększających zarówno liczebność populacji docelowej, jak i wysokość wydatków z budżetu płatnika publicznego towarzyszących refundacji wnioskowanej technologii. Przy ocenie ryzyka nawrotu choroby uwzględniono dane dotyczące zaawansowanych nowotworów – dane te przypisano również pacjentom z niższym stopniem zaawansowania nowotworu, czyli pacjentom, którzy powinni się cechować znacznie niższym ryzykiem nawrotu choroby. Przyjęto, że pacjenci będą nadal spełniać kryteria kwalifikacji do leczenia olaparybem w kolejnych latach od stwierdzenia platynowrażliwości. Dodatkowo, przy ocenie platynowrażliwości uwzględniono wszystkie nawroty/progresje choroby niezależnie od czasu jaki upłynął od zakończenia I linii chemioterapii (program B.50. definiuje półroczny okres wystąpienia nawrotu). Przyjęto także, że pacjenci włączani są do leczenia olaparybem na początku każdego roku (w praktyce włączenia będą rozproszone w okresie całego roku i w pierwszych latach obserwowane będzie niższe zużycie opakowań olaparybu niż oszacowano w analizie).

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. Ograniczeniem AWB wnioskodawcy jest wykorzystanie danych epidemiologicznych z KRN, które dotyczyły pacjentek ze zdiagnozowanym rakiem jajnika, pierwotnym otrzewnej lub innym lub nieokreślonym żeńskiej od 15 roku życia, kiedy kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego dotyczy pacjentek dorosłych. Oszacowania wnioskodawcy oparte na wynikach AWA dla produktu leczniczego Zejula, dotyczące liczby pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z odpowiedzią na chemioterapię opartą na pochodnych platyny są mało wiarygodne. Wykazano bowiem dużą niespójność pomiędzy oszacowaniami ekspertów oraz liczbą nowych przypadków w ciągu roku. Wątpliwości budzi także fakt, że liczba nowych przypadków w ciągu roku jest równa lub wyższa od obecnej liczby chorych w Polsce, co w opinii analityków nie jest możliwe.
2. Analiza podstawowa BIA przedstawiona przez wnioskodawcę nie uwzględnia stosowania niraparybu w żadnym z porównywanych scenariuszy. Wariant uwzględniający udział niraparybu w leczeniu

wnioskowanej populacji został rozpatrzony przez wnioskodawcę w analizie wrażliwości. W ramach odpowiedzi na pismo ws. wymagań minimalnych jakie muszą być spełnione przez analizy, wnioskodawca dodał 6 scenariuszy analizy wrażliwości, które uwzględniają wcześniejszą refundację niraparybu we wnioskowanym wskazaniu oraz RDI dla niraparybu określoną na podstawie danych dostępnych z badań²⁰. Dane te odzwierciedlają redukcje dawki wynikającą z redukcji dawki niraparybu z przyczyny zdarzeń niepożądanych. Z wysokim prawdopodobieństwem dostępne dane zawiązują ten wpływ ze względu na swoje ograniczenia (w szczególności założenie o takim samym okresie stosowania każdej dawki w badaniach, czy o uwzględnieniu wyłącznie dawki docelowej z badania, bez okresu leczenia w wyższej dawce).

3. W związku z faktem, że część kosztów analizy wpływu na budżet opierało się na oszacowaniach w analizie ekonomicznej wnioskodawcy, wszelkie nieprawidłowości i ograniczenia AE mają również wpływ na opisaną w niniejszym rozdziale AWB.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę scenariuszy skrajnych (min/max oszacowania populacji) oraz dodatkowo 64 warianty w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości, [redacted]. Wszystkie testowane warianty przedstawiono w tabeli 10 w rozdziale 2.9 BIA wnioskodawcy.

W analizie podstawowej wnioskodawca nie uwzględnił niraparybu w żadnym ze scenariuszy. W ramach analizy wrażliwości uwzględnił zastosowanie niraparybu w jednym z trzech wariantów: podstawowym, minimalnym i maksymalnym. Dodatkowo w ramach uzupełnień wnioskodawca uwzględnił dodatkowo 6 różnych wariantów dotyczących zastosowania niraparybu w scenariuszu istniejącym, z alternatywnymi założeniami dotyczącymi RDI [redacted].

Wydatki inkrementalne analizy wrażliwości, niezależnie od przedstawionego wariantu [redacted] wskazują, że wydanie pozytywnej decyzji dot. refundacji olaparybu w docelowej populacji powoduje [redacted].

Analiza wrażliwości potwierdza przedstawione wnioski i założenia analizy podstawowej. Największy wpływ na [redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariantcie minimalnym analizy pozytywna decyzja o refundacji wnioskowanej technologii będzie związana [redacted].

Natomiast w wariantcie maksymalnym analizy wrażliwości odpowiednio: [redacted] w kolejnych latach analizy.

Według wnioskodawcy przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje, że w przypadku objęcia refundacją niraparybu przed decyzją refundacyjną dla wnioskowanej technologii, zastosowanie olaparybu w miejsce niraparybu będzie związane [redacted].

[redacted] Koszt stosowania niraparybu wnioskodawca przyjął na podstawie danych NFZ z 2022 r.

Wartości testowanych parametrów analizy wrażliwości oraz scenariusze wraz z ich szczegółowym zakresem i uzasadnieniem przedstawiono w Rozdziałach 2.9 i 3.3 BIA wnioskodawcy.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

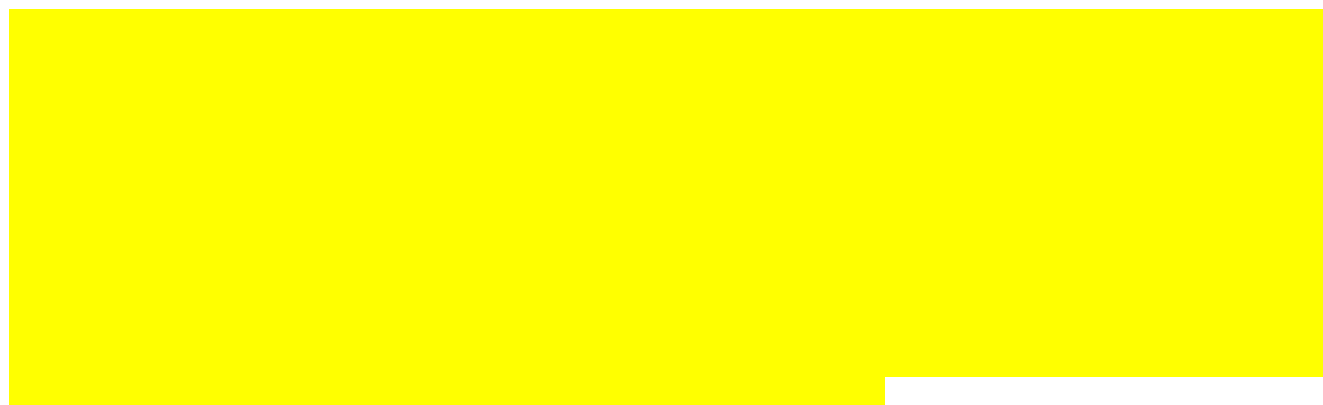
Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

²⁰ [redacted]

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie przyszłych wydatków związanych z podjęciem decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Lynparza (olaparyb) we wskazaniu: „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej ICD-10: C56, C57, C48”.

Wniosek dotyczył rozszerzenia zakresu wskazań objętych refundacją dla olaparybu o monoterapię, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji BRCA w ramach ww. programu lekowego.



Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego wiąże się z licznymi ograniczeniami. Szczególna niepewność wiąże się z oszacowaniami populacji docelowej i brak wiarygodnych danych dotyczących odsetka pacjentek z mutacją BRCA oraz liczby pacjentek poddanych diagnostyce w jej kierunku. Wiarygodność oszacowań jest trudna do zweryfikowania, ze względu na brak pełnych danych epidemiologicznych dla populacji polskiej oraz brak szczegółowych danych NFZ dotyczących np. wykonywania testów na obecność BRCA. Jednocześnie oszacowania zostały oparte o dane KRN dla pacjentów poniżej 18 roku życia (od 15 roku życia), podczas gdy wnioskowana populacja to pacjenci powyżej 18 roku życia.


7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę



Szczegółowy opis rozwiązań zaproponowanych przez wnioskodawcę, przedstawiono w rozdziale 2 analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Ekspert Dr n. med. Wiesław Bal – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej w zakresie monitorowania skuteczności leczenia wskazał, iż „



9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Lynparza (olaparyb) w leczeniu podtrzymującym dorosłych chorych z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, niezależnie od obecności mutacji w genie podatności na raka piersi (BRCA) przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 17.07.2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: „Lynparza” oraz „olaparib”. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnej rekomendacji olaparybu, która odnosiłaby się jedynie do ocenianej populacji, czyli chorych z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej bez mutacji w genie podatności na raka piersi (BRCA). Brytyjska agencja NICE prowadziła prace nad rekomendacją dla olaparybu w leczeniu podtrzymującym nawrotowego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, platynowrażliwego, BRCA-ujemnego, ale zostały one zawieszane w styczniu 2023 roku, ze względu na otrzymane od wnioskodawcy informacje o prowadzonym obecnie badaniu klinicznym (NCT03402841).

Odnaleziono natomiast 3 rekomendacje odnoszące się do leczenia olaparybem szerszej populacji, tj. chorych z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, niezależnie od obecności mutacji BRCA.

Dwie z nich (NICE 2023 i SMC 2021) ograniczają jednak zalecenie do chorych, u których występuje mutacja BRCA 1/2, a dodatkowym ograniczeniem jest podpisanie z producentem umowy handlowej, która poprawia efektywność kosztową leku. Agencja NICE zawęziła ponadto rekomendację do chorych leczonych wcześniej co najmniej 2 cyklami chemioterapii opartej na platynie.

W uzasadnieniu rekomendacji agencji NICE wskazano, że dostępne dane sugerują, iż olaparyb wydłuża czas do progresji nowotworu w porównaniu z rutynową obserwacją niezależnie od tego czy chory ma mutację BRCA. Ale ponieważ umowa handlowa, którą zaproponowała firma dotyczyła jedynie populacji pacjentów z mutacją BRCA (oraz po min. 2 cyklach chemioterapii opartej na platynie), efektywność kosztową olaparybu wykazano tylko wśród tych chorych.

Odnaleziono również rekomendację niemieckiej agencji G-BA z 2018 roku, w której wskazano na dodatkową korzyść ze stosowania olaparybu w monoterapii w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym nawrotem nabłonkowego raka jajnika o wysokim stopniu złośliwości, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, którzy odpowiadają (całkowicie lub częściowo) na chemioterapię opartą na związkach platyny wskazaniu, jednakże zawarto zastrzeżenie, że w odniesieniu do subpopulacji pacjentów bez mutacji BRCA dostępne są jedynie limitowane dane o ograniczonej wiarygodności.

Wnioskowana technologia nie została oceniona przez walijską agencję AWMSG, ponieważ lek podlega ocenie przez NICE²¹.

Szczegóły poszczególnych rekomendacji przedstawiono w tabeli poniżej.

²¹ <https://awtc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/olaparib-lynparza3/>

Tabela 39. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Lynparza

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2023 (Wielka Brytania)	Monoterapia w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z surowiczym, nawrotowym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej o wysokim stopniu złośliwości, u których wystąpiła obiektywna odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny	<p>Agencja NICE rekomenduje stosowanie olaparybu we wnioskowanym wskazaniu pod warunkami:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjentki mają mutacje a BRCA1 lub BRCA2; • pacjentki były leczone 2 lub więcej cyklami chemioterapii opartej na związkach platyny; • lek będzie dostępny w ramach umowy handlowej (niejawnej); <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>W pierwotnej ocenie stwierdzono, że olaparyb wydłuża czas do progresji nowotworu w porównaniu z rutynowym nadzorem, niezależnie od tego, czy dana osoba ma mutację BRCA. Jednak ze względu na fakt, iż firma zaoferowała komercyjną umowę, która dotyczyła olaparybu stosowanego u osób z mutacją BRCA, które przeszły 2 lub więcej kursów chemioterapii opartej na platynie, efektywność kosztowa olaparybu dotyczy jedynie podgrupy osób z mutacjami BRCA 1/2. Zgromadzone dowody z badań klinicznych potwierdzają, że w populacji chorych leczonych olaparybem odnotowano dłuższy PFS i OS niż u osób objętych rutynową obserwacją.</p> <p>Ponadto Komitet zwrócił uwagę, że ponieważ analiza podgrupy osób z mutacją BRCA w badaniu Study-19 była retrospektywna, wyniki należy traktować z ostrożnością.</p>
SMC 2021 (Szkocja)	Monoterapia w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z surowiczym, nawrotowym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej o wysokim stopniu złośliwości, u których wystąpiła obiektywna odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny	<p>Agencja SMC rekomenduje stosowanie olaparybu we wnioskowanym wskazaniu pod następującymi warunkami:</p> <ul style="list-style-type: none"> • lek jest zalecany jedynie w populacji pacjentek z mutacjami BRCA 1/2; • lek będzie dostępny w ramach umowy PAS (Program dostępu dla pacjentów w Szkocji), która poprawi efektywność kosztową leku; <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Olaparyb oceniano w randomizowanym badaniu II fazy kontrolowanym placebo u pacjentek z surowiczym, nawrotowym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej o wysokim stopniu złośliwości, u których wystąpiła obiektywna odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny. We analizie podgrupy pacjentów z mutacją BRCA, olaparyb był związany ze znacznie lepszym czasem przeżycia bez progresji choroby w porównaniu z placebo. Analiza przeżycia całkowitego w podgrupie z mutacją BRCA (dojrzałość 70%) wykazała ponad 4-miesięczną korzyść dla olaparybu w porównaniu z placebo.</p>
G-BA 2018 (Niemcy)	Monoterapia w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z nawrotowym nabłonkowym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, którzy odpowiadają (całkowicie lub częściowo) na chemioterapię opartą na związkach platyny	<p>Wyniki badań SOLO-2 oraz Study-19, wskazują na dodatkową korzyść ze stosowania olaparybu we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Agencja zaznaczyła, że w odniesieniu do subpopulacji pacjentów bez mutacji BRCA dostępne są jedynie limitowane dane o ograniczonej wiarygodności.</p>

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 40. Warunki finansowania Lynparza 100 mg ze środków publicznych w krajach UE i EFTA²²

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

²² Według informacji wnioskodawcy z dnia 17.02.2023 r.

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]





Tabela 41 Warunki finansowania Lynparza 150 mg ze środków publicznych w krajach UE i EFTA²³

²³ Według informacji wnioskodawcy z dnia 17.02.2023 r.

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

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



11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 10.05.2023 r., znak PLR.4500.198.2023.17.MKO, PLR.4500.199.2023.16.MKO (data wpływu do AOTMiT 10.05.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 poz. 826, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Lynparza (olaparyb), tabletki powlekane, 100 mg, 56, tabl., GTIN: 05000456031325,
- Lynparza, (olaparyb), tabletki powlekane, 150 mg, 56 tabl., GTIN: 05000456031318,

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej ICD-10: C56, C57, C48”.

Według zapisów zmienionego programu lekowego olaparyb w monoterapii miałby być stosowany w leczeniu nawrotowego raka jajnika

Zatem wniosek dotyczy rozszerzenia obecnie refundowanego wskazania o pacjentki bez mutacji w genach BRCA1/2.

Problem zdrowotny

Nowotwór złośliwy jajnika (ICD-10: C56). Surowicze guzy jajnika to nowotwory charakteryzujące się, w lepiej zróżnicowanych postaciach, typem komórek przypominających komórki jajowodu. Surowiczy rak jajnika jest inwazyjnym nowotworem o pochodzeniu nabłonkowym, zawierającym komórki od przypominających nabłonek jajowodów w guzach dobrze zróżnicowanych do komórek anaplastycznych z cechami znacznej atypii jądrowej w guzach o niskim stopniu zróżnicowania.

Rak jajnika jest najgorzej rokującym nowotworem ginekologicznym, o najniższej przeżywalności, szacuje się, że 5 lat od rozpoznania raka jajnika przeżywa ok. 40% pacjentek. Rokowanie w raku jajnika jest zależne m.in. od obecności mutacji genu BRCA1 i/lub BRCA2 – lepsze rokowanie w przypadku stwierdzenia mutacji oraz nawrotu choroby, gdzie wraz z kolejnymi nawrotami skraca się czas trwania okresu wolnego od progresji choroby jak również trudniej jest uzyskać zadowalającą odpowiedź na terapię.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparator dla produktu Lynparza obrął brak aktywnej terapii (obserwacja/placebo) lub niraparyb (produkt leczniczy Zejula), [redacted]. Wybór braku aktywnej terapii (obserwacja/placebo) jako komparatora dla wnioskowanej technologii został potwierdzony przez eksperta Agencji, który w swojej opinii wskazał, iż leczenie objawowe jest jedynym komparatorem dla wnioskowanej technologii – aktualnie stosowanym u 100% pacjentów. Natomiast najnowsze wytyczne kliniczne potwierdzają, iż komparatorem dla olaparybu w analizowanym wskazaniu może być niraparyb (Zejula).

Według wytycznych ESMO 2020 leczenie podtrzymujące inhibitorem PARP (olaparybem, niraparybem lub rukaparybem) po odpowiedzi na terapię opartą na związkach platyny u pacjentów z nawrotowym platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania jest nowym standardem leczenia, niezależnie od statusu BRCA [poziom dowodów: I, siła rekomendacji: A]. Także wytyczne NCCN 2.2023 wskazują, że olaparyb może być stosowany w tej grupie pacjentów niezależnie od statusu BRCA, zaznaczając jednak, że jest preferowany u osób z mutacją BRCA.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez wnioskodawcę włączono:

- 1 randomizowane badanie kliniczne o akronimie STUDY-19 uwzględniające porównanie olaparybu względem placebo w populacji pacjentów bez mutacji BRCA;
- 5 badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania olaparybu w rozpatrywanej populacji: badania jednoramienne: OPINION, L-MOCA, ORZORA, Takahiro 2023 oraz badanie dwuramienne Nakanishi 2021 (ocena biomarkerów odpowiedzi klinicznej na olaparyb).

- 1 opracowanie zawierające porównanie pośrednie olaparybu względem niraparybu w rozpatrywanej populacji: Sackeyfio 2017;
- 2 randomizowane badania kliniczne dla komparatora jakim jest niraparyb, w rozpatrywanej populacji pacjentów, wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego z olaparybem: badanie NOVA i badanie NORA.

W niniejszej analizie przedstawiono wyniki badań rejestracyjnych dla ocenianego wskazania, tj. badania randomizowanego STUDY-19 i badania OPINION (jednoramienne, otwarte, prospektywne badanie fazy IIIb) oraz wyniki porównania pośredniego olaparybu z niraparybem, przeprowadzonego przez wnioskodawcę w oparciu o badanie STUDY-19 (olaparyb) i badania NOVA i NORA (niraparyb).

W badaniu STUDY-19 w subpopulacji pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, z BRCA typu dzikiego (BRCAwt), w grupie przyjmującej olaparyb w porównaniu do grupy przyjmującej placebo zaobserwowano statystycznie istotną różnicę na korzyść olaparybu w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego – przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS): 7,4 [95% CI: 5,5; 10,3] vs 5,5 [95% CI: 3,7; 5,6] m-cy, HR=0,54 [95% CI: 0,34; 0,85], p=0,0075. Ponadto wykazano statystycznie istotny dłuższy czas, czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej, czas do drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w czasie przeżycia całkowitego (OS): 24,5 [19,8; 35,0] vs 26,6 [23,1; 32,5] m-cy, HR=0,84 [0,57; 1,25], p=0,397 (nominalne).

Ponadto nie zaobserwowano różnic w objawach związanych z chorobą lub wskaźnikami poprawy jakości życia związanej ze zdrowiem, mierzonymi wynikami kwestionariusza FACT-O (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian*), FOSI (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy/National Comprehensive Cancer Network Ovarian Symptom Index*) oraz indeksu TOI (ang. *Trial Outcome Index*).

Wyniki przeprowadzonego przez wnioskodawcę porównania pośredniego olaparybu względem niraparybu nie wykazały istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), czasu do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TFST).

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu STUDY-19 w populacji ogólnej w grupie przyjmującej olaparyb w porównaniu do grupy przyjmującej placebo wykazano statystycznie istotnie częstsze występowanie następujących zdarzeń niepożądanych: wstrzymanie terapii, wstrzymanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych, redukcja dawkowania, redukcja dawkowania z powodu zdarzeń niepożądanych, ciężkie zdarzenia niepożądane (częściowa analiza), działania niepożądane – potencjalnie związane z leczeniem w ocenie badacza (częściowa analiza), jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia nasilenia.

Ponadto zaobserwowano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych o jakimkolwiek stopniu nasilenia: nudności (NNH=2), zmęczenia (NNH=5), wymiotów (NNH=4), zaparć (NNH=8), anemii (NNH=6), niestrawności (NNH=8), bólu nadbrzusza (NNH=10), zaburzeń smaku (NNH=10), zawrotów głowy (NNH=11), infekcji górnych dróg oddechowych (NNH=12), gorączki (NNH=13), neuropatii obwodowej (NNH=15); natomiast istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia gorących potów (NNT=12).

Wyniki porównania pośredniego olaparybu względem niraparybu wykazały statystycznie istotnie rzadsze występowanie zdarzeń niepożądanych prowadzących do wstrzymania leczenia oraz jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie następujących zdarzeń niepożądanych: jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, ciężkie zdarzenia niepożądane, działania niepożądane.

Ponadto w grupie przyjmującej olaparyb wykazano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia wzdęć (NNH=10), natomiast istotnie statystycznie rzadsze ryzyko wystąpienia neutropenii, NNT=4, trombocytopenii, NNT=2, zdarzeń niepożądanych prowadzących do wstrzymania leczenia, NNH=2.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Analiza wnioskodawcy wykazała, że stosowanie produktu leczniczego Lynparza w porównaniu do standardowej opieki medycznej

Wg przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy minimalizacji kosztów [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] W związku z brakiem refundowanego komparatora stosowanego we wnioskowanym wskazaniu nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

[REDAKTOWANE]

Głównym ograniczeniem AE jest niepewność, dotycząca dawkowania niraparybu (produkt leczniczy Zejula) przyjętego w analizie podstawowej CMA wnioskodawcy. Według zapisów ChPL Zejula w razie wystąpienia działań niepożądanych w przypadku stosowaniu niraparybu, zalecane jest zmniejszenie dawki (z początkowych 300 mg/dobę nawet do 100 mg na dobę). Scenariusze analizy wrażliwości jak i obliczenia własne analityków AOTMiT wskazują, że w przypadku uwzględnienia niższego dawkowania tego leku [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Ponadto wg obliczeń własnych analityków uwzględniających [REDAKTOWANE]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie przyszłych wydatków związanych z podjęciem decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Lynparza (olaparyb) we wskazaniu: „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej ICD-10: C56, C57, C48)”. Wniosek dotyczył rozszerzenia dotychczasowego refundowanego wskazania dla olaparybu o monoterapię, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji BRCA w ramach ww. programu lekowego.

[REDAKTOWANE]

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego wiąże się z licznymi ograniczeniami. Niepewność wiąże się z oszacowaniami populacji docelowej, braku wiarygodnych danych dotyczących odsetka pacjentek z mutacją BRCA oraz liczby pacjentek poddanych diagnostyce w jej kierunku, braku pełnych danych epidemiologicznych dla populacji polskiej oraz braku szczegółowych danych NFZ dotyczących np. wykonywania testów na obecność BRCA.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnej rekomendacji olaparybu, która odnosiłaby się bezpośrednio do ocenianej populacji, czyli chorych z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej bez mutacji w genie podatności na raka piersi (BRCA).

Odnaleziono 3 rekomendacje odnoszące się do leczenia olaparybem szerszej populacji, tj. chorych z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, niezależnie od obecności mutacji BRCA. Dwie z nich (NICE 2023 i SMC 2021) ograniczają jednak zalecenie do pacjentek, u których wykryto mutację BRCA 1/2, a dodatkowym ograniczeniem jest podpisanie z producentem umowy handlowej, która poprawia efektywność kosztową leku. Agencja NICE ograniczyła ponadto rekomendację do chorych leczonych wcześniej min. 2 cyklami chemioterapii opartej na platynie.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Wyniki przeglądu baz danych – badania pierwotne dla olaparybu

STUDY 19

- Ledermann 2012 Ledermann J, Harter P, Gourley C i wsp. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(15):1382-92. https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1105535?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov
- Ledermann 2014 Ledermann J, Harter P, Gourley C i wsp. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(8):852-61.
- Ledermann 2016 Ledermann JA, Harter P, Gourley C i wsp. Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(11):1579-1589.
- Friedlander 2018 Friedlander M, Matulonis U, Gourley C i wsp. Long-term efficacy, tolerability and overall survival in patients with platinum-sensitive, recurrent high-grade serous ovarian cancer treated with maintenance olaparib capsules following response to chemotherapy. *Br J Cancer.* 2018; 119(9): 1075-1085. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6219499/pdf/41416_2018_Article_271.pdf
- Ledermann 2016 [5] Ledermann JA, Harter P, Gourley C i wsp. Quality of life during olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer. *Br J Cancer.* 2016;115(11):1313-1320.
- Matulonis 2016 Matulonis UA, Harter P, Gourley C i wsp. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed serous ovarian cancer and a BRCA mutation: Overall survival adjusted for postprogression poly(adenosine diphosphate ribose) polymerase inhibitor therapy. *Cancer.* 2016 Jun 15;122(12):1844-52.
- Hodgson 2018 Hodgson DR, Dougherty BA, Lai Z i wsp. Candidate biomarkers of PARP inhibitor sensitivity in ovarian cancer beyond the BRCA genes. *Br J Cancer.* 2018;119(11):1401-1409. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6265286/>
- Lheureux 2017 Lheureux S, Lai Z, Dougherty BA i wsp. Long-Term Responders on Olaparib Maintenance in High-Grade Serous Ovarian Cancer: clinical and Molecular Characterization. *Clinical cancer research,* 2017, 23(15), 4086-4094.
- Friedlander 2017 Friedlander M, Gourley C, Matulonis U, i wsp. Clinically significant long-term maintenance treatment with olaparib in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC). *International journal of gynecological cancer,* 2017, 27, Supplement 4, 13-.
- Gourley 2017 Gourley C, Friedlander M, Matulonis UA i wsp. Clinically significant long-term maintenance treatment with olaparib in patients (pts) with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC). *Journal of Clinical Oncology* 2017 35:15 Supplement 1. https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.5533
- Ledermann 2011 Ledermann J, Harter P, Gourley C i wsp. Phase 2 randomized placebo-controlled study of olaparib (AZD2281) in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC). *International journal of gynecological cancer,* 2011, 21(12 SUPPL. 3), S13.
- Ledermann 2013 Ledermann JA, Harter P, Gourley C i wsp. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (SOC) and a BRCA mutation (BRCAm). *Journal of Clinical Oncology* 2013 31:15 SUPPL. 1. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2013.31.15_suppl.5505
- Ledermann 2016 Ledermann JA, Harter P, Gourley C i wsp. Overall survival (OS) in patients (pts) with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC) receiving olaparib maintenance monotherapy: An interim analysis. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 5501). https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.5501
- Ledermann 2011 Ledermann JA, Harter P, Gourley C i wsp. Phase II randomized placebo-controlled study of olaparib (AZD2281) in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC). *Journal of clinical oncology,* 2011, 29(15 SUPPL. 1). https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2011.29.15_suppl.5003
- Martinez 2017 Martinez Bueno A, Molina MA, Fielding A i wsp. Disruptive mutations in TP53 associate with survival benefit in a PARPi trial in ovarian cancer. *Annals of oncology,* 2017, 28, v626-.

- Martinez 2015 Matulonis U, Friedlander M, Du Bois A i wsp. Frequency, severity and timing of common adverse events (AEs) with maintenance olaparib in patients (pts) with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC). *Journal of Clinical Oncology* 2015 33:15 SUPPL. 1. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2015.33.15_suppl.5550
- Matulonis 2015 Matulonis U.A., Harter P., Gourley C i wsp. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer and a BRCA mutation: Overall survival adjusted for post-progression PARP inhibitor therapy. *Gynecologic Oncology* 2015 137 SUPPL. 1 (8-).
- Matulonis 2014 Matulonis UA, Harter P, Gourley C i wsp. Analysis of intermediate clinical endpoints from a Phase II trial of olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC). *Gynecologic oncology* 2014;conference: 45th annual meeting on women's cancer of the society of gynecologic oncology, SGO 2014 tampa, FL united states. Conference start: 20140322 conference end: 20140325. Conference publication:(var.pagings):54-55, 2014. [https://www.gynecologiconcology-online.net/article/S0090-8258\(14\)00388-6/fulltext](https://www.gynecologiconcology-online.net/article/S0090-8258(14)00388-6/fulltext)
- Timms 2015 Timms K, Neff C, Morris B i wsp. Next generation sequencing of BRCA1 and BRCA2 genes in ovarian tumors captures all germline mutations and expands the potential treatment group for the PARP inhibitor olaparib. *European Journal of Cancer* 2015 51 SUPPL. 3 (S100-S101).
- NCT00753545 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00753545> (czerwiec 2023)
- 2008-003439-18 <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-003439-18/GB> (czerwiec 2023)
- OPINION (jednoramienna)**
- Poveda 2022 Poveda A, Lheureux S, Colomb N i wsp. Olaparib maintenance monotherapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer patients without a germline BRCA1/BRCA2 mutation: OPINION primary analysis. *Gynecol Oncol.* 2022;164(3):498-504.
- Poveda 2019 Poveda AM, Davidson R, Blakeley C, Milner A. Olaparib maintenance monotherapy in platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer without germline BRCA mutations: OPINION Phase IIIb study design. *Future oncology* (London, England), 2019, 15(32), 3651-3663.
- Colombo 2022 Colombo N, Madry, Škof E i wsp. Maintenance olaparib monotherapy for platinum-sensitive relapsed ovarian cancer in patients without a germline BRCA1/BRCA2 mutation: Secondary safety results from the phase IIIb OPINION study (128). *Gynecologic Oncology* 2022 166 Supplement 1 (S81-S82). <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0090825822013543>
- Lheureux 2022 Lheureux S, Oaknin A, Sikorska M i wsp. Clinical and molecular characteristics of patients with short- and long-term progression-free survival in the phase IIIb OPINION study of maintenance olaparib for patients with non-germline BRCA1/BRCA2-mutated platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 2022 166 Supplement 1 (S160). <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0090825822015281>
- Lindemann 2021 Lindemann K, Škof E, Colombo N i wsp. Olaparib maintenance monotherapy for non-germline BRCA1/2-mutated (non-gBRCAm) platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (PSR OC): Exploratory biomarker analyses of the phase IIIb OPINION study. *Annals of Oncology* 2021 32 Supplement 5 (S738-S739). <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2821%2903411-6>
- Poveda 2020 Poveda A, Lheureux S, Colombo N i wsp. Olaparib maintenance monotherapy for non-germline BRCA1/2-mutated (non-gBRCAm) platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (PSR OC) patients (pts): phase IIIb OPINION interim analysis. *Journal of clinical oncology*, 2020, 38(15). https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.6057
- Poveda 2021 Poveda A, Lheureux S, Colombo N i wsp. Olaparib maintenance monotherapy for non-germline BRCA1/2-mutated (non-gBRCAm) platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (PSR OC) patients (pts): Phase IIIb OPINION primary analysis. *Journal of Clinical Oncology* 2021 39:15 SUPPL. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.5545
- Poveda 2018 Poveda AM, Davidson R, Blakeley C, Milner A. OPINION: A single-arm, open-label, phase IIIb study of olaparib maintenance monotherapy in patients (pts) with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (PSROC) and without germline BRCA mutations (non-gBRCAm). *Annals of Oncology* 2018 29 Supplement 8 (viii356-viii357) [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)49459-3/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)49459-3/pdf)
- Poveda 2022 Poveda Velasco AM, Lheureux S, Colombo N i wsp. Maintenance olaparib monotherapy in patients (pts) with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (PSR OC) without a germline BRCA1/BRCA2 mutation (non-gBRCAm): Final overall survival (OS) results from the OPINION trial. *Annals of Oncology* 2022 33 Supplement 7 (S790-). <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2822%2902510-8> (czerwiec 2023)

Skof E, Bjurberg M, Rubio Pérez MJ i wsp. Efficacy and safety of maintenance olaparib by patient age in non-germline BRCA-mutated platinum-sensitive relapsed ovarian cancer in opinion. *International Journal of Gynecological Cancer* 2021 31:SUPPL 1 (A202-A203). https://ijgc.bmj.com/content/ijgc/31/Suppl_3/A202.full.pdf

NCT03402841 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03402841> (czerwiec 2023)

2017-002767-17 <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-002767-17/CZ> (czerwiec 2023)

Porównanie pośrednie

Sackeyfio A, Gill J, Hettle R., Siddiqui K i wsp. Comparative efficacy and safety of olaparib 400 mg capsules BID and niraparib 300 mg tablets QD as maintenance treatment after response to chemotherapy in patients with platinum-sensitive relapsed non-germline BRCA-mutated ovarian cancer (PSROC). *Value in Health* 2017 20:9 (A412-). [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(17\)30421-7/fulltext](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(17)30421-7/fulltext) (czerwiec 2023)

Badania do porównania pośredniego z niraparybem

Badanie RCT NOVA niraparyb vs placebo

Mirza 2016 Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J i wsp. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Dec 1;375(22):2154-2164.

Mirza 2020 Mirza MR, Benigno B, Dørum A i wsp. Long-term safety in patients with recurrent ovarian cancer treated with niraparib versus placebo: Results from the phase III ENGOT-OV16/NOVA trial. *Gynecol Oncol*. 2020;159(2):442-448.

Del Campo 2019 Del Campo JM, Matulonis UA, Malander S i wsp. Niraparib Maintenance Therapy in Patients With Recurrent Ovarian Cancer After a Partial Response to the Last Platinum-Based Chemotherapy in the ENGOT-OV16/NOVA Trial. *J Clin Oncol*. 2019;37(32):2968-2973.

Moore 2019 Moore K, Chan JK, Alvarez Secord A i wsp. Effect of niraparib on cardiac repolarization in patients with platinum-sensitive, recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2019;83(4):717-726.

Fabbro 2019 Fabbro M, Moore KN, Dørum A i wsp. Efficacy and safety of niraparib as maintenance treatment in older patients (≥ 70 years) with recurrent ovarian cancer: Results from the ENGOT-OV16/NOVA trial. *Gynecol Oncol*. 2019;152(3):560-567.

Oza 2018 Oza AM, Matulonis UA, Malander S i wsp. Quality of life in patients with recurrent ovarian cancer treated with niraparib versus placebo (ENGOT-OV16/NOVA): results from a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(8):1117-1125.

Berek 2018 Berek JS, Matulonis UA, Peen U i wsp. Safety and dose modification for patients receiving niraparib. *Ann Oncol*. 2018;29(8):1784-1792.

ENGOT-OV16/NOVA trial A randomized, double-blind phase 3 trial of maintenance therapy with niraparib vs placebo in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer (ENGOT-OV16/NOVA trial). *Clinical advances in hematology & oncology*, 2016, 14(12), 3-5.

Del Campo 2017 Del Campo JM, Mirza MR, Berek JS i wsp. The successful phase 3 niraparib ENGOT-OV16/NOVA trial included a substantial number of patients with platinum resistant ovarian cancer (OC). *Journal of clinical oncology*, 2017, 35(15).

Fabbro 2017 Fabbro M, Moore KN, Dorum A i wsp. Safety and Efficacy of Niraparib in Elderly Patients (Pts) with Recurrent Ovarian Cancer (OC). *Annals of oncology*, 2017, 28, v332-.

Lord 2018 Lord R, Mirza MR, Woelber L i wsp. Safety and dose modification for patients with low body weight receiving niraparib in the ENGOT-OV16/NOVA phase III trial. *Gynecologic oncology*, 2018, 149, 11-.

Matulonis 2016 Matulonis U, Herrstedt J, Oza A i wsp. Engot-ov16/nova: a maintenance study with niraparib versus placebo in patients with platinum-sensitive ovarian cancer. *International journal of gynecological cancer*, 2016, 26, 19-20.

Matulonis 2021 Matulonis U, Herrstedt J, Oza A i wsp. Long-term safety and secondary efficacy endpoints in the ENGOT-OV16/NOVA phase III trial of niraparib in recurrent ovarian cancer. *Gynecologic oncology*, 2021, 162, S24-S25.

Matulonis 2014 Matulonis U, Mahner S, Wenham RM i wsp. A phase 3 randomized double-blind trial of maintenance with niraparib versus placebo in patients with platinum-sensitive ovarian cancer (ENGOT-OV16/NOVA trial). *Journal of clinical oncology*, 2014, 32(15 SUPPL. 1).

Matulonis 2017 Matulonis UA, Herrstedt J, Tinker A i wsp. Long-term benefit of niraparib treatment of recurrent ovarian cancer (OC). *Journal of Clinical Oncology* 2017 35:15 Supplement 1.

- Matulonis 2019 Matulonis UA, Walder L, Notttrup TJ i wsp. Niraparib Maintenance Treatment Improves Time Without Symptoms or Toxicity (TWiST) Versus Routine Surveillance in Recurrent Ovarian Cancer: a TWiST Analysis of the ENGOT-OV16/NOVA Trial. *Journal of clinical oncology*, 2019, JCO1900917-
- Matulonis 2019 Matulonis UA, Walder L, Notttrup TJ i wsp. Time without symptoms or toxicity in patients with recurrent ovarian cancer receiving niraparib maintenance treatment versus placebo: a TWiST analysis of the ENGOT24-OV16/NOVA trial. *Gynecologic oncology*, 2019, 154, 2-.
- Mirza 2014 Mirza M, Berek JS, Vergote I i wsp. Engot-ov16/nova: a phase 3 randomized double-blind trial of maintenance with PARP-inhibitor niraparib versus placebo in patients with platinum-sensitive ovarian cancer. *International journal of gynecological cancer*, 2014, 24(9 SUPPL. 4), 33-34
- Mirza 2018 Mirza MR, Benigno B, Dorum A i wsp. Long-term safety of niraparib in patients with recurrent ovarian cancer (ROC): results from the ENGOT-OV16/NOVA trial. *International journal of gynecological cancer*, 2018, 28, 21-22
- Mirza 2017 Mirza MR, Monk BJ, Gil-Martin M i wsp. Efficacy of niraparib on progression-free survival (PFS) in patients (pts) with recurrent ovarian cancer (OC) with partial response (PR) to the last platinum-based chemotherapy. *Journal of clinical oncology*, 2017, 35(15).
- Mirza 2016 Mirza MR, Monk BJ, Oza A i wsp. A randomized, double-blind phase 3 trial of maintenance therapy with niraparib vs placebo in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer (ENGOT-OV16/NOVA trial). *Annals of oncology*, 2016, 27, vi568-.
- Mirza 2019 Mirza RM, Dorum A, Benigno B i wsp. Long-term safety assessment of niraparib in patients with recurrent ovarian cancer: results from the ENGOT-OV16/NOVA trial. *International journal of gynecological cancer*, 2019, 29, A15-A16.
- Mirza 2019 Mirza RM, Dorum A, Benigno B i wsp. Long-term safety assessment of niraparib in patients with recurrent ovarian cancer: results from the ENGOT-OV16/NOVA trial. *International journal of gynecological cancer*, 2019, 29, A15-A16.
- Oza 2017 Oza AM, Matulonis UA, Malander S i wsp. Quality of life in patients with recurrent ovarian cancer (OC) treated with niraparib: results from the ENGOT-OV16/NOVA Trial. *Annals of oncology*, 2017, Conference: 42nd ESMO Congress, ESMO 2017. Spain. 28(Supplement 5), v330.
- Timms 2015 Timms K, Neff C, Abkevich V i wsp. DNA repair deficiencies in ovarian cancer: genomic analysis of high grade serous ovarian tumors from the NOVA study. *European journal of cancer*. (var.pagings), 2015, 51, S97-S98.
- Wang 2017 Wang J, Zhang Z-Y, Mirza MR i wsp. The exposure-response relationship of niraparib in patients with gBRCAmut and non-gBRCAmut: Results from the ENGOT-OV16/NOVA Trial. *Annals of Oncology* 2017 28 Supplement 5 (v331-v332)

NORA niraparyb vs placebo, populacja chińska

- Wu 2021 Wu XH, Zhu Jq, Yin RT i wsp. Niraparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer using an individualized starting dose (NORA): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Ann Oncol*. 2021;32(4):512-521.
- Efficacy of Niraparib Maintenance Therapy in Chinese Women With Platinum-Sensitive Recurrent Ovarian Cancer With and Without Secondary Cytoreductive Surgery: results From the NORA Trial. *Clinical advances in hematology & oncology*, 2021, 19(8), 17-18.
- Gao 2021 Gao Y, Wu X, Zhu J i wsp. Efficacy and safety of niraparib maintenance treatment in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer after shorter or longer chemotherapy: a post hoc subgroup analysis. *International journal of gynecological cancer*, 2021, 31(SUPPL 4), A10-A11.
- Liu 2021 Liu Z, Wu X, Zhu J i wsp. Dose modification for chinese patients on niraparib maintenance treatment for platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: A post hoc analysis. *International Journal of Gynecological Cancer* 2021 31:SUPPL 1 (A193-A194).
- Wang 2021 Wang J, Wu X, Zhu J i wsp. Safety assessment of niraparib individualized starting dose in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III NORA trial. *Journal of clinical oncology*, 2021, 39(15 SUPPL).
- Wu 2021 Wu L, Wu X, Zhu J i wsp. Efficacy of niraparib maintenance therapy in Chinese women with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer with and without secondary cytoreductive surgery: results from the NORA trial. *Journal of clinical oncology*, 2021, 39(15 SUPPL).
- Wu 2019 Wu X, Zhu J, Yin R i wsp. A prospective evaluation of tolerability of niraparib dosing based on baseline body weight (BW) and platelet (plt) count: blinded pooled interim safety data from the NORA study. *Annals of oncology*, 2019, 30, v411-.
- Wu 2020 Wu X, Zhu J, Yin R i wsp. Efficacy and safety of niraparib in Chinese patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer (NORA) with individualized starting dose: a subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Annals of oncology*, 2020, 31, S1335-

- Wu X, Zhu J, Yin R i wsp. Individualized starting dose of niraparib in Chinese patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer (PSROC): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial (NORA). *Annals of oncology*, 2020, 31, S1160-S1161.
- Yin R, Wu X, Zhu J i wsp. Evaluation of treatment response to niraparib in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer and measurable lesions at baseline: a sub-analysis of the phase III NORA trial. *Gynecologic oncology*, 2021, 162, S154-S155.
- Wu X, Zhu J, Yin R, Yang J i wsp. Overall survival of niraparib with individualized starting dose as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer adjusted for subsequent PARPi use in placebo group: Results from an ad hoc interim analysis for the phase III NORA study. *ESMO Open* 2023 8:1 Article Number 100815 Supplement 1. doi: 10.1016/j.esmoop.2023.100815
- NCT03705156 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03705156> (czerwiec 2023)

Przeglądy systematyczne

- Wang H, Wu M, Liu H i wsp. Comparison of the Efficacy and Safety of PARP Inhibitors as a Monotherapy for Platinum-Sensitive Recurrent Ovarian Cancer: A Network Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology* 2021 11 Article Number 785102
- Stemmer A, Shafran I, Stemmer SM, Tsoref D. Comparison of poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors (parpis) as maintenance therapy for platinum-sensitive ovarian cancer: Systematic review and network meta-analysis. *Cancers* 2020 12:10 (1-12) Article Number 3026.
- Xu Y, Ding L, Tian Y i wsp. Comparative Efficacy and Safety of PARP Inhibitors as Maintenance Therapy in Platinum Sensitive Recurrent Ovarian Cancer: A Network Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology* 2020 10 Article Number 573801. Supplement: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2020.573801/full#supplementary-material>
- Luo J, Ou S, Wei H i wsp. Comparative Efficacy and Safety of Poly (ADP-Ribose) Polymerase Inhibitors in Patients With Ovarian Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology* 2022 12 Article Number 815265.
- Wang Y, Cai Y, Wang Q. Efficacy and safety of olaparib in the treatment of platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Gynaecological Oncology* 2022 43:3 (46-52).
- Yang Y, Du N, Xie L i wsp. The efficacy and safety of the addition of poly ADP-ribose polymerase (PARP)inhibitors to therapy for ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *World Journal of Surgical Oncology* (2020) 18:151. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7335450/> (listopad 2022)
- Gao L, Chen R, Li T i wsp. Quantitative Analysis of the Efficacy of PARP Inhibitors as Maintenance Therapy in Recurrent Ovarian Cancer. *Frontiers in Pharmacology* 2021 12 Article Number 771836
- Chen Q, Li X, Zhang Z, Wu T. Systematic Review of Olaparib in the Treatment of Recurrent Platinum Sensitive Ovarian Cancer. *Frontiers in Oncology* 2022 12 Article Number 858826
- Lau CH, Seow KM, Chen KH i wsp. The Molecular Mechanisms of Actions, Effects, and Clinical Implications of PARP Inhibitors in Epithelial Ovarian Cancers: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2022;23(15):8125.
- Heo YA, Dhillon S. Olaparib Tablet: A Review in Ovarian Cancer Maintenance Therapy. *Target Oncol*. 2018 Dec;13(6):801-808.
- Mittica G, Ghisoni E, Giannone G i wsp. PARP inhibitors in ovarian cancer. *Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery* 2018 13:4 (392-410)
- Wang L, Wang Q , Xu Y i wsp. Advances in the Treatment of Ovarian Cancer Using PARP Inhibitors and the Underlying Mechanism of Resistance. *Curr Drug Targets*. 2020;21(2):167-178.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ASCO 2020, aktualizacja 2022** Tew WP, Lacchetti C, Ellis A, i wsp. PARP Inhibitors in the Management of Ovarian Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2020; 38:3468-3493. <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.20.01924> (listopad 2022) szybka aktualizacja: <https://old-prod.asco.org/practice-patients/guidelines/gynecologic-cancer#/149680> (czerwiec 2023) (data dostępu: 12.07.2023 r.)
- ESMO 2020, aktualizacja 2022** ESMO 2022 <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/gynaecological-cancers/newly-diagnosed-and-relapsed-epithelial-ovarian-carcinoma> (listopad 2022) (data dostępu: 12.07.2023 r.)

G-BA 2018	Des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Olaparib (neues Anwendungsgebiet einschließlich erneuter Bewertung nach Aufhebung des Orphan-Drug Status). https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3600/2018-12-06_AM-RL-XII_Olaparib_D-360_BAnz.pdf (data dostępu: 12.07.2023 r.)
NCCN 2.2023	NCCN 2021 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf NCCN 2023 NCCN Guidelines Version 2.2023. Ovarian Cancer Continue Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer (data dostępu: 12.07.2023 r.)
NCI 2022	NCI, National Cancer Institute, http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/ovarianepithelial/Patient/page1 (listopad 2022) (data dostępu: 12.07.2023 r.)
NICE 2023	Olaparib for maintenance treatment of relapsed, platinum-sensitive ovarian, fallopian tube or peritoneal cancer after 2 or more courses of platinum-based chemotherapy. Technology appraisal guidance [TA908]. Published: 05 July 2023. https://www.nice.org.uk/guidance/ta908 (data dostępu: 12.07.2023 r.)
SEOM 2020	SEOM https://seom.org/images/SEOM_CLINICAL_GUIDELINE_OVARIAN_CANCER_2020.pdf (data dostępu: 12.07.2023 r.)
SMC 2021	SMC submission: olaparib (Lynparza) as monotherapy maintenance treatment of adult patients with platinum-sensitive relapsed high-grade epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer who are in response (complete or partial) to platinum-based chemotherapy. https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6178/olaparib-lynparza-abbreviated-final-july-2021-for-website.pdf (data dostępu: 12.07.2023 r.)

Pozostałe publikacje

ChPL Lynparza Charakterystyka Produktu Leczniczego Lynparza, data aktualizacji:04.05.2023

14. Załączniki

- Zał. 1. [REDACTED] Analiza problemu decyzyjnego. Lynparza® (olaparyb) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji BRCA1/2, Centrum HTA Sp. z o.o., Kraków, Czerwiec 2023
- Zał. 2. [REDACTED] Analiza efektywności klinicznej. Lynparza® (olaparyb) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji BRCA1/2, Centrum HTA Sp. z o.o., Kraków, Czerwiec 2023
- Zał. 3. [REDACTED] Analiza ekonomiczna. Lynparza® (olaparyb) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji BRCA1/2, Centrum HTA Sp. z o.o., Kraków, Czerwiec 2023
- Zał. 4. [REDACTED] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Lynparza® (olaparyb) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji BRCA1/2, Centrum HTA Sp. z o.o., Kraków, Czerwiec 2023
- Zał. 5. [REDACTED] Analiza racjonalizacyjna. Lynparza® (olaparyb) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji BRCA1/2, Centrum HTA Sp. z o.o., Kraków, Czerwiec 2023
- Zał. 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla Lynparza® (olaparyb) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji BRCA1/2 z dnia 10.07.2023 r.