



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Lynparza (olaparyb)  
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)”

**Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.4351.1/2016

Data ukończenia: 18.03.2016 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 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**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 2014, poz. 782 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

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

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

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ADRs</b>	działania niepożądane ( <i>adverse drug reactions</i> )
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane ( <i>adverse events</i> )
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AHRQ</b>	Agency for Healthcare Research and Quality
<b>AHS</b>	Albert Health Services
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>ANSM</b>	Francuska Agencja ds. Leków ( <i>Agence Nationale de Sécurité du Médicament</i> )
<b>AOCS</b>	Australian Ovarian Cancer Study
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>ASCO</b>	American Society of Clinical Oncology
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMF</b>	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>b.d.</b>	brak danych
<b>BER</b>	naprawa nici poprzez wycięcie zasad ( <i>base excision repair</i> )
<b>BRCA</b>	gen podatności na raka piersi ( <i>breast cancer susceptibility gene</i> )
<b>BRCAm</b>	mutacja w genie <i>BRCA1</i> i/lub <i>BRCA2</i>
<b>CA 125</b>	antygen nowotworowy 125 ( <i>Cancer Antigen 125</i> )
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności ( <i>cost effectiveness analysis</i> )
<b>CER</b>	współczynnik kosztów efektywności ( <i>cost effectiveness ratio</i> )
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności ( <i>confidence interval</i> )
<b>CLIA</b>	Clinical Laboratory Improvement Amendments
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów ( <i>cost minimization analysis</i> )
<b>CRD</b>	Center for Reviews and Dissemination
<b>CTCAE</b>	kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych ( <i>common terminology criteria for adverse event</i> )
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności ( <i>cost utility analysis</i> )
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności ( <i>cost utility ratio</i> )
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DARE</b>	Database of Abstracts of Reviews of Effects
<b>DCR</b>	kontrola objawów choroby ( <i>disease control rate</i> )
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku ( <i>defined daily dose</i> )
<b>ECOG</b>	skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
<b>EFPIA</b>	European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations

<b>EFTA</b>	Europejskie Porozumienie o Wolnym Handlu ( <i>European Free Trade Association</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>EURD</b>	European Union Reference Dates
<b>FACT-O</b>	narzędzie do oceny jakości życia związanej ze stanem zdrowia ( <i>functional assessment of cancer therapy for ovarian cancer</i> )
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>FIGO</b>	International Federation of Gynecology and Obstetrics
<b>FOSI</b>	narzędzie do oceny objawów choroby przez pacjentkę ( <i>FACT/NCCN Ovarian Symptom Index</i> )
<b>G</b>	stopień histologicznej złośliwości nowotworu ( <i>grade</i> ); stopień zróżnicowania histologicznego
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GCIG</b>	Gynecological Cancer Intergroup
<b>GCT</b>	guzy wywodzące się z komórek rozrodczych ( <i>germ cell tumors</i> )
<b>GIN</b>	Guidelines International Network
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HG-SOC</b>	rak niskozróżnicowany jajnika ( <i>high-grade serous ovarian carcinoma</i> )
<b>HR</b>	iloraz hazardów ( <i>hazard ratio</i> )
<b>HRR</b>	naprawa metodą rekombinacji homologicznej ( <i>homologous recombination repair</i> )
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych ( <i>health technology assessment</i> )
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych – rewizja dziesiąta (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems</i> )
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności ( <i>incremental cost effectiveness ratio</i> )
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności ( <i>incremental cost utility ratio</i> )
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>ITT</b>	analizy w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem ( <i>intention to treat</i> )
<b>IVF</b>	zapłodnienie pozaustrojowe ( <i>in vitro fertilization</i> )
<b>IVRS</b>	Interaktywny system odpowiedzi głosowej ( <i>Interactive Voice Response System</i> )
<b>JADAD</b>	skala oceny wiarygodności badań klinicznych typu RCT
<b>KCE</b>	Belgian Federal Health Care Knowledge Centre
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
<b>LG-SOC</b>	rak dobrze zróżnicowany jajnika ( <i>low-grade serous ovarian carcinoma</i> )
<b>LY</b>	lata życia ( <i>life years</i> )
<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>MDS/AML</b>	zespół mielodysplastycznej/ostrej białaczki szpikowej ( <i>myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia</i> )
<b>mITT</b>	zmodyfikowane analizy w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem ( <i>modified intention to treat</i> )
<b>MRI</b>	rezonans magnetyczny ( <i>magnetic resonance imaging</i> )
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia

<b>N</b>	liczba pacjentów w badaniu / grupie badania
<b>n</b>	liczba pacjentów, u których wystąpiło oceniane zdarzenie
<b>n.d.</b>	wartość niemożliwa do oszacowania
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NCI</b>	National Cancer Institute
<b>NCI CTC</b>	National Cancer Institute Common Terminology Criteria
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NGC</b>	National Guideline Clearinghouse
<b>NHEJ</b>	szlak niehomologicznego łączenia końców ( <i>non-homologous end joining</i> )
<b>NHMRC</b>	National Health and Medical Research Council
<b>NHS EED</b>	NHS Economic Evaluation Database
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego ( <i>number needed to harm</i> )
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego ( <i>number needed to treat</i> )
<b>NZGG</b>	New Zealand Guidelines Group
<b>OLP</b>	olaparyb
<b>OR</b>	iloraz szans ( <i>odds ratio</i> )
<b>OS</b>	przeżycie całkowite ( <i>overall survival</i> )
<b>PARP</b>	polimeraza poli(ADP-rybozy)
<b>pCODR</b>	pan-Canadian Oncology Drug Review
<b>PFS</b>	przeżycie bez progresji choroby ( <i>progression free survival</i> )
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PICOS</b>	Populacja ( <i>Population</i> ), interwencja ( <i>Intervention</i> ), komparator ( <i>Comparison</i> ), wyniki zdrowotne ( <i>Outcomes</i> ), typ badania ( <i>Study</i> )
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PLD</b>	pegylowana lizosomalna doksorubicyna
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PPSC</b>	pierwotny surowiczy rak otrzewnej ( <i>primary peritoneal serous carcinoma</i> )
<b>PROs</b>	punkty końcowe oceniane przez pacjentów ( <i>Patient-Reported Outcomes</i> )
<b>PSUR</b>	okresowy raport o bezpieczeństwie ( <i>Periodic Safety Update Report</i> )
<b>PTGO</b>	Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej
<b>PTO</b>	Polskie Towarzystwo Onkologiczne
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość ( <i>quality adjusted life years</i> )
<b>RB</b>	korzyść względna ( <i>relative benefit</i> )
<b>RCT</b>	badanie z grupą kontrolną i randomizacją ( <i>randomized controlled trial</i> )
<b>RECIST</b>	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>

<b>RMI</b>	wskaźnik ryzyka obecności nowotworowej zmiany złośliwej ( <i>risk malignancy index</i> )
<b>ROMA</b>	risk of ovarian malignancy algorithm
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RR</b>	ryzyko względne ( <i>relative risk, risk ratio</i> )
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka ( <i>risk sharing scheme</i> )
<b>SCST</b>	guzy wywodzące się z sznurów płciowych ( <i>sex cord stromal tumors</i> )
<b>SD</b>	odchylenie standardowe ( <i>standard deviation</i> )
<b>SE</b>	błąd standardowy ( <i>standard error</i> )
<b>SEOM</b>	Hiszpańskie Towarzystwo Onkologii Medycznej ( <i>Sociedad Española de Oncología Médica</i> )
<b>SIGN</b>	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>TDT</b>	czas do przerwania leczenia lub zgonu ( <i>time to treatment discontinuation or death</i> )
<b>Technologia</b>	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
<b>TFST</b>	czas do pierwszej kolejnej terapii ( <i>time to first subsequent therapy</i> )
<b>TOI</b>	narzędzie do oceny jakości życia związanej ze stanem zdrowia ( <i>trial outcome index</i> )
<b>TSST</b>	czas do drugiej kolejnej terapii ( <i>time to second subsequent therapy</i> )
<b>TTP</b>	czas do progresji choroby ( <i>time to progression</i> )
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>UICC</b>	International Union Against Cancer
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>7</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>9</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>10</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	10
2.2. Kompletność dokumentacji .....	10
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>11</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	11
3.1.1. Informacje podstawowe .....	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	11
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 .....	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	14
3.2. Problem zdrowotny .....	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	19
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	19
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	19
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	20
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	22
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	22
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>23</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	23
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	23
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	24
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	24
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	25
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	25
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	27
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	29
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	29
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	29
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	34
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	38
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	38

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	43
4.3.	Komentarz Agencji .....	45
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>49</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	49
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	49
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	51
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	55
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	55
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	55
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	56
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	58
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	59
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	60
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	61
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	63
5.4.	Komentarz Agencji .....	65
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>68</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	68
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	68
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	68
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	69
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	70
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	70
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	72
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	72
6.4.	Komentarz Agencji .....	73
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>75</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>77</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>78</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>82</b>
<b>11.</b>	<b>Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów .....</b>	<b>83</b>
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych .....	83
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów .....	84
<b>12.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>85</b>
<b>13.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>91</b>
<b>14.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>94</b>



# 1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 08.01.2016 r.  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.2830.2.2015.MS

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
  - Lynparza (olaparyb), 50 mg, kapsułki twarde, 448 sztuk, kod EAN 5902135480052
- Wnioskowane wskazanie:  
Lek stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego płatynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego 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:

- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK  NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Szwecja

Wnioskodawca

AstraZeneca AB, S151, 85 Södertälje, Sweden

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 08.01.2016 r., znak PLR.4600.2830.2.2015.MS (data wpływu do AOTMiT 11.01.2016), 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. z 2015 r., poz. 345) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Lynparza (olaparyb), 50 mg, kapsułki twarde, 448 sztuk, kod EAN 5902135480052.

Postanowieniem z dnia 17.02.2016 r., znak PLR.4600.2830.3.2015.MS Minister Zdrowia na wniosek Wnioskodawcy zwiesił postępowanie na podstawie art. 98 § 1 ustawy z dnia 14 czerwca 1960 r. Kodeks postępowania administracyjnego (Dz. U. z 2016 r., poz. 23) w sprawie o objęcie refundacją ww. produktu leczniczego. Postępowanie zostało podjęte przez Ministra Zdrowia na wniosek Wnioskodawcy postanowieniem z dnia 10.03.2016 r., znak PLR.4600.2830.4.2015.MS. Pismem z dnia 10.03.2016 r., znak 4600.2830.5.2015.MS Minister Zdrowia przekazał materiały Wnioskodawcy jako uzupełnienie wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Lynparza.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Lynparza stosowanego w leczeniu podtrzymującym pacjentek z płatynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2, ██████████, Kraków, 2015
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Lynparza stosowanego w leczeniu podtrzymującym pacjentek z płatynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2, ██████████, Kraków, 2015
- Analiza ekonomiczna dla leku Lynparza (olaparyb) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z płatynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacjami w genach BCRA1 i/lub BCRA2, ██████████, Kraków, 2015
- Analiza wpływu na system ochrony dla Lynparza (olaparyb) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z płatynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BCRA1 i/lub BCRA2, ██████████, Kraków, 2015
- Analiza Racjonalizacyjna dla produktu leczniczego Lynparza (olaparyb) stosowanego w leczeniu podtrzymującym pacjentek z płatynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BCRA1 i/lub BCRA2, ██████████, Kraków, 2015
- Uzupełnienia do raportu HTA dla leku Lynparza załączone do pisma Ministra Zdrowia znak: 4600.2830.5.2015.MS, które wpłynęło do Agencji dnia 11.03.2016 r.

Zweryfikowane analizy HTA w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Lynparza (olaparyb), 50 mg, kapsułki twarde, 448 sztuk, kod EAN 5902135480052
<b>Kod ATC</b>	jeszcze nie przydzielony
<b>Substancja czynna</b>	olaparyb
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	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)”
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka produktu Lynparza wynosi 400 mg (osiem kapsułek) dwa razy na dobę, co odpowiada całkowitej dawce dobowej 800 mg. Pacjenci powinni rozpocząć leczenie produktem Lynparza nie później niż 8 tygodni po podaniu ostatniej dawki leków w schemacie zawierającym pochodne platyny. Zaleca się kontynuowanie leczenia do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej. Nie ma danych dotyczących powtórnego leczenia produktem Lynparza po wystąpieniu progresji
<b>Droga podania</b>	Podanie doustne
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Aktywność PARP jest konieczna dla wydajnej naprawy pęknięć pojedynczej nici DNA, a istotny aspekt indukowanej przez PARP naprawy DNA wymaga, aby – po modyfikacji chromatyny – polimeraza PARP dokonała auto-modyfikacji i odłączyła się od DNA, ułatwiając w ten sposób dostęp do DNA enzymom dokonującym naprawy nici poprzez wycięcie zasad (ang. <i>base excision repair</i> , BER). Gdy produkt Lynparza jest przyłączony do miejsca aktywnego polimerazy (PARP) związanej z DNA, uniemożliwia to odłączenie PARP i enzym ten jest zablokowany na DNA, co blokuje proces jego naprawy. W komórkach podlegających replikacji prowadzi to do pęknięć obu nici DNA, gdy widełki replikacyjne napotykną kompleks PARP-DNA. W komórkach prawidłowych naprawa metodą rekombinacji homologicznej (ang. <i>homologous recombination repair</i> , HRR), która wymaga czynnych genów BRCA1 oraz 2, jest skuteczna w naprawianiu tych pęknięć podwójnej helisy DNA. Przy braku czynnych genów BRCA1 lub 2, pęknięcia podwójnej helisy DNA nie mogą zostać naprawione metodą HRR. W następstwie tego mechanizmu aktywowane są alternatywne i podatne na błędy szlaki, takie jak szlak niehomologicznego łączenia końców (ang. <i>non-homologous end joining</i> , NHEJ), co prowadzi do zwiększonej niestabilności genomu. Po pewnej liczbie rund replikacji niestabilność genomu może osiągnąć poziom wykluczający dalsze funkcjonowanie komórki, co prowadzi do obumarcia komórki nowotworowej, jako że komórki nowotworowe wykazują znaczną liczbę uszkodzeń DNA w porównaniu z komórkami prawidłowymi.

[Źródło: ChPL Lynparza]

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	16.12.2014 r., European Medicines Agency
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. <i>high grade</i> ), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją BRCA (dziedziczną i (lub) somatyczną), u których uzyskano odpowiedź (odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny.
<b>Status leku sierocego</b>	Tak, w leczeniu raka jajnika
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania. Podmiot odpowiedzialny przedłoży pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. Następnie podmiot odpowiedzialny będzie przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (ang. EURD list), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

[Źródło: ChPL Lynparza]

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Lynparza nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	[redacted]
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	lek stosowany w ramach programu lekowego: „Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego platinowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”
<b>Poziom odpłatności</b>	bezpłatnie
<b>Grupa limitowa</b>	nowa
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	[redacted]

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

**Komentarz analityka AOTMiT:**

Należy zwrócić uwagę, że zgodnie z zaproponowanymi przez wnioskodawcę warunkami obowiązywania RSS (zgodnie z załącznikiem do pisma MZ znak: PLR.4600.2830.5.2015.MS, z dnia 10.03.2016 r. „Projekt Instrumentu dzielenia ryzyka dla leku Lynparza (olaparyb), 50 mg, 448 kapsulek twardych, kod EAN: 5902135480052”, punkt 3 „Okres obowiązywania”) umowa ma obowiązywać „

[Redacted text block]

### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) histologiczne rozpoznanie surowiczego raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. high grade, G2 lub G3), raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej;</li> <li>2) obecność mutacji w genie BRCA1 i/lub w BRCA2 (dziedzicznej i (lub) somatycznej);</li> <li>3) chore platynowrażliwe (nawrót w okresie &gt; 6 miesięcy od zakończenia leczenia pochodnymi platyny);</li> <li>4) chore, które otrzymały co najmniej dwie linie leczenia schematami chemioterapii zawierającymi pochodne platyny (np. karboplatynę, cisplatynę);</li> <li>5) obiektywna odpowiedź na leczenie po ostatnim schemacie leczenia zawierającym pochodne platyny (odpowiedź całkowita lub częściowa wg kryteriów RECIST);</li> <li>6) stan sprawności ogólnej w stopniach 0-2 według klasyfikacji ECOG;</li> <li>7) wiek powyżej 18 roku życia;</li> <li>8) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) stężenie hemoglobiny większe lub równe 10,0 g/dl;</li> <li>b) liczba leukocytów większa lub równa 3,0 x 10<sup>9</sup>/l;</li> <li>c) bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa 1,5 x 10<sup>9</sup>/l;</li> <li>d) liczba płytek krwi większa lub równa 100 x 10<sup>9</sup>/l;</li> </ol> </li> <li>9) wskaźniki czynności wątroby i nerek: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta);</li> <li>b) aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 2,5-krotnie górnej granicy normy (5-krotnie u chorych z przerzutami do wątroby);</li> <li>c) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy;</li> </ol> </li> <li>10) wykluczenie ciąży.</li> </ol> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>
<b>Określenie czasu leczenia w programie</b>	Leczenie do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej (wg RECIST)
<b>Kryteria wyłączenia z programu</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na olaparyb lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL;</li> <li>2) progresja choroby podstawowej w trakcie leczenia (wg RECIST);</li> <li>3) długotrwałe działania niepożądane w stopniu <math>\geq 3</math> według klasyfikacji NCI CTC;</li> <li>4) karmienie piersią podczas leczenia oraz 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki leku.</li> </ol>

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wskazana kategoria refundacyjna (program lekowy) i poziom odpłatności (bezpłatny) zdaniem Agencji są właściwe dla produktu Lynparza. Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym wnioskowana technologia ma utworzyć nową, odrębną grupę limitową. Produkt leczniczy Lynparza jest pierwszym lekiem z grupy inhibitorów PARP, zarejestrowanym w leczeniu pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją BRCA (dziedziczną i (lub) somatyczną), u których uzyskano odpowiedź (odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny. Obecnie brak jest w Polsce zarejestrowanej i refundowanej technologii medycznej we wnioskowanym wskazaniu. Proponowane warunki refundacji są zgodne z zapisami ustawy o refundacji. W ramach wniosku refundacyjnego zaproponowano instrument dzielenia ryzyka, zgodnie z którym

Rozwiązania zaproponowane przez wnioskodawcę są w opinii Agencji odpowiednimi narzędziami, które wiążą się z

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

Platinowrażliwy nawrotowy surowiczy rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rak jajowodu lub pierwotnym rak otrzewnej.

Nowotwory jajnika stanowią heterogenną grupę. Najczęściej (90%) występują nowotwory pochodzenia nabłonkowego. Nowotwory nienabłonkowe (10%) to guzy wywodzące się z komórek rozrodczych (GCT, ang. *germ cell tumors*) lub ze sznurów płciowych (SCST, ang. *sex cord stromal tumors*). Często jajnik jest miejscem przerzutów nowotworów narządu rodnego, przewodu pokarmowego lub piersi.

Do najważniejszych czynników ryzyka występowania raka jajnika należą:

- nosicielstwo mutacji genów BRCA1 i BRCA2 (dotyczy do 13% wszystkich przypadków raka jajnika);
- zespoły dziedzicznego raka piersi i jajnika;
- rodzinne występowanie dziedzicznego niepolipowatego raka jelita grubego (zespół Lyncha — niepolipowaty rak jelita grubego, rak endometrium, rak górnego odcinka układu pokarmowego, rak urotelialny moczowodu);
- bezdzietność, długotrwała stymulacja owulacji, nieskuteczne próby IVF.

Ryzyko wystąpienia raka jajnika zmniejszają: stosowanie antykoncepcji hormonalnej, okluzja jajowodów, wycięcie jajników i jajowodów, wycięcie macicy i karmienie piersią.

[Źródło: Krzakowski 2015, PTO 2015]

Pierwotny surowiczy rak otrzewnej (PPSC, ang. *primary peritoneal serous carcinoma*) jest nowotworem bardzo rzadko rozpoznawanym. Jednocześnie nie można niestety przedstawić wiarygodnych danych epidemiologicznych, z uwagi na odmienną terminologię i klasyfikację poszczególnych przypadków w różnych ośrodkach. PPSC histopatologicznie jest nowotworem o utkaniu identycznym z inwazyjnym nabłonkowym rakiem jajnika.

[Źródło: Miedzińska 2007]

Pierwotny rak jajowodu to rzadki nowotwór, o nie do końca znanej etiologii, rozpoznawany najczęściej w 4.–6. dekadzie życia. Przypuszcza się, że na jego rozwój mają wpływ czynniki genetyczne, hormonalne i reprodukcyjne podobne jak w przypadku raka jajnika. Jedynym udokumentowanym czynnikiem związanym z etiologią tego nowotworu są germinalne mutacje genu BRCA1 i BRCA2. Z uwagi na rzadkość występowania oraz trudności diagnostyczne dotyczące zmian rozrostowych w obrębie jajowodu we wczesnej fazie choroby rozpoznanie pierwotnego raka jajowodu ustalane jest najczęściej w trakcie zabiegu operacyjnego lub po uzyskaniu ostatecznego wyniku badania histopatologicznego.

[Źródło: Ciemiński 2013]

Stopień zróżnicowania histologicznego (*grading* - G), określany jest w zależności od przewagi struktur gruczołowych lub litych:

- G1 - dobrze zróżnicowane;
- G2 - średnio zróżnicowane;
- G3 - słabo zróżnicowane;

W odniesieniu do surowiczego raka jajnika coraz bardziej popularny jest podział na 2 typy:

- high-grade -rak o niskim stopniu zróżnicowania;
- low-grade - rak dobrze zróżnicowany;

[Źródło: [http://www.medscape.com/viewarticle/760763\\_5](http://www.medscape.com/viewarticle/760763_5) (data dostępu: 04.02.2016 r.)]

## Klasyfikacja

Według Międzynarodowej Federacji Ginekologów i Położników (International Federation of Gynecology and Obstetrics) surowicze raki o niskim stopniu zróżnicowania, tj. jajnika, jajowodu i otrzewnej, powinny być klasyfikowane i rozpatrywane łącznie.

[Źródło: FIGO 2014]

Wyróżnia się różne typy histologiczne: surowiczny, endometrioidalny, jasnokomórkowy, śluzowy, guzy Brennera, może też występować typ mieszany i rak niezróżnicowany (*undifferentiated*). Najczęstszy jest rak surowiczny, który stanowi ok. 70% przypadków raka jajnika, następnie endometrioidalny (9-11%), jasnokomórkowy (12-13%), mieszany (6%) i śluzowy (3%). Raki surowicze mogą wykazywać różny stopień zróżnicowania histologicznego, co ma duże znaczenie kliniczne. Prawie 90% raków surowicznych stanowią bardzo agresywne i trudno leczące się raki niskozróżnicowane (*high-grade serous ovarian carcinoma*, HG-SOC), a jedynie 10% - raki dobrze zróżnicowane (*low-grade serous ovarian carcinoma*, LG-SOC), o lepszym rokowaniu.

[Źródło: Kujawa 2015]

Klasyfikacja wg. Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10:

C48 nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej

- C48.0 przestrzeń zaotrzewnowa
- C48.1 określona część otrzewnej
- C48.11 krezka
- C48.12 krezka okrężnicy
- C48.13 sieć (większa)
- C48.14 otrzewna:
- C48.141 ścienna
- C48.142 trzewna
- C48.2 otrzewna, nie określona
- C48.8 zmiana przekraczająca granice przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej

C56 nowotwór złośliwy jajnika

C57 nowotwór złośliwy innych i nie określonych żeńskich narządów płciowych

- C57.0 trąbka fallopia
- C57.01 jajowód
- C57.02 trąbka macicy
- C57.1 więzadło szerokie macicy
- C57.2 więzadło obłe macicy
- C57.3 przymacica
- C57.31 więzadło macicy
- C57.4 przydatki macicy, nie określone
- C57.7 inne określone żeńskie narządy płciowe
- C57.8 zmiana przekraczająca granice żeńskich narządów płciowych (uwaga 5)
- C57.81 nowotwory złośliwe żeńskich narządów płciowych, których punkt wyjścia nie może być sklasyfikowany w kategoriach C51-C57.7, C58
- C57.9 żeńskie narządy płciowe, nie określone
- C57.91 żeński układ moczowo płciowy



## Epidemiologia

W 2012 r. oszacowano, że rak jajnika jest piątą najczęstszą przyczyną zgonów (29760 zgonów) oraz piątym najczęściej diagnozowanym rakiem (44150 nowych przypadków) u kobiet w UE.

[Źródło: EMA 2014]

W 2011 r. nowotwory jajnika pod względem częstości występowania w Polsce zajmowały 5. miejsce (ok. 3600 zachorowań). 80% zachorowań występuje po 50. roku życia, a ponad 50% dotyczy kobiet między 50. a 69 rokiem życia. Ryzyko zachorowania wzrasta wraz z wiekiem aż do połowy 7. dekadzie życia. Nowotwory jajnika stanowiły 4. przyczynę zgonów (ok. 2500 zgonów) z powodu nowotworów u kobiet. 75% zgonów występuje między 50. a 79. rokiem życia, a ryzyko jest największe w 8. dekadzie życia. Wśród młodych dorosłych nowotwory jajnika odpowiadają za 9% zgonów z powodu nowotworów złośliwych. Od połowy lat 90. XX wieku występuje nieznaczny spadek zachorowalności i stabilizacja umieralności (standaryzowany współczynnik umieralności – ok. 7/100 tys.), jednak u kobiet powyżej 65. roku życia od ponad 4 dekad rośnie umieralność.

[Źródło: Krzakowski 2015]

Zachorowania na raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej są trudne do oszacowania, ponieważ kategorie ICD-10, do których należą te jednostki chorobowe obejmują także inne nowotwory. Nowotwory złośliwe tkanek miękkich (C48-C49), do których należy pierwotny rak otrzewnej, są rzadkim nowotworem stanowiącym około 0,7% zachorowań zarówno u kobiet, jak i mężczyzn. Liczba zachorowań na nowotwory złośliwe tkanek miękkich wynosiła w 2010 roku 921, z czego 457 u mężczyzn i 464 u kobiet. Najwięcej zachorowań na nowotwory tkanek miękkich występuje między 50 a 65 rokiem życia. Ryzyko zachorowania na te nowotwory charakteryzuje się podwyższonym ryzykiem w pierwszych latach życia, następnie spadkiem i ponownym wzrostem ryzyka w starszych grupach wiekowych. Zachorowalność na nowotwory tkanek miękkich w ostatniej dekadzie utrzymuje się na stałym poziomie, podobnym u obu płci. Wśród osób po 65 roku życia zachorowalność wykazuje tendencję malejącą.

[Źródło: <http://onkologia.org.pl/nawotwory-tnanek-miekkich-c48-c49/> (data dostępu: 04.02.2016 r.)]

Szacuje się, że 10% rozpoznań raka jajnika to tak naprawdę pierwotny rak otrzewnej, co przy zachorowalności na raka jajnika wynoszącej 3587 daje 356 przypadków pierwotnego raka otrzewnej.

[Źródło: Loh 2011]

Zwykle pierwotny rak otrzewnej jest włączany do grupy nowotworów złośliwych przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej (C48 według Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-10). W roku 2003 w Polsce postawiono takie rozpoznania zaledwie u 133 kobiet, a u 99 nowotwór z omawianej grupy stanowił przyczynę zgonu. Przy ogólnej liczbie zachorowań i zgonów na nowotwory złośliwe wśród polskich kobiet, wynoszącej odpowiednio 58 877 i 38 331, podane wartości wydają się być mało istotne. Utrudnieniem jest przynależność do grupy C48 również innych nowotworów oraz fakt, że pierwotny rak otrzewnej bywa włączany także do innych grup rozpoznań. Dodatkowo polskie dane odbiegają od doniesień światowych, w których ocenia się, że rak otrzewnej występuje z częstością odpowiadającą co najmniej jednej dziesiątej częstości występowania raka jajnika. W Polsce w 2003 r. odnotowano 3 371 przypadków zachorowań na raka jajnika, więc przez analogię do danych światowych w tym samym czasie rak otrzewnej powinien być rozpoznany u przynajmniej 330 kobiet.

[Źródło: Miedzińska 2007]

Częstość występowania raka jajowodu szacuje się na 0,18–1,8% wszystkich nowotworów narządu rodneego. Rocznie na świecie rozpoznaje się nowotwór u ok. 3,6/1 mln kobiet.

[Źródło: Szubert 2010]

Częstość występowania pierwotnego raka jajowodu to 0,14–1,8% wszystkich złośliwych nowotworów żeńskiego narządu rodneego, a zachorowalność wynosi około 3,6/mln kobiet. Rozpoznaje się go najczęściej w 4.–6. dekadzie życia – średni wiek zachorowania to 55. rok życia (17–88 lat).

[Źródło: Pectasides 2006, Kosary 2002]

## Profilaktyka i diagnostyka

Obecnie nie mają zastosowania przesiewowe badania w kierunku raka jajnika, co dotyczy również chorych pozostających pod kontrolą ze względu na rozpoznaną mutację w genach BRCA. Nadal wykrycie raka jajnika we wczesnych postaciach dotyczy niewielkiego odsetka kobiet (20–30%). W pozostałej grupie (około 70%) nowotwór rozpoznaje się w wyższych stopniach zaawansowania (III i IV). Ze względu na znaczne ryzyko zachorowania na raka jajnika nosicielki mutacji genów BRCA1 i BRCA2, zaleca się profilaktyczne obustronne wycięcie przydatków po zakończeniu planów rozrodczych. Według ostatnich doniesień sugerujących, że znaczna część raków jajnika bierze swój początek w strzępkach jajowodu, należy rozważyć prewencyjne usunięcie jajowodów także u kobiet z grupy niskiego ryzyka raka jajnika, operowanych z powodów

nieonkologicznych, po zrealizowaniu celów macierzyńskich i po menopauzie. W raku jajnika nie ma objawów patognomicznych, ale u większości chorych ponad rok przed rozpoznaniem nowotworu występują niespecyficzne objawy dyspeptyczne. We wczesnych stopniach zaawansowania (25-30% przypadków) stwierdza się obecność guza w przydatkach. U chorych z zaawansowanym nowotworem (u ok. 70% chorych) — oprócz obecności guza w przydatku/ach, występuje płyn w jamie otrzewnej brzusznej i/lub opłucnej, a także stwierdza się podwyższone stężenie antygenu CA125. U części chorych jajniki mogą być prawidłowej wielkości lub jedynie nieznacznie powiększone, mimo rozsiewu raka w jamie brzusznej. We wszystkich przypadkach guzów jajników rekomenduje się obliczenie indeksu RMI oraz wskazane jest wykonanie testu ROMA. W przypadku RMI > 200 pkt lub gdy wartość testu ROMA (ang. Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) wskazuje na przynależność do grupy wysokiego ryzyka rekomenduje się skierowanie pacjentki do jednostki specjalistycznej posiadającej doświadczenie w leczeniu raka jajnika.

[Źródło: PTO 2015]

### Leczenie raka jajnika u chorych z mutacjami BRCA1 lub BRCA2

Rak jajnika z mutacjami BRCA1 lub BRCA2 charakteryzuje większa wrażliwość na leczenie pochodnymi platyny w porównaniu z chorymi bez mutacji, co poprawia rokowanie. Standardowe leczenie nie różni się od stosowanego u pozostałych pacjentek. Grupą leków bardzo aktywnych u tych chorych są inhibitory polimerazy ADP-rybozy (PARP) – enzymu naprawy DNA, który moduluje także transkrypcję i kontroluje podziały komórkowe.

[Źródło: Krzakowski 2015]

### Rokowanie

Rak jajnika jest ogólnie wykrywany w zaawansowanej fazie, ze wskaźnikiem 5-letniego przeżycia wynoszącym 44% dla wszystkich stopni zaawansowania i 27% dla stopnia zaawansowanego.

[Źródło: EMA 2014]

Wyniki leczenia raka jajnika są złe, a odsetek przeżyć 10-letnich bez cech choroby nie przekracza 17%. Odsetek wznów w zależności od czasu zakończenia leczenia pierwszego rzutu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5. Podział chorych w zależności od czasu wystąpienia progresji choroby

Czas wystąpienia progresji	Częstość (%)	Kategorie w zależności od wrażliwości na pochodne platyny
Podczas chemioterapii	5,3	Niewrażliwe na platynę
0-6 miesięcy	17,2	Oporne
6-12 miesięcy	22,7	Częściowo wrażliwe
12-60 miesięcy	33,5	Wrażliwe
60-120 miesięcy	3,7	Wrażliwe
Bez wznowy po 120 miesiącach	17,7	Wyleczone

Dane brytyjskie wskazują, że od lat 70. XX wieku obserwuje się stały postęp w leczeniu, a jednoroczne przeżycia wzrosły z około 40% w latach 1971-1975 do około 70% w latach 2005-2009. Pięcioletnie przeżycia w grupie pacjentek leczonych w latach 2004-2008 w zależności od stopnia zaawansowania kształtują się następująco: I - 92%; II - 55%; III - 22%; IV - 6%. U chorych w stopniu IIIC w zależności od wielkości pozostawionych po operacji resztek nowotworu odsetek 5-letnich przeżyć wynosi: brak resztek - 76%; poniżej 1 cm - 31%; 1-2 cm - 13%, ponad 2 cm - 5%.

[Źródło: Krzakowski 2015]

Wśród pacjentów, u których zdiagnozowano nowotwory tkanek miękkich (C48-C49), do których należy pierwotny rak otrzewnej, w latach 2000-2002 1-roczone wskaźniki przeżyć wynosiły 64,7% u mężczyzn i 63,6% u kobiet. Wśród mężczyzn, u których zdiagnozowano nowotwór w latach 2003-2005 wskaźnik przeżyć 1-roczych wynosił 70,3%, wśród kobiet 70,7%. Przeżycia 5-letnie wśród pacjentów z nowotworami tkanek miękkich w ciągu pierwszej dekady XXI znacząco wzrosły: u mężczyzn z 41,9% do 46,0%, natomiast u kobiet z 43,8% do 50,5%. Liczba zgonów z powodu nowotworów złośliwych tkanek miękkich zgłoszonych w 2010 r. wynosiła 523, z czego 273 u mężczyzn i 250 u kobiet. Najwięcej zgonów z powodu nowotworów tkanek miękkich występuje po 50 roku życia. Ryzyko zgonu wzrasta wraz z wiekiem.

[Źródło: <http://onkologia.org.pl/nawotwory-tnanek-miekkich-c48-c49/> (data dostępu: 04.02.2016 r.)]

Nie do końca wyjaśniona jest kwestia rokowania w raku otrzewnej. Niektóre badania wskazują na duże podobieństwo przebiegu choroby do zaawansowanego raka jajnika, natomiast inne donoszą o gorszych wynikach leczenia i krótszym przeżyciu chorych.



[Źródło: Miedzińska 2007]

Wcześnie wykryty rak jajowodu może być często skutecznie wyleczony. We wczesnej fazie choroby, kiedy rak jest tylko w błonie śluzowej jajowodu wskaźnik 5-letniego przeżycia wynosi 95%. Jeśli rak rozprzestrzeni się na ściany jajowodu, to wskaźnik 5-letniego przeżycia wynosi 45%.

[Źródło: <http://www.cancer.net/cancer-types/fallopian-tube-cancer/statistics> (data dostępu: 04.02.2016 r.)]

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 6. Wielkość populacji docelowej

Źródło	Nowotwór złośliwy jajnika (C56)	Nowotwór złośliwy innych i nie określonych żeńskich narządów płciowych (C57):	Nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej (C48):	Łącznie
Prof. dr hab. Zbigniew Kojas KK w dz. ginekologii onkologicznej	160	10	30	200
	Ok. 270 osób w I roku po wprowadzeniu / następnie ok. 140 rocznie	Ok. 20 osób w I roku po wprowadzeniu / następnie ok. 10 rocznie	Ok. 4 osób w I roku po wprowadzeniu / następnie ok. 8 rocznie	Ok. 294 osób w I roku po wprowadzeniu / następnie ok. 158 rocznie
	-	-	-	Ok 400 pacjentek
NFZ*	-	-	-	2012 r.: 28 419 2013 r.: 29 350 2014 r.: 30 105 2015 r.**: 28 424

\*dane dot. populacji bez zawężenia do kryteriów kwalifikacji do PL

\*\*dane za rok 2015 obejmują miesiące od stycznia do października

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network (GIN),
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE),
- National Health and Medical Research Council (NHMRC),
- Prescrire International,
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE),
- National Guideline Clearinghouse (NGC),
- New Zealand Guidelines Group (NZGG),
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN),
- Trip DataBase,
- UpToDate,
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ),
- European Society for Medical Oncology (ESMO),
- National Cancer Institute (NCI),
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN),
- International Union Against Cancer (UICC),
- American Society of Clinical Oncology (ASCO).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 16.02.2016 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>FIGO 2015 (Świat)</b></p>	<p>W badaniu ICON4 wykazano, że pacjenci platynowrażliwi odnoszą korzyść w zakresie OS i PFS po zastosowaniu terapii skojarzonej z wykorzystaniem karboplatyny i paklitakselu w porównaniu z monoterapią karboplatyną. Istnieją dowody wskazujące, że dodanie bewacyzumabu do schematu karboplatyna i gemcytabina w postępowaniu z chorobą wrażliwą na związek platyny wpływa korzystnie na PFS w porównaniu z samym schematem karboplatyna + gemcytabina.</p> <p>Nie ma dowodów wskazujących na to, że intensywny monitoring kliniczny pacjenta w okresie po interwencji chirurgicznej i chemioterapii u kobiet bez widocznych objawów i z nawracającą chorobą wpływa korzystnie na OS i jakość życia. W przypadku pacjentów asymptomatycznych z progresją CA125 i nieznacznym rozmiarem guza lub brakiem radiologicznych dowodów na wystąpienie nawrotu, <u>właściwym postępowaniem jest opóźnienie rozpoczęcia chemioterapii</u>. Część pacjentów może nadawać się jednak do wtórnej operacji odciażającej w momencie wystąpienia nawrotu.</p> <p>Cel terapeutyczny w okresie <i>follow-up</i> obejmuje: ocenę odpowiedzi na leczenie; wczesne rozpoznanie i szybą interwencję w przypadku wystąpienia komplikacji związanych z leczeniem, włączając w to zapewnienie wsparcia psychologicznego; wczesne wykrycie objawów i oznak nawracającej choroby; zbieranie danych na temat skuteczności każdego leczenia i komplikacji związanych z podjętymi interwencjami u pacjentów włączonych do badań klinicznych; propagowanie zachowań prozdrowotnych (badania przesiewowe w kierunku raka piersi u pacjentów z wczesną fazą choroby oraz w kierunku raka szyjki macicy u pacjentów poddanych operacji chirurgicznej).</p> <p>Ostatnio FDA i EMA zatwierdziły <b>OLP</b> w ramach terapii podtrzymującej w celu zapobiegania nawrotom choroby u pacjentów z platynowrażliwym rakiem jajnika, opierając się na próbie klinicznej III-iej fazy SOLO. Producent leku przedstawił <u>dodatkowe dane przemawiające za korzystnym zastosowaniem OLP u pacjentów z rakiem jajnika i mutacją BRCA, którzy otrzymali 3 lub więcej linii chemioterapii</u>. Kolejne dwie próby III-iej fazy są w toku: SOLO2 (<b>OLP</b> vs <b>PLC</b> w terapii podtrzymującej) oraz SOLO3 (<b>OLP</b> vs chemioterapia standardowa nowotworów nawrotowych).</p>
<p><b>PTGO 2015 (Polska)</b></p>	<p>W leczeniu nawrotów platynowrażliwych reindukcja z wykorzystaniem wielolekowych schematów zawierających pochodną platyny (wybór schematu powinien odnosić się do spodziewanej toksyczności leczenia) jest skuteczniejsza niż monoterapia analogiem platyny. Odsetek uzyskanych odpowiedzi wzrasta wraz z czasem wolnym od choroby wynosi od 29% do 70%. W leczeniu nawrotów (zarówno platynowrażliwych jak platynoopornych) dodanie bewacyzumabu do chemioterapii z następowym podawaniem tego leku w monoterapii do progresji wydłuża PFS. Nie wykazano wydłużenia ogólnego czasu przeżycia.</p> <p>U chorych z podtypem niskodroźnego surowiczego raka jajnika z mutacją genów BRCA1/2 (germinalną i/lub somatyczną) po leczeniu nawrotu platynowrażliwego z zastosowaniem pochodnych platyny, w przypadku osiągnięcia obiektywnej odpowiedzi (częściowej lub całkowitej) <u>należy rozważyć zastosowanie w terapii podtrzymującej OLP</u>, które istotnie wydłuża czas do progresji. Oczekiwana jest analiza jego wpływu na przeżycie całkowite tych chorych.</p> <p>Z uwagi na istotną rolę w profilaktyce oraz w leczeniu wszystkie chore z rakiem jajnika powinny mieć przeprowadzoną konsultację genetyczną oraz przeprowadzone badanie oceniające występowanie mutacji w genie BRCA1/2. Stwierdzenie u chorej mutacji w tych genach ma znaczenie prognostyczne, predykcyjne oraz wskazuje także na wysokie ryzyko raka piersi i pozwala na objęcie zdrowych nosicieli z jej rodziny odpowiednią opieką i działaniami zmniejszającymi ryzyko wystąpienia raków piersi i jajnika.</p> <p>Odpowiedź na chemioterapię drugiej linii i kolejnych linii należy monitorować przy wykorzystaniu markera CA 125 i badań obrazowych. Brak odpowiedzi na dwie linie leczenia po stwierdzeniu platynooporności jest wskazaniem do odstąpienia od chemioterapii. Operacje paliatywne przeprowadza się najczęściej u chorych w przypadku niedrożności jelit. U części chorych pozwalają one na okresowe zmniejszenie objawów choroby. Wpływ na wydłużenie czasu przeżycia jest ograniczony.</p>
<p><b>NCCN 2015 (USA)</b></p>	<p>Ostatnie dane sugerują, że <b>OLP</b> jest aktywny u wybranych pacjentów (pacjenci z mutacją BRCA1 i BRCA2 mają wyższy odsetek odpowiedzi w porównaniu z pacjentami BRCA-negatywnymi) z opornym na chemioterapię rakiem jajnika, zwłaszcza u chorych platynowrażliwych. Pacjenci, którzy są oporni na działanie związków platyny charakteryzują się niskim odsetkiem odpowiedzi na <b>OLP</b>. Niedawno FDA zatwierdziła <b>OLP</b> dla pacjentów z zaawansowanym rakiem jajnika.</p> <p>Aktualnie NCCN rekomenduje <b>OLP</b> w leczeniu nawrotów u pacjentów z zaawansowanym rakiem jajnika którzy otrzymali 3 lub więcej linii chemioterapii i posiadają germinalną mutację BRCA (wykrywaną przy wykorzystaniu testu zatwierdzonego przez FDA lub innego testu przeprowadzonego w zakładzie zatwierdzonym przez CLIA). Z drugiej strony, <u>ze względu na niewystarczające dowody nie udzielono rekomendacji dla OLP w terapii podtrzymującej pacjentów z chorobą platynowrażliwą</u>. Obecnie w toku są badania nad zastosowaniem OLP w innych rzadkich subpopulacjach takich jak pacjenci z niedoborem rekombinacji homologicznej.</p>

Pozostałe odnalezione wytyczne, tj. europejskie (**ESMO 2013**), hiszpańskie (**SEOM 2014**), kanadyjskie (**AHS 2013**), polskie (**PTOK 2013**), szkockie (**SIGN 2013**) i niemieckie (**AWMF 2013**), zostały sformułowane przed dopuszczeniem leku Lynparza do obrotu i nie odnoszą się do ocenianej interwencji. W wymienionych opracowaniach brak jest zaleceń dotyczących stosowania aktywnego leczenia podtrzymującego u pacjentek w

stanie remisji (całkowita/częściowa odpowiedź na chemioterapię zastosowaną w terapii nawrotu choroby) po przebytych leczeniu nawrotu platynowrażliwego.

Odnalezione wytyczne zwracają uwagę na fakt, że organizacje FDA i EMA niedawno zatwierdziły **OLP** w ramach terapii podtrzymującej w celu zapobiegania nawrotom choroby u pacjentów z platynowrażliwym rakiem jajnika. Międzynarodowe rekomendacje **FIGO 2015** wskazują, że w przypadku pacjentów asymptotycznych z nawrotowym rakiem jajnika (progresja CA125 i nieznaczny rozmiar guza lub brak radiologicznych dowodów na wystąpienie nawrotu) właściwym postępowaniem jest opóźnienie rozpoczęcia chemioterapii. Autorzy rekomendacji zwrócili uwagę na fakt, że producent olaparybu przedstawił dane przemawiające za korzyścią ze stosowania **OLP** u pacjentów z rakiem jajnika i mutacją BRCA, którzy otrzymali 3 lub więcej linii chemioterapii oraz, że trwają kolejne dwie próby III-ej fazy: SOLO2 (**OLP** vs PLC w terapii podtrzymującej) oraz SOLO3 (**OLP** vs chemioterapia standardowa nowotworów nawrotowych). Według polskich wytycznych **PTGO 2015**, zastosowanie terapii podtrzymującej **OLP należy rozważyć** u chorych z podtypem niskodojrzałego surowiczego raka jajnika z mutacją genów BRCA1/2 (germinalną i/lub somatyczną) po leczeniu nawrotu platynowrażliwego z zastosowaniem pochodnych platyny, w przypadku osiągnięcia obiektywnej odpowiedzi (częściowej lub całkowitej). W tym samym dokumencie podkreślono jednak, że oczekiwana jest analiza wpływu **OLP** na przeżycie całkowite tych chorych. Według polskich wytycznych **PTGO 2015**, odpowiedź na chemioterapię drugiej linii i kolejnych linii należy monitorować przy wykorzystaniu markera CA 125 i badań obrazowych. Natomiast amerykańskie wytyczne **NCCN 2015** ze względu na niewystarczające dowody nie udzieliły rekomendacji dla **OLP** w terapii podtrzymującej pacjentów z chorobą platynowrażliwą.

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Otrzymano 3 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	[REDAKTOWANE]	Prof. dr hab. Zbigniew Kojs KK w dz. ginekologii onkologicznej	[REDAKTOWANE]
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	„Obecnie brak leczenia podtrzymującego we wnioskowanym wskazaniu, stosowana jest obserwacja, brak alternatywy do terapii wnioskowanej w programie lekowym”	„Brak”	„Obserwacja”
Technologie medyczne, które w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostaną zastąpione przez wnioskowaną technologię, jeżeli zostanie ona objęta refundacją	„Wnioskowana terapia zastąpi obserwację pacjentek z wnioskowanym wskazaniem, obecnie brak aktywnego leczenia”	„Brak”	„Obserwacja”
Najtańsze technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	„Obecnie brak leczenia podtrzymującego we wnioskowanym wskazaniu, stosowana jest obserwacja, brak alternatywy do terapii wnioskowanej w programie lekowym”	„Brak”	„Obserwacja”
Technologie uważane za najskuteczniejsze wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	„Obecnie brak leczenia podtrzymującego we wnioskowanym wskazaniu, stosowana jest obserwacja, brak alternatywy do terapii wnioskowanej w programie lekowym”	„Brak”	„Brak”



Wszyscy eksperci odpowiedzieli, że aktualnie brak aktywnej terapii w rozpatrywanym wskazaniu i stosowana jest obserwacja pacjentek.

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Obecnie we wnioskowanym wskazaniu, tj. leczeniu podtrzymującym chorych na nowotwory platynowrażliwe zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, nie ma refundowanych technologii medycznych (brak aktywnego leczenia podtrzymującego).

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>Obserwacja (brak aktywnego leczenia)</p>	<p>Zgodnie z analizą wnioskodawcy: „Z przeprowadzonego przeglądu wytycznych klinicznych wydanych przez towarzystwa naukowe w dziedzinie onkologii ginekologicznej (polskie, międzynarodowe i zagraniczne) i zagraniczne agencje HTA, przeglądu technologii refundowanych w Polsce ze środków publicznych oraz opinii ekspertów klinicznych wynika, że postępowaniem stanowiącym w Polsce aktualną praktyką kliniczną jest – w docelowej grupie chorych – obserwacja (brak aktywnego leczenia – strategia „watch and wait”). Jest to jednocześnie postępowanie zgodne z polskimi i międzynarodowymi wytycznymi klinicznymi, oraz jedyne postępowanie, które w opinii eksperta klinicznego może zostać zastąpione stosowaniem OLP. W badaniach klinicznych, poza obserwacją, pacjentki mogą dodatkowo przyjmować placebo. W analizowanym przypadku obserwację, bez aktywnego leczenia podtrzymującego, można uznać za odpowiednik „naturalnego przebiegu” nawrotowego, platynowrażliwego raka jajnika, u chorych w całkowitej lub częściowej remisji po wcześniejszym leczeniu. Jednocześnie prowadzenie obserwacji obejmuje realizację określonych, świadczeń nielekowych (badanie ginekologiczne, USG transwaginalne, stężenie CA 125 – po konsultacji z pacjentką ), które są finansowane ze środków publicznych.”</p>	<p>Zdaniem Agencji ocenianą interwencję porównano z właściwym komparem. Przedstawione przez wnioskodawcę dane na temat komparatora są zgodne ze stanem faktycznym. Zdefiniowany przez wnioskodawcę komparator stanowi aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych oraz opinii ekspertów klinicznych.</p>

## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

##### Cel AK Wnioskodawcy

„Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Lynparza (olaparyb) w porównaniu z brakiem aktywnego leczenia (obserwacja+/-placebo) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. high grade), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub w BRCA2 (dziedziczną i/lub somatyczną); po co najmniej dwóch uprzednich liniach leczenia schematami chemioterapii zawierającymi pochodne platyny, u których uzyskano obiektywną odpowiedź na leczenie (odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową wg kryteriów RECIST) po ostatnim schemacie leczenia opartym na związkach platyny.”

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośle pacjentki z rozpoznaniem platynowrażliwego nawrotowego surowiczego raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. high grade), raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, z dziedziczną i/lub somatyczną mutacją w genach BRCA, po co najmniej dwóch uprzednich liniach leczenia schematami chemioterapii zawierającymi pochodne platyny, u których uzyskano obiektywną (całkowitą lub częściową wg kryteriów RECIST) odpowiedź na leczenie po ostatnim schemacie leczenia zawierającym związki platyny	Inny typ nowotworu, pacjentki bez mutacji w genach BRCA; pacjentki, u których nie uzyskano całkowitej lub częściowej odpowiedzi na chemioterapię przed zastosowaniem OLP	Populacja szersza od wnioskowanej*
Interwencja	OLP w monoterapii, stosowany w leczeniu podtrzymującym, podawany doustnie, w dawkach zgodnych z ChPL dla produktu leczniczego Lynparza	Dawkowanie niezgodne z ChPL dla preparatu Lynparza; równoczesne podawanie OLP z innymi chemioterapeutykami, OLP stosowany w fazie leczenia innej niż leczenie podtrzymujące	Interwencja zgodna z wnioskiem refundacyjnym
Komparatory	Brak aktywnego leczenia podtrzymującego (obserwacja+/-placebo)	Brak adekwatnej grupy kontrolnej	Komparatory zdefiniowane prawidłowo
Punkty końcowe	Przeżycie całkowite, przeżycie bez progresji choroby, czas do progresji, czas do pierwszej kolejnej terapii, czas do drugiej kolejnej terapii, czas do przerwania leczenia lub zgonu, kontrola objawów choroby, zmiana wielkości guza; odpowiedź na leczenie; czas trwania odpowiedzi; efekty zdrowotne zorientowane na pacjenta (PROs), bezpieczeństwo	Punkty końcowe z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki	Wybrane punkty końcowe odpowiadają celom terapii w rozpatrywanej populacji pacjentów
Typ badań	Prospektywne typu RCT z adekwatną grupą kontrolną; w przypadku braku badań RCT założono możliwość uwzględnienia badań bez randomizacji z grupą kontrolną lub badań obserwacyjnych	Badania wtórne, analizy retrospektywne, publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktów oraz doniesień konferencyjnych	Metodologiczne kryteria selekcji zdefiniowane prawidłowo

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Inne kryteria	Badania upublicznione w pełnej wersji tekstowej, w przypadku odnalezienia abstraktów i posterów konferencyjnych, w których przedstawiono nowe, istotne dane z badań uwzględnionych w analizie głównej, doniesienia te zostaną włączone	Nieadekwatny sposób przedstawienia wyników: uniemożliwiający ekstrakcję danych dla analizowanej subpopulacji pacjentów z mutacją w genach BRCA	-

\*Kryteria kwalifikacji do PL dodatkowo zawężają populację względem stanu sprawności ogólnej według klasyfikacji ECOG, wyników badań morfologii krwi z rozmazem, wskaźników czynności wątroby i nerek oraz wykluczenia ciąży.

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Medline (*via* PubMed), Cochrane Library z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz), EMBASE, rejestrach badań klinicznych (<http://www.clinicaltrial.gov>). Wyszukiwanie uwzględnia wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania, tj. 01.09.2015 r. (w toku selekcji opracowań wtórnych do analizy włączono przeglądy dostępne w postaci pełnotekstowej opublikowane w przedziale czasowym: 2010-2015 r.).

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano zasoby Medline przez PubMed, EMBASE, Cochrane Library (bazy Cochrane Reviews, Other Reviews oraz Technology Assessment), CRD (Center for Reviews and Dissemination), w tym DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects); NHS EED (NHS Economic Evaluation Database); Health Technology Assessment (HTA) Database.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy było odpowiednio czułe oraz zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia. W strategii wyszukiwania nie zastosowano żadnych filtrów oraz ograniczeń dotyczących jednostki chorobowej, interwencji alternatywnej, punktów końcowych i rodzaju badań. Analizowano badania upublicznione w pełnej wersji tekstowej, przy czym do przeglądu włączono także abstrakty i postery konferencyjne, w których przedstawiono nowe, istotne dane z badań uwzględnionych w analizie głównej. Ocenie poddano tylko prace w językach angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim. W przeprowadzonym przez wnioskodawcę procesie wyszukiwania uczestniczyło dwóch analityków. W przypadku niezgodności między badaczami ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego analityka.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline, EMBASE i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 01.02.2016 r.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli 1 opracowanie wtórne - Bao 2015 (opublikowane 22 września 2015 r.), które spełnia kryteria włączenia do przeglądu w zakresie ocenianej interwencji i populacji.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją porównującą OLP z PLC (STUDY 19).



#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>STUDY 19</b></p> <p>Ledermann 2014 Ledermann 2012,</p> <p>Doniesienia konferencyjne: Matulonis 2015, Matulonis 2014, Dougherty 2014, Ledermann 2013], Ledermann 2011, , Ledermann 2014ab, Lheureux,2014, Lheureux 2014a,</p> <p>Inne:</p> <p>STUDY 19 protokół, EMA 2014, rekord w ClinicalTrials.gov</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> <b>AstraZeneca</b></p>	<p><b>Liczba ośrodków:</b> wieloośrodkowe, 82 ośrodki w 16 krajach (w tym w Polsce);</p> <p><b>Liczba ramion:</b> 2 (OLA vs PLC);</p> <p><b>Randomizacja:</b> tak, randomizacja komputerowa, blokowa, w proporcji 1:1;</p> <p><b>Zaślepienie:</b> tak, podwójne;</p> <p><b>Typ hipotezy:</b> superiority;</p> <p><b>Interwencje:</b> Grupa A: OLA 800 mg/dz.; Grupa B: PLC</p> <p><b>Podtyp wg AOTMIT:</b> IIA</p> <p><b>Ocena w skali Jadad:</b> 5/5</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> w punkcie odcięcia 30 czerwca 2010 r. przeciętny czas obserwacji pacjentek (mediana) wynosił 5,6 miesiąca, a 26 listopada 2012 r. - 37,3 miesiąca</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Kobiety w wieku <math>\geq 18</math> 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 komponentem surowicznym; rak platynowrażliwy (platynowrażliwość zdefiniowano jako utrzymywanie się obiektywnej odpowiedzi na przedostatnią chemioterapię opartą na związkach platyny przez &gt;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 powyżej górnej granicy normy albo, jeżeli norma była przekroczona, stężenie CA-125 w drugiej próbce, pobranej co najmniej 7 dni później, zwiększone o mniej niż 15% w stosunku do stężenia w pierwszej próbce; czynność narządów wewnętrznych i szpku kostnego w normie w okresie 28 dni poprzedzających rozpoczęcie leczenia w ramach badania; ocena stanu ogólnego <math>\leq 2</math> w skali ECOG; Oczekiwane przeżycie <math>\geq 16</math> tygodni; udokumentowany brak ciąży lub przeżyta menopauza; wola i zdolność pacjentki do przestrzegania protokołu badania w okresie jego trwania, w tym poddania się leczeniu i badaniom kontrolnym zgodnie z harmonogramem</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa A: 136 Grupa B: 129</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> Przeżycie bez progresji choroby (PFS)</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Czas do progresji choroby (TTP)</li> <li>• Czas do przerwania leczenia lub zgonu (TDT)</li> <li>• Przeżycie całkowite (OS)</li> <li>• Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)</li> <li>• Kontrola objawów choroby (DCR)</li> <li>• Zmiana wielkości guza</li> <li>• Czas do pierwszej kolejnej terapii (TFST)</li> <li>• Czas do drugiej kolejnej terapii (TSST)</li> <li>• Objawy choroby wg FOSI</li> <li>• Jakość życia</li> <li>• wg FACT-O</li> <li>• Jakość życia wg TOI</li> <li>• Bezpieczeństwo i tolerancja leczenia</li> </ul>

\*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 -  $\geq 2$  wzrost stężenia CA-125 względem nadiru w okresie 28-dni przed rozpoczęciem leczenia, w dwu pomiarach dokonanych w odstępie co najmniej tygodniowym; wyjściowy poziom CA-125 w normie -  $\geq 2$  wzrost stężenia CA-125 względem górnej granicy normy, w dwu pomiarach dokonanych w odstępie co najmniej tygodniowym.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 3.1. AKL wnioskodawcy.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Włączona do analizy głównej próba kliniczna STUDY 19 to randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie, przeprowadzone w układzie grup równoległych, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo OLP w porównaniu z PLC w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej o niskim stopniu zróżnicowania, którzy ukończyli co najmniej 2 kursy chemioterapii opartej na związkach platyny. W celu zapewnienia ukrycia kodu alokacji w powyższym

badaniu przeprowadzono randomizację z zastosowaniem centralnego systemu IVRS (ang. Interactive Voice Response System), która obejmowała stratyfikację względem pełnej/częściowej platynowrażliwości, całkowitej/częściowej odpowiedzi na ostatnią chemioterapię oraz pochodzenia etnicznego związanego ze zwiększonym ryzykiem występowania mutacji w genie BRCA1 i/lub BRCA2. Próbie klinicznej STUDY 19 przyznano 5/5 punktów w skali Jadad. Populacja włączona do badania liczyła 265 pacjentek, w tym kryteria włączenia do subpopulacji BRCAM spełniło 136 chorych; badane grupy były zbilansowane pod względem liczebności ramion OLP i PLC (odpowiednio 136 i 129 dla populacji ITT oraz 74 i 62 dla subpopulacji BRCAM). W badaniu STUDY 19 zastosowano hipotezę *superiority* a wyniki oceniano z wykorzystaniem analizy w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT). Analiza ITT została zachowana w całej populacji badania, z wyjątkiem oceny TFST, TSST i bezpieczeństwa (te punkty końcowe analizowane były w populacji pacjentek, które przyjęły co najmniej 1 dawkę leku/placebo). Natomiast w subpopulacjach wg stanu BRCA analiza ITT nie została zachowana, ponieważ u 4% chorych włączonych do badania nie określono stanu BRCA (do analizy w subpopulacji BRCAM włączono wszystkie pacjentki, które po określeniu stanu BRCA spełniły predefiniowane kryteria włączenia do tej subpopulacji). W punkcie odcięcia 30 czerwca 2010 r. przeciętny czas obserwacji pacjentek (mediana) wynosił 5,6 miesiąca, a 26 listopada 2012 r. - 37,3 miesiąca.

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „Biorąc pod uwagę kryteria włączenia do analizowanego badania (STUDY 19) obecność mutacji w genach BRCA stanowiła kryterium włączenia do badania. Natomiast zgodnie z protokołem badania status genów BRCA był oznaczany na podstawie badania wykonanego w danym ośrodku lub (w przypadku braku lokalnej oceny) oceniony retrospektywnie przy użyciu testu BRCA analysis assay (Myriad Genetics Laboratories) z DNA otrzymanego z krwi pobranej przed randomizacją. Dane dotyczące statusu genów BRCA były zatem dostępne dla większości chorych. Do podgrupy pacjentek z mutacją w genach BRCA (subpopulacja BRCAM) włączano chore, u których stwierdzono obecność patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej, germinalnej lub somatycznej mutacji w genach BRCA. Z powyższego wynika retrospektywny charakter analizy wyników w subpopulacji pacjentek wg statusu genów BRCA. Należy jednak zauważyć, iż wyniki dla populacji docelowej dostępne są dla większości analizowanych punktów końcowych w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa.”
- „Istotnym ograniczeniem jest brak danych dotyczących częstotliwości przerywania terapii oraz utraty z badania w subpopulacji pacjentek z mutacją w genach BRCA oraz fakt, iż część danych upubliczniona została jedynie w postaci opracowań wtórnych (dokument EMA) lub doniesień konferencyjnych.”

#### Komentarz analityka AOTMiT:

Doniesienia konferencyjne zawierające dane z badania STUDY 19 uwzględnione w niniejszej analizie to: Matulonis 2015, Matulonis 2014, Dougherty 2014, Ledermann 2013], Ledermann 2011, Matulonis 2015, Ledermann 2014ab, Lheureux, 2014, Lheureux 2014a.

- „Dodatkowo, analiza przeżycia została przeprowadzona z użyciem danych o umiarkowanej dojrzałości. Są to jednakże aktualnie jedyne dostępne dane dotyczące przeżycia – kolejna analiza przeżycia (zgodnie z założeniami protokołu badania) zostanie przeprowadzona gdy poziom dojrzałości danych osiągnie wartość **85%**.”

#### Komentarz analityka AOTMiT:

Zgodnie z protokołem badania analizę interim OS zaplanowano na moment, w którym liczba zgonów wyniesie 100 (40% dojrzałości danych), natomiast ostateczną analizę OS - na poziomie dojrzałości danych 85% (ok. 222 zgonów). W niniejszej analizie poziom dojrzałości danych w zakresie analizy OS wynosi 58% w populacji ITT i 52% w subpopulacji BRCAM. W celu potwierdzenia korzystnego wpływu OLP na OS, konieczne jest przeprowadzenie dalszych analiz z użyciem danych z badań na większej grupie pacjentów i o wyższym stopniu dojrzałości. W ramach uzupełnień do analiz wnioskodawca dostarczył dane w zakresie analizy [REDACTED].

#### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Zgodnie z protokołem badania STUDY 19, pacjentki nie mogły przechodzić z grupy PLC do grupy leczonej inhibitorami PARP po progresji choroby, mimo to po progresji choroby ok. 23% pacjentek z ramienia PLC otrzymało inhibitor PARP (efekt *cross-over bias*), co może stanowić istotny czynnik zakłócający. W AKL wnioskodawcy zwrócono uwagę, że efekt ten mógł spowodować niedoszacowanie wpływu OLP na przeżycie względem PLC i przeprowadzono dodatkową analizę danych z badania STUDY 19 z wyłączeniem ośrodków w których zastosowano PARP po progresji.
- Stosunkowo niewielka była liczebność wnioskowanej subpopulacji BRCAM (N=136) względem całkowitej populacji włączonej do badania (N=265). Subpopulacja BRCAM została dodatkowo pomniejszona po korekcie *cross-over bias* (N=97), co przyczyniło się do zwiększenia dysproporcji w liczebności populacji

poszczególnych ramion badania: 57 (OLP) vs 40 (PLC). W AKL wnioskodawca wskazał, że dodatkowa analiza była analizą typu *post-hoc* w stosunkowo małej grupie pacjentów, a przedstawione wyniki obarczone są niepewnością.

- W dokumencie **EMA 2014** wskazano, że 29,9% pacjentów badania STUDY 19 było błędnie zestratyfikowanych z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej (IVRS) przez ośrodki badawcze, z większą proporcją pacjentów w grupie OLP w porównaniu z PLC (35,3% vs 24,0%). Powyższe może mieć wpływ na dysproporcję między ramionami w zakresie znanych i nieznanymi czynnikami prognostycznymi.
- Protokół badania 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 założyć, że część pacjentów **kontynuowała leczenie OLP po wystąpieniu nawrotu**, co może stanowić czynnik zakłócający na korzyść ocenianej interwencji w zakresie wszystkich badanych punktów końcowych z wyjątkiem PFS.
- Zgodnie z protokołem badania STUDY 19 pacjenci i badacze nie mogli być rutynowo odślepiani przed analizą OS. Protokół jednak dopuszczał odświeżenie badacza i pacjenta w indywidualnych przypadkach, jeśli informacja o leczeniu była niezbędna dla bezpieczeństwa lub **decyzji o kolejnym leczeniu po potwierdzonej progresji choroby**. Nie można zatem wykluczyć, że część pacjentów była odświeżona, w szczególności po wystąpieniu progresji choroby, na przykład w celu umożliwienia włączenia ich do kolejnych badań klinicznych. Wiedza badacza o tym jakie leczenie wcześniej otrzymywał pacjent mogła przyspieszyć decyzję o kolejnym leczeniu i tym samym skrócić TFST i TSST; przypuszczalnie pacjenci z grupy PLC byli szybciej kierowani na kolejne terapie, co potencjalnie obciąża wyniki na korzyść ocenianej interwencji.
- Dodanie *post-hoc* analiz w zakresie następujących punktów końcowych: TFST, TSST, TDT oraz długoterminowej analizy OS.
- Dodanie *post-hoc* subpopulacji z somatyczną mutacją BRCA; w badaniu brak jest odrębnych danych dla tej subpopulacji.
- Liczne modyfikacje w protokole badania dokonane w trakcie próby klinicznej STUDY 19 opisane szczegółowo w dokumencie **EMA 2014**, m.in: **zmiany planów związanych z analizą interim OS i PFS**, dodanie *post-hoc* analiz w zakresie punktów końcowych TFST, TSST i TDT, dodanie *post-hoc* analiz subpopulacji z somatyczną mutacją BRCA. Powyższe zmiany potencjalnie mogły stanowić czynnik zakłócający związany z raportowaniem wyników badania.
- Wnioskowanie niniejszej analizy opiera się w głównej mierze na wynikach pochodzących tylko z 1 badania RCT, o licznych ograniczeniach, które nie były potwierdzone w innych randomizowanych próbach klinicznych, a część danych upubliczniona została jedynie w postaci opracowań wtórnych lub nie była w ogóle publikowana.
- W porównaniu z grupą kontrolną w ramieniu OLP występuje większa liczba pacjentów ocenianych, co zilustrowano na krzywych OS Kaplana-Meiera (Rozdz. 4.2.1 niniejszej AWA). Im większa liczba pacjentów ocenianych tym niższa wiarygodność przedstawionych wyników. Należy dodać, że część pacjentów została oceniana już na wczesnym etapie badania. Nie podano również informacji o przyczynie cenzury.

#### 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

##### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

W ramach ograniczeń analizy klinicznej wnioskodawca uwzględnił ograniczenia jakości badań włączonych do przeglądu, które przedstawiono w poprzednim rozdziale niniejszej analizy.

##### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Wyniki w zakresie jakości życia w oparciu o kwestionariusz FACT-O, w tym wskaźniki FOSI i TOI, wskazują na brak znamienych statystycznie różnic w częstości występowania poprawy lub pogorszenia ocenianych objawów między porównywanymi interwencjami zarówno w populacji ogółem jak i w subpopulacji pacjentek z mutacją w genach BRCA. Ocenę przeprowadzono przed rozpoczęciem badania oraz po okresach 4-tygodniowych aż do wystąpienia progresji. Wskaźnik FOSI obejmował pytania dotyczące objawów takich jak: brak energii, wymioty, ból, nudności, obrzęk w okolicy żołądka, skurcze w okolicy żołądka, obawy związane z pogorszeniem stanu zdrowia i zadowolenie z aktualnej jakości życia. Wątpliwości może budzić fakt, że pomimo istotnie częściej raportowanych zdarzeń

niepożądanych, w tym AE ogółem  $\geq 3$  stopnia intensywności, AE związanych z leczeniem, nudności, uczucia zmęczenia, wymiotów, anemii, bólu w nadbrzuszu i zaburzeń smaku, w ramieniu OLP w porównaniu z PLC, przeprowadzona analiza jakości życia w zakresie FACT-O, FOSI i TOI wskazuje na nieznamienną statystycznie większą częstość występowania poprawy ocenianych objawów w ramieniu OLP oraz nieznamienną statystycznie większą częstość występowania pogorszenia ocenianych objawów w ramieniu PLC, zarówno dla populacji ITT, jak i BRCAM (z wyjątkiem danych w zakresie TOI i FOSI dla populacji ITT, gdzie częstość występowania pogorszenia ocenianych objawów była nieistotnie statystycznie większa po stronie OLP).

- Do badania STUDY19 włączono pacjentki, które wcześniej otrzymały co najmniej 2 linie chemioterapii opartej na związkach platyny. Mediana liczby przebytych chemioterapii dla obu ramion wyniosła 2 (zakres 0-11) (**Ledermann 2012**). W dostępnych wynikach badania STUDY 19 brakuje danych ze stratyfikacją względem liczby przebytych chemioterapii przed randomizacją, co nie pozwala na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa OLP w zależności od liczby wcześniejszych chemioterapii.
- Ze względu na różnice w kryteriach włączenia między PL a badaniem STUDY19 (różnice zestawiono w rozdz. 8 niniejszej AKL), oceniana w ramach analizy głównej populacja może odbiegać od populacji, która w warunkach rzeczywistych będzie zakwalifikowana do wnioskowanego PL.
- Dane z publikacji **Ledermann 2014** wskazują, że wyodrębniona w badaniu subpopulacja BRCAM jest relatywnie młodsza od ogólnej populacji badania (w podgrupie BRCAM było 35 (26%) pacjentów poniżej 50 r.ż., zaś w podgrupie *wild-type* BRCA – 11 (9%)), co może być potencjalnym czynnikiem zakłócającym dla tej subpopulacji.
- Niewielka była liczebność subpopulacji pacjentów z mutacją somatyczną BRCA w badaniu STUDY19. Spośród 136 pacjentów z mutacją BRCA tylko 18 (14%) miało potwierdzoną mutację BRCA guza pochodzenia somatycznego oraz brak mutacji dziedzicznej BRCA (8 w grupie OLP i 10 w grupie PLC). Ze względu na małą liczebność próby w badaniu nie przeprowadzono analizy statystycznej dla subpopulacji z mutacją somatyczną BRCA. Zdaniem autorów badania, dane na temat skuteczności dla tej podgrupy wydają się być zgodne z przewidywanym działaniem biologicznym OLP, które powinno być najskuteczniejsze w przypadku guzów z mutacją BRCA, niezależnie od tego czy mutacja jest pochodzenia gremialnego czy wystąpiła w DNA guza (w ramieniu OLP w porównaniu z PLC rzadziej raportowano progresję choroby i zgony). Do powyższego ograniczenia odniesiono się również w dokumencie **EMA 2014**. Zwrócono uwagę, że chociaż niewiele jest danych na temat pacjentów z mutacją somatyczną BRCA, to dostępne wyniki kliniczne wskazują na skuteczność terapii OLP w tej grupie pacjentów. Według autorów publikacji **EMA 2014**, konieczne jest pozyskanie kolejnych danych klinicznych i uwzględnienie niepewności głównie związanych ze skutecznością stosowania OLP w subpopulacji pacjentów z mutacją BRCA guza.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Skuteczność OLP w porównaniu z PLC w leczeniu podtrzymującym pacjentek z rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej oceniano w 1 badaniu RCT: STUDY 19 (OLP w dawce 800 mg/dz). Wyniki analizy skuteczności zamieszczono poniżej. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności dla porównania OLP vs PLC w zakresie przeżycia bez progresji choroby, przeżycia całkowitego, czasu do pierwszej/drugiej kolejnej terapii i czasu do przerwania leczenia lub zgonu

Populacja	Interwencja	N	n (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	Różnica median [mies.]	HR (95% CI)
<b>Przeżycie bez progresji choroby<sup>a</sup></b>						
Poziom dojrzałości danych 58% dla populacji ITT oraz 52% dla BRCAM (data odczytu danych 26 listopada 2012r.)						
<b>Ocena pierwszorzędowa (badacz w ośrodku)<sup>a</sup> (STUDY 19)</b>						
BRCAM	OLP	74	26 (35)	11,2 (8,3; n.d.)	6,9	<b>0,18 (0,10; 0,31); p&lt;0,0001<sup>b</sup></b>
	PLC	62	46 (74)	4,3 (3,0; 5,4)		
ITT	OLP	136	60 (44)	8,4 (7,4; 11,5)	3,6	<b>0,35 (0,25; 0,49); p&lt;0,0001<sup>b</sup></b>
	PLC	129	94 (73)	4,8 (4,0; 5,5)		
<b>Niezależna ocena kontrolna (zaślepiena ocena centralna, niezależna od ośrodka) (STUDY 19)</b>						
BRCAM	OLP	74	b.d.	b.d.	b.d.	<b>0,22 (0,12; 0,40); p&lt;0,0001<sup>b</sup></b>
	PLC	62	b.d.	b.d.		
ITT	OLP	136	b.d.	b.d.	b.d.	<b>0,39 (0,27; 0,55); p&lt;0,001<sup>b</sup></b>
	PLC	129	b.d.	b.d.		
<b>Test log-rank ze stratyfikacją czynników ryzyka (STUDY 19)</b>						
BRCAM	OLP	74	b.d.	b.d.	b.d.	<b>0,18 (0,13; 0,25); p&lt;0,0001<sup>b</sup></b>
	PLC	62	b.d.	b.d.		
ITT	OLP	136	b.d.	b.d.	b.d.	<b>0,37 (0,26; 0,51); p&lt;0,001<sup>b</sup></b>
	PLC	129	b.d.	b.d.		
<b>Analiza po korekcie cross-over bias<sup>c</sup> (Matulonis 2015)</b>						
BRCAM	OLP	57	19 (33) <sup>d</sup>	12,4	8,0 <sup>d</sup>	<b>0,14 (0,09; 0,23); p&lt;0,0001<sup>b</sup></b>
	PLC	40	30 (75) <sup>d</sup>	4,4		
<b>Przeżycie całkowite (STUDY 19) – analiza interim (niespełnione kryterium dojrzałości danych)</b>						
Poziom dojrzałości danych 58% dla populacji ITT oraz 52% dla BRCAM (data odczytu danych 26 listopada 2012r.)						
BRCAM	OLP	74	37 (50)	34,9 (29,2; n.d.)	3,0	0,73 (0,45; 1,17); p=0,19 <sup>e</sup>
	PLC	62	34 (55)	31,9 (23,1; 40,7)		
ITT	OLP	136	77 (57)	29,8 (27,2; 35,7)	2,0	0,88 (0,64; 1,21); p=0,44
	PLC	129	77 (60)	27,8 (24,4; 34,0)		
Poziom dojrzałości danych 58% dla populacji ITT oraz 52% dla populacji BRCAM (data odczytu danych 26 listopada 2012r.) - analiza po korekcie cross-over bias <sup>c</sup> (Matulonis 2015)						
BRCAM <sup>c</sup>	OLP	57	28 (49)	34,9 (b.d.)	8,3	<b>0,52 (0,28; 0,97); p=0,039<sup>b</sup></b>
	PLC	40	22 (55)	26,6 (b.d.)		
ITT <sup>c</sup>	OLP	103	58 (56)	29,8 (b.d.)	3,2	0,80 (0,55; 1,16); p=0,243
	PLC	95	59 (62)	26,6 (b.d.)		
<b>Przeżycie całkowite (STUDY 19) – analiza interim (niespełnione kryterium dojrzałości danych)</b>						
Poziom dojrzałości danych 58% dla populacji ITT oraz 52% dla BRCAM (data odczytu danych 26 listopada 2012r.)						
BRCAM	OLP	74	37 (50)	34,9 (29,2; n.d.)	3,0	0,73 (0,45; 1,17); p=0,19 <sup>e</sup>
	PLC	62	34 (55)	31,9 (23,1; 40,7)		
ITT	OLP	136	77 (57)	29,8 (27,2; 35,7)	2,0	0,88 (0,64; 1,21); p=0,44
	PLC	129	77 (60)	27,8 (24,4; 34,0)		
<b>Przeżycie całkowite (STUDY 19) – analiza interim (niespełnione kryterium dojrzałości danych)</b>						
Poziom dojrzałości danych 58% dla populacji ITT oraz 52% dla BRCAM (data odczytu danych 26 listopada 2012r.)						
BRCAM	OLP	74	37 (50)	34,9 (29,2; n.d.)	3,0	0,73 (0,45; 1,17); p=0,19 <sup>e</sup>
	PLC	62	34 (55)	31,9 (23,1; 40,7)		
ITT	OLP	136	77 (57)	29,8 (27,2; 35,7)	2,0	0,88 (0,64; 1,21); p=0,44
	PLC	129	77 (60)	27,8 (24,4; 34,0)		

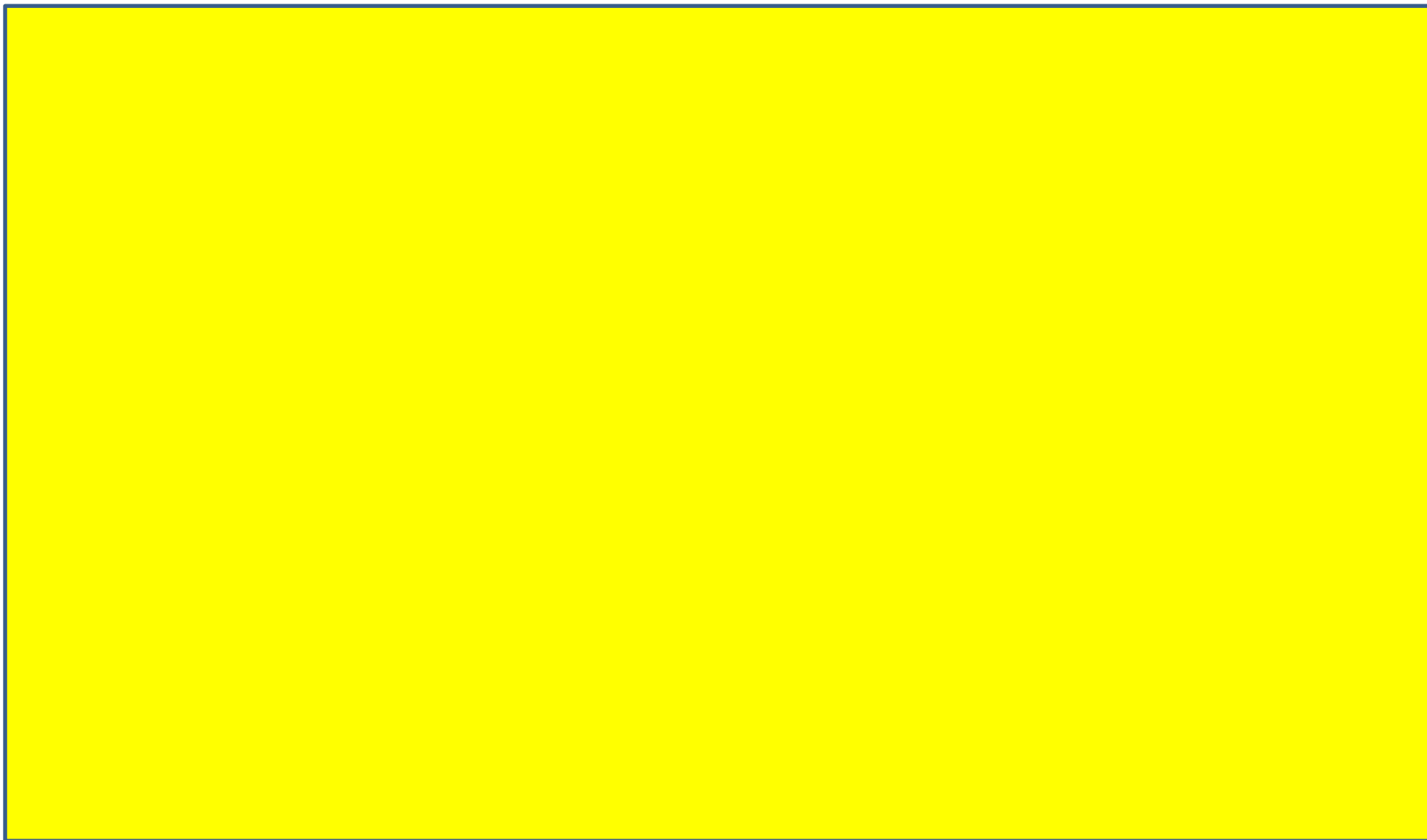


Czas do pierwszej kolejnej terapii lub zgonu (TFST) (STUDY 19)						
Poziom dojrzałości danych 58% dla populacji ITT oraz 52% dla BRCAm (data odczytu danych 26 listopada 2012r.)						
BRCAm	OLP	74	46 (62)	15,6 (12,3; 28,2)	9,4	0,33 (0,22; 0,50); p<0,0001 <sup>b</sup>
	PLC	62	54 (87)	6,2 (5,3; 9,2)		
ITT	OLP	136	95 (70)	13,4 (11,3; 15,7)	6,7	0,40 (0,30; 0,52); p<0,0001 <sup>b</sup>
	PLC	128	118 (92)	6,7 (5,7; 8,2)		
Czas do drugiej kolejnej terapii lub zgonu (TSST) (STUDY 19)						
Poziom dojrzałości danych 58% dla populacji ITT oraz 52% dla BRCAm (data odczytu danych 26 listopada 2012r.)						
BRCAm	OLP	74	42 (57)	23,8 (17,7; n.a.)	8,6	0,44 (0,29; 0,67); p=0,00013 <sup>b</sup>
	PLC	62	49 (79)	15,2 (13,9; 18,7)		
ITT	OLP	136	88 (65)	19,1 (16,6; 22,3)	4,3	0,53 (0,40; 0,71); p<0,0001 <sup>b</sup>
	PLC	128	108 (84)	14,8 (14,0; 16,7)		
Czas do przerwania leczenia lub zgonu (TDT) (STUDY 19)						
Poziom dojrzałości danych 58% dla populacji ITT oraz 52% dla BRCAm (data odczytu danych 26 listopada 2012r.)						
BRCAm	OLP	74	59 (79,7)	11,0	6,4 <sup>d</sup>	0,36 (0,24; 0,53) <sup>b</sup> p<0,00001
	PLC	62	59 (95,2)	4,6		
ITT	OLP	136	113 (83,1)	8,6	4,0 <sup>d</sup>	0,39 (0,30; 0,51) <sup>b</sup> p<0,00001
	PLC	128	125 (97,7)	4,6		

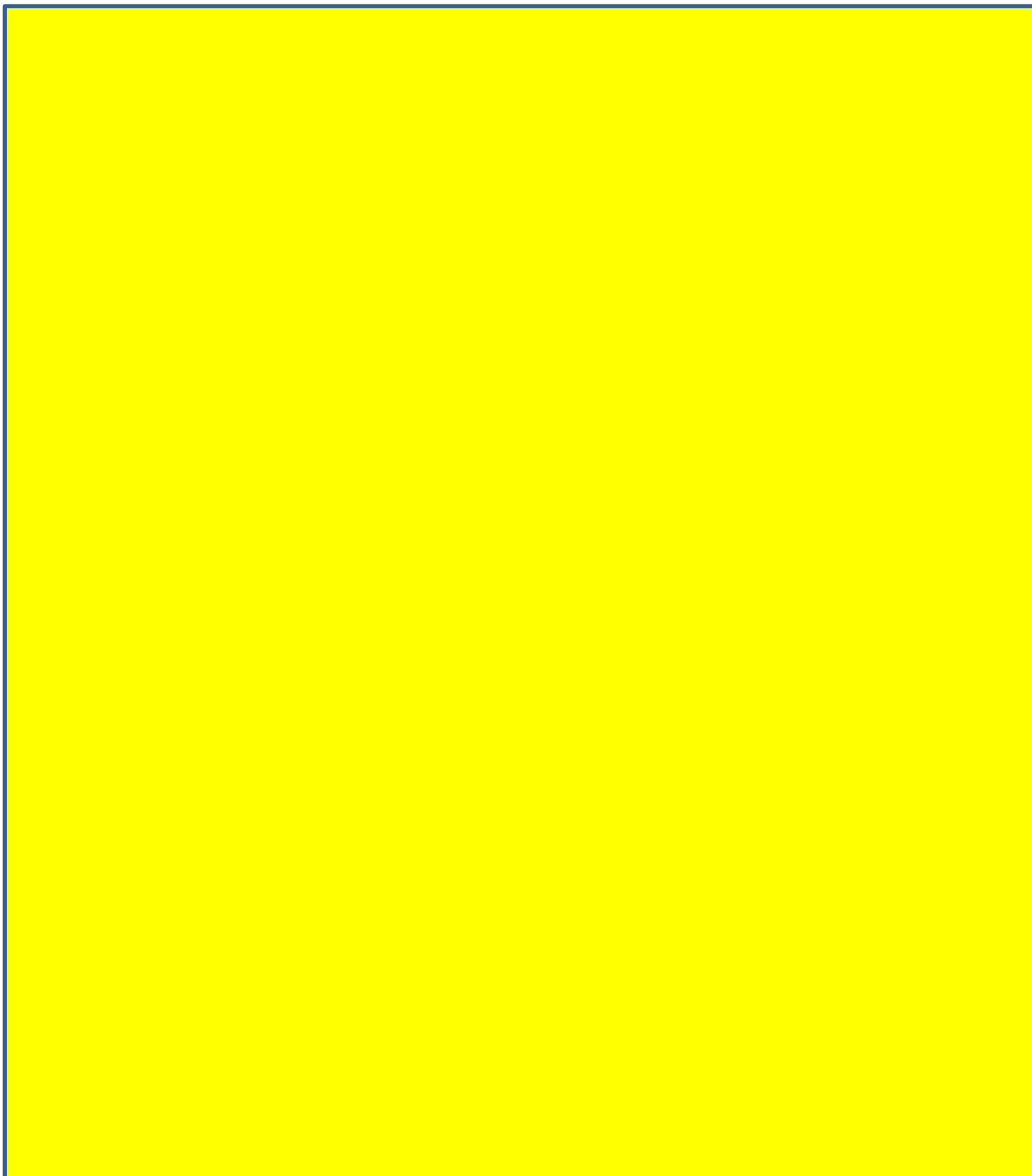
<sup>a</sup> Pierwszorzędowy punkt końcowy badania STUDY 19; <sup>b</sup> Różnica OLA vs PLC istotna statystycznie (p<0,05); <sup>c</sup> Z wykluczeniem wszystkich pacjentek leczonych w ośrodkach, w których stosowano inhibitory PARP po progresji (11 ośrodków, w których leczono łącznie 67 pacjentek, w tym 39 z BRCAm);

<sup>d</sup> Obliczono na podstawie dostępnych danych.; <sup>e</sup> w

Poniżej przedstawiono wykresy ilustrujące krzywe Kaplana-Meiera na podstawie wyników analizy OS przeprowadzonej w punkcie odcięcia 26 listopada 2012 r. (poziom dojrzałości danych: 58%) i [redacted] zarówno dla populacji ITT, jak i BRCAm (Rysunek 1). Analogicznie przedstawiono wyniki dla subpopulacji BRCAm po korekcie *cross-over bias* (Rysunek 2). Pionowymi kreskami na krzywych oznaczono pacjentów ocenianych (usuniętych z mianownika), dla których w danym punkcie czasowym utracono możliwość dalszego zbierania informacji o przeżyciu. Należy zaznaczyć, że cenzura pacjentów zwiększa niepewność wyników. Zdecydowanie większa liczba pacjentów ocenianych występuje w ramieniu OLP.



**Rysunek 1** Krzywe przeżywalności całkowitej Kaplana-Meiera na podstawie analizy przeprowadzonej dla populacji ITT i subpopulacji BRCAm w punkcie odcięcia 26 listopada 2012 r. (poziom dojrzałości danych: 58%)



**Rysunek 2** Krzywe przeżywalności całkowitej Kaplana-Meiera na podstawie analizy przeprowadzonej dla subpopulacji BRCAm w punkcie odcięcia 26 listopada 2012 r. (poziom dojrzałości danych: 58%) i [redacted] po korekcie *cross-over bias*.

Dane badania STUDY 19 w zakresie **pierwszorzędowego punktu końcowego**, tj. **PFS**, dla daty odcięcia 30 czerwca 2010 roku spełniły kryterium dojrzałości danych określone protokołem - mediana czasu obserwacji pacjentek wynosiła 5,6 miesiąca (IQR: 4,5; 8,7). Zastosowanie OLP u pacjentek z BRCAm wiązało się z istotną statystycznie redukcją ryzyka progresji z powodu raka jajnika o 82% (wydłużenie mediany czasu do progresji o 6,9 miesiąca) w porównaniu do PLC. Natomiast w całej badanej populacji, niezależnie od statusu genu BRCA, redukcja ryzyka progresji wynosiła 65%, a mediana czasu do progresji choroby wydłużyła się o 3,6 miesięcy. Podobny kierunek zmian względem wyników analizy pierwszorzędowej zaobserwowano dla rezultatów



niezależnej oceny kontrolnej i testu *log-rank* ze stratyfikacją czynników ryzyka. Przedstawiono również wyniki analizy po korekcie *cross-over bias* (wykluczenie wszystkich pacjentek leczonych w ośrodkach, w których stosowano inhibitory PARP po progresji) dla subpopulacji BRCAm – dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Matulonis 2015. Po korekcie, w porównaniu z grupą PLC, w ramieniu pacjentek stosujących OLP zaobserwowano znamienne zmniejszenie ryzyka progresji z powodu raka jajnika o 86%.

Analiza **całkowitego przeżycia (OS)** jest analizą interim, ponieważ przeprowadzono ją dla daty odcięcia 26 listopada 2012 roku, i zgodnie z przyjętym protokołem, w tamtym momencie dane nie osiągnęły kryterium dojrzałości (populacji ITT - 58%; subpopulacja BRCAm - 52%). W punkcie odcięcia mediana czasu obserwacji pacjentek wynosiła 37,3 miesiąca. Wyniki wykonanej analizy wskazują na nieistotną statystycznie redukcję ryzyka zgonu na korzyść ocenianej interwencji - o 27% i 12% odpowiednio w populacjach BRCAm i ITT (mediana czasu przeżycia całkowitego uległa wydłużeniu w tych populacjach o kolejno 3 i 2 miesiące). W wyniku przeprowadzonej analizy po korekcie *cross-over bias* różnica OS dla populacji BRCAm spełniła kryterium istotności statystycznej (ryzyko zgonu względem PLC zmniejszyło się o 48%), natomiast dla populacji ogólnej różnica ta pozostała nieznamienne statystycznie.

Dostarczone przez Wnioskodawcę dodatkowe niepublikowane dane zawierające wyniki

Istotną wyższość terapii OLP w zestawieniu z PLC odnotowano w zakresie pozostałych punktów końcowych, tj. czasu do pierwszej kolejnej terapii (TFST), czasu do drugiej kolejnej terapii (TSST) oraz czasu do przerwania leczenia lub zgonu (TDT), zarówno w populacji BRCAm, jak i ogólnej. W przypadku subpopulacji BRCAm w porównaniu z grupą PLC, podanie OLP przyczyniło się do wydłużenia mediany czasu do kolejnej pierwszej terapii o przeciętnie 9,4 miesiąca, do kolejnej drugiej terapii o 8,6 miesiąca, zaś do przerwania leczenia lub zgonu o 6,4 miesiąca. Różnice między porównywanymi interwencjami w zakresie median omawianych punktów końcowych dla populacji ogólnej były niższe o odpowiednio 2,7, 4,3 i 2,4 miesiąca względem subpopulacji BRCAm.

W badaniu STUDY 19 przedstawiono pełną **ocenę odpowiedzi na leczenie** przy czym odnosiła się ona jedynie do populacji ITT. W publikacjach Lheureux 2014 i Lheureux 2014a zidentyfikowano dane dla populacji pacjentek z mutacją w genach BRCA dotyczące liczby i odsetków pacjentek leczonych OLP w długim (powyżej 2 lat) oraz w krótkim okresie (poniżej 6 miesięcy). Przeprowadzenie analizy statystycznej było niemożliwe ze względu na brak danych dla grupy PLC. Wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 13. Ocena odpowiedzi na leczenie - liczby i odsetki pacjentek leczonych OLA >2 lat i <6 miesięcy (Lheureux 2014, Lheureux 2014a)**

Badanie	Interwencja	N*	n (%)*
<b>Okres leczenia &gt; 2 lat</b>			
Study 19 (II A)	OLP (ITT)	136	32 (23,5)
	OLP (BRCAm)	74	21 (28,4)
<b>Okres leczenia &lt;6 miesięcy</b>			
Study 19 (II A)	OLP (ITT)	136	49 (36)
	OLP (BRCAm)	74	21 (28,4)

\*data odcięcia – listopad 2012r

Z powyższej tabeli wynika, iż u 28% pacjentek z BRCAm leczenie podtrzymujące z zastosowaniem OLP po co najmniej dwóch cyklach chemioterapii, u których uzyskano częściową lub całkowitą odpowiedź na chemioterapię, trwało dłużej niż 2 lata. Dla populacji ogólnej odsetek ten wyniósł 23,5%. Z kolei u 36 i 28,4% pacjentek w populacji odpowiednio ITT i BRCAm okres leczenia podtrzymującego był krótszy niż 6 miesięcy.

W badaniu STUDY19 uwzględniono punkty końcowe bezpośrednio oceniane przez pacjenta (PRO) związane z samopoczuciem chorego i jego funkcjonowaniem w życiu codziennym oparte na kwestionariuszu FACT-O. Wyniki umieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 14. Ocena wyników zdrowotnych zorientowanych na pacjenta (PRO)**

Populacja	Interwencja	N	n <sup>1</sup> (%)	OR*(95% CI); p value	n <sup>2</sup> (%)	OR (95% CI); p value
<b>Ocena objawów choroby wg FOSi<sup>3</sup></b>						
BRCAm	OLP	66	14 (21,2)	1,41 (0,56; 3,70); p=0,47	11 (16,7)	1,41 (0,51; 4,04)
	PLC	56	9 (16,1)		9 (16,1)	
Ogółem	OLP	117	20 (17,1)	1,22 (0,6; 2,51); p=0,59	20 (17,1)	0,92 (0,44; 1,92)

Populacja	Interwencja	N	n <sup>1</sup> (%)	OR*(95% CI); p value	n <sup>2</sup> (%)	OR (95% CI); p value
	PLC	115	17 (14,8)		21 (18,3)	
<b>Ocena jakości życia w oparciu o TOI<sup>4</sup></b>						
<b>BRCAm</b>	OLP	64	16 (25)	1,37 (0,56; 3,46); p=0,49	7 (10,9)	0,53 (0,16; 1,69)
	PLC	53	10 (18,9)		10 (18,9)	
<b>Ogółem</b>	OLP	115	23 (20)	1,14 (0,58; 2,24)	16 (13,9)	0,74 (0,33; 1,60)
	PLC	111	20 (18)		20 (18,0)	
<b>Ocena jakości życia w oparciu o FACT-O<sup>5</sup></b>						
<b>BRCAm</b>	OLP	63	17 (27,0)	1,38 (0,58; 3,39); p=0,47	10 (15,9)	0,53 (0,19; 1,43)
	PLC	53	11 (20,8)		14 (26,4)	
<b>Ogółem</b>	OLP	114	24 (21,1)	1,17 (0,6; 2,27); p=0,65	20 (17,5)	0,77 (0,38; 1,57)
	PLC	111	21 (18,9)		24 (21,6)	

<sup>1</sup>Wynik jako liczba i odsetek pacjentek z poprawą (*improved*) - 21-dniowe okresy poprawy odnotowane podczas dwóch wizyt kontrolnych, jeżeli nie doszło w międzyczasie do wizyty kontrolnej z powodu pogorszenia. Obliczone przez autorów badania.

<sup>2</sup>Wynik jako liczba i odsetek pacjentek z pogorszeniem (*worsened*). Pogorszenie zdefiniowano jako co najmniej 21-dniowy okres pogorszenia, w którym nie zarejestrowano odpowiedzi „poprawa” lub „brak zmian”. Pogorszenie określono jako zmianę w stosunku do wartości początkowych o  $\leq -7$  (TOI),  $-3$  (FOSI),  $-9$  (FACT-O). Obliczone przez autorów badania.

<sup>3</sup>Wskaźnik FACT/NCCN Ovarian Symptom Index (FOSI) – wyliczany na podstawie ośmiu pozycji z kwestionariusza FACT-O, zawiera pytania dotyczące 8 objawów: braku energii, wymiotów, bólu, nudności, obrzęku w okolicy żołądka, obaw związanych z pogorszeniem stanu zdrowia, zadowolenia z aktualnej jakości życia i skurczów w okolicy żołądka. Wartość FOSI to suma punktów dotyczących każdego z symptomów.

<sup>4</sup>Zakres kwestionariusza FACT-O dotyczący zdolności pacjenta do prowadzenia normalnego życia oraz wpływu zdarzeń niepożądanych i odczuwania wpływu objawów choroby na jakość życia. W obliczeniach uwzględniono wyniki w podskalach dobrostanu fizycznego, społecznego/życia rodzinnego, emocjonalnego i funkcjonalnego oraz podskala specyficznych dla chorób jajnika.

<sup>5</sup> Sumaryczne wyniki w oparciu o cały kwestionariusz Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian - ocenę przeprowadzono przed rozpoczęciem badania oraz po okresach 4-tygodniowych aż do wystąpienia progresji

Wyniki w zakresie wskaźników FOSI i TOI oraz wyników sumarycznych w oparciu o cały kwestionariusz FACT-O wskazują na brak znamienych statystycznie różnic w częstości występowania poprawy lub pogorszenia ocenianych objawów między porównywanymi interwencjami zarówno w populacji ogółem jak i w subpopulacji pacjentek z mutacją w genach BRCA.

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Należy zwrócić uwagę, że w badaniu włączonym do analizy głównej (STUDY 19) **nie oceniano punktu końcowego „zgony”**. Zgodnie z protokołem badania zgony klasyfikowano jako ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs).

Bezpieczeństwo terapii OLP w porównaniu z PLC w leczeniu podtrzymującym pacjentek z rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej oceniono w 1 badaniu RCT: STUDY 19 (OLP w dawce 800 mg/dz). Wyniki analizy występowania zdarzeń niepożądanych dla porównania OLP vs PLC zamieszczono poniżej. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 15. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia AEs ogółem i poszczególnego rodzaju w populacji ogółem oraz w populacji pacjentek z mutacją w genach BRCA; OLP vs PLC (STUDY 19)

AEs		P	I	N <sup>1</sup>	n <sup>2</sup> (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)
<b>AEs ogółem</b>	<b>1-4 stopień</b>	<b>BRCAm</b>	OLP	74	72 (97)	2,48 (0,34; 28,17)	-
			PLC	62	58 (94)		
	<b>ITT</b>	OLP	136	132 (97)	2,50 (0,67; 11,35)	-	
		PLC	128	119 (93)			
	<b>≥3 stopień</b>	<b>BRCAm</b>	OLP	74	28 (38)	<b>2,82 (1,19; 6,98)</b>	<b>5 (3; 21)</b>
			PLC	62	11 (18)		
<b>ITT</b>		OLP	136	55 (40)	<b>2,43 (1,37; 4,34)</b>	<b>6 (4; 14)</b>	
		PLC	128	28 (22)			
<b>AEs uznane za związane z leczeniem</b>		<b>ITT</b>	OLP	136	121 (89)	<b>3,04 (1,50; 6,33)</b>	<b>7 (4; 15)</b>
			PLC	128	93 (73)		
<b>SAEs</b>		<b>ITT</b>	OLP	136	25 (18)	<b>2,40 (1,07; 5,64)</b>	<b>11 (6; 65)</b>

AEs		P	I	N <sup>1</sup>	n <sup>2</sup> (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)
			PLC	128	11 (9)		
<b>Nudności</b>	<b>1-4 stopień</b>	<i>BRCAm</i>	OLP	74	54 (73)	<b>5,67 (2,55; 12,72)</b>	<b>3 (2; 5)</b>
			PLC	62	20 (32)		
		ITT	OLP	136	96 (71)	<b>4,28 (2,47; 7,41)</b>	<b>3 (3; 5)</b>
			PLC	128	46 (36)		
	<b>≥3 stopień</b>	<i>BRCAm</i>	OLP	74	1 (1)	6,28 (0,12; 321,54)*	-
			PLC	62	0 (0)		
		ITT	OLP	136	3 (2)	7,07 (0,73; 68,64)*	-
			PLC	128	0 (0)		
<b>Uczucie zmęczenia</b>	<b>1-4 stopień</b>	<i>BRCAm</i>	OLP	74	40 (54)	1,99 (0,95; 4,22)	-
			PLC	62	23 (37)		
		ITT	OLP	136	71 (52)	<b>1,70 (1,02; 2,86)</b>	<b>8 (5; 92)</b>
			PLC	128	50 (39)		
	<b>≥3 stopień</b>	<i>BRCAm</i>	OLP	74	5 (7)	4,42 (0,47; 212,43)	-
			PLC	62	1 (2)		
		ITT	OLP	136	10 (7)	2,46 (0,68; 11,0)	-
			PLC	128	4 (3)		
<b>Wymioty</b>	<b>1-4 stopień</b>	<i>BRCAm</i>	OLP	74	27 (36)	<b>6,55 (2,22; 23,19)</b>	<b>4 (3; 7)</b>
			PLC	62	5 (8)		
		ITT	OLP	136	46 (34)	<b>3,12 (1,64; 6,12)</b>	<b>6 (4; 11)</b>
			PLC	128	18 (14)		
	<b>≥3 stopień</b>	<i>BRCAm</i>	OLP	74	2 (3)	6,37 (0,39; 104,02)*	-
			PLC	62	0 (0)		
		ITT	OLP	136	3 (2)	2,86 (0,23; 151,55)	-
			PLC	128	1 (<1)		
<b>Biegunka</b>	<b>1-4 stopień</b>	<i>BRCAm</i>	OLP	74	22 (30)	1,76 (0,74; 4,33)	-
			PLC	62	12 (19)		
		ITT	OLP	136	37 (27)	1,17 (0,65; 2,12)	-
			PLC	128	31 (24)		
	<b>≥3 stopień</b>	<i>BRCAm</i>	OLP	74	2 (3)	1,69 (0,09; 101,58)	-
			PLC	62	1 (2)		
		ITT	OLP	136	3 (2)	0,94 (0,12; 7,15)	-
			PLC	128	3 (2)		
<b>Ból brzucha</b>	<b>1-4 stopień</b>	<i>BRCAm</i>	OLP	74	17 (23)	0,73 (0,31; 1,70)	-
			PLC	62	18 (29)		
		ITT	OLP	136	34 (25)	0,92(0,51; 1,66)	-
			PLC	128	34 (27)		
	<b>≥3 stopień</b>	<i>BRCAm</i>	OLP	74	0 (0)	0,11 (0,007; 1,79)*	-
			PLC	62	2 (3)		
		ITT	OLP	136	3 (2)	0,70 (0,10; 4,23)	-
			PLC	128	4 (3)		
<b>Anemia</b>	<b>1-4 stopień</b>	<i>BRCAm</i>	OLP	74	19 (26)	<b>6,79 (1,83; 37,35)</b>	<b>5 (4; 11)</b>
			PLC	62	3 (5)		
		ITT	OLP	136	29 (21)	<b>4,68 (1,9; 13,13)</b>	<b>7 (5; 13)</b>
			PLC	128	7 (5)		
	<b>≥3 stopień</b>	<i>BRCAm</i>	OLP	74	4 (5)	3,49 (0,33; 174,42)	-
			PLC	62	1 (2)		

AEs		P	I	N <sup>1</sup>	n <sup>2</sup> (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)
		ITT	OLP	136	7 (5)	6,89 (0,86; 312,98)	-
			PLC	128	1 (<1)		
<b>Ból głowy</b>	<b>1-4 stopień</b>	<i>BRCAm</i>	OLP	74	13 (18)	1,11 (0,41; 3,08)	-
			PLC	62	10 (16)		
		ITT	OLP	136	28 (21)	1,81 (0,89; 3,80)	-
			PLC	128	16 (13)		
	<b>≥3 stopień</b>	<i>BRCAm</i>	OLP	74	0 (0)	0,112 (0,002; 5,707)*	-
			PLC	62	1 (2)		
		ITT	OLP	136	0 (0)	0,127 (0,003; 6,419)*	-
			PLC	128	1 (<1)		
<b>Zaparcia</b>	<b>1-4 stopień</b>	<i>BRCAm</i>	OLP	74	14 (19)	1,83 (0,63; 5,76)	-
			PLC	62	7 (11)		
		ITT	OLP	136	28 (21)	<b>2,11 (1,01; 4,57)</b>	<b>11 (6; 120)</b>
			PLC	128	14 (11)		
	<b>≥3 stopień</b>	<i>BRCAm</i>	OLP	74	0 (0)	_3	-
			PLC	62	0 (0)		
		ITT	OLP	136	0 (0)	_3	-
			PLC	128	0 (0)		
<b>Zmniejszenie apetytu</b>	<b>1-4 stopień</b>	<i>BRCAm</i>	OLP	74	14 (19)	2,18 (0,72; 7,37)	-
			PLC	62	6 (10)		
		ITT	OLP	136	28 (21)	1,69 (0,84; 3,49)	-
			PLC	128	17 (13)		
	<b>≥3 stopień</b>	<i>BRCAm</i>	OLP	74	0 (0)	_3	-
			PLC	62	0 (0)		
		ITT	OLP	136	0 (0)	_3	-
			PLC	128	0 (0)		
<b>Dyspepsja</b>	<b>1-4 stopień</b>	<i>BRCAm</i>	OLP	74	13 (18)	3,09 (0,88; 13,66)	-
			PLC	62	4 (6)		
		ITT	OLP	136	24 (18)	<b>2,28 (1,02; 5,39)</b>	<b>12 (6; 113)</b>
			PLC	128	11 (9)		
	<b>≥3 stopień</b>	<i>BRCAm</i>	OLP	74	0 (0)	_3	-
			PLC	62	0 (0)		
		ITT	OLP	136	0 (0)	_3	-
			PLC	128	0 (0)		
<b>Kaszel</b>	<b>1-4 stopień</b>	<i>BRCAm</i>	OLP	74	11 (15)	1,37 (0,45; 4,47)	-
			PLC	62	7 (11)		
		ITT	OLP	136	24 (18)	1,9 (0,87; 4,26)	-
			PLC	128	13 (10)		
	<b>≥3 stopień</b>	<i>BRCAm</i>	OLP	74	0 (0)	_3	-
			PLC	62	0 (0)		
		ITT	OLP	136	0 (0)	_3	-
			PLC	128	0 (0)		
<b>Ból w nadbrzuszu</b>	<b>1-4 stopień</b>	<i>BRCAm</i>	OLP	74	14 (19)	3,38 (0,98; 14,83)	-
			PLC	62	4 (6)		
		ITT	OLP	136	24 (18)	<b>2,53 (1,10; 6,18)</b>	<b>11 (6; 55)</b>
			PLC	128	10 (8)		
	<b>≥3 stopień</b>	<i>BRCAm</i>	OLP	74	0 (0)	_3	-

AEs		P	I	N <sup>1</sup>	n <sup>2</sup> (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	
		ITT	PLC	62	0 (0)	0,127 (0,003; 6,419)*	-	
			OLP	136	0 (0)			
<b>Bóle stawów</b>	<b>1-4 stopień</b>	<i>BRCAm</i>	PLC	128	1 (<1)	0,91 (0,32; 2,59)	-	
			OLP	74	11 (15)			
		ITT	OLP	136	23 (17)			1,24 (0,60; 2,59)
			PLC	128	18 (14)			
	<b>≥3 stopień</b>	<i>BRCAm</i>	OLP	74	1 (1)	6,28 (0,12; 321,54)*	-	
			PLC	62	0 (0)			
		ITT	OLP	136	1 (<1)	6,97 (0,14; 351,74)*	-	
			PLC	128	0 (0)			
<b>Bóle pleców</b>	<b>1-4 stopień</b>	<i>BRCAm</i>	OLP	74	14 (19)	1,37 (0,50; 3,9)	-	
			PLC	62	9 (15)			
		ITT	OLP	136	22 (16)	1,57 (0,73; 3,49)	-	
			PLC	128	14 (11)			
	<b>≥3 stopień</b>	<i>BRCAm</i>	OLP	74	2 (3)	6,37 (0,39; 104,02)*	-	
			PLC	62	0 (0)			
		ITT	OLP	136	3 (2)	7,07 (0,73; 68,64)*	-	
			PLC	128	0 (0)			
<b>Zaburzenia smaku</b>	<b>1-4 stopień</b>	<i>BRCAm</i>	OLP	74	14 (19)	3,38 (0,98; 14,83)	-	
			PLC	62	4 (6)			
		ITT	OLP	136	22 (16)	<b>2,89 (1,18; 7,81)</b>	<b>11 (6; 42)</b>	
			PLC	128	8 (6)			
	<b>≥3 stopień</b>	<i>BRCAm</i>	OLP	74	0 (0)	_3	-	
			PLC	62	0 (0)			
		ITT	OLP	136	0 (0)	_3	-	
			PLC	128	0 (0)			
<b>Zapalenie nosogardzieli</b>	<b>1-4 stopień</b>	<i>BRCAm</i>	OLP	74	10 (14)	2,27 (0,61; 10,38)	-	
			PLC	62	4 (6)			
		ITT	OLP	136	20 (15)	1,40 (0,64; 3,16)	-	
			PLC	128	14 (11)			
	<b>≥3 stopień</b>	<i>BRCAm</i>	OLP	74	0 (0)	_3	-	
			PLC	62	0 (0)			
		ITT	OLP	136	0 (0)	_3	-	
			PLC	128	0 (0)			
<b>Astenia</b>	<b>1-4 stopień</b>	<i>BRCAm</i>	OLP	74	12 (16)	1,31 (0,45; 3,97)	-	
			PLC	62	8 (13)			
		ITT	OLP	136	19 (14)	1,57 (0,69; 3,71)	-	
			PLC	128	12 (9)			
	<b>≥3 stopień</b>	<i>BRCAm</i>	OLP	74	1 (1)	6,28 (0,12; 321,54)*	-	
			PLC	62	0 (0)			
		ITT	OLP	136	1 (<1)	6,97 (0,14; 351,74)*	-	
			PLC	128	0 (0)			
<b>Zawroty głowy</b>	<b>1-4 stopień</b>	<i>BRCAm</i>	OLP	74	11 (15)	3,43 (0,84; 19,94)	-	
			PLC	62	3 (5)			
		ITT	OLP	136	18 (13)	2,02 (0,82; 5,30)	-	
			PLC	128	9 (7)			

AEs		P	I	N <sup>1</sup>	n <sup>2</sup> (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)
	≥3 stopień	BRCAm	OLP	74	0 (0)	_ <sup>3</sup>	
			PLC	62	0 (0)		
		ITT	OLP	136	0 (0)	_ <sup>3</sup>	
			PLC	128	0 (0)		
Wzdęcia	1-4 stopień	BRCAm	OLP	74	9 (12)	1,29 (0,38; 4,69)	-
			PLC	62	6 (10)		
		ITT	OLP	136	17 (13)	1,52 (0,64; 3,75)	
			PLC	128	11 (9)		
	≥3 stopień	BRCAm	OLP	74	0 (0)	_ <sup>3</sup>	-
			PLC	62	0 (0)		
		ITT	OLP	136	0 (0)	_ <sup>3</sup>	
			PLC	128	0 (0)		
Neutropenia	1-4 stopień	BRCAm	OLP	74	5 (7)	1,43 (0,26; 9,54)	-
			PLC	62	3 (5)		
		ITT	OLP	136	7 (5)	1,33 (0,35; 5,48)	
			PLC	128	5 (4)		
	≥3 stopień	BRCAm	OLP	74	3 (4)	2,58 (0,20; 137,49)	-
			PLC	62	1 (2)		
		ITT	OLP	136	5 (4)	4,85 (0,53; 231,03)	
			PLC	128	1 (<1)		

P-populacja, I-interwencja.<sup>1</sup>W oparciu o dane pacjentek, które przyjęły co najmniej jedną dawkę leku. <sup>2</sup>Punkt odcięcia 26 listopad 2012 (Ledermann 2014).<sup>3</sup>W przypadku braku zdarzeń w obu grupach odstąpiono od wykonania obliczeń. \*Obliczono metodą Peto.

Istotnie statystycznie częściej raportowano zdarzenia niepożądane po stronie interwencji niż PLC w zakresie następujących punktów końcowych: AE ogółem ≥ 3 stopnia (BRCAm/ITT), AE związane z leczeniem (ITT), SAEs (ITT), nudności w stopniach 1-4 (BRCAm/ITT), uczucie zmęczenia w stopniach 1-4 (ITT), wymioty w stopniach 1-4 (BRCAm/ITT), anemia w stopniach 1-4 (BRCAm/ITT), zaparcia w stopniach 1-4 (ITT). Największe różnice w częstości rejestrowanych zdarzeń między OLP a PLC zaobserwowano w subpopulacji BRCAm w odniesieniu do nudności (73% vs 32%), wymiotów (36% vs 8%) i anemii (26% vs 5%).

Dane z publikacji Ledermann 2014 wskazują, że z powodu zdarzeń niepożądanych w ramieniu OLP zrezygnowało 7 pacjentek (5,1%), zaś w grupie PLC – 2 (1,6%).

W dostarczonych przez wnioskodawcę dodatkowych nieopublikowanych materiałach krótko odniesiono się do wyników w zakresie bezpieczeństwa uzyskanych

#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

##### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Przedstawione przez wnioskodawcę wyniki analizy przeprowadzonej z datą odcięcia

Zidentyfikowano 1 badanie obserwacyjne z eksperymentalną grupą kontrolną (abstrakt), w którym oceniano efektywność praktyczną OLP u pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika (PSR) i mutacją w genach BRCA (PSR zdefiniowane jako okres >6 miesięcy pomiędzy zakończeniem jednego cyklu terapii pochodnymi platyny a udokumentowaną odpowiedzią na kolejny cykl chemioterapii pochodnymi platyny) leczonych w latach 2002-2006 – publikacja Hirst 2014. Wśród pacjentów włączonych do badania 74 było



leczonych OLP, zaś 41 stanowiło grupę kontrolną. Obie grupy były zgodne co do charakterystyki pacjentów pod względem wieku, rasy, zróżnicowania nowotworu, fazy choroby oraz platynowrażliwości. Opis metodyki, wyników i wniosków z abstraktu Hirst 2014 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16. Opis badania Hirst 2014

Metodyka	Wyniki	Wnioski
Między 2002 a 2006 rokiem w badaniu obserwacyjnym AOCS (Australian Ovarian Cancer Study) analizowano status BRCAm, leczenie i przeżycie 1001 kobiet z nieśluzowym rakiem jajnika. W analizie post-hoc opisano cechy kliniczne i krzywą przeżycia Kaplana Meiera subpopulacji pacjentów z BRCAm, którzy spełniają te same kryteria co pacjenci w badaniach klinicznych nad OLP (PSR zdefiniowane jako okres >6 miesięcy pomiędzy zakończeniem jednego cyklu terapii pochodnymi platyny a udokumentowaną odpowiedzią na kolejny cykl chemioterapii pochodnymi platyny) i nie byli poddawani terapii OLP. Porównano w sposób deskryptywny z ramieniem OLP próby klinicznej prowadzonej w latach 2008-2012.	41 pacjentów BRCAm PSR AOCS spełniło kryteria i zostali porównani z 74 pacjentami z globalnej próby klinicznej. Charakterystyka wyjściowa pacjentów była dobrze dopasowana pod względem wieku pacjenta, rasy, zróżnicowania nowotworu, fazy choroby oraz platynowrażliwości. Na podstawie badania AOCS nie było możliwości analizy odpowiedzi (pełnej/całkowitej) na poprzednie terapie. <b>Mediana przeżycia całkowitego mierzona po leczeniu PSR w subpopulacji badania AOCS wyniosła 21,9 miesięcy, a dla pacjentów otrzymujących OLP – 34,9 miesięcy.</b>	Po leczeniu PSR subpopulacja badania AOCS miała niższą wartość mediany czasu przeżycia niż pacjenci z próby klinicznej otrzymujący OLP. Charakterystyka wyjściowa porównywanych grup była zbliżona. Jednakże nie przeprowadzono analizy dostosowanej do niemierzalnych czynników zakłócających wpływających na przeżywalność, takich jak pełna/częściowa odpowiedź na wcześniejszą terapię i czynniki specyficzne dla czasu. Mediana przeżycia była także dłuższa w ramieniu PLC badania klinicznego (31,9 miesięcy; podanie PARPi po badaniu u 23% pacjentów). Dlatego też, otrzymane wyniki powinny być interpretowane z ostrożnością.

Z powyższych danych wynika, że dla subpopulacji pacjentów leczonych OLP mediana przeżycia całkowitego była dłuższa niż w przypadku pacjentów nie leczonych tym lekiem. Wyniki należy jednak interpretować z ostrożnością biorąc pod uwagę, że nie przeprowadzono analizy dostosowanej do niemierzalnych czynników zakłócających wpływających na przeżywalność, takich jak pełna/częściowa odpowiedź na wcześniejszą terapię i czynniki specyficzne dla czasu.

### Bezpieczeństwo

W ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa przedstawiono badania, w których OLP stosowany był w monoterapii, w dawce 400 mg lub wyższej, dwa razy na dobę, **u co najmniej 10 pacjentów z rakiem jajnika i mutacją w genach BRCA**. Do poszerzonej analizy bezpieczeństwa włączono następujące badania:

- **Audeh 2010** – badanie typu *open-label*, kohortowe, sekwencyjne przeprowadzone w 12 ośrodkach w Australii, Niemczech, Hiszpanii, Szwecji i Stanach Zjednoczonych, do którego włączono 33 pacjentki. Celem badania było sprawdzenie skuteczności i bezpieczeństwa monoterapii OLP w leczeniu zaawansowanego raka jajnika oraz porównanie skutków zastosowania u pacjentów dwóch różnych dawek (400/100 mg doustnie dwa razy dziennie). Pacjentki otrzymywały 28-dniowe cykle leczenia do momentu progresji choroby. Data rozpoczęcia badania to czerwiec 2007, a punkt odcięcia - marzec 2009. Badanie finansowane przez AstraZeneca.
- **Kaye 2012** - randomizowane badania II fazy typu *open-label* (3/5 w skali Jaadad) przeprowadzone w 13. ośrodkach w Stanach Zjednoczonych, Australii, Belgii, Niemczech, Izraelu, Polsce, Hiszpanii, Szwecji i Wielkiej Brytanii, do którego włączono 32 pacjentki. Celem badania było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania OLP oraz pegylowanej lizosomalnej doksorubicyny (PLD) u chorych z nawracającym rakiem jajnika. OLP zastosowano w monoterapii, 200/400 mg doustnie dwa razy dziennie, a PLD w dawce 50 mg/m<sup>2</sup> (infuzje dożylnie co 28 dni). Data rozpoczęcia badania: lipiec 2007, punkt odcięcia: wrzesień 2009 (analiza PFS, analiza bezpieczeństwa), kwiecień 2010 (analiza OS). Badanie finansowane przez AstraZeneca.
- **Liu 2014** – badanie typu *open-label*, RCT II fazy (3/5 w skali Jaadad) przeprowadzone w 9. ośrodkach na terenie USA, do którego włączono 46 pacjentek. Celem badania było sprawdzenie czy OLP w skojarzeniu z cediranibem poprawia przeżycie bez progresji choroby w porównaniu z OLP w monoterapii. OLP w monoterapii zastosowano w dawce 400 mg doustnie dwa razy dziennie, w skojarzeniu z cediranibem (30 mg doustnie raz dziennie) - 200 mg, doustnie dwa razy dziennie. Pacjentki leczono do momentu progresji choroby od marca 2010, punkt odcięcia: marzec 2014 r. (analizę bezpieczeństwa przeprowadzono dla pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku). Źródło finansowania: Cancer Therapy Evaluation Program (National Cancer Institute), American Recovery and Reinvestment Act (ARRA), the US National Institutes of Health.
- **Oza 2015** - badanie typu *open-label*, RCT II fazy (3/5 w skali Jaadad) przeprowadzone w 43. ośrodkach w 12 krajach, do którego włączono 81 pacjentek. Celem badania było sprawdzenie skuteczności i bezpieczeństwa oLP w połączeniu z chemioterapią, po którym następowała faza leczenia

podtrzymującego OLP w monoterapii, w porównaniu do zastosowania samej chemioterapii. OLP podawano doustnie w dawce 200 mg dwa razy dziennie przez pierwsze 10 dni każdego 21-dniowego cyklu terapii + paklitaksel (175 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1)+ karboplatyna (AUC 4 mg/ml/min dożylnie w dniu 1), a następnie OLP doustnie 400 mg dwa razy dziennie, podawane do czasu progresji choroby (leczenie podtrzymujące). Data rozpoczęcia badania to luty 2001, punkt odcięcia - 26 październik 2011. Badanie finansowane przez AstraZeneca.

Szczegółowe dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania OLP z powyższych badań zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 17. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania OLP w oparciu o badania Audeh 2010, Kaye 2012, Liu 2014, Oza 2015

AEs		Audeh 2010 N=33 <sup>1</sup>	Kaye 2012 N=32 <sup>1</sup>	Liu 2014 N=46 <sup>2</sup>	Oza 2015 N=66 <sup>3</sup>
Przerwanie leczenia, n (%)		16 (49)*	26 (81)*	38 (83)*	14 (21)
Przerwanie leczenia z powodu AEs, n (%)		4 (12)	2(6)*	0 (0)	b.d.
Redukcja dawki z powodu AEs, n (%)		8 (24)	10*(31,3)	b.d.	b.d.
AEs ogółem, n (%)		33 <sup>4</sup> (100)	b.d.	b.d.	64 (97)
SAEs ogółem, n (%)		12 (29)	b.d.	b.d.	6 (9)
<b>AEs hematologiczne</b>					
Neutropenia, n (%)	ogółem	2 (6) <sup>4</sup>	b.d.	b.d.	7 (11)
	1 stopień	0 (0)			b.d.
	2 stopień				
	3 stopień	3 (9)			3 (5) <sup>^</sup>
	4 stopień				
Anemia, n (%)	ogółem	6 (18) <sup>4</sup>	b.d.	b.d.	8 (12)
	1 stopień	5 (15)	6 (19)	6 (13)	b.d.
	2 stopień			2 (4)	
	3 stopień	1 (3)	4 (13)	0 (0)	5 (8) <sup>^</sup>
	4 stopień			0 (0)	
Trombocytopenia, n (%)	ogółem	1 (3) <sup>4</sup>	b.d.	b.d.	5 (8)
	1 stopień				b.d.
	2 stopień	b.d.			
	3 stopień				
	4 stopień				0 (0) <sup>^</sup>
Leukopenia, n (%)	ogółem	0 (0) <sup>4</sup>	b.d.	b.d.	5 (8)
	1 stopień				b.d.
	2 stopień	b.d.			
	3 stopień				
	4 stopień				1 (2) <sup>^</sup>
Obniżenie liczby białych krwinek, n (%)	ogółem	b.d.	b.d.		1 (2)
	1 stopień			1 (2)	b.d.
	2 stopień			3 (7)	
	3 stopień			0 (0)	0 (0) <sup>^</sup>
	4 stopień			0 (0)	
Obniżenie liczby neutrofilii n (%)	ogółem	b.d.	b.d.		1 (2)
	1 stopień			1 (2)	b.d.
	2 stopień			4 (9)	
	3 stopień			0 (0)	0 (0) <sup>^</sup>
	4 stopień			0 (0)	
Obniżenie liczby płytek krwi n (%)	ogółem	b.d.	b.d.		b.d.
	1 stopień			3 (7)	
	2 stopień			0 (0)	



AEs		Audeh 2010 N=33 <sup>1</sup>	Kaye 2012 N=32 <sup>1</sup>	Liu 2014 N=46 <sup>2</sup>	Oza 2015 N=66 <sup>3</sup>	
	3 stopień			0 (0)		
	4 stopień			0 (0)		
AEs niehematologiczne						
Nudności, n (%)	ogółem	19 (58) <sup>4</sup>	b.d.	b.d.	33 (50)	
	1 stopień	14 (42)	23 (72)	22 (48)	b.d.	
	2 stopień			12 (26)		
	3 stopień	2 (6)	2 (6)	0 (0)	1 (2) <sup>^</sup>	
	4 stopień			0 (0)		
Wymioty, n (%)	ogółem	9 (27) <sup>4</sup>	b.d.	b.d.	19 (29)	
	1 stopień	3 (9)	15 (47)		b.d.	b.d.
	2 stopień				1 (3)	1 (3)
	3 stopień	0 (0) <sup>^</sup>				
	4 stopień					
Biegunka, n (%)	ogółem	12 (36) <sup>4</sup>	b.d.	b.d.	10 (15)	
	1 stopień	5 (15)	12 (38)	1 (2)	b.d.	
	2 stopień			0 (0)		
	3 stopień	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0) <sup>^</sup>	
	4 stopień			0 (0)		
Ból brzucha, n (%)	ogółem	9 (27) <sup>4</sup>	b.d.	b.d.	9 (14)	
	1 stopień	3 (9)	8 (25)		b.d.	b.d.
	2 stopień				0 (0)	0 (0)
	3 stopień	0 (0) <sup>^</sup>				
	4 stopień					
Ból w nadbrzuszu, n (%)	ogółem	3 (9) <sup>4</sup>	b.d.	b.d.	8 (12)	
	1 stopień	b.d.			b.d.	b.d.
	2 stopień					4 (7) <sup>^</sup>
	3 stopień					
	4 stopień					
Zaparcia, n (%)	ogółem	4 (12) <sup>4</sup>	b.d.	b.d.	7 (11)	
	1 stopień	1 (3)	5 (16)		b.d.	
	2 stopień				1 (2) <sup>^</sup>	
	3 stopień					
	4 stopień					
Dyspepsja, n (%)	ogółem	4 (12) <sup>4</sup>	b.d.	b.d.	5 (8)	
	1 stopień	2 (6)			b.d.	b.d.
	2 stopień					0 (0) <sup>^</sup>
	3 stopień					
	4 stopień					
Nieżyt żołądka, n (%)	ogółem	2 (6) <sup>4</sup>	b.d.	b.d.	b.d.	
	1 stopień	2 (6)				
	2 stopień					
	3 stopień	0 (0)				
	4 stopień					
Refluks żołądkowo- przełykowy, n (%)	ogółem	3 (9) <sup>4</sup>	b.d.	b.d.	b.d.	
	1 stopień	3 (9)				
	2 stopień					
	3 stopień	0 (0)				
	4 stopień					

AEs		Audeh 2010 N=33 <sup>1</sup>	Kaye 2012 N=32 <sup>1</sup>	Liu 2014 N=46 <sup>2</sup>	Oza 2015 N=66 <sup>3</sup>	
Uczucie zmęczenia, n (%)	ogółem	17 (52) <sup>4</sup>	b.d.	b.d.	13 (20)	
	1 stopień	10 (30)	18 (56)	14 (30)	b.d.	
	2 stopień			7 (15)		
	3 stopień			5 (11)		
	4 stopień			0 (0)		
Ból głowy, n (%)	ogółem	7 (21) <sup>4</sup>	b.d.	b.d.	8 (12)	
	1 stopień	2 (6)			4 (9)	b.d.
	2 stopień	0 (0)			0 (0)	0 (0) <sup>^</sup>
	3 stopień	0 (0)			0 (0)	
	4 stopień				0 (0)	
Astenia, n (%)	ogółem	2 (6) <sup>4</sup>	b.d.	b.d.	b.d.	
	1 stopień	2 (6)	11 (34)			
	2 stopień					
	3 stopień					
	4 stopień					0 (0)
Bóle stawów, n (%)	ogółem	1 (3) <sup>4</sup>	b.d.	b.d.	5 (8)	
	1 stopień	b.d.			b.d.	
	2 stopień				0 (0) <sup>^</sup>	
	3 stopień					
	4 stopień					
Zaburzenia smaku, n (%)	ogółem	1 (3) <sup>4</sup>	b.d.	b.d.	5 (8)	
	1 stopień	b.d.			b.d.	
	2 stopień				0 (0) <sup>^</sup>	
	3 stopień					
	4 stopień					
Bezsennaść, n (%)	ogółem	4 (12) <sup>4</sup>	b.d.	b.d.	6 (9)	
	1 stopień	b.d.			b.d.	
	2 stopień				0 (0) <sup>^</sup>	
	3 stopień					
	4 stopień					
Zapalenie jamy ustnej, n (%)	ogółem	2 (6) <sup>4</sup>	0 (0)	b.d.	4 (6)	
	1 stopień	b.d. <sup>4</sup>	0 (0)		b.d.	
	2 stopień		0 (0)		0 (0) <sup>^</sup>	
	3 stopień					
	4 stopień					
Zawroty głowy, n (%)	ogółem	3 (9) <sup>4</sup>	b.d.	b.d.	6 (9)	
	1 stopień	2 (6)			b.d.	
	2 stopień				2 (4) <sup>^</sup>	
	3 stopień					
	4 stopień					0 (0)
Kaszel, n (%)	ogółem	1 (3) <sup>4</sup>	b.d.	b.d.	11 (17)	
	1 stopień	b.d.			b.d.	
	2 stopień				6 (11) <sup>^</sup>	
	3 stopień					
	4 stopień					
Zapalenie nosogardzieli, n (%)	ogółem	2 (6) <sup>4</sup>	b.d.	b.d.	11 (17)	
	1 stopień	b.d.			b.d.	
	2 stopień					

AEs		Audeh 2010 N=33 <sup>1</sup>	Kaye 2012 N=32 <sup>1</sup>	Liu 2014 N=46 <sup>2</sup>	Oza 2015 N=66 <sup>3</sup>
	3 stopień				3 (6) <sup>4</sup>
	4 stopień				
Wysypka, n (%)	ogółem	5 (15) <sup>4</sup>	b.d.	b.d.	b.d.
	1 stopień	3 (9)	3 (9)		
	2 stopień				
	3 stopień	0 (0)	0 (0)		
	4 stopień				

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych.<sup>1</sup>Dotyczy pacjentek leczonych OLP w dawce 400 mg dwa razy dziennie.<sup>2</sup>Dotyczy pacjentek leczonych OLP w monoterapii.<sup>3</sup>Dotyczy fazy leczenia podtrzymującego, w której OLP stosowany był w ramach monoterapii. <sup>4</sup>Dotyczy AEs innych niż ciężkie, rejestrowanych u  $\geq 5\%$  pts – na podstawie clinicaltrials.gov. W badaniu określono jako  $\geq 3$  stopnia nasilenia.

W badaniu Audeh 2012 i Oza 2015 zdarzenia niepożądane ogółem raportowano odpowiednio u 100 i 97% pacjentów włączonych do badania, a ciężkie zdarzenia niepożądane – kolejno u 29 i 9%. Wśród zdarzeń niepożądanych najczęściej obserwowano anemię, uczucie zmęczenia, nudności, wymioty, biegunkę, ból brzucha i bóle głowy, przy czym neutropenia, anemia, nudności i uczucie zmęczenia należały do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych w stopniu intensywności 3-4.

W analizie AKL Wnioskodawcy w ramach poszerzonej oceny bezpieczeństwa przedstawiono również wyniki badań Gelmon 2011, Kaufman 2015 i Tutt 2010, w których OLP stosowany był w populacji mieszanej, tj. u pacjentów m.in. z rakiem jajnika, piersi, trzustki, prostaty. W przypadku badania Kaufman 2015 i Gelman 2011 dla większości raportowanych zdarzeń niepożądanych dostępne są odrębne dane dla subpopulacji z rakiem jajnika. Profil bezpieczeństwa OLP raportowany w tych badaniach był zbliżony do profilu wynikającego z badań włączonych do analizy głównej i poszerzonej analizy bezpieczeństwa uwzględniającej populację z rakiem jajnika i mutacją w genach BRCA. Oprócz anemii, wymiotów, nudności, biegunki, uczucia zmęczenia, dodatkowo relatywnie często raportowano bóle brzucha, zaparcia, dyspepsję, obniżenie/utratę apetytu oraz zaburzenie smaku. Szczegółowa charakterystyka i wyniki tych badań w zakresie bezpieczeństwa znajdują się w rozdz. 4.4.1.2 AKL Wnioskodawcy.

Dodatkowo, zidentyfikowano publikację **Lheureux 2015** - przegląd doniesień na temat bezpieczeństwa stosowania leku Lynparza w monoterapii w populacji pacjentek z rakiem jajnika, w oparciu o badania II i III fazy oraz dostępne dane postmarketingowe. W powyższym opracowaniu uwzględniono dane z badań, które zostały zawarte w niniejszym dokumencie AWA w ramach analizy głównej i poszerzonej ocenie bezpieczeństwa. W omawianym przeglądzie oszacowano, że częstość występowania zespołu mielodysplastycznego/ostrej białaczki szpikowej (AML) wynosi ok. 0,7% (21/2866 pacjentów). Wśród 21 pacjentek cierpiących na tę chorobę, 17 było z rakiem jajnika (chorzy wyjściowo znajdowali się w grupie ryzyka: 17 przyjmowało wcześniej chemioterapię, w tym 7 dodatkowo poddanych było radioterapii; 8 cierpiało wcześniej na inny nowotwór, 2 miało dysplazję szpiku kostnego). Na 2618 leczonych pacjentów u 22. Stwierdzono wystąpienie nowotworu pierwotnego, innego niż AML, w tym: raka skóry (11 pacjentów), raka piersi (4), raka płuc (2) oraz po 1 przypadku raka żołądka, szpiczaka komórek plazmatycznych i chłoniaka limfoblastycznego z prekursorowych komórek T. Mediana czasu od rozpoczęcia terapii OLP do momentu zarejestrowania powyższych zdarzeń wyniosła 414 dni. Zdaniem autorów publikacji ryzyko wystąpienia zapalenia płuc w trakcie leczenia OLP jest zdarzeniem bardzo rzadkim, ale stanowiącym wskazanie do przerwania terapii. Dodatkowo wskazano, że profil bezpieczeństwa OLP w dawce 400 mg dwa razy dziennie stosowany u pacjentek z rakiem jajnika jest akceptowalny, przy czym, ze względu na niewielkie ryzyko powikłań hematologicznych, uzasadniony jest długookresowy monitoring leczonych pacjentek w celu wykrycia ewentualnych przypadków AML czy zespołu mielodysplastycznego.

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

##### Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie ChPL Lynparza

Najczęściej ( $\geq 1/10$ ) występujące działania niepożądane (wszystkie stopnie nasilenia wg CTCAE): zmniejszenie łaknienia, ból głowy, zawroty głowy, zaburzenia smaku, nudności, wymioty, biegunka, ból w nadbrzuszu, zapalenie jamy ustnej, uczucie zmęczenia (w tym osłabienie), niestrawność, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych), limfopenia, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie średniej objętości krwinek czerwonych.

Najczęściej ( $\geq 1/10$ ) występujące działania niepożądane (w stopniu nasilenia 3 lub większym wg CTCAE): niedokrwistość, limfopenia.

##### **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:**

- Toksyczność hematologiczna

U pacjentek leczonych OLP zgłaszano występowanie toksyczności hematologicznej, w tym klinicznych rozpoznań i (lub) oznak laboratoryjnych zasadniczo łagodnej lub umiarkowanej (stopnia 1 lub 2 CTCAE) niedokrwistości, neutropenii, małopłytkowości oraz limfopenii. Pacjentki nie powinny rozpoczynać leczenia produktem Lynparza do czasu ustąpienia toksyczności hematologicznej spowodowanej terapią przeciwnowotworową stosowaną wcześniej (stężenie hemoglobiny, liczba płytek krwi oraz neutrofilii powinny mieścić się w zakresie normy lub odpowiadać stopniowi 1. wg CTCAE). Zalecane jest wykonanie badania pełnej morfologii krwi wyjściowo, a następnie powtarzanie go w odstępach miesięcznych przez pierwsze 12 miesięcy leczenia oraz okresowo po tym czasie, w celu monitorowania wystąpienia klinicznie istotnych zmian parametrów hematologicznych w toku leczenia. W przypadku wystąpienia u pacjentki ciężkiej toksyczności hematologicznej leczenie produktem Lynparza należy przerwać i wykonać odpowiednie badania hematologiczne. Jeżeli nieprawidłowe wartości parametrów hematologicznych będą utrzymywać się po 4 tygodniach od przerwania przyjmowania produktu Lynparza, zalecane jest wykonanie badania szpiku kostnego i (lub) analizy cytogenetycznej krwi.

- Zespół mielodysplastyczny/Ostra białaczka szpikowa

U niewielkiej liczby pacjentek otrzymujących produkt Lynparza w monoterapii lub w terapii skojarzonej z innymi lekami przeciwnowotworowymi zgłaszano wystąpienie zespołu mielodysplastycznego/ostrej białaczki szpikowej (ang. MDS/AML); w większości przypadków zakończonych zgonem. Czas trwania leczenia OLP u pacjentek, u których wystąpił wtórny MDS/AML był różny i wynosił od < 6 miesięcy do > 2 lat. Przypadki miały charakterystykę typową dla wtórnego zespołu mielodysplastycznego (MDS)/ostrej białaczki szpikowej (AML) związanej z leczeniem przeciwnowotworowym. U wszystkich pacjentek obecne były czynniki potencjalnie sprzyjające wystąpieniu MDS/AML; w większości przypadki te wystąpiły u nosicieli dziedzicznych mutacji gBRCA, a u niektórych chorych stwierdzano występowanie nowotworów złośliwych lub dysplazji szpiku kostnego w wywiadzie. Wszystkie chore otrzymywały uprzednio schematy chemioterapii zawierające związki platyny, a wiele z nich otrzymywało także inne substancje uszkadzające DNA oraz było poddawanych radioterapii. W przypadku potwierdzenia wystąpienia MDS oraz (lub) AML w okresie leczenia produktem Lynparza, zaleca się wdrożenie u pacjentki odpowiedniego leczenia. Jeżeli zalecane jest zastosowanie u pacjentki dodatkowego leczenia przeciwnowotworowego, należy zaprzestać podawania produktu Lynparza i nie należy go stosować w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi.

- Zapalenie płuc

Występowanie stanu zapalenia płuc zgłaszano u niewielkiej liczby pacjentek przyjmujących OLP; w niektórych przypadkach zakończone zgonem. Przypadki zapalenia płuc nie miały spójnej charakterystyki klinicznej i pozostawały pod wpływem szeregu czynników predysponujących (rak i (lub) przerzuty nowotworowe w płucach; istniejąca u pacjentki uprzednio podstawowa choroba płuc; palenie tytoniu w wywiadzie; a także (lub) uprzednia chemioterapia i radioterapia). W przypadku wystąpienia u pacjentki nowych lub pogarszających się objawów ze strony układu oddechowego takich jak duszność, kaszel i gorączka lub w przypadku wystąpienia odchyień od normy w badaniach radiologicznych, produkt Lynparza należy odstawić i niezwłocznie przeprowadzić badania diagnostyczne. Jeżeli zostanie potwierdzone rozpoznanie zapalenia płuc, należy odstawić produkt Lynparza i natychmiast rozpocząć odpowiednie leczenie.

- Szkodliwe oddziaływanie na zarodek i płód

Uwzględniając mechanizm działania OLP (hamowanie aktywności PARP), lek ten mógłby powodować letalne uszkodzenia zarodka/płodu w przypadku podania kobiecie w ciąży. W badaniach nieklinicznych przeprowadzonych na szczurach wykazano, że OLP oddziałuje w sposób niepożądany na przeżycie potomstwa w fazie zarodkowej i płodowej oraz wywołuje powstawanie letalnych wad i malformacji przy ekspozycji mniejszej niż spodziewana podczas stosowania zalecanej u ludzi dawki wynoszącej 400 mg dwa razy na dobę.

- Ciąża/antykoncepcja u kobiet

Nie należy stosować produktu Lynparza podczas ciąży ani i u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują wiarygodnych metod zapobiegania ciąży przez cały okres leczenia oraz przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki produktu Lynparza (patrz punkt 4.6 ChPL Lynparza).

- Interakcje

Należy unikać jednoczesnego stosowania OLP z silnymi induktorami lub inhibitorami CYP3A (patrz punkt 4.5 ChPL Lynparza). Jeśli pacjent, który już przyjmuje OLP, wymaga leczenia produktem leczniczym będącym inhibitorem CYP3A4 lub inhibitorem glikoproteiny P, zaleca się ściśle monitorowanie w celu wykrycia objawów niepożądanych oraz wdrożenie postępowania w przypadku wystąpienia tych objawów, w tym zmniejszenie dawki.

### Informacji na temat bezpieczeństwa odnalezione na stronach FDA, EMA i URPL

W celu odnalezienia informacji na temat bezpieczeństwa skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, w dniu 01.02.2016 r. przeszukano strony internetowe URPL, EMA i FDA.

- FDA

Podczas terapii OLP najczęściej występujące ( $\geq 20\%$  pacjentów stosujących OLP) zdarzenia niepożądane to anemia, nudności, przemęczenie (w tym astenia), wymioty, biegunka, zaburzenia smaku, niestrawność, bóle głowy, spadek apetytu, objawy grypopodobne, zapalenia nosogardzieli, kaszel, bóle stawów i mięśni szkieletowych, bóle pleców, wysypki i zapalenia skóry oraz dyskomfort lub bóle brzucha. Wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych raportuje się rozwój mielodysplazji, ostrej białaczki szpikowej lub zapalenie płuc. W przypadku  $\geq 25\%$  pacjentów leczonych OLP odnotowywano zaburzenia parametrów życiowych i laboratoryjnych, takie jak wzrost stężenia kreatyniny, spadek stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby limfocytów, spadek całkowitej liczby granulocytów obojętnochłonnych, zmniejszenie liczby płytek krwi oraz wzrost średniej objętości erytrocytów. Dodatkowo FDA zwraca uwagę na konieczność zachowania ostrożności podczas stosowania preparatu Lynparza przez osoby z zaburzeniami wątroby lub nerek, a także na konieczność poinformowania pacjentek o ryzyku związanym ze stosowaniem leku podczas ciąży. OLP nie powinien być stosowany przez karmiące matki, a kontynuacja leczenia wiąże się z przerwaniem karmienia piersią.

[Źródło: FDA 2014a, FDA 2014b]

- EMA

Najczęściej rejestrowane (częstotliwość występowania  $> 1/10$  osób) zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem leku Lynparza to: zmęczenie, nudności (mdłości), wymioty, biegunkę, dyspepsję, zmniejszenie apetytu, zawroty głowy, niedokrwistość (mała liczba czerwonych krwinek), limfopenię i neutropenię (mała liczba pewnych rodzajów białych krwinek), zwiększenie wskaźnika średniej objętości krwinki czerwonej, zwiększenie stężenia kreatyniny (duże stężenie kreatyniny we krwi wskazuje na zaburzenia czynności nerek). Istotnym zidentyfikowanym ryzykiem związanym ze stosowaniem OLP jest: anemia, trombocytopenia, neutropenia, podwyższone stężenie kreatyniny oraz nudności i wymioty. Potencjalne ryzyko związane z terapią OLP obejmuje rozwój mielodysplazji lub ostrej białaczki szpikowej, powstanie innych pierwotnych zmian nowotworowych, zapalenie płuc, możliwość wykorzystania leku poza wskazaniami rejestracyjnymi, wpływ na rozwój i przeżycie zarodka. Produkt leczniczy Lynparza, jak każdy nowozarejestrowany lek, objęty jest dodatkowym monitoringiem.

[Źródło: EMA 2014, EPAR 2014]

- URPL

Na stronie URPL nie zidentyfikowano żadnych komunikatów dotyczących OLP.

#### Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie dokumentu Francuskiej Agencji ds. Leków (ANSM)

Dodatkowo w AKL wnioskodawcy przedstawiono dokument dotyczący monitorowania bezpieczeństwa leku opracowany przez ANSM (ANSM 2014). Opracowanie uwzględnia profil zdarzeń niepożądanych raportowanych wśród pacjentów leczonych OLP w ramach czasowego dopuszczenia leku do obrotu na terenie Francji. W analizie uwzględniono 51 pacjentów, z których 11 zgłosiło wystąpienie przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego. Łącznie raportowano 19 zdarzeń niepożądanych, z czego ciężkie dotyczyły wystąpienia m.in. anemii, zespołu mielodysplastycznego, zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych. Zdaniem autorów dokumentu, brak jest doniesień, które w istotny sposób wpływałyby na zmianę profilu bezpieczeństwa leku, a tym samym na stosunek ryzyka do korzyści.

[Źródło: ANSM 2014]

### 4.3. Komentarz Agencji

Niniejsza analiza opiera się na 1 badaniu RCT, którego wyniki (1) nie były potwierdzone w innych próbach klinicznych, (2) zostały częściowo opublikowane w opracowaniach wtórnych lub (3) w ogóle nieopublikowane. Ponadto badanie włączone do analizy głównej zawiera szereg ograniczeń metodologicznych, które zwiększają niepewność wnioskowania, a populacja analizy może różnić się od populacji docelowej PL. Niemniej jednak, przedstawione wyniki jednoznacznie wskazują na skuteczność wnioskowanej terapii w zakresie wydłużania czasu bez progresji choroby, odsuwania w czasie kolejnych chemioterapii [redacted] przy jednocześnie akceptowalnym profilu bezpieczeństwa uwzględniając wysoką śmiertelność przedmiotowego wskazania oraz brak terapii alternatywnej. W dostępnych przeglądach systematycznych oraz dokumentacji rejestracyjnej preparatu leczniczego Lynparza podkreśla się konieczność dalszych badań w ramach prób klinicznych III-fazy w celu weryfikacji niepewności związanych z analizą przeżywalności, profilem bezpieczeństwa oraz jakością życia pacjentów otrzymujących oceniany lek.



Wnioskowanie niniejszej analizy opiera się w głównej mierze na wynikach pochodzących tylko z 1 badania RCT (STUDY 19), które nie były potwierdzone w innych randomizowanych próbach klinicznych, a część danych upubliczniona została jedynie w postaci opracowań wtórnych lub w ogóle nieopublikowana. Agencja wskazała szereg zastrzeżeń metodologicznych dotyczących badania STUDY19, m.in. efekt *cross-over bias*, możliwość kontynuacji leczenia po wystąpieniu progresji choroby, błędy przy stratyfikacji pacjentów, w indywidualnych przypadkach możliwość odślepienia badacza i pacjenta, analiza *post hoc* subpopulacji z somatyczną mutacją BRCA oraz analiza *post hoc* w zakresie punktów końcowych TFST, TSST, TDT i długoterminowej analizy OS. Obecnie prowadzone jest randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, wielośrodkowe badanie III-fazy SOLO 2, mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa OLP w leczeniu podtrzymującym pacjentów z nawrotowym surowiczym rakiem jajnika, o niskim stopniu zróżnicowania (w tym pacjentów z pierwotnym rakiem otrzewnej i/lub rakiem jajowodu) lub rakiem endometrialnym z mutacjami BRCA (o udokumentowanej mutacji w BRCA1 lub BRCA2), którzy odpowiedzieli na chemioterapie oparte na związkach platyny. Badanie SOLO-2 może zweryfikować niepewności wynikające z badania STUDY 19 w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa terapii OLP w populacji docelowej, a także w zakresie jakości życia pacjentów otrzymujących lek. W dostępnej literaturze dyskutuje się również nad mechanizmem rozwoju oporności na inhibitory PARP i związki platyny, który może mieć istotne znaczenie kliniczne (**Marchetti 2012**). Zdaniem autorów dokumentu **EMA 2014** wyniki badania SOLO-2 umożliwią lepsze zrozumienie tego mechanizmu i pozwolą rozwiązać potencjalne wątpliwości odnoszące się do korzyści długoterminowej omawianej terapii.

Ze względu na różnice w kryteriach włączenia między PL a badaniem STUDY19 (różnice zestawiono w rozdz. 8 niniejszej AKL), oceniana w ramach analizy głównej populacja może odbiegać od populacji, która w warunkach rzeczywistych będzie zakwalifikowana do wnioskowanego PL. Ponadto subpopulacja z mutacją BRCA jest stosunkowo nieliczna (136 pacjentów), w tym tylko 18 pacjentów miało potwierdzoną mutację BRCA guza pochodzenia somatycznego oraz brak mutacji dziedzicznej BRCA (przeprowadzona korekta *post-hoc* dodatkowo zmniejszyła liczebność populacji BRCAm). Co więcej, brak jest danych dotyczących częstości przerywania terapii oraz utraty z badania w subpopulacji pacjentek BRCAm.

W wyniku wyszukiwania badań wtórnych zidentyfikowano 10 przeglądów systematycznych spełniających kryteria PICO w zakresie populacji docelowej i ocenianej opcji terapeutycznej: Marchetti 2012, Frampton 2015, Wiggans 2015, Martinek 2010, Elit 2013, Falci 2014, Foley 2013, Luvero 2014, Jackson 2015 i Bao 2015.

Publikacje Marchetti 2012, Frampton 2015 i Wiggans 2015 i bezpośrednio nawiązują do skuteczności klinicznej OLP w populacji pacjentek z rakiem jajnika. Poniżej przedstawiono cele i najważniejsze wnioski autorów tych opracowań.

- **Wiggans 2015** (sponsor: The National Institute for Health Research)

**Cel:** Ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów PARP (w tym OLP) w leczeniu pacjentek z epitelialnym rakiem jajnika.

**Metodyka:** przeprowadzono przegląd: artykułów w bazach Cochrane, Medline i Embase, rejestrów badań klinicznych, bazy FDA oraz literatury specjalistycznej z zakresu przemysłu farmaceutycznego). Założono uwzględnienie porównania inhibitorów PARP w monoterapii z: brakiem leczenia lub z konwencjonalną chemioterapią lub inhibitorów PARP w skojarzeniu z konwencjonalną chemioterapią w porównaniu z konwencjonalną chemioterapią, w oparciu o badania RCT.

**Wnioski:** Jakość dowodów na skuteczność kliniczną OLP jest umiarkowana, a oszacowanie tej skuteczności może ulec zmianie w toku dalszych badań. Ciężkie zdarzenia niepożądane, które były częstsze u kobiet poddanych terapii podtrzymującej OLP, mogą mieć istotne znaczenie dla jakości życia. Autorzy publikacji nie byli w stanie ocenić jakości życia ze względu na niewystarczające dane.

Inhibitory PARP wydają się wydłużać przeżycie wolne od progresji choroby w populacji docelowej. Obecnie trwające badania dostarczą więcej informacji na temat przełożenia efektu na przeżycie całkowite. Potrzebne są również badania oceniające efekt działania leku w grupie pacjentek platynoopornych.

- **Frampton 2015** (brak zewnętrznego źródła finansowania)

**Cel:** Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania OLP w monoterapii w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, z mutacją w genach BRCA.

**Metodyka:** przeprowadzono przegląd: artykułów w bazach Pubmed i Embase, bibliografii badań opublikowanych, rejestrów badań klinicznych oraz stron internetowych. Wystąpiono również do Producenta o udostępnienie dodatkowych danych. Zidentyfikowano jedno duże badanie kliniczne typu RCT – STUDY 19

**Wnioski:** OLP w monoterapii stosowany w populacji docelowej jest terapią dobrze tolerowaną – większość zdarzeń niepożądanych ma łagodny lub umiarkowany stopień nasilenia i nie wymaga

przerwania leczenia. Wyniki dotyczące skuteczności wskazują na istotną statystycznie przewagę leku nad placebo w zakresie: PFS, TFTS, TSST. Nie stwierdzono natomiast znamienych różnic pomiędzy grupami terapeutycznymi w zakresie przeżycia całkowitego.

- **Marchetti 2012** (brak danych)

**Cel:**

Przedstawienie dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa OLP w leczeniu pacjentek z rakiem jajnika.

**Metodyka:** Metodyka: przeprowadzono przegląd: artykułów w bazach Medline i Cochrane, trwających badań I i II fazy, zarejestrowanych w National Cancer Institute Clinical Trials oraz doniesień konferencyjnych prezentujących dane dotyczące OLP. W przeglądzie zaprezentowano dane pochodzące z badań przedklinicznych oraz klinicznych z zastosowaniem OLP. W przeglądzie zaprezentowano wyniki 4 badań I fazy oraz 4 badania II fazy. Wyniki przedstawiono dla każdego z badań oddzielnie.

**Wnioski:**

OLP jest jednym z najlepiej przebadanym inhibitorem PARP1 z interesującymi wynikami zarówno w populacji z mutacjami BRCA1/2 i sporadycznym rakiem jajnika, w szczególności w chorobie płatynowrażliwej. Badania kliniczne wykazały, że OLP w skojarzeniu z chemioterapią ma kontrolowalny profil toksyczności. Lepsze zrozumienie zaburzeń molekularnych związanych z nabłonkowym rakiem jajnika będzie kluczowe dla rozwoju terapii opartych na inhibicji PARP oraz dla poprawy selekcji pacjentów i konsekwencji klinicznych.

W opracowaniu znajduje się również opinia ekspercka, w której zwrócono uwagę na kilka kontrowersyjnych aspektów związanych z leczeniem OLP. Dużym wyzwaniem dla tej terapii jest identyfikacja pacjentów którzy mogą uzyskać największą korzyść z leczenia, czyli tych z rakiem oraz podejrzeniem defektu w procesie mutacji homologicznej i niedoboru ekspresji genów BRCA 1 i BRCA 2. Dyskutuje się również nad rozwojem oporności na inhibitory PARP. Potencjalne mechanizmy oporności zostały wyjaśnione na podstawie badań przedklinicznych oraz w klinice - poprzez badanie oporności na platynę w nowotworach z mutacją BRCA. Co więcej, wtórne somatyczne mutacje, które przywracają ekspresję BRCA1/2 w nowotworach u kobiet z gremialną mutacją w BRCA1/2, pozwalają przewidzieć rozwój oporności na chemioterapię związkami platyny, a także oporności na inhibitory PARP. Zaproponowano również rolę inhibitorów PARP w chemoprewencji dla chorych z rakiem jajnika będących nosicielami mutacji dla w BRCA1-2. Wyniki uzyskane dla skuteczności klinicznej OLP są obiecujące, w szczególności w zakresie poprawy PFS, ale analiza OS nie wykazuje korzyści terapeutycznej. Nawet jeśli dane z badania Lederman 2012 zostaną potwierdzone i wskażą na korzystny profil toksyczności OLP, rola tego leku w terapii raka jajnika powinna być jeszcze lepiej przebadana.

Kluczowe wnioski z pozostałych odnalezionych przeglądów systematycznych:

- Opierając się na dostępnych badaniach obserwacyjnych inhibitory PARP są bardziej skuteczne w poprawie PFS wykazując niewielki stopień toksyczności, w szczególności u pacjentów z niedoborem BRCA. Z drugiej strony nie zwiększają OS (**Bao 2015**).
- Terapia OLP wydaje się korzystna dla kobiet z lub bez mutacji BRCA (**Elit 2013**).
- Obecnie dostępne dowody nie przemawiają za chemioterapią w ramach leczenia podtrzymującego. Natomiast bardziej obiecujące są wyniki uzyskane z biologicznych terapii systemowych, w szczególności terapii antyangiogennych (bewacyzumab, pazobanib, nintedamid) oraz, u niektórych pacjentów, OLP. Chociaż terapie podtrzymujące nie zwiększą wskaźnika wyleczeń, to mogą prezentować nowe podejście do wydłużania przeżywalności pacjentów w następnych latach (**Falci 2014**).
- Nawracający rak jajnika jest nieuleczalny. Celem terapii jest łagodzenie objawów związanych z chorobą, wydłużenie życia i utrzymanie jakości życia (**Foley 2013**).

Wniosek końcowy z AKL Wnioskodawcy:

„(...) korzyść kliniczna uzyskiwana w populacji docelowej w wyniku leczenia olaparybem, w postaci statystycznie i klinicznie istotnego wydłużenia przeżycia bez progresji choroby oraz odsunięcia w czasie pierwszej i drugiej kolejnej chemioterapii przewyższa znacznie niedogodności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych podczas przyjmowania leku, szczególnie wobec braku alternatywy terapeutycznej.”

Podsumowując, należy podkreślić, iż Lynparza (olaparyb) jest pierwszym lekiem z grupy inhibitorów PARP, zarejestrowanym w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z płatynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. high grade), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją BRCA (dziedziczną i (lub) somatyczną), u których uzyskano odpowiedź (odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny.



Przedstawione w niniejszej analizie wyniki wskazują, iż jako terapia celowana, finansowana w ramach proponowanego programu lekowego może istotnie przyczynić się do zatrzymania choroby lub opóźnienia jej rozwoju. Fakt ten ma istotne znaczenie, jeśli weźmie się pod uwagę, iż rak jajnika:

- jest najgorzej rokującym nowotworem ginekologicznym, notującym najniższy poziom wskaźnika 5-letnich przeżyć – 42,6% (wg KRN);
- pod względem częstości jest piątym nowotworem rozpoznawanym u kobiet na świecie, w Polsce stanowi czwartą przyczynę zgonów.

W związku z brakiem skutecznej alternatywnej metody leczenia produkt leczniczy Lynparza będzie jedyną opcją terapeutyczną dla zdefiniowanej w ramach programu lekowego populacji pacjentek.

Przedstawione powyżej wnioski z przeglądów systematycznych oraz analizy Wnioskodawcy podkreślają, iż terapia podtrzymująca z zastosowaniem OLP jest obecnie jedynym aktywnym leczeniem podtrzymującym w populacji docelowej, które istotnie wydłuża czas bez progresji choroby i odsuwa w czasie kolejne chemioterapie. Ponadto, w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa OLP należy uwzględnić słabe rokowania i wysoką śmiertelność pacjentek z wnioskowanym rozpoznaniem. Wnioskodawca zaznacza również, że korzyści wynikająca ze stosowania OLP we wnioskowanym wskazaniu przewyższają ryzyko i niedogodności związane z częstszym raportowaniem zdarzeń niepożądanych występujących podczas przyjmowania ocenianej interwencji. Zdaniem autorów przeglądu systematycznego **Frampton 2015**, OLP w monoterapii stosowany w populacji docelowej jest terapią dobrze tolerowaną, a większość zdarzeń niepożądanych ma łagodny lub umiarkowany stopień nasilenia i nie wymaga przerwania leczenia. Z drugiej strony w publikacji **Wiggans 2015** zaznaczono, że ciężkie zdarzenia niepożądane, które były częstsze u kobiet poddanych terapii podtrzymującej OLP, mogą mieć istotne znaczenie dla jakości życia. Natomiast wyniki niniejszej analizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie oceny wyników zdrowotnych zorientowanych na pacjenta. Pomimo istotnie częściej raportowanych zdarzeń niepożądanych, w tym AE ogółem  $\geq 3$  stopnia intensywności, AE związanych z leczeniem, nudności, uczucia zmęczenia, wymiotów, anemii, bólu w nadbrzuszu i zaburzeń smaku, w ramieniu OLP w porównaniu z PLC, nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic w całym zakresie przeprowadzonej analizy jakości życia. Zdaniem autorów opracowania **Bixel 2015** niezbędne są kolejne badania, które pozwolą w pełni zrozumieć wpływ OLP na jakość życia pacjentów. W badaniach nad zastosowaniem OLP w terapii podtrzymującej jakość życia pacjentów powinna być pierwszorzędnym punktem końcowym wraz z PFS i OS.

W literaturze podkreśla się znaczenie identyfikacji wśród chorych na płatynowrażliwego raka jajnika subpopulacji, która potencjalnie może uzyskać największą korzyść z leczenia OLP (**Marchetti 2012**). W badaniu STUDY 19 nie podjęto próby przedstawienia odrębnych wyników dla subpopulacji wyłącznie z somatyczną mutacją BRCA, co podkreślono również w rekomendacjach **SMC 2015**. Zdaniem autorów tego dokumentu, dane na temat skuteczności wnioskowanej technologii dla populacji pacjentów z somatyczną mutacją BRCA są ograniczone, przy czym na podstawie przesłanek biologicznych można założyć, że oczekiwana skuteczność jest zbliżona do tej uzyskanej dla subpopulacji z mutacją germinalną.

Dodatkowe dane z analizy przeprowadzonej

Dodatkowy obszar niepewności w zakresie omawianego punktu końcowego związany jest z metodologią badania STUDY 19. Protokół badania przy spełnieniu określonych warunków zezwalał na kontynuację leczenia po progresji, co mogło być potencjalnym czynnikiem zakłócającym na korzyść ocenianej interwencji. Z drugiej strony, wyniki OS mogły być niedoszacowane ze względu na efekt *cross-over bias*. Potwierdza to wykonana *post-hoc* korekta wyników polegająca na wyłączeniu z analizy tych ośrodków, w których u chorych z ramienia placebo zastosowano inhibitor PARP po progresji. Niemniej jednak, liczebność próby po zastosowaniu korekty uległa znacznej redukcji i wyniki należy interpretować z ostrożnością, na co zwraca uwagę sam Wnioskodawca.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

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

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Lynparza (olaparyb) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2.

##### Technika analityczna

Analiza kosztów- użyteczności.

##### Porównywane interwencje

Porównywano olaparyb vs brak aktywnego leczenia podtrzymującego (strategia „*watch and wait*”).

##### Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ).

##### Komentarz analityka AOTMiT:

W AE wnioskodawcy nie przeprowadzono analizy z perspektywy wspólnej/pacjenta, uzasadniając to brakiem wpływu leczenia olaparybem na wydatki po stronie pacjenta. Finansowanie wnioskowanej interwencji w ramach programu lekowego powoduje, że wszystkie koszty związane z leczeniem ponosi płatnik publiczny, w związku z tym można uznać, że perspektywa NFZ jest tożsama perspektywie wspólnej (NFZ + pacjent).

##### Horyzont czasowy

Dożywotni (15 lat).

##### Komentarz analityka AOTMiT:

Należy podkreślić, że model ekonomiczny oparty jest na wynikach badania, które obejmowało 45-miesięczny okres obserwacji (niecałe 4 lata). W związku z tym analitycy w ramach obliczeń własnych przedstawili wariant uwzględniający krótszy horyzont czasowy, wynoszący 48 miesięcy (4 lata).

##### Dyskontowanie

Koszty 5%, efekty 3,5%.

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono dyskontowanie na poziomie:

- 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych;
- 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów;
- 5% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów.

##### Model

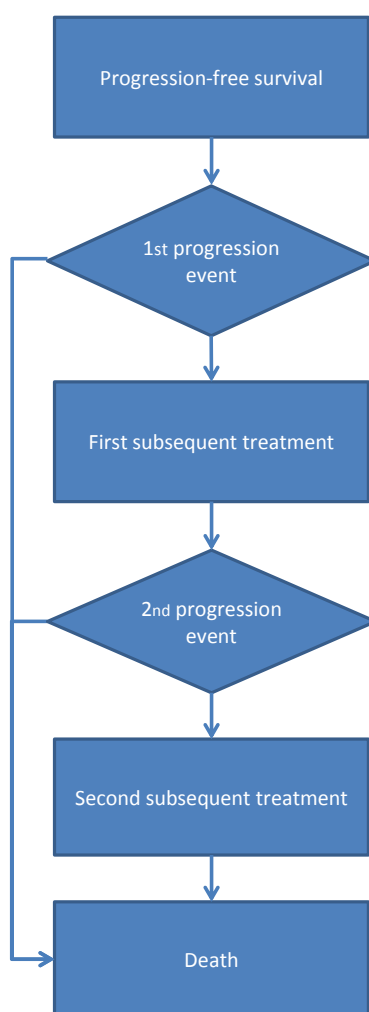
W celu porównania opłacalności olaparybu z brakiem aktywnego leczenia (strategia „*watch and wait*”) w rozpatrywanym wskazaniu autorzy AE przedstawili model kohortowy semi-Markova, stworzony w programie Microsoft Excel, uzyskany od podmiotu zlecającego, który dostosowano do polskich warunków systemowych.

Dostarczony model został oparty na danych z zakresu przeżycia (przeżycie wolne od progresji choroby) oraz czasu do pierwszej i drugiej kolejnej terapii, uzyskanych z randomizowanego badania klinicznego II fazy STUDY 19. Przyjęto długość cyklu wynoszącą jeden miesiąc, uwzględniając przy tym korektę połowy cyklu, polegającą na uśrednieniu liczby pacjentów znajdujących się na początku i na końcu każdego z cykli. W modelu wyróżniono cztery stany zdrowotne, w tym trzy obejmujące stany leczenia aktywnego: (1) leczenie

podtrzymujące (brak progresji choroby), kolejna linia terapii, (2) pierwsza kolejna terapia (SST); (3) druga kolejna terapia (FST), oraz (4) zgon (stan pochłaniający).

Każdy pacjent włączany do modelu rozpoczyna terapię w stanie wolnym od progresji choroby (PFS). Zgodnie z kryteriami włączenia do badania *STUDY 19*, pacjenci znajdujący się w tym stanie zakończyli ostatnią linię chemioterapii i rozpoczynają program leczenia podtrzymującego (zarówno leczenie aktywne z zastosowaniem olaparybu jak i obserwację). Pacjenci, u których wystąpi progresja choroby i którzy przeżyją, są poddawani kolejnym liniom leczenia przechodząc odpowiednio do stanu pierwsza kolejna terapia a następnie do stanu druga kolejna terapia, wynikającego z dalszej progresji choroby (w wymienionych stanach wdrażana jest chemioterapia). Na koniec każdego cyklu modelu chory może pozostać w stanie, w którym znajdował się do tej pory. Zgon może nastąpić w każdym cyklu i każdym stanie modelu. W celu oszacowania przejścia pomiędzy stanami modelu, parametryczne krzywe przeżycia dopasowano do danych opisujących czas do zdarzenia dla następujących punktów końcowych:

- Czas od randomizacji do pierwszej kolejnej terapii lub zgonu;
- Czas od pierwszej kolejnej terapii do drugiej kolejnej terapii lub zgonu;
- Czas od drugiej kolejnej terapii do zgonu.



Rysunek 3. Struktura modelu ekonomicznego [źródło: AE wnioskodawcy]

Wyjściowo pacjenci znajdują się w stanie wolnym od progresji choroby. Zgodnie z kryteriami włączenia do badania *STUDY 19*, pacjenci znajdujący się w tym stanie zakończyli ostatnią linię chemioterapii i rozpoczynają program leczenia podtrzymującego (zarówno leczenie aktywne z zastosowaniem olaparybu jak i obserwację). W badaniu *STUDY 19* przerwanie leczenia podtrzymującego nie wpływa na konieczność natychmiastowego rozpoczęcia kolejnej terapii. W każdym z ramion badania *STUDY 19* obserwowano przerwę pomiędzy czasem zakończenia leczenia podtrzymującego a czasem do pierwszej kolejnej chemioterapii. Zostało to uwzględnione w modelu. Liczbę pacjentek otrzymujących leczenie podtrzymujące modelowano w każdym cyklu symulacji poprzez podział stanu wolnego od progresji choroby na chore kontynuujące leczenie oraz chore, u których

leczenie zostało przerwane (pomimo pozostawania w stanie wolnym od progresji). Czas leczenia został uwzględniony w kalkulacji kosztu leku terapii podtrzymującej (tylko olaparyb) oraz w modelowaniu jakości życia chorych (obie porównywane interwencje).

Stany FST oraz SST odzwierciedlają nawrót choroby po leczeniu podtrzymującym (FST) oraz progresję choroby po kolejnej terapii (SST). Po przejściu do tych stanów pacjentki natychmiast rozpoczynają leczenie chemioterapeutyczne. Wybór kolejnych chemioterapii (opartej o związki platyny bądź bez związków platyny) uzależniony jest od statusu platynowrażliwości. Kohorta pacjentek znajdujących się w stanach FST i SST składa z osób platynowrażliwych (nawrót w okresie 6 miesięcy od zakończenia ostatniej terapii) oraz platynoopornych (nawrót do 6 miesięcy od zakończenia ostatniej terapii). Wybór chemioterapii wpływa jedynie na koszty przypisane do każdego ze stanów.

#### **Komentarz analityka AOTMiT:**

Należy zwrócić uwagę, że w ChPL Lynparza występuje następujący zapis: „Zaleca się kontynuowanie leczenia do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej”. Powyższe sugeruje, że lek Lynparza powinien być stosowany do czasu wystąpienia progresji choroby. Model ekonomiczny zakłada, że część pacjentek zaprzestaje terapii pomimo braku progresji, tym niemniej jednak efekty uwzględnione są na tym samym poziomie jak dla pacjentek przyjmujących leczenie (takie samo prawdopodobieństwo przejścia do stanu progresja bez względu na stosowanie leku; różnice pomiędzy pacjentkami bez progresji stosującymi lek a pacjentkami bez progresji nie stosującymi leku ujawniają się w innej użyteczności stanu zdrowia – pacjentki leczone mają wyższą użyteczność stanu zdrowia, oraz kosztach terapii).

Należy jednak zauważyć, że w modelu wnioskodawcy już w 19 miesiącu horyzontu czasowego jedynie około 13,6% pacjentek jest aktywnie leczonych (w tym samym czasie wolnych od progresji jest około 52,9% pacjentek). W ramach uzupełnień do analiz wnioskodawca przedstawił informację, że [ ] pacjentek z mutacją BRCA1/2 stosuje olaparyb ponad 5 lat). W modelu wnioskodawcy w 60 miesiącu leczonych jest 0,0000014% (w tym czasie wolnych od progresji jest około 16,6% pacjentek), a z danych przedstawionych przez wnioskodawcę wynika, że wartość ta powinna wynosić co najmniej [ ]. W związku z tymi rozbieżnościami analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne dopasowując model do danych przekazanych przez wnioskodawcę.

### **5.1.2. Dane wejściowe do modelu**

#### **Skuteczność kliniczna**

Wartości parametrów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych opcji terapeutycznych oszacowano w oparciu o wyniki włączonego do analizy głównej AKL wnioskodawcy badania klinicznego II fazy STUDY 19., które obejmowało 45-miesięczny horyzont czasowy obserwacji.

Kliniczne korzyści z leczenia podtrzymującego olaparybem modelowano jako wydłużenie czasu do pierwszej kolejnej terapii (FST) lub zgonu. Korzyści z leczenia w zakresie poprawy przeżycia były bezpośrednią konsekwencją opóźnienia wystąpienia FST lub zgonu. W rezultacie efekt leczenia w postaci przeżycia uzależniony był od wydłużenia czasu do pierwszej kolejnej terapii lub zgonu oraz efektywności kolejnej terapii po zakończeniu leczenia podtrzymującego.

#### **Uwzględnione koszty**

W analizie analizowane zostały wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne, tj.:

- koszt leczenia podtrzymującego u chorych odpowiadających na leczenie nawrotu platynowrażliwego raka jajnika, obejmujący:
  - koszt wnioskowanej technologii medycznej (olaparyb);
  - koszt podania olaparybu (brak uwzględnienia w oszacowaniach ze względu na przyjmowanie leku przez pacjenta w warunkach domowych, co nie generuje dodatkowych kosztów);
  - koszty związane z wykonaniem programu lekowego (w tym koszt kwalifikacji i diagnostyki w programie lekowym);
- koszt obserwacji, obejmujący koszty wizyt monitorujących u chorych odpowiadających na leczenie nawrotu platynowrażliwego raka jajnika;
- koszt leczenia działań niepożądanych związanych z leczeniem podtrzymującym oraz obserwacją;
- koszt kolejnych chemioterapii;
- koszt podania i monitorowania kolejnych chemioterapii;
- koszty opieki terminalnej.

Użyteczności stanów zdrowia

Na potrzeby określenia użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w analizie przeprowadzono przegląd wybranych baz danych (Medline oraz Cost-Effectiveness Analysis Registry). Zidentyfikowano jedno badanie odpowiadające populacji docelowej, Fisher 2013, skąd zaczerpnięto użyteczności stanów zdrowia wśród pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika. Zostały one uwzględnione w AE wnioskodawcy jako użyteczności pacjentek po progresji choroby, które wymagają wdrożenia kolejnych chemioterapii. Użyteczności zostały określone kwestionariuszem EQ-5D. Nie zidentyfikowano jednak użyteczności przypisanych pacjentkom w stanie wolnym od progresji choroby poddawanych leczeniu podtrzymującemu. W związku z powyższym, użyteczności pacjentek znajdujących się w tym stanie oszacowano odwzorowując dane z kwestionariusza FACT-O uzyskane w toku badania STUDY 19 na użyteczności stanów zdrowia mapując FACT-G na EQ-5D, wykorzystując algorytm opisany w badaniu Longworth 2014. Wyniki konwersji są zgodne z publikacją Hettle 2015, którą zidentyfikowano w ramach wyszukiwania aktualizującego Agencji.

Tabela 18. Użyteczności przyjęte dla poszczególnych stanów zdrowia [źródło: AE wnioskodawcy]

Stan zdrowia	Olaparyb		Placebo	
	Leczenie podtrzymujące	Brak leczenia podtrzymującego	Placebo	Brak placebo
Czas do pierwszej kolejnej terapii (stan remisji)	0,769	0,649	0,769	0,649
Pierwszy kolejny nawrót lub drugi kolejny nawrót	0,6835*			
Czas do pierwszej kolejnej terapii (stan remisji) – analiza wrażliwości	0,769	0,713	0,769	0,649

\*w modelu nie uwzględniono podziału nawrotu choroby na chorobę stabilną oraz progresję. Stąd podana użyteczność to wartość średnia z użyteczności przypisanych nawrotowi choroby odpowiednio w postaci choroby stabilnej (0,718) oraz progresji choroby (0,649)

Tabela 19. Podsumowanie parametrów wejściowych modelu z analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości wraz z uzasadnieniem [źródło: AE wnioskodawcy]

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej NFZ [PLN]	Wartość w analizie wrażliwości NFZ [PLN]	Komentarz /uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
<b>Parametry kosztowe perspektywa NFZ</b>			
Miesięczny koszt olaparybu			Koszt wyznaczony w oparciu o dostarczoną przez Wnioskodawcę cenę zbytu netto produktu leczniczego Lynparza i proponowany RSS . /Alternatywny koszt olaparybu wyznaczono przy założeniu całkowitej dawki dobowej równej średniej dawce uzyskanej w ramach badania <i>STUDY 19</i> , wynoszącej 675,9 mg/dobę.
Koszt podania olaparybu	0,00 PLN	Nie dotyczy	Z uwagi na postać olaparybu (kapsułki twarde) przyjęto, że wszyscy pacjenci przyjmują lek w warunkach domowych (po wcześniejszym wydaniu leku w trybie ambulatoryjnym). W niniejszej analizie nie doliczono zatem kosztu związanego z podaniem leku, przyjęto bowiem założenie, że wydanie leku odbywać się będzie w ramach świadczenia przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanym z wykonaniem programu /Nie rozważano w ramach analizy wrażliwości
Miesięczny koszt diagnostyki w programie lekowym	570,39 PLN	-	Koszt/cykl miesięczny obejmujący czas stosowania olaparybu. / Nie rozpatrywano, z uwagi na koszt wyznaczony w oparciu o wnioskowany program lekowy zawierający listę ściśle określonych badań diagnostycznych
Miesięczny koszt obserwacji (brak leczenia aktywnego)	33,24 PLN	61,72 PLN	Częstość oraz rodzaj badań diagnostycznych wyznaczono po konsultacji z ekspertami medycznymi. /W ramach analizy wrażliwości rozważono wykonanie dodatkowo badania CA125, którego nie wykonuje się rutynowo, a jedynie po konsultacji z pacjentką
Koszty opieki terminalnej/pacjentkę	429,95 PLN	Nie dotyczy	W oparciu o częstość opieki hospicyjnej wśród osób ze złośliwymi nowotworami jajnika (C56) i jajowodu (C57) w szybkim okresie życia w Polsce oraz koszt jednostkowy świadczenia w hospicjum stacjonarnym. / Nie rozważano w ramach analizy wrażliwości
<b>Parametry dotyczące skuteczności</b>			
Czas do pierwszej kolejnej terapii (FST) lub zgonu	Rozkład lognormalny	Rozkład gamma uogólniony <i>Treatment adjusted model</i>	Najlepiej dopasowany rozkład w ramieniu komparatora – założenie konserwatywne / Najlepiej dopasowany rozkład w ramieniu interwencji W ramach analizy wrażliwości czas do pierwszej kolejnej terapii lub zgonu (FST) wyznaczono z wykorzystaniem modelu <i>Treatment adjusted model</i>
Prawdopodobieństwo zgonu u pacjentów przechodzących ze stanu wolnego od progresji choroby	Olaparyb – 11% Obserwacja – 4%	Nie dotyczy	Pacjent doświadczający zdarzenia pierwszej progresji choroby może przejść zarówno do stanu zgon lub do stanu pierwsza kolejna terapia. Procentowy udział zgonów we wszystkich zdarzeniach FST zaczerpnięto z danych zgromadzonych w ramach badania <i>STUDY 19</i> , dla populacji z mutacją w genach <i>BRCA1/2</i> / Nie rozważano w ramach analizy wrażliwości
Czas do przerwania leczenia podtrzymującego lub zgonu	Rozkład Weibulla w oparciu o kryteria RECIST	Rozkład Weibulla w oparciu o kryteria RECIST plus CA125	Najlepiej dopasowany rozkład w ramieniu interwencji i komparatora, gdzie ocenę czasu do progresji dokonano w oparciu o kryteria RECIST (założenie konserwatywne). / Najlepiej dopasowany rozkład w ramieniu interwencji i komparatora, gdzie ocenę czasu do progresji dokonano w oparciu o kryteria RECIST i oznaczenie CA125



Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej NFZ [PLN]	Wartość w analizie wrażliwości NFZ [PLN]	Komentarz /uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
Czas do drugiej kolejnej terapii (SST) lub zgonu	Rozkład Weibulla	Rozkład lognormalny Rozkład gamma uogólniony	Każdy z rozkładów: Weibull, gamma uogólniony, log logistyczny oraz lognormalny uznano za dobrze dopasowany i uzasadnione będzie wykorzystanie go w analizie podstawowej. W oparciu o przeprowadzoną analizę dopasowania w ramach analizy podstawowej przyjęto rozkład Weibulla / Rozważono przedstawienie kolejnych dwóch rozkładów, których dopasowanie jest porównywalne z rozkładem Weibulla.
Prawdopodobieństwo zgonu u pacjentów przechodzących ze stanu FST	35,2%	Nie dotyczy	Udział zgonów w zdarzeniu kolejna (druga) progresja choroby zaczerpnięto z danych zbiorczych dla ramion olaparybu i obserwacji z badania STUDY 19. Uzasadnieniem takiego podejścia była zbliżona liczba zgonów pomiędzy ramionami przed drugą kolejną terapią; 17 zgonów w grupie olaparybu w porównaniu do 15 zgonów w ramieniu obserwacji / Nie rozważano w ramach analizy wrażliwości
Czas od drugiej kolejnej terapii do zgonu	Rozkład Weibulla	Rozkład lognormalny	Według kryteriów BIC pierwszą w kolejności najlepiej dopasowaną krzywą jest krzywa Weibulla, dodatkowo wizualna ocena wykresów (krzywa parametryczna vs Kaplana-Meuiera) potwierdza, że rozkład Weibulla zapewnia dobre przybliżenie wyników. / Pierwsza w kolejności najlepiej dopasowana krzywa wg kryteriów BIC dla ramienia komparatora
<b>Użyteczności stanów zdrowia</b>			
Stan wolny od progresji choroby – kontynuacja leczenia	0,769	1) 0,760 – olaparyb 0,764 – obserwacja 2) 0,750 – olaparyb 0,759 - obserwacja	W ramach analizy podstawowej użyto modelu regresji <i>Stepwise regresion model</i> – dopasowanego do danych dla populacji ITT z badania STUDY 19. Uwzględniono jedynie parametry, które charakteryzowały się istotnością statystyczną, czyli status <i>BRCA</i> oraz przerwanie leczenia / W ramach analizy wrażliwości rozważono dwa dodatkowe modele regresji, które stanowiły warianty regresji użytej w analizie podstawowej: 1) uwzględniający wpływ działań niepożądanych na jakość życia w populacji ITT 2) uwzględniający wpływ działań niepożądanych przy użyciu danych dla populacji z mutacją w genach <i>BRCA1/2</i>
Przerwanie leczenia podtrzymującego	0,649	1) 0,713 2) 0,708 3) 0,717	W ramach analizy podstawowej przyjęto konserwatywnie użyteczność jak w progresji choroby zgodnie z publikacją <i>Fisher 2013</i> / W ramach analizy wrażliwości użyto modelu regresji <i>Stepwise regresion model</i> – dopasowanego do danych dla populacji ITT z badania STUDY 19. Uwzględniono jedynie parametry, które charakteryzowały się istotnością statystyczną, czyli status <i>BRCA</i> oraz przerwanie leczenia W ramach analizy wrażliwości rozważono dwa dodatkowe modele regresji, które stanowiły warianty regresji użytej w analizie podstawowej: 1) uwzględniający wpływ działań niepożądanych na jakość życia w populacji ITT oraz 2) uwzględniający wpływ działań niepożądanych przy użyciu danych dla populacji z mutacją w genach <i>BRCA1/2</i>
Kolejna terapia (FST, SST)	0,6835	Minimum: 0,649 Maksimum: 0,718	Publikacja <i>Fisher 2013</i> / Minimalna oraz maksymalna wartość w oparciu o badanie <i>Fisher 2013</i>
<b>Pozostałe parametry</b>			
Stopa dyskontowa	Koszty 5%, efekty 3,5%	Koszty 5%, efekty 5% Koszty 5%, efekty 0% Koszty 0%, efekty 0%	Na podstawie Wytucznych HTA i Rozporządzenia w sprawie minimalnych / Na podstawie Wytucznych HTA
Próg opłacalności	125 955 PLN/QALY	Nie dotyczy	Na podstawie zapisów Ustawy o refundacji / Wartość ustalona urzędowo



## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela poniżej przedstawia wyniki z analizy podstawowej odpowiednio w wariantcie bez RSS oraz z uwzględnieniem mechanizmu RSS (uwzględniono RSS przedstawiony przez wnioskodawcę w ramach uzupełnienia wniosku przekazanego Agencji przez MZ pismem znak PLR.4600.2830.5.2015.MS, z dnia 10.03.2016r.).

Należy mieć na uwadze, że wyniki z RSS

[redacted] wprowadza to dodatkową

niepewność w odniesieniu do wyników z RSS.

Przy wyznaczaniu całkowitego kosztu badania diagnostycznego w kierunku wykrycia mutacji w genach *BRCA* w analizie ekonomicznej wykorzystano założenia scenariusza podstawowego analizy wpływu na budżet, zgodnie z którymi w sytuacji bez refundacji olaparybu badanie to przeprowadzane jest u 50% pacjentek z populacji oszacowanej w oparciu o zapadalność, natomiast po wprowadzeniu finansowania przez płatnika publicznego produktu Lynparza docelowa wartość odsetka chorych z wykonaną diagnostyką *BRCA* wynosi 70%. Zgodnie z powyższym, koszt jednostkowy badania diagnostycznego w grupie olaparybu skorygowany został współczynnikiem 0,7, zaś w grupie obserwacji współczynnikiem 0,5. Koszt całkowity diagnostyki mutacji w genach *BRCA* wynosi zatem 378,00 PLN na ramieniu interwencji oraz 270,00 PLN na ramieniu komparatora i jest on uwzględniany jednorazowo.

Poniższe wyniki uwzględniają koszty związane z diagnostyką *BRCA*.

Tabela 20. Wyniki analizy podstawowej, wariant bez RSS/z RSS

Parametr	Wariant bez RSS		Wariant z RSS	
	Olaparyb	Obserwacja	Olaparyb	Obserwacja
Koszt leczenia [PLN]	[redacted]	25 778	[redacted]	25 778
Koszt inkrementalny [PLN]	[redacted]		[redacted]	
Efekt [QALY]	2,66	1,58	2,66	1,58
Efekt inkrementalny [QALY]	1,08		1,08	
Inkrementalny współczynnik k kosztu/użyteczność ICUR	264 366		[redacted]	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie olaparybu jest droższe i skuteczniejsze od strategii „*watch and wait*”. Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności **ICUR** przy braku uwzględnienia mechanizmu dzielenia ryzyka został oszacowany na poziomie **264 366 PLN/QALY**, wykazując przy progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (125 955 PLN) brak efektywności kosztowej wnioskowanej interwencji. Przy uwzględnieniu wdrożenia instrumentu dzielenia ryzyka ICUR spada do poziomu [redacted], co zmienia kierunek wnioskowania i wskazuje na efektywność kosztową terapii olaparybem.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu (125 955 PLN), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted]. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W związku z faktem braku aktywnego, refundowanego komparatora dla wnioskowanej substancji, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Należy zauważyć, że poniższe wyniki nie uwzględniają dodatkowego instrumentu podziału ryzyka zaproponowanego przez wnioskodawcę oraz kosztów diagnostyki BRCA które uwzględniono w ramach uzupełnień wniosku, jednak należy spodziewać się analogicznego wpływu testowanych czynników na wyniki analizy.

#### Analiza jednokierunkowa

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej w wariancie z RSS. Przedłożone oszacowania wskazują na dużą odporność wnioskowania przy zmianie parametrów modelu.

Tabela 21. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS [źródło: AE wnioskodawcy]

Wariant analizy	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Koszt [PLN]		Efekt [QALY]		ICUR [PLN/QALY]	Progowa CZN [PLN]	% spadek / wzrost ICUR w stosunku do analizy podstawowej
			Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator			
Analiza podstawowa	-	-		25 508	2,66	1,58	264 266		0,0%
Wielkość dawki dziennej olaparybu [mg]	800	675,9		25 508	2,66	1,58	223 200		-15,5%
Badanie CA125 w ramach obserwacji pacjentek	nie	tak		26 019	2,66	1,58	264 033		-0,1%
Czas do pierwszej kolejnej terapii lub zgonu	<i>Independent survival model, rozkład lognormalny</i>	<i>Treatment adjusted model, rozkład Gamma</i>		25 587	2,53	1,80	391 352		48,1%
Czas do przerwania terapii lub zgonu	Rozkład Weibulla, kryteria RECIST	Rozkład Weibulla, kryteria RECIST + CA125		25 508	2,65	1,57	247 544		-6,3%
Czas do drugiej kolejnej terapii lub zgonu	Rozkład Weibulla	Rozkład Gamma		25 685	2,67	1,59	265 056		0,3%
		Rozkład lognormalny		25 676	2,68	1,60	265 290		0,4%
Czas od drugiej kolejnej terapii do zgonu	Rozkład Weibulla	Rozkład lognormalny		25 629	2,69	1,61	265 863		0,6%
Użyteczności w stanie brak progresji choroby (kontynuacja leczenia, przerwanie leczenia)	0,769 (leczenie) 0,649 (brak leczenia)	0,760 (olaparyb) 0,764 (obserwacja) 0,708 (brak leczenia)		25 508	2,75	1,60	249 538		-5,6%
		0,750 (olaparyb) 0,759 (obserwacja) 0,717 (brak leczenia)		25 508	2,75	1,60	248 673		-5,9%
		0,769 (leczenie) 0,713 (brak leczenia)		25 508	2,76	1,61	246 785		-6,6%
Użyteczności w stanach FST, SST	0,684	0,649		25 508	2,61	1,53	262 530		-0,7%
		0,718		25 508	2,70	1,62	266 026		0,7%
Stopy dyskontowe	5% koszty 3,5% efekty	5% koszty 5% efekty		25 508	2,56	1,55	282 347		6,8%
		0% koszty 0% efekty		26 512	2,91	1,63	226 902		-14,1%
		5% koszty 0% efekty		25 508	2,91	1,63	223 625		-15,4%

Tabela 22. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS [źródło: AE wnioskodawcy]

Wariant analizy	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Koszt [PLN]		Efekt [QALY]		ICUR [PLN/QALY]	Progowa CZN [PLN]	% spadek / wzrost ICUR w stosunku do analizy podstawowej
			Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator			
Analiza podstawowa	-	-		25 508	2,66	1,58			0,0%
Wielkość dawki dziennej olaparybu [mg]	800	675,9		25 508	2,66	1,58			-15,6%
Badanie CA125 w ramach obserwacji pacjentek	nie	tak		26 019	2,66	1,58			-0,2%
Czas do pierwszej kolejnej terapii lub zgonu	Independent survival model, rozkład lognormalny	Treatment adjusted model, rozkład Gamma		25 587	2,53	1,80			48,0%
Czas do przerwania terapii lub zgonu	Rozkład Weibulla, kryteria RECIST	Rozkład Weibulla, kryteria RECIST + CA125		25 508	2,65	1,57			-6,5%
Czas do drugiej kolejnej terapii lub zgonu	Rozkład Weibulla	Rozkład Gamma		25 685	2,67	1,59			0,3%
		Rozkład lognormalny		25 676	2,68	1,60			0,4%
Czas od drugiej kolejnej terapii do zgonu	Rozkład Weibulla	Rozkład lognormalny		25 629	2,69	1,61			0,6%
Użyteczności w stanie brak progresji choroby (kontynuacja leczenia, przerwanie leczenia)	0,769 (leczenie) 0,649 (brak leczenia)	0,760 (olaparyb) 0,764 (obserwacja) 0,708 (brak leczenia)		25 508	2,75	1,60			-5,6%
		0,750 (olaparyb) 0,759 (obserwacja) 0,717 (brak leczenia)		25 508	2,75	1,60			-5,9%
		0,769 (leczenie) 0,713 (brak leczenia)		25 508	2,76	1,61			-6,6%
Użyteczności w stanach FST, SST	0,684	0,649		25 508	2,61	1,53			-0,7%
		0,718		25 508	2,70	1,62			0,7%
Stopy dyskontowe	5% koszty 3,5% efekty	5% koszty 5% efekty		25 508	2,56	1,55			6,8%
		0% koszty 0% efekty		26 512	2,91	1,63			-13,7%
		5% koszty 0% efekty		25 508	2,91	1,63			-15,4%
Miesięczny koszt terapii podtrzymującej z uwzględnieniem RSS: wielkość populacji włączanej do programu lekowego	Wariant podstawowy BIA	Wariant minimalny BIA		25 508	2,66	1,58			122,6%
		Wariant maksymalny BIA		25 508	2,66	1,58			-26,8%

Jak wynika z oszacowań przedłożonych przez wnioskodawcę, największy wpływ na wyniki względem wariantu podstawowego ma przyjęcie rozkładu gamma w oszacowaniu czasu do pierwszej kolejnej terapii lub zgonu. Przy braku uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka w tym wariantcie analizy wrażliwości wartość ICUR wzrasta o 48,1% w porównaniu do wyniku analizy podstawowej, do poziomu 391 352 PLN/QALY. Zmiana tego parametru ma równie duży wpływ na wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS, gdzie ICUR rośnie o

48% względem analizy podstawowej do poziomu ██████████, zmieniając jednocześnie kierunek wniosku (zmiana parametru wpływa na przekroczenie zdefiniowanego ustawą progu opłacalności, tj. interwencja staje się nieefektywna kosztowo).

Największy spadek ICUR względem wartości z analizy podstawowej związany jest natomiast z przyjęciem założenia o niższej dawce olaparybu stosowanego w ciągu doby (dawka 675,9 mg/dobę). Inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów spada w tym przypadku względem wartości z analizy podstawowej o ok. 15,5% zarówno bez uwzględnienia instrumentu dzielenia jak i z jego uwzględnieniem. Wartość ICUR wynosi wtedy odpowiednio 223 200 ██████████ PLN/QALY (bez/z RSS).

Dla oszacowań średniego miesięcznego kosztu terapii podtrzymującej z uwzględnieniem RSS w oparciu o minimalną i maksymalną wielkość populacji docelowej współczynnik ICUR w stosunku do wariantu podstawowego wzrasta o 122,6% (scenariusz minimalny) oraz spada o 26,8% (scenariusz maksymalny).

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 23. 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	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego, która w rozpatrywanym przypadku jest tożsama perspektywie poszerzonej (NFZ + pacjent).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W związku z niepewnością związaną z ekstrapolacją wyników poza horyzont czasowy badania analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia również w krótszym horyzoncie czasowym – odpowiadającym długością horyzontowi badania. Jednak zdaniem analityków Agencji w rozpatrywanym problemie decyzyjnym w pełni zasadne jest przeprowadzenie analizy w dożywnym horyzoncie czasowym.
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	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK / ?	Warto zwrócić uwagę na przyjęte wartości użyteczności dla stanu bez progresji w zależności od stosowania lub nie stosowania leczenia. Założenia przyjęte przez autorów AE wnioskodawcy budzą wątpliwości analityków Agencji (szczegółowo patrz rozdział „Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy”) i nie zostały wystarczająco uzasadnione.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Należy dodać, że analitycy Agencji przeprowadzili szereg dodatkowych oszacowań w celu weryfikacji wpływu parametrów, których nie testował wnioskodawca.

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Analitycy AOTMiT nie odnaleźli błędów w strukturze modelu wykorzystanego przez wnioskodawcę. Zdaniem analityków struktura modelu jest odpowiednia do rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Model dostarczony do Agencji jest przejrzysty i daje możliwość modyfikacji parametrów wejściowych oraz weryfikacji wyników. Należy jednak zauważyć, że wyniki analizy w zależności od przyjętych założeń cechuje duża zmienność. Biorąc pod uwagę jedynie założenia związane ze sposobem szacowania czasu do kolejnej terapii lub zgonu (bez testowania zmienności danych wejściowych) współczynnik ICUR zmienia się w stosunku do analizy podstawowej w zakresie **od 76% do 256%**. Dodatkowo wątpliwości budzi założenie odnośnie odsetka pacjentek aktywnie leczonych wśród pacjentek bez progresji oraz założenie związane z różnicą użyteczności stanu zdrowia w stanie bez progresji w zależności od stosowania lub niestosowania leczenia. Podsumowując wyniki cechuje wysoka niestabilność w zależności od przyjętych założeń.

Szczegółowe omówienie znajduje się poniżej:

- Należy zwrócić uwagę na wpływ na wyniki założeń związanych z modelowaniem efektów zdrowotnych – czasu do wystąpienia progresji choroby (przejście ze stanu wolnego od progresji). Wyniki analizy bez RSS w zależności od przyjętej krzywej opisującej przejście pacjentek ze stanu bez progresji do stanu progresji wynoszą od 199 816 PLN/QALY (rozkład gamma dla olaparybu i lognormalny dla obserwacji) do 285 734 PLN/QALY (rozkład lognormalny dla olaparybu i gamma dla obserwacji). Wyniki analizy podstawowej to 264 366 PLN/QALY (rozkład lognormalny dla obu interwencji). Przy czym należy zwrócić uwagę, że na podstawie wartości kryteriów informacyjnych AIC oraz BIC najlepsze dopasowanie dla olaparybu zapewniał rozkład gamma, natomiast dla obserwacji rozkład lognormalny (więc założenie przyjęte przez autorów AE wnioskodawcy można uznać za konserwatywne – przyjęcie dla obu ramion rozkładu lognormalnego). Podsumowując w zależności od doboru krzywej opisującej czas do progresji choroby wartości współczynnika ICUR mieszczą się z zakresie od 76% do 108% wartości ICUR oszacowanej w ramach analizy podstawowej.
- Dodatkowo należy zauważyć, że model uwzględnia dwa możliwe sposoby modelowania choroby po zakończeniu leczenia podtrzymującego (przejścia ze stanów FST i SST):
  - analiza „*Adjusted for parp inhibitor*” – model zakłada przyjęcie ryzyka przejścia ze stanu FST lub ze stanu SST w ramieniu obserwacji na poziomie ryzyka obserwowanego w grupie olaparybu;
  - analiza „*Trial-based analysis*” efekty zdrowotne przyjęto w oparciu o obserwacje osobno dla każdego ramienia badania *STUDY 19*. Dla tego wariantu nie przeprowadzono dopasowania dla użycia inhibitorów PARP w kolejnych liniach leczenia, dopuszczając użycie tych leków po zakończeniu leczenia podtrzymującego na ramieniu obserwacji (*cross-over*), co może powodować zawyżenie efektu w ramieniu komparatora.

W ramach analizy podstawowej uwzględniono „*Adjusted for parp inhibitor*”, zmieniając metodę na „*Trial-based analysis*” wartość ICUR bez RSS z 264 366 PLN/QALY rośnie do wartości 344 927 PLN/QALY – wzrost ICUR o 30%.

- Kolejnym elementem wpływającym na wyniki analizy jest podejście do analizy krzywych parametrycznych. Rozważano dwa podejścia:
  - „*Treatment adjusted model*” - pojedyncza krzywa przeżycia dopasowana została do subpopulacji badania *STUDY 19* z mutacją *BRCA1/2* – efekt leczenia działa w sposób multiplikatywny na podstawową funkcję hazardu zdarzenia (krzywa dla interwencji jest proporcjonalna do krzywej dla komparatora);
  - „*Independent survival model*” - niezależne krzywe przeżycia dopasowano do każdej kohorty badania *STUDY 19*.

Zgodnie z oceną NICE przyjęcie metody „*Treatment adjusted model*” może nie być właściwe, w związku z tym „*Treatment adjusted model*” wykorzystano w ramach analizy wrażliwości, nie zaś w analizie podstawowej. W ramach analizy podstawowej wykorzystano „*Independent survival model*” – zmiana metody na „*Treatment adjusted model*” powoduje wzrost współczynnika ICUR bez RSS z 264 366 PLN/QALY do wartości 347 481 PLN/QALY – wzrost ICUR o 31,4%.

Podsumowując łączny wpływ założeń związanych z oceną efektów zdrowotnych (oprócz wartości użyteczności) można uznać za znaczący. Testując jednocześnie opisane powyżej parametry wartość współczynnika ICUR bez RSS waha się z zakresie od **199 816** PLN/QALY do **677 646** PLN (analogicznego wpływu należy spodziewać się w wariancie z RSS). Należy podkreślić dużą zmienność wyników analizy w zależności od



przyjętych założeń związanych z wyznaczaniem efektów zdrowotnych (powyższa zmienność nie bierze pod uwagę zmienności danych wejściowych, ani wartości użyteczności). Zmienność związana z szacowaniem czasu do kolejnej terapii lub zgonu wiąże się ze zmianą ICUR w stosunku do analizy podstawowej w zakresie **od 76% do 256%**.

- Dodatkowo należy zwrócić uwagę na kontrowersyjne założenie, że tylko część pacjentek w stanie bez progresji stosuje leczenie (w stanie bez progresji dokonano podziału na pacjentki stosujące i niestosujące leczenie i w zależności od tego przyporządkowano im odpowiednie użyteczności stanu zdrowia oraz koszty). Należy zwrócić uwagę, że w ChPL Lynparza występuje następujący zapis: „Zaleca się kontynuowanie leczenia do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej”, również w zapisach programu lekowego występuje zapis, że leczenie trwa do wystąpienia progresji choroby. Powyższe sugeruje, że lek Lynparza powinien być stosowany do czasu wystąpienia progresji choroby. Założenie to ma wpływ zarówno na efekty zdrowotne (ze względu na fakt, że dla pacjentek leczonych uwzględniono wyższą użyteczność stanu zdrowia w stosunku do pacjentek nie leczonych) jaki i na koszty terapii olaparybem (tylko pacjentki leczone olaparybem generują koszty), lecz model zakłada takie samo prawdopodobieństwo przejścia do stanu progresja (bez względu na stosowanie leku). Należy zauważyć, że przyjęta w ramach analizy podstawowej wartość odsetka leczonych olaparybem pacjentek bez progresji odbiega znacznie od wartości przedstawionej przez wnioskodawcę w ramach uzupełnień analiz, w związku z czym analitycy AOTMiT przeprowadzili obliczenia własne dostosowując model do danych przedstawionych przez wnioskodawcę. W modelu wnioskodawcy w 19 miesiącu horyzontu czasowego jedynie około 13,6% pacjentek jest aktywnie leczonych (w tym samym czasie wolnych od progresji jest około 52,9% pacjentek). W ramach uzupełnień do analiz wnioskodawca przedstawił informację, że [redacted] pacjentek z mutacją BRCA1/2 stosuje olaparyb ponad 5 lat. W modelu wnioskodawcy w 60 miesiącu (5 lat) leczonych jest 0,00000014% (w tym czasie wolnych od progresji jest około 16,6% pacjentek), a z danych przedstawionych przez wnioskodawcę wynika, że wartość ta powinna wynosić co najmniej [redacted]. W związku z tymi rozbieżnościami analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne dopasowując model do danych przekazanych przez wnioskodawcę. Założenie to ma znaczny wpływ na wyniki analizy (patrz rozdział „Obliczenia własne Agencji”).
- Wątpliwości budzi również przyjęte założenie odnośnie zróżnicowania użyteczności stanu zdrowia dla pacjentek w stanie bez progresji w zależności od stosowania leczenia. Założenie takie można by uzasadnić faktem, że leczone pacjentki mają wyższe oczekiwania i oczekują, że czas do następnej rundy chemioterapii będzie dłuższy niż w przypadku braku leczenia i w związku tym mogą wyżej oceniać aktualny stan zdrowia. Jednak założenie takie obarczone jest dużą niepewnością i może być błędne, szczególnie w rzeczywistej praktyce gdzie w odniesieniu do strategii „*watch and wait*” pacjentki nie będą stosowały placebo i nie będzie w tym przypadku okresu, w którym pacjentki przyjmują placebo jako terapię podtrzymującą. Duża niepewność związana jest zwłaszcza z wartością użyteczności dla pacjentek stosujących i niestosujących aktywnego leczenia (w analizie podstawowej różnica użyteczności wynosi  $0,769 - 0,649 = 0,12$ ). Tak duża różnica użyteczności wynikająca jedynie z faktu stosowania leczenia (wszystkie pacjentki są w tym samym stanie modelu - brak progresji - a tylko część z nich stosuje leczenie) wydaje się bardzo niepewna, szczególnie, że wartość użyteczności stanu bez progresji i bez leczenia ma użyteczność niższą niż wartość użyteczności w stanie progresji (odpowiednio 0,649 i 0,684). W związku z tymi zastrzeżeniami analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne, które przedstawiono w rozdziale „Obliczenia własne Agencji”.
- Autorzy AE wnioskodawcy nie uwzględnili również działań niepożądanych 3 i 4 stopnia (nie uwzględniono kosztów ani wpływu na efekty zdrowotne), pomimo wykazanej w ramach analizy klinicznej różnicy istotnej statystycznie (patrz tabela 15 w niniejszej AWA), co stanowi dodatkowe ograniczenie ocenianej analizy.
- Warto również dodać, że model ekonomiczny oparty jest na wynikach badania, które obejmowało 45-miesięczny okres obserwacji podczas gdy horyzont czasowy analizy wynosi 180 miesięcy (15 lat). Wiąże się to z niepewnością wyników wynikającą z konieczności ekstrapolowania efektów zdrowotnych poza okres obserwacji badania.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Autorzy AE wnioskodawcy bazowali na danych klinicznych z badania STUDY 19, w związku z tym wszystkie ograniczenia opisane w rozdziale 4.1.3.2 „Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy” odnoszą się również do szacowania efektów zdrowotnych w ramach analizy ekonomicznej.

Dane wejściowe do modelu są zgodne z deklarowanymi źródłami. Dane kosztowe są aktualne i zgodne ze stanem faktycznym. Nie odnaleziono błędów w ekstrakcji danych. Podsumowując dane wykorzystane w modelu wnioskodawcy są zgodne z deklarowanymi źródłami, a dane kosztowe są aktualne.

Niepewność związana z danymi klinicznymi testowana była przez autorów AE wnioskodawcy w ramach analizy wrażliwości oraz dodatkowo przez analityków Agencji. Trzeba podkreślić, że wpływ założeń związanych z efektami terapii, a co za tym idzie danych wykorzystanych do modelowania ma duży wpływ na wyniki analizy, co może utrudniać jednoznaczne, wiarygodne wnioskowanie z niniejszej analizy. Warto zwrócić uwagę, że przy wysokich kosztach inkrementalnych nawet niewielkie różnice w wynikach zdrowotnych mają znaczny wpływ na wartość współczynnika ICUR. Zdaniem analityków Agencji zasadne byłoby przeprowadzenie dodatkowej wielokierunkowej, probabilistycznej analizy wrażliwości.

Warto podkreślić niepewność związaną z przyjętymi użytecznościami poszczególnych stanów modelu. Należy jednak zauważyć, że wartości te testowane były w ramach analizy wrażliwości przeprowadzonej przez wnioskodawcę (analitycy Agencji dodatkowo testowali wpływ założenia o różnej użyteczności pacjentek w stanie bez progresji w zależności od przyjmowania bądź nieprzyjmowania leczenia), wpływy tych założeń na wyniki analizy nie można uznać za niewielkie, więc niepewność wynikająca z przyjętych wartości użyteczności nie jest znacznym ograniczeniem wiarygodności niniejszej analizy.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W związku z różnicami pomiędzy wynikami modelowania a danymi przedstawionymi przez wnioskodawcę w ramach uzupełnień należy spodziewać się zawyżenia wymodelowanego inkrementalnego efektu zdrowotnego, a co za tym idzie zaniżenia współczynnika ICUR. Podobny wpływ na wyniki analizy mają rozbieżności polegające na znacznym odstępstwie odsetka aktywnie leczonych olaparybem pacjentek wymodelowanego w ramach AE, a odsetkiem aktywnie leczonych olaparybem przedstawionym w uzupełnieniach analiz. Analitycy Agencji dostosowali częściowo model wnioskodawcy, uwzględniając odsetek leczonych na podstawie badania (wyniki przedstawiono w rozdziale „Obliczenia własne Agencji”), jednak nie udało się dostosować modelu pod względem krzywych przeżywalności, dlatego należy spodziewać się, że inkrementalne efekty zdrowotne uzyskane w ramach obliczeń własnych Agencji są nadal zawyżone (w stosunku do danych przedstawionych przez wnioskodawcę w ramach uzupełnień analiz), a co za tym idzie współczynnik ICUR jest zaniżony.

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

**W strukturze modelu nie odnaleziono błędów, natomiast wątpliwe założenia modelu wnioskodawcy opisano w rozdziale „Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy”.** Oprócz ograniczeń wymienionych w rozdziale „Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy” dodatkowa niepewność związana jest z niepewnością danych wejściowych do modelu, tyczy się to w szczególności danych klinicznych oraz użyteczności stanów zdrowia. Należy jednak zauważyć, że wartości użyteczności przyjęte dla poszczególnych stanów modelu testowane były w ramach analizy wrażliwości przeprowadzonej przez wnioskodawcę (analitycy Agencji dodatkowo testowali wpływ założenia o różnej użyteczności pacjentek w stanie bez progresji w zależności od przyjmowania bądź nieprzyjmowania leczenia), wpływy tych założeń na wyniki analizy nie był większy niż 6,6%. Natomiast wpływ założeń związanych z efektami klinicznymi ma już niebagatelne znaczenie dla wyników analizy, testując tylko kluczowe parametry oszacowano, że wartość ICUR waha się w zakresie od 76% do 256% wartość ICUR oszacowanej w ramach analizy podstawowej.

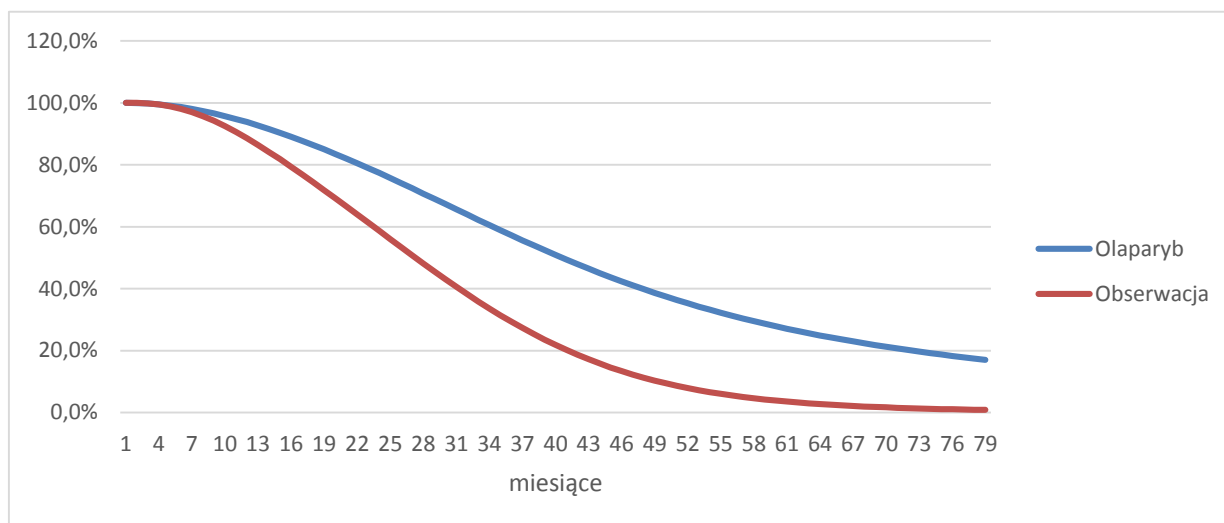
Walidując wyniki modelowania z danymi przekazanymi przez wnioskodawcę analitycy odnaleźli rozbieżność polegającą na znacznym odstępstwie odsetka aktywnie leczonych olaparybem pacjentek. **Odstępstwa te mają duży wpływ na wyniki analizy i wnioskowanie.** Analitycy Agencji w celu dostosowania modelu do danych przekazanych przez wnioskodawcę w ramach uzupełnienia wniosku przeprowadzili modyfikację modelu w zakresie odsetka leczonych olaparybem pacjentek wśród pacjentek bez progresji. Szczegóły przyjętych założeń oraz wyniki obliczeń przedstawiono w rozdziale „Obliczenia własne Agencji”. Jak podkreślono wyżej odstępstwa te mają duży wpływ na wyniki analizy i wnioskowanie z AWA.

Dodatkowo analitycy Agencji zwalidowali model pod kątem odsetka przeżycia z danymi dostarczonymi przez wnioskodawcę w ramach uzupełnień do analiz. Poniżej przedstawiono wykres odsetka przeżycia otrzymany na



podstawie modelu ekonomicznego wnioskodawcy oraz krzywą Kaplana-Meiera dla OS uwzględniającą najnowsze dane z badania (przedstawiona krzywa wyklucza dane z ośrodków gdzie pacjenci stosujący placebo przeszli na leczenie olaparybem).

**Rysunek 4.** Krzywa przeżywalności całkowitej otrzymana na podstawie modelu wnioskodawcy



**Rysunek 5.** Krzywa przeżywalności całkowitej przekazana w ramach uzupełnień analiz wnioskodawcy (patrz rozdział 4.2.1.1 „Wyniki analizy skuteczności”, rysunek 2)



Warto zwrócić uwagę na rozbieżności przebiegu krzywej z badania i krzywej wymodelowanej. Na tej podstawie można spodziewać się, że efekt zdrowotny uzyskany na podstawie modelu ekonomicznego wnioskodawcy jest zawyżony w stosunku do danych z badania. 5-letni OS dla olaparybu vs placebo przedstawiony w uzupełnieniach do analiz wykazuje wartość odpowiednio [ ] natomiast analogiczna wartość odczytana z modelu wnioskodawcy wynosi odpowiednio 27,1% vs 3,5% (różnica 23,5%). Wartości dla obu ramion w modelu są zaniżone w stosunku do danych z badania, lecz różnica tego parametru w modelu ekonomicznym jest prawie dwukrotnie większa, co sugeruje możliwość zawyżenia efektów inkrementalnych. Wartość mediany dla OS na podstawie badania wynosi odpowiednio dla olaparybu i placebo [ ], natomiast analogiczne wartości oszacowane na podstawie modelu wnioskodawcy wynoszą odpowiednio około 39,6 miesiąca i 26,3 miesiąca. Wartości median uzyskane z modelu wnioskodawcy są zbliżone do wartości z badania, jednak warto zwrócić uwagę, że mediana wymodelowana dla olaparybu jest wyższa niż uzyskana w badania, natomiast mediana wymodelowana dla placebo jest niższa niż ta z badania.

Należy zauważyć, że bardzo wartościowe byłoby przeprowadzenie wielokierunkowej, probabilistycznej analizy wrażliwości w celu bardziej kompleksowego oszacowania niepewności wyników uzyskanych w niniejszej analizie.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Należy mieć na uwadze, że wyniki z RSS

wprowadza to dodatkową niepewność w odniesieniu do wyników z RSS.

Poniżej przedstawiono wyniki AE dla **4-letniego horyzontu czasowego** – horyzont czasowy odpowiadający okresowi badania STUDY19. Wszystkie pozostałe założenia przyjęte przez autorów AE wnioskodawcy nie uległy zmianie.

Tabela 24. Wyniki analizy podstawowej w 4-letnim horyzoncie czasowym, wariant bez RSS/z RSS

Parametr	Wariant bez RSS		Wariant z RSS	
	Olaparyb	Obserwacja	Olaparyb	Obserwacja
Koszt leczenia [zł]		25 377		25 377
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]	1,98	1,52	1,98	1,52
Efekt inkrementalny [QALY]	0,47		0,47	
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR	606 150			

Długość przyjętego horyzontu czasowego ma bardzo duże znaczenia dla wyników analizy ekonomicznej. Związane jest to z faktem, że większość kosztów ponoszonych jest w początkowej fazie horyzontu czasowego, a efekty (w związku z wpływem interwencji na przeżycie) generowane są przez praktycznie cały okres horyzontu czasowego. Przyjmując 4-letni horyzont czasowy wartość ICUR bez RSS wynosi 606 150 PLN/QALY, z W tym wariantcie oceniana interwencja nie jest kosztowo użyteczna (zarówno bez RSS jak i z RSS). Zdaniem analityków przyjęcie tak krótkiego horyzontu czasowego nie jest właściwe, wyniki przedstawiono jedynie w celu zbadania wpływu długości przyjętego horyzontu czasowego.

Należy zauważyć, że w modelu wnioskodawcy już w 19 miesiącu horyzontu czasowego jedynie około 13,6% pacjentek jest aktywnie leczonych (w tym samym czasie wolnych od progresji jest około 52,9% pacjentek). W ramach uzupełnień do analiz wnioskodawca przedstawił informację, że pacjentek z mutacją BRCA1/2 stosuje olaparyb ponad 5 lat). W modelu wnioskodawcy w 60 miesiącu leczonych jest 0,00000014% (w tym czasie wolnych od progresji jest około 16,6% pacjentek), a z danych przedstawionych przez wnioskodawcę wynika, że wartość ta powinna wynosić co najmniej W związku z tymi rozbieżnościami analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne dopasowując model do danych przekazanych przez wnioskodawcę. Przyjęto założenie, że w 60 miesiącu lek stosuje nadal pacjentek, ze względu na brak precyzyjnych danych przyjęto założenie o liniowym spadku liczby pacjentek aktywnie leczonych. Pozostałe założenia wnioskodawcy nie uległy w poniższym wariantcie zmianie. Nie zmieniano założeń odnośnie odsetka pacjentek aktywnie leczonych w ramieniu „watch and wait”. Wyniki przedstawiono w dożywotnim (15 lat) horyzoncie czasowym.

Tabela 25. Wyniki obliczeń własnych Agencji, dostosowanie odsetka leczonych do danych przekazanych przez wnioskodawcę, w dożywotnim horyzoncie czasowym, wariant bez RSS/z RSS

Parametr	Wariant bez RSS		Wariant z RSS	
	Olaparyb	Obserwacja	Olaparyb	Obserwacja
Koszt leczenia [zł]		25 778		25 778
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]	2,84	1,58	2,84	1,58

Parametr	Wariant bez RSS		Wariant z RSS	
	Olaparyb	Obserwacja	Olaparyb	Obserwacja
Efekt inkrementalny [QALY]	1,26		1,26	
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR	563,791		[redacted]	

Należy podkreślić, że pomimo większego inkrementalnego efektu (wynikającego z wyższej użyteczności pacjentek leczonych aktywnie) wzrost kosztów (wynikający z wyższego odsetka pacjentek przyjmujących olaparyb) jest na tyle znaczący, że wzrost współczynnika ICUR w stosunku do analizy podstawowej jest ponad dwukrotnie.

Uwzględniając liczbę leczonych aktywnie pacjentów na poziomie zgodnym z danymi przedstawionymi przez wnioskodawcę w ramach uzupełnień analiz stosowanie olaparybu jest droższe i skuteczniejsze od strategii „*watch and wait*”. Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności **ICUR** przy braku uwzględnienia mechanizmu dzielenia ryzyka został oszacowany na poziomie **563 791 PLN/QALY**, wykazując przy progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (125 955 PLN) brak efektywności kosztowej wnioskowanej interwencji. Przy uwzględnieniu wdrożenia instrumentu dzielenia ryzyka ICUR spada do poziomu [redacted], co nie zmienia kierunku wnioskowania.

Przy wartości ICUR oszacowanej w powyższym wariantcie wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu (125 955 PLN), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted]. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W związku z faktem braku aktywnego, refundowanego komparatora dla wnioskowanej substancji, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

W przypadku przyjęcia konserwatywnego założenia, że pacjentki stosują olaparyb do czasu wystąpienia progresji (bez zmian założeń odnośnie odsetka pacjentek aktywnie leczonych w ramieniu „*watch and wait*”) współczynnik ICUR rośnie do poziomu 589 774 PLN/QALY bez RSS [redacted].

Wątpliwości budzi również przyjęte założenie odnośnie zróżnicowania użyteczności stanu zdrowia dla pacjentek w stanie bez progresji w zależności od stosowania leczenia. Duża niepewność związana jest zwłaszcza z wartością użyteczności dla pacjentek stosujących i niestosujących aktywnego leczenia (w analizie podstawowej różnica użyteczności wynosi 0,769-0,649=0,12). Tak duża różnica użyteczności wynikająca jedynie z faktu stosowania leczenia (wszystkie pacjentki są w stanie brak progresji, a tylko część z nich stosuje leczenie) wydaje się bardzo niepewna, szczególnie, że wartość użyteczności stanu bez progresji i bez leczenia ma użyteczność niższą niż wartość użyteczności w stanie progresji (odpowiednio 0,649 i 0,684). W związku z powyższymi wątpliwościami analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne przyjmując następujące założenia:

- dożywotni horyzont czasowy;
- w 60 miesiącu lek stosuje nadal [redacted] pacjentek (ze względu na brak precyzyjnych danych przyjęto założenie o liniowym w czasie spadku liczby pacjentek aktywnie leczonych);
- brak różnic w wartości użyteczności w stanie bez progresji dla obu porównywanych interwencji (bez względu na przyjmowanie lub nie przyjmowanie leku; uwzględniono wartość 0,769);
- pozostałe założenia przyjęto zgodnie z analizą podstawową wnioskodawcy.

**Tabela 26. Wyniki obliczeń własnych Agencji, dostosowanie odsetka leczonych do danych przekazanych przez wnioskodawcę, brak różnic w użyteczności stanu bez progresji uzależnionych od przyjmowania leku, w dożywotnim horyzoncie czasowym, wariant bez RSS/z RSS**

Parametr	Wariant bez RSS		Wariant z RSS	
	Olaparyb	Obserwacja	Olaparyb	Obserwacja
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	25 778	[redacted]	25 778
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]		[redacted]	
Efekt [QALY]	2,86	1,63	2,86	1,63
Efekt inkrementalny [QALY]	1,22		1,22	

Parametr	Wariant bez RSS		Wariant z RSS	
	Olaparyb	Obserwacja	Olaparyb	Obserwacja
Inkrementalny współczynnik kosztów/użyteczność ICUR	581 100			

Przyjęcie założenia o równej użyteczności dla stanu bez progresji, bez względu na przyjmowanie lub nie przyjmowanie leczenia, skutkuje wzrostem ICUR o 3,07% w stosunku do wariantu uwzględniającego różnice użyteczności uzależnione od przyjmowania leku.

Uwzględniając powyższe założenia stosowanie olaparybu jest droższe i skuteczniejsze od strategii „*watch and wait*”. Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności **ICUR** przy braku uwzględnienia mechanizmu dzielenia ryzyka został oszacowany na poziomie **581 100 PLN/QALY**, wykazując przy progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (125 955 PLN) brak efektywności kosztowej wnioskowanej interwencji. Przy uwzględnieniu wdrożenia instrumentu dzielenia ryzyka ICUR spada do poziomu [REDACTED], co nie zmienia kierunku wnioskowania.

Przy wartości ICUR oszacowanej w powyższym wariantie wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu (125 955 PLN), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [REDACTED]. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Należy podkreślić, że w związku z różnicami pomiędzy wynikami modelowania a danymi przedstawionymi przez wnioskodawcę w ramach uzupełnień należy spodziewać się zawyżenia wymodelowanego inkrementalnego efektu zdrowotnego, a co za tym idzie zaniżenia współczynnika ICUR. Analitykom nie udało się dostosować modelu pod względem krzywych przeżywalności, dlatego należy spodziewać się, że inkrementalne efekty zdrowotne uzyskane w ramach obliczeń własnych Agencji są nadal zawyżone (w stosunku do danych przedstawionych przez wnioskodawcę w ramach uzupełnień analiz), a co za tym idzie współczynnik **ICUR jest zaniżony**.

## 5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Lynparza (olaparyb) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2.

Autorzy analizy wykonali analizę kosztów użyteczności w dożywotnim horyzoncie czasowym (15 lat). Porównywano olaparyb z brakiem aktywnego leczenia podtrzymującego (obserwacja, strategia „*watch and wait*”). Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, która jest tożsama z perspektywą poszerzoną (NFZ + pacjent).

W celu porównania opłacalności olaparybu z brakiem aktywnego leczenia w rozpatrywanym wskazaniu autorzy AE przedstawili model kohortowy semi-Markova, stworzony w programie Microsoft Excel, uzyskany od podmiotu zlecającego, który dostosowano do polskich warunków systemowych. Dostarczony model został oparty na danych z zakresu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz czasu do pierwszej i drugiej kolejnej terapii, uzyskanych z randomizowanego badania klinicznego II fazy STUDY 19. Przyjęto długość cyklu wynoszącą jeden miesiąc, uwzględniając przy tym korektę połowy cyklu, polegającą na uśrednieniu liczby pacjentów znajdujących się na początku i na końcu każdego z cykli. W modelu wyróżniono cztery stany zdrowotne, w tym trzy obejmujące stany leczenia aktywnego: (1) leczenie podtrzymujące (brak progresji choroby), kolejna linia terapii, (2) pierwsza kolejna terapia (SST); (3) druga kolejna terapia (FST), oraz (4) zgon (stan pochłaniający).

Analitycy AOTMiT nie odnaleźli błędów w strukturze modelu wykorzystanego przez wnioskodawcę. Dane wejściowe do modelu są zgodne z deklarowanymi źródłami. Dane kosztowe są aktualne i zgodne ze stanem faktycznym. Nie odnaleziono błędów w ekstrakcji danych. Zdaniem analityków struktura modelu jest odpowiednia do rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Model dostarczony do Agencji jest przejrzysty i daje możliwość modyfikacji parametrów wejściowych oraz weryfikacji wyników. **Należy jednak zauważyć, że wyniki analizy w zależności od przyjętych założeń cechuje duża zmienność**. Biorąc pod uwagę jedynie założenia związane ze sposobem szacowania czasu do kolejnej terapii lub zgonu (bez testowania zmienności danych wejściowych) współczynnik ICUR zmienia się w stosunku do analizy podstawowej w zakresie **od 76% do 256%**. Dodatkowo wątpliwości budzi założenie odnośnie odsetka pacjentek aktywnie leczonych wśród pacjentek bez progresji oraz założenie związane z różnicą użyteczności stanu zdrowia w stanie bez progresji w zależności od

stosowania lub niestosowania leczenia. Podsumowując wyniki cechuje wysoka niestabilność w zależności od przyjętych założeń.

Należy podkreślić, że w związku z różnicami pomiędzy wynikami modelowania a danymi przedstawionymi przez wnioskodawcę w ramach uzupełnień analiz **należy spodziewać się zawyżenia wymodelowanego inkrementalnego efektu zdrowotnego, a co za tym idzie zaniżenia współczynnika ICUR**. Podobny wpływ na wyniki analizy mają rozbieżności polegające na znacznym odstępstwie odsetka aktywnie leczonych olaparybem pacjentek wymodelowanego w ramach AE, a odsetkiem aktywnie leczonych olaparybem przedstawionym w uzupełnieniach analiz (zaniżenie ICUR w wyniku zaniżenia kosztów w ramieniu olaparybu). Analitycy Agencji dostosowali częściowo model wnioskodawcy, uwzględniając odsetek aktywnie leczonych na podstawie badania, jednak nie udało się dostosować modelu pod względem krzywych przeżywalności, dlatego należy spodziewać się, że inkrementalne efekty zdrowotne uzyskane w ramach obliczeń własnych Agencji są nadal zawyżone (w stosunku do danych przedstawionych przez wnioskodawcę w ramach uzupełnień analiz), a co za tym idzie współczynnik ICUR jest zaniżony.

W związku z faktem braku aktywnego, refundowanego komparatora dla wnioskowanej substancji, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

#### **Wyniki:**

Należy podkreślić, że w związku z różnicami pomiędzy wynikami modelowania a danymi przedstawionymi przez wnioskodawcę w ramach uzupełnień należy spodziewać się zawyżenia wymodelowanego inkrementalnego efektu zdrowotnego, a co za tym idzie zaniżenia współczynnika ICUR. Analitykom nie udało się dostosować modelu pod względem krzywych przeżywalności (dostosowano jednak model pod kątem odsetka aktywnie leczonych pacjentek w stanie bez progresji), dlatego należy spodziewać się, że inkrementalne efekty zdrowotne uzyskane w ramach obliczeń własnych Agencji są nadal zawyżone (w stosunku do danych przedstawionych przez wnioskodawcę w ramach uzupełnień analiz), a co za tym idzie współczynnik **ICUR jest zaniżony**. To samo dotyczy się obliczeń wnioskodawcy, które dodatkowo bazują na odbiegającym od przekazanych danych o odsetku pacjentek aktywnie leczonych olaparybem w stanie bez progresji, co dodatkowo obniża wiarygodność oszacowań wnioskodawcy.

Należy z ostrożnością interpretować wyniki z RSS [REDACTED]

#### **Wyniki analizy wnioskodawcy:**

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie olaparybu jest droższe i skuteczniejsze od strategii „*watch and wait*”. Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności **ICUR** przy braku uwzględnienia mechanizmu dzielenia ryzyka został oszacowany na poziomie **264 366 PLN/QALY**, wykazując przy aktualnym progu opłacalności (125 955 PLN) brak efektywności kosztowej wnioskowanej interwencji. Przy uwzględnieniu wdrożenia instrumentu dzielenia ryzyka ICUR spada do poziomu [REDACTED], co zmienia kierunek wnioskowania i wskazuje na efektywność kosztową terapii olaparybem.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu wynosi [REDACTED]. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto ([REDACTED]).

#### **Obliczenia własne Agencji:**

Uwzględniając liczbę leczonych aktywnie pacjentów na poziomie zgodnym z danymi przedstawionymi przez wnioskodawcę w ramach uzupełnień analiz stosowanie olaparybu jest droższe i skuteczniejsze od strategii „*watch and wait*”. Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności **ICUR** przy braku uwzględnienia mechanizmu dzielenia ryzyka został oszacowany na poziomie **563 791 PLN/QALY**, wykazując przy aktualnym progu opłacalności (125 955 PLN) brak efektywności kosztowej wnioskowanej interwencji. Przy uwzględnieniu wdrożenia instrumentu dzielenia ryzyka ICUR spada do poziomu [REDACTED], co nie zmienia kierunku wnioskowania – interwencja nadal wykazuje brak efektywności kosztowej.

Przy wartości ICUR oszacowanej w powyższym wariancie wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu wynosi [REDACTED]. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto ([REDACTED]).

Należy z ostrożnością interpretować wyniki z RSS [REDACTED]





## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia było oszacowanie wydatków związanych z podjęciem pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Lynparza (olaparyb), opakowanie zawierające 448 kapsulek twardych, 50 mg stosowanego w leczeniu podtrzymującym w populacji pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją BRCA (dziedziczną i (lub) somatyczną), u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny.

##### Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ). Ze względu na charakter finansowania produktu leczniczego Lynparza (program lekowy), a co za tym idzie brak dodatkowych kosztów po stronie pacjenta, nie przeprowadzono analizy z perspektywy wspólnej/pacjenta, którą można uznać za tożsamą perspektywie NFZ.

##### Horyzont czasowy

2-letni (2016 r. – 2017 r.).

##### Kluczowe założenia

W analizie rozważono dwa scenariusze:

- scenariusz istniejący, w którym technologia wnioskowana nie jest refundowana w rozpatrywanym wskazaniu. W scenariuszu tym, w docelowej populacji chorych stosowana jest obserwacja.
- scenariusz nowy, zakładający refundację olaparybu w rozpatrywanym wskazaniu w ramach programu lekowego. Wnioskowana technologia utworzy nową, odrębną grupę limitową i będzie wydawana pacjentom bezpłatnie, a 100% populacji docelowej będzie stosowało wnioskowany lek.

W każdym ze scenariuszy rozważono wariant podstawowy oraz warianty minimalne i maksymalne, zależne od oszacowania liczebności populacji docelowej (zdeteminowane odsetkami pacjentek wykonujących testy genetyczne w kierunku BRCA1/2).

Wnioskodawca zaproponował RSS (szczegóły patrz rozdział 3.1.2.1. „Wnioskowany sposób finansowania”).

##### Ograniczenia według wnioskodawcy

Nie wskazano.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja

Populację docelową stanowią dorosłe pacjentki z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (*ang. high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją BRCA (dziedziczną i (lub) somatyczną), u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny. Analizowana populacja jest zgodna z kryteriami określonymi we wnioskowanym wskazaniu (kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego).

Liczebność populacji z rozpoznaniem C56, C57 oraz C48 szacowano na podstawie danych epidemiologicznych w postaci wskaźników zapadalności, chorobowości oraz śmiertelności (Krajowy Rejestr Nowotworów oraz

publikacja Wojciechowska 2014). W oparciu o oszacowania dot. populacji z ww. rozpoznaniem ogółem, dokonano zawężenia do grupy pacjentek spełniających kryteria włączenia do programu lekowego. Jako źródła danych służących zawężeniu wykorzystano zarówno opublikowane dane epidemiologiczne (polskie oraz zagraniczne) jak i opinie ekspertów klinicznych.

### **Komentarz analityka AOTMiT:**

Ograniczenie wiarygodności wyników niniejszej analizy związane jest z niepewnością danych wejściowych, które oszacowano arbitralnie nie podając wiarygodnego źródła, tj. odsetka chorych, u których uzyskano odpowiedź na drugą linię chemioterapii opartej o pochodne platyny (w ramach oszacowania wielkości populacji w oparciu o dane dla zapadalności), odsetka pacjentek otrzymujących chemioterapię opartą o pochodne platyny w pierwszej linii leczenia (w ramach oszacowania wielkości populacji w oparciu o dane dla chorobowości) oraz odsetka pacjentek spełniających kryteria PL. Według wnioskodawcy przyjęte założenia dotyczące odpowiedzi na linię chemioterapii opartej o pochodne platyny mają charakter konserwatywny, jednak nie uzasadniono tych oszacowań.

### **Koszty**

W analizie wnioskodawcy uwzględniono koszt wnioskowanej substancji czynnej, koszty obserwacji (w związku z istniejącą praktyką kliniczną), koszty kwalifikacji oraz koszty monitorowania i diagnostyki w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Autorzy BIA wnioskodawcy nie uwzględnili kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych.

## **6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy**

Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Populacja docelowa	161	206
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu aktualnym	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	161	206

Przedstawione poniżej wyniki uwzględniają przekazane Agencji aktualizacje do analiz wnioskodawcy. Wyniki w wariantach z RSS uwzględniają

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty wnioskowanego leku [PLN]	0	0	0	0
Koszty całkowite [PLN]	845 573	799 108	845 573	799 108
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty wnioskowanego leku [PLN]				
Koszty całkowite [PLN]				
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty wnioskowanego leku [PLN]				
Koszty całkowite [PLN]				

Z perspektywy NFZ wydatki związane z włączeniem do refundacji produktu leczniczego Lynparza we wnioskowanym wskazaniu spowodują wzrost kosztów dla budżetu na poziomie ok. w pierwszym roku refundacji oraz ok. w drugim roku finansowania przedmiotowej technologii. Przy

uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, wydatki płatnika wzrosną o ok. [redacted] w odpowiednio pierwszym i drugim roku refundacji.

Tabela 29. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych, koszty inkrementalne [mln zł], perspektywa NFZ [zł]

Scenariusz	bez RSS		z RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Analiza podstawowa	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz minimalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz maksymalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Oszacowania wyników analizy scenariuszy skrajnych przeprowadzone z perspektywy NFZ bez uwzględnienia wprowadzenia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, wykazały, że decyzja o objęciu finansowaniem produktu leczniczego Lynparza we wnioskowym wskazaniu w wariantcie minimalnym spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o odpowiednio [redacted] w pierwszym roku refundacji i ok. [redacted] w drugim roku refundacji, zaś w wariantcie maksymalnym, odpowiednio [redacted]. Jeśli wdrożone zostaną zaproponowane instrumenty dzielenia ryzyka, przy założeniach scenariusza minimalnego wydatki wzrosną o ok. [redacted] w pierwszym i drugim roku refundacji, natomiast w przypadku scenariusza maksymalnego, odpowiednio o [redacted].

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 30. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK / ?	Za niewystarczający należy uznać opis na jakiej podstawie oszacowano chore, u których uzyskano odpowiedź na drugą linię chemioterapii opartej o pochodne platyny oraz pacjentki otrzymujące i odpowiadające na chemioterapię drugiej i kolejnych linii opartej o związek platyny.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	–
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Patrz Rozdział 3.1.2.3
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Patrz Rozdział 3.1.2.3
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W AWB przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych.

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

Analicyści Agencji w strukturze modelu zidentyfikowali błąd polegający na tym, że wartość parametru [REDACTED]

Powyższa nieprawidłowość nie wpływa na wyniki przedstawione przez wnioskodawcę, została jednak skorygowana w obliczeniach własnych Agencji, ze względu na wprowadzane zmiany w danych wejściowych dotyczących populacji. Ponadto, zauważono rozbieżność między wartościami w tabeli 10 analizy AWB Wnioskodawcy a modelem AWB w zakresie wielkości populacji w oparciu o chorobowość w wariancie minimalnym, przy jednoczesnym braku różnic w wynikach końcowych AWB. W wyniku przeprowadzonej przez analityków Agencji walidacji modelu AWB wnioskodawcy wynika, iż uwzględniona w obliczeniach wartość dla parametru „wielkość populacji w oparciu o chorobowość” w przypadku scenariusza minimalnego wynosi 0, a nie 34 jak podano w AWB wnioskodawcy. Po wprowadzeniu do modelu prawidłowych wartości wynikających z oszacowań w oparciu o chorobowość wydatki inkrementalne NFZ wzrosły w pierwszym i drugim roku działania PL o kolejno 44,1% i 38,3% (wariant bez uwzględnienia RSS) oraz o [REDACTED] (wariant z uwzględnieniem RSS).

Ograniczenie wiarygodności wyników niniejszej analizy związane jest z niepewnością danych wejściowych, które oszacowano arbitralnie nie podając wiarygodnego źródła, tj. odsetka chorych, u których uzyskano odpowiedź na drugą linię chemioterapii opartej o pochodne platyny (w ramach oszacowania wielkości populacji w oparciu o dane dla zapadalności), odsetka pacjentek otrzymujących chemioterapię opartą o pochodne platyny w pierwszej linii leczenia (w ramach oszacowania wielkości populacji w oparciu o dane dla chorobowości) oraz odsetka pacjentek spełniających kryteria PL. Według wnioskodawcy przyjęte założenia dotyczące odpowiedzi na linię chemioterapii opartej o pochodne platyny mają charakter konserwatywny, jednak nie uzasadniono tych oszacowań. Pewnym stopniem niepewności mogą być również obarczone założenia w zakresie odsetka pacjentek poddanych diagnostyce w kierunku mutacji w genach BRCA1 i BRCA2. Otrzymane przez Agencję dane NFZ wskazują, że w latach 2012-2015 roczny odsetek pacjentów, u których rozliczono świadczenie „5.10.00.0000041 kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych” nie przekroczył 0,35% wszystkich raportowanych pacjentów z co najmniej jednym rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg ICD-10: C56, C57, C48 (wraz z rozszerzeniami). Ponadto, należy wziąć pod uwagę, iż brak jest dostępnych danych na temat liczby pacjentów diagnozowanych w kierunku mutacji genetycznych BRCA w ramach Narodowego Programu Zwalczenia Chorób Nowotworowych (NPZChN), a także danych na temat liczby pacjentów z potwierdzoną mutacją somatyczną. Z uwagi na powyższe, przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza wrażliwości w zakresie odsetka pacjentek diagnozowanych w kierunku BRCA jest zasadna. Niemniej jednak, na podstawie przytoczonych wcześniej danych NFZ, można założyć, że realna liczba pacjentek diagnozowanych może nie zostać objęta przez przyjęty w modelu wnioskodawcy zakres analizy wrażliwości. Analicyści Agencji postanowili zweryfikować wrażliwość wyników AWB na niewielkie zmiany w parametrze „pacjentki poddane diagnostyce w kierunku mutacji w genach BRCA1 i BRCA2” (odsetek pacjentek ze znanym statusem genu BRCA). Testowanie polegające na zmniejszeniu/zwiększeniu w scenariuszu podstawowym o 5% odsetka pacjentek poddanych diagnostyce w kierunku mutacji w genach BRCA zarówno w oszacowaniach opartych o zapadalność jak i chorobowość spowodowało spadek/wzrost wydatków inkrementalnych NFZ w wariancie bez RSS o 12,1% i 9,5% w kolejno pierwszym i drugim roku działania PL ([REDACTED]). W związku z powyższym, relatywnie niewielka zmiana w liczbie pacjentek diagnozowanych w kierunku mutacji BRCA w realnych warunkach funkcjonowania wnioskowanego PL może przełożyć się na wyraźne zmiany oszacowanych kosztów inkrementalnych. Ponadto, otrzymane przez Agencję dane NFZ odbiegają od oszacowań wnioskodawcy w zakresie wyjściowej populacji pacjentek z wnioskowanym rozpoznaniem. Według NFZ liczba pacjentów z co najmniej jednym rozpoznaniem wg ICD-10: C56, C57, C48, wraz z rozszerzeniami w 2015 r. od stycznia do października 2015 roku wyniosła 28 424, czyli o ok. 9 tys. więcej niż założył wnioskodawca (19 311). Wprowadzenie powyższych danych NFZ do modelu skutkuje zwiększeniem wydatków NFZ w wariancie bez

RSS o 21,9% i 17,1% w odpowiednio pierwszym i drugim roku działania PL ( ).

Obecnie nie ma innych alternatywnych opcji terapeutycznych we wnioskowanym wskazaniu, dlatego brak aktywnego leczenia (obserwacja) został zasadnie przyjęty jako komparator w AWB. Podejście to jest zgodne z pozostałymi analizami wnioskodawcy, tj. AKL i AE. Zgodnie z założeniami wnioskodawcy, lek Lynparza przejmie całość rynku we wnioskowanej populacji.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu. Poza ograniczeniami/wątpliwościami wskazanymi w poprzednich rozdziałach w ocenie analityków Agencji w modelu nie istnieją błędy, które powodowałyby jego nieprawidłowe działanie.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jedynie analizę scenariuszy skrajnych, której wyniki przedstawiono w rozdz. 6.2 niniejszej AWA.

Dodatkowo w celu przetestowania wpływu niepewnych założeń na wyniki analizy analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne, z których wnioski opisano w rozdziale 6.3.1 „Ocena modelu wnioskodawcy”.

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne uwzględniając liczbę pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10 C48, C56 i C57 zgodną z danymi udostępnionymi przez NFZ pismem znak: DGL.036.9.2016.W.04398.PD, z dnia 16.02.2016r. Zgodnie z powyższym pismem łączna liczba pacjentów z wymienionymi rozpoznaniem wynosi 28 419 pacjentów (wnioskodawca założył, że pacjentów takich będzie 17 295). Zmiana tego założenia skutkuje wzrostem wielkości populacji docelowej z 161 do 197 pacjentów w pierwszym roku analizy oraz z 206 do 242 pacjentów w drugim roku analizy). W poniższej tabeli przedstawiono wyniki obliczeń uwzględniające powyższą zmianę.

Tabela 31. Wyniki obliczeń własnych Agencji, chorobowość na podstawie danych NFZ, scenariusz podstawowy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty wnioskowanego leku	0	0	0	0
Koszty całkowite	859 668	813 204	859 668	813 204
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty całkowite				
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty całkowite				

Na podstawie obliczeń Agencji, uwzględniających dane NFZ odnośnie liczby pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10 C48, C56 i C57, z perspektywy NFZ wydatki związane z włączeniem do refundacji produktu leczniczego Lynparza we wnioskowanym wskazaniu spowodują wzrost kosztów dla budżetu na poziomie ok. w pierwszym roku refundacji oraz ok. w drugim roku finansowania przedmiotowej technologii. Przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, wydatki płatnika wzrosną o ok. w odpowiednio pierwszym i drugim roku refundacji.

## 6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia było oszacowanie wydatków związanych z podjęciem pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Lynparza (olaparyb), stosowanego w ramach programu lekowego w leczeniu podtrzymującym w populacji pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją BRCA (dziedziczną i (lub) somatyczną), u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny.

Analizę przeprowadzono w dwuletnim horyzoncie czasowym (lata 2016-2017) z perspektywy NFZ, którą można uznać za tożsamą perspektywie poszerzonej (NFZ + pacjent).

W analizie rozważono dwa scenariusze:

- scenariusz istniejący, w którym technologia wnioskowana nie jest refundowana w rozpatrywanym wskazaniu. W scenariuszu tym, w docelowej populacji chorych stosowana jest obserwacja.
- scenariusz nowy, zakładający refundację olaparybu w rozpatrywanym wskazaniu w ramach programu lekowego. Wnioskowana technologia utworzy nową, odrębną grupę limitową i będzie wydawana pacjentom bezpłatnie, a 100% populacji docelowej będzie stosowało wnioskowany lek.

W każdym ze scenariuszy rozważono wariant podstawowy oraz warianty minimalne i maksymalne, zależne od oszacowania liczebności populacji docelowej (zdeteterminowane odsetkami pacjentek wykonujących testy genetyczne w kierunku BRCA1/2).

Liczebność populacji docelowej szacowano na podstawie danych epidemiologicznych w postaci wskaźników zapadalności, chorobowości oraz śmiertelności (Krajowy Rejestr Nowotworów oraz publikacja Wojciechowska 2014). W oparciu o oszacowania dotyczące populacji ogółem, dokonano zawężenia do grupy pacjentek spełniających kryteria włączenia do programu lekowego. Jako źródła danych służących zawężeniu wykorzystano zarówno opublikowane dane epidemiologiczne (polskie oraz zagraniczne) jak i opinie ekspertów klinicznych.

W analizie wnioskodawcy uwzględniono koszt wnioskowanej substancji czynnej, koszty obserwacji (w związku z istniejącą praktyką kliniczną), koszty kwalifikacji oraz koszty monitorowania i diagnostyki w ramach wnioskowanego programu lekowego. Autorzy BIA wnioskodawcy nie uwzględnili kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych.

Wnioskodawca zaproponował RSS. [REDACTED]

Ograniczenie wiarygodności wyników niniejszej analizy związane jest z niepewnością danych wejściowych, które oszacowano arbitralnie nie podając wiarygodnego źródła, tj. odsetka chorych, u których uzyskano odpowiedź na drugą linię chemioterapii opartej o pochodne platyny (w ramach oszacowania wielkości populacji w oparciu o dane dla zapadalności), odsetka pacjentek otrzymujących chemioterapię opartą o pochodne platyny w pierwszej linii leczenia (w ramach oszacowania wielkości populacji w oparciu o dane dla chorobowości) oraz odsetka pacjentek spełniających kryteria PL. Według wnioskodawcy przyjęte założenia dotyczące odpowiedzi na linię chemioterapii opartej o pochodne platyny mają charakter konserwatywny, jednak nie uzasadniono tych oszacowań.

### Wyniki analizy wnioskodawcy:

Z perspektywy NFZ wydatki związane z włączeniem do refundacji produktu leczniczego Lynparza we wnioskowanym wskazaniu spowodują wzrost kosztów dla budżetu na poziomie ok. [REDACTED] w pierwszym roku refundacji oraz ok. [REDACTED] w drugim roku finansowania przedmiotowej technologii. Przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, wydatki płatnika wzrosną o ok. [REDACTED] w odpowiednio pierwszym i drugim roku refundacji.

Oszacowania wyników analizy scenariuszy skrajnych przeprowadzone z perspektywy NFZ bez uwzględnienia wprowadzenia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, wykazały, że decyzja o objęciu finansowaniem produktu leczniczego Lynparza we wnioskowanym wskazaniu w wariantcie minimalnym spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o odpowiednio [REDACTED] w pierwszym roku refundacji i ok. [REDACTED] w drugim roku refundacji, zaś w wariantcie maksymalnym, odpowiednio [REDACTED]. Jeśli wdrożone zostaną zaproponowane instrumenty dzielenia ryzyka, przy założeniach scenariusza minimalnego



wydatki wzrosną o ok. [redacted] w pierwszym i drugim roku refundacji, natomiast w przypadku scenariusza maksymalnego, odpowiednio o [redacted].

**Obliczenia własne Agencji:**

Na podstawie obliczeń Agencji, uwzględniających dane NFZ odnośnie liczby pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10 C48, C56 i C57, z perspektywy NFZ wydatki związane z włączeniem do refundacji produktu leczniczego Lynparza we wnioskowanym wskazaniu spowodują wzrost kosztów dla budżetu na poziomie ok. [redacted] w pierwszym roku refundacji oraz ok. [redacted] w drugim roku finansowania przedmiotowej technologii. Przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, wydatki płatnika wzrosną o ok. [redacted] w odpowiednio pierwszym i drugim roku refundacji.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Zaproponowane przez wnioskodawcę rozwiązanie w ramach AR polega na wygenerowaniu oszczędności poprzez upowszechnienie wśród pacjentów informacji o istnieniu odpowiedników tańszych od podstawy limitu, co przełoży się na częstsze korzystanie z leków o cenie detalicznej niższej od limitu finansowania. Przedstawione przez wnioskodawcę przykładowe formy udostępniania informacji pacjentom to m.in. udostępnienie internetowej bazy informującej o odpowiednikach tańszych od podstawy limitu, rozpowszechnianie broszur, wydanie biuletynu, ogłoszenia społeczne w mediach. Komunikat kierowany do pacjenta powinien zawierać informacje o lekach, które należą do tej samej grupy limitowej (w tym skład grup limitowych), odpłatności za dany produkt leczniczy i kwocie refundacji obciążającej płatnika, a także o jednostkowym koszcie dla pacjenta i NFZ (koszcie dziennej dawki leku) ze wskazaniem na leki najtańsze z perspektywy pacjenta i płatnika. Podjęte działania doprowadzą do finansowania leków tańszych niż limit oraz wzrostu konkurencyjności cenowej i presję na obniżenie cen przez producentów leków o wyższych cenach. Zdaniem wnioskodawcy, głównym mechanizmem generowanych oszczędności ma być wzrost udziału w rynku leków tańszych i w efekcie obniżenie podstawy limitu. Zdaniem autorów AR istotne jest przedstawienie społeczeństwu informacji, że oszczędność dla budżetu NFZ uzyskana dzięki zamianie droższych produktów leczniczych na tańsze odpowiedniki pozwoli na zaoszczędzenie środków, które będą mogły zostać wykorzystane na refundację leków najnowszej generacji. W analizie podkreślono również, że podobne rozwiązania zastosowały inne państwa Unii Europejskiej. Dodatkowo zwrócono uwagę na fakt, że obecne działania MZ zmierzają do zwiększenia częstości stosowania tańszych odpowiedników poprzez m.in. nałożenie na farmaceutów obowiązku informowania o tańszych zamiennikach leków refundowanych (art. 44 ust. 1 ustawy o refundacji).

Wnioskodawca przeprowadził symulację na jednej grupie limitowej, tj. 219.2: „Paski diagnostyczne do oznaczania glukozy we krwi”. W scenariuszu pesymistycznym wygenerowane oszczędności w budżecie NFZ obliczono jedynie w obrębie powyższej grupie limitowej, zaś w scenariuszu bazowym i optymistycznym uwzględniono wszystkie grupy limitowe. AR przeprowadzono w dwuletnim horyzoncie czasowym, a roczny koszt inkrementalny wynikający z zastosowania zaproponowanego rozwiązania jest taki sam w obu latach. Szczegółowe założenia przeprowadzonej analizy znajdują się w AR wnioskodawcy w Rozdz. 2.3. Poniżej przedstawiono zestawienie inkrementalnych wyników AR i BIA.

Tabela 32. Wyniki analizy racjonalizacyjnej

Wariant	bez RSS		z RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Inkrementalny wynik analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika [mIn PLN]</b>				
Scenariusz minimalny	■	■	■	■
Analiza podstawowa	■	■	■	■
Scenariusz maksymalny	■	■	■	■
<b>Inkrementalny wynik analizy racjonalizacyjnej – wielkość uwolnionych środków [mIn PLN]</b>				
Scenariusz pesymistyczny	46,12	46,12	46,12	46,12
Scenariusz bazowy	161,46	161,46	161,46	161,46
Scenariusz optymistyczny	403,66	403,66	403,66	403,66

Wdrożenie rozwiązania w ramach scenariusza bazowego AR (zastosowania proponowanych rozwiązań tylko w obrębie jednej grupy limitowej: 219.2) spowoduje uwolnienie ok 161,46 mln PLN w każdym kolejnym roku objętym horyzontem analizy, co w całości kompensuje wydatki NFZ wynikające z finansowania wnioskowanej technologii zarówno w I, jak i II roku działania PL i bez uwzględnienia RSS.

**Komentarz analityka AOTMiT:**

Jedynym uwzględnionym przez wnioskodawcę ograniczeniem zaproponowanego rozwiązania w scenariuszu bazowym i optymistycznym jest założenie, że „(...) na liście leków refundowanych na pewno znajdują się grupy limitowe, które aktualnie (bez wprowadzenia interwencji oszczędnościowej) posiadają limity ustalone na najtańszych produktach w grupie.” Można zatem zakładać, że wnioskodawca przyjmuje 100% skuteczność interwencji oszczędnościowej, w wyniku której produkt o najniższej cenie detalicznej w przeliczeniu na DDD (lub jednostkę wyrobu medycznego) w określonej grupie limitowej osiąga co najmniej 15,1% obrotu ilościowego. Zdaniem Agencji, interwencja polegająca na upowszechnieniu wśród pacjentów informacji o istnieniu odpowiedników tańszych od podstawy limitu w rzeczywistości będzie dużo mniej efektywna. Mniejsza skuteczność proponowanej interwencji, może być związana z tym, że:

- obecnie już istnieją formy przekazywania informacji pacjentom, w tym wspomniany w AR wnioskodawcy ustawowy obowiązek aptekarzy informowania o tańszych zamiennikach leków refundowanych (art. 44 ust. 1 ustawy o refundacji) oraz ogólnodostępne narzędzia internetowe, takie jak platforma IKAR pro, BIL, czy serwis „Bartosz mówi” rozpowszechniające wiedzę na temat tańszych zamienników. W związku z powyższym zakłada się, że większość pacjentów ma już dostęp do przedmiotowej informacji. Zmiana w strukturze sprzedaży leków może nastąpić więc tylko w przypadku podjęcia długookresowych działań prowadzących do wzrostu świadomości pacjentów, wykraczających poza kontakt z farmaceutą i wyszukiwanie informacji w sieci. Ponadto według raportu European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (**EFPIA 2015**), w 2013 roku udział w rynku farmaceutycznym leków generycznych w Polsce był najwyższy spośród uwzględnionych państw europejskich i wyniósł 54,8% (sprzedaż *ex-factory*). W świetle powyższych danych, sugerowanie przez wnioskodawcę, że podobne rozwiązania oszczędnościowe skutecznie zastosowały inne państwa Unii Europejskiej wydaje się mało zasadne;
- pewna grupa pacjentów, mimo wiedzy o tańszym zamienniku, z różnych względów nie zdecyduje się na zakup tańszego produktu;
- sposoby upowszechniania informacji wśród pacjentów takie jak udostępnienie internetowej bazy informującej, rozpowszechnianie broszur czy też ogłoszenia społeczne w mediach generują dodatkowe koszty, co nie zostało uwzględnione w wynikach przedłożonej analizy. Nie sprecyzowano także, który z podmiotów rynku refundacyjnego byłby odpowiedzialny za wdrożenie i sfinansowanie zaproponowanych działań.

**Podsumowując szacunki wnioskodawcy obarczone są bardzo dużą niepewnością.**

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Poniżej przedstawiono przykładowe różnice w zapisach PL i protokołu STUDY 19, które potencjalnie mogą wpływać na różnice między populacją docelową, a populacją niniejszej AKL.

**Tabela 33. Zestawienie wybranych zapisów programu lekowego z zapisami protokołu badania STUDY 19**

Zapisy programu	Zapisy protokołu badania STUDY 19	Uwagi
<p><u>Kryteria kwalifikacji:</u></p> <p>Chore, które otrzymały co najmniej dwie linie leczenia schematami chemioterapii zawierającymi pochodne platyny (np. karboplatinę, cisplatinę).</p>	<p><u>Kryteria włączenia do badania:</u></p> <p>Ukończenie co najmniej 2 kursów chemioterapii opartej na związkach platyny (<b>przy czym chemioterapia musiała obejmować nie mniej niż 4 cykle</b>), a od podania ostatniej dawki ostatniej chemioterapii nie mogło upłynąć więcej niż 8 tyg. – wynika z ChPL-u).</p>	<p>W kryteriach kwalifikacji do programu brak jest wymogu dotyczącego co najmniej 4 cykli w ramach każdej przebytej chemioterapii.</p>
<p><u>Kryteria kwalifikacji:</u></p> <p>Obiektywna odpowiedź na leczenie po ostatnim schemacie leczenia zawierającym pochodne platyny (odpowiedź całkowita lub częściowa wg kryteriów RECIST).</p>	<p><u>Kryteria włączenia do badania:</u></p> <p>Utrzymywanie się obiektywnej odpowiedzi na ostatnią przeprowadzoną chemioterapię opartą na związkach platyny, wg kryteriów RECIST, wersja 1.0 <b>lub odpowiedzi CA-125 wg kryteriów GCIG</b>.</p>	<p>W PL ocena obiektywnej odpowiedzi na leczenie po ostatnim schemacie chemioterapii zawierającym pochodne platyny opiera się na kryteriach RECIST, a w badaniu STUDY 19 na kryteriach RECIST i GCIG.</p>
<p>Badania przy kwalifikacji obejmują oznaczenie stężenia CA125.</p>	<p><u>Kryteria włączenia do badania:</u></p> <p>Stężenie CA 125 (marker nowotworowy) przed leczeniem w zakresie górnej granicy normy albo, jeżeli norma była przekroczona, stężenie CA 125 w drugiej próbce, pobranej co najmniej 7 dni później, zwiększony o mniej niż 15% w stosunku do stężenia w pierwszej próbce.</p>	<p>Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu nie definiują kryterium stężenia CA 125.</p>
<p>Kryteria kwalifikacji obejmują kryteria związane z wynkami badań morfologii krwi z rozmazem oraz wskaźnami czynności wątroby i nerek.</p>	<p><u>Kryteria włączenia do badania:</u></p> <p>Czynność narządów wewnętrznych i szpiku kostnego w normie <b>w okresie 28 dni poprzedzających rozpoczęcie leczenia</b> w ramach badania.</p>	<p>W kryteriach kwalifikacji do PL brak jest zapisu o monitorowaniu czynności narządów wewnętrznych i szpiku kostnego w okresie 28 dni poprzedzających rozpoczęcie leczenia w ramach programu.</p>
<p>Brak zapisów odnośnie kryterium związanego z oczekiwanym przeżyciem pacjenta.</p>	<p><u>Kryteria włączenia do badania:</u></p> <p><b>Oczekiwane przeżycie ≥16 tygodni.</b></p>	<p>Kryteria kwalifikacji do programu nie zawierają kryterium związanego z oczekiwanym przeżyciem pacjenta.</p>
<p><u>Kryteria wyłączenia z programu:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>wystąpienie objawów nadwrażliwości na OLP lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL Lynparza;</li> <li>progresja choroby podstawowej w trakcie leczenia (wg RECIST);</li> <li>długotrwałe działania niepożądane w stopniu ≥ 3 według klasyfikacji NCI CTC;</li> <li>karmienie piersią podczas leczenia oraz 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki leku.</li> </ol>	<p><u>Kryteria wyłączenia z badania, m.in.:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Brak możliwości doustnego przyjmowania leków lub choroby żołądkowo-jelitowe mogące zaburzać wchłanianie leku;</li> <li>Dodatkowe ryzyko medyczne związane z ciężkim, niekontrolowanym stanem chorobowym, nienowotworową chorobą układową lub czynnym, niekontrolowanym zakażeniem (np. niekontrolowana arytmia komorowa, zawał serca w ciągu ostatnich 3 miesięcy, niestabilny zespół ucisku rdzenia kręgowego, jakkolwiek stan psychiatryczny uniemożliwiający wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu);</li> <li>Upośledzenie odporności (np. nosicielstwo HIV);</li> <li>Przetrwala toksyczność (w ≥2 stopniu) wcześniejszego leczenia przeciwnowotworowego, z wyłączeniem łysienia</li> </ol>	<p>Liczne kryteria wyłączenia z badania STUDY 19 nie uwzględnione w kryteriach wyłączenia z programu</p>

<p><u>Kryteria kwalifikacji:</u>  stężenie hemoglobiny większe lub równe 10,0 g/dl;  liczba leukocytów większa lub równa 3,0 x 10<sup>9</sup>/l;  bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa 1,5 x 10<sup>9</sup>/l; liczba płytek krwi większa lub równa 100 x 10<sup>9</sup>/l; a) stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta);  aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 2,5-krotnie górnej granicy normy (5-krotnie u chorych z przerzutami do wątroby); stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy;</p>	<p>W kryteriach włączenia nie podano progów dla poszczególnych wyników badań morfologii krwi z rozmazem i wskaźnikami czynności wątroby i nerek</p>	<p>W badaniu nie definiowano szczegółowych wartości dla badań morfologii krwi.</p>
---	---	--

### Inne uwagi do zapisów programu lekowego

- Należy doprecyzować, czy zapis PL w ramach kryteriów kwalifikacji „chore, które otrzymały co najmniej dwie linie leczenia schematami chemioterapii zawierającymi pochodne platyny (...)” uwzględnia również chemioterapię w skojarzeniu z immunoterapią. Należy zwrócić uwagę, że obecnie w Polsce działa PL „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika”, w którym stosuje się bewacyzumab w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem.
- W badaniu STUDY 19 wykazano, że w populacji BRCAm szansa wystąpienia anemii w stopniu intensywność 1-4 jest 6,8-krotnie większa w ramieniu OLP niż PLC, zaś w stopniu intensywności  $\geq 3$  - 3,5-krotnie większa. W świetle powyższych danych należy rozważyć, czy przyjęte w kryteriach kwalifikacji do PL stężenie hemoglobiny większe lub równe 10,0 g/dl, czyli dużo niższe niż dolna granica zakresu referencyjnego dla tego parametru (14-18 g/dl), jest bezpieczne dla pacjentek.
- Zgodnie z opinią eksperta klinicznego, [REDACTED], w ramach opisanego programu brak jest metody uzyskiwania wiedzy o obecności mutacji BRCA dziedzicznej jak i w guzie. Zdaniem eksperta wydaje się to kluczowe jako początek procesu włączania chorych do leczenia inhibitorami PARP. Oznaczanie mutacji wykonywane jest w ośrodkach w ramach badań lub uczestnictwa w opiece nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe, oznacza to że konieczne byłoby wykonywanie tego oznaczenia jako standardu u wszystkich chorych co jest zgodne z zaleceniami PTGO.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Lynparza we wskazaniu leczenia podtrzymujące pacjentek z platinowrażliwym, nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2 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/>
- 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 11.02.2016 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego „olaparib”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne (w tym 1 z ograniczeniami – NICE 2015) i 2 rekomendacje negatywne. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na przewagę OLP w porównaniu z PLC w zakresie przeżycia bez progresji choroby, oraz na wyniki badania STUDY19 wskazujące na zwiększoną przeżywalność bez progresji i wydłużony czas do kolejnej terapii u pacjentów leczonych OLP w porównaniu z PLC. Wśród argumentów przeciwko refundacji leku OLP wymieniono umiarkowany stopień dojrzałości uwzględnionych danych klinicznych (zwłaszcza odnośnie przeżycia całkowitego, które obciążone jest dodatkowo późniejszym zastosowaniem inhibitorów PARP u niektórych pacjentów) oraz wysokie koszty w porównaniu do korzyści klinicznej. Uznano również, że dowody na efektywność kosztową ocenianego leku są niewystarczające. W 1 dokumencie (NICE 2015) wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 34. Rekomendacje refundacyjne dla preparatu leczniczego Lynparza**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS, 2015		<p>Rekomendacja <b>pozytywna</b></p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku pacjentek z nieznanym statusem genów BRCA, a spełniających kryteria objęcia leczeniem z zastosowaniem OLP zaleca się jak najszybsze wykonanie badania w celu stwierdzenia lub wykluczenia mutacji</li> <li>• Wykazano skuteczność leku również w przypadku pacjentek bez mutacji w genach BRCA</li> </ul>
SMC, 2015	OLP stosowany w terapii podtrzymującej osób z nawrotowym, platinowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu i otrzewnej, oraz mutacją w genie BRCA, po odpowiedzi na drugą linię chemioterapii lub kolejną chemioterapię opartą na platynach	<p>Rekomendacja <b>negatywna</b></p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ekspertki podkreślili słabe strony przedłożonych analiz podkreślając umiarkowany stopień dojrzałości uwzględnionych danych klinicznych (zwłaszcza odnośnie przeżycia całkowitego) oraz wysokie koszty w porównaniu do korzyści klinicznej (niekorzystny stosunek koszt/efekt).</li> <li>• Zdaniem ekspertów na uwagę zasługuje fakt, iż OLP jest lekiem sierocym i można zidentyfikować subpopulację pacjentów, która odniosłaby korzyść z zastosowanego leczenia.</li> <li>• Niemniej jednak ostatecznie SMC po rozważeniu wszystkich aspektów nie zdecydowało się na wydanie pozytywnej rekomendacji odnośnie finansowania OLP w populacji docelowej.</li> </ul>



Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<p><b>NICE, 2015</b> <i>(final appraisal determination)</i></p>		<p>Rekomendacja <b>pozytywna z ograniczeniami</b>: OLP rekomendowany jest dla pacjentów dorosłych z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej oraz potwierdzoną mutacją BRCA1 lub BRCA2, którzy odpowiedzieli na chemioterapię opartą na związkach platyny, jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mają oni 3 lub więcej linii chemioterapii oraz;</li> <li>• koszt OLP dla osób, które pozostaną na terapii po 15 miesiącach będzie pokryty przez firmę.</li> </ul> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W badaniu STUDY19 terapia OLP przyczyniła się do zwiększenia PFS i czasu do kolejnej terapii w porównaniu z PLC, zarówno w populacji ITT jak i BRCAm. Ze względu na brak dojrzałości danych oraz późniejsze zastosowanie inhibitorów PARP u niektórych pacjentów występuje niepewność czy, oraz w jakim stopniu, OLP zwiększa OS w porównaniu z PLC.</li> <li>• Wartość ICER dla OLP przedstawiony przez firmę w porównaniu z rutynowym nadzorem dla populacji ogólnej pacjentów z nawracającym, BRCAm-pozytywnym, platyno-wrażliwym rakiem jajnika były znacznie powyżej zakresu zwykle uważanego za kosztowo efektywne wykorzystanie zasobów NHS (£20,000 - £30,000 / uzyskane QALY).</li> <li>• Rozważając całkowitą populację pacjentów z nawrotowym, BRCA-pozytywnym, platyno-wrażliwym rakiem jajnika, kryteria <i>end-of-life</i> nie mają zastosowania dla OLP.</li> <li>• Dla podgrupy pacjentów z nawrotowym BRCAm-pozytywnym, platyno-wrażliwym rakiem jajnika, która otrzymała 3 lub więcej poprzednich linii chemioterapii opartej na związkach platyny uznano, że najbardziej wiarygodny ICER wyniósł £46,600 - £46,800 / uzyskane QALY.</li> <li>• Dowody są wystarczające, aby zasugerować, że OLP spełnia kryteria <i>end-of-life</i> dla podgrupy pacjentów z nawrotowym, BRCAm-pozytywnym, platyno-wrażliwym rakiem jajnika, która otrzymała 3 lub więcej poprzednich linii chemioterapii opartej na związkach platyny.</li> </ul>
<p><b>IQWiG, 2015</b></p>		<p>Rekomendacja <b>pozytywna</b> <u>Uzasadnienie</u> Lek został zaakceptowany do stosowania na podstawie wyników badania STUDY 19. Biorąc pod uwagę, iż OLP posiada status leku sierocego, zgodnie z zapisami Ustawy (§ 35a (para. 1, sentence 10) Social Code Book V) uznaje się, iż dane kliniczne przedłożone na etapie rejestracji produktu leczniczego Lynparza są całkowicie wystarczające aby potwierdzić istnienie dodatkowych korzyści zdrowotnych w tej wąskiej grupie pacjentów. Dlatego przy wydawaniu decyzji przez IQWiG/GB-A brane są pod uwagę: wielkość populacji kwalifikującej się do leczenia oraz roczne koszty terapii lekiem.</p>
<p><b>NCPE, 2015</b></p>		<p>Rekomendacja <b>negatywna</b> <u>Uzasadnienie</u> Dowody na efektywność kosztową OLP we wnioskowanym wskazaniu uznano jako niewystarczające, tym samym nie udowodniono efektywności kosztowej dla OLP w przedmiotowym wskazaniu.</p>

### **Komentarz analityka AOTMiT:**

W dokumencie **NICE 2015** wskazano, że wnioskodawca przedstawił dowody kliniczne dla podgrupy pacjentów z badania STUDY 19, którzy przed randomizacją otrzymali 3 lub więcej linii chemioterapii opartych na związkach platyny. Z przedłożonych przez firmę materiałów wynikało, że charakterystyka demograficzna tej subpopulacji jest ogólnie zgodna z charakterystyką dla całej populacji BRCAm w zakresie obu ramion oraz, że może występować istotny klinicznie brak równowagi w czynnikach prognostycznych między ramionami, potencjalnie na korzyść PLC. W porównaniu z grupą OLP, w ramieniu PLC większa liczba pacjentów była poniżej 50 r.ż. (29,4% vs 14,9%), miała całkowitą odpowiedź na poprzednią chemioterapię (61,8% vs 44,7%) oraz korzystniejszy stopień zaawansowania choroby wg skali FIGO (61,8% vs 85,1% zdiagnozowanych jako stopień IIIC lub IV choroby).

Przedstawione dowody kliniczne wskazały na statystycznie znamienne przewagę OLP nad PLC w zakresie PFS, czasu do pierwszej kolejnej terapii lub śmierci, czasu do drugiej następnej terapii lub śmierci. **Mediana PFS** wyniosła 11,2 miesiąca w grupie OLP i 4,3 miesiąca w ramieniu PLC (HR dostosowane do czynników stratyfikacyjnych: 0,11 (95%CI: 0,050;0,23)). **Mediana czasu do pierwszej następnej terapii lub zgonu** wyniosła 13,6 miesiąca w grupie OLP i 5,6 miesiąca w grupie PLC (HR dostosowane do czynników stratyfikacyjnych: 0,28 (95%CI: 0,16; 0,49)). **Mediana czasu do drugiej następnej terapii lub zgonu** wyniosła 20,3 miesiąca w ramieniu OLP i 14, 4 miesiąca w grupie PLC (HR dostosowane do czynników stratyfikacyjnych: 0,41 (95%CI: 0,24;0,70)). Nie wykazano istotnej statystycznie poprawy w zakresie **OS**. Mediana czasu do zgonu wyniosła 31,3 miesiąca w ramieniu OLP i 26,5 miesiąca w grupie PLC bez dostosowania względem

efektu *crossover* (HR dostosowane do czynników stratyfikacyjnych: 0,69 (95%CI: 0.38; 1.27)) oraz kolejno 32,9 miesiąca i 20,6 miesiąca z dostosowaniem względem efektu *crossover* (HR dostosowane do czynników stratyfikacyjnych: 0,56 (95%CI: 0.26;1.20))

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 35. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA


Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	Brak ograniczeń.	NIE
Belgia	100%	Instrument dzielenia ryzyka.	TAK(POUFNY)
Bułgaria	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.
Chorwacja	100%	b.d.	b.d.
Cypr	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.
Czechy	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.
Dania	100%	Refundacja szpitalna.	NIE
Estonia	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.
Finlandia	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.
Francja	Wniosek refundacyjny w trakcie oceny.	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.
Grecja	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.
Hiszpania	100%	b.d.	b.d.
Holandia	100%	Refundacja szpitalna.	NIE
Irlandia	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.
Islandia	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.
Liechtenstein	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.
Litwa	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.
Luksemburg	100%	Refundacja szpitalna.	NIE
Łotwa	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.
Malta	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.
Niemcy	100%	Brak ograniczeń.	NIE
Norwegia	100%	b.d.	b.d.
Portugalia	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.
Rumunia	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.
Słowacja	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.
Słowenia	100%	b.d.	b.d.
Szwajcaria	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.
Szwecja	100%	Brak ograniczeń.	NIE
Węgry	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.
Wielka Brytania	100%	b.d.	b.d.
Włochy	100%	b.d.	b.d.


Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę preparat leczniczy Lynparza jest finansowany w 13 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Poziom refundacji we wszystkich krajach wynosi 100%. W 3/13 krajach finansowanie leku Lynparza jest ograniczone do refundacji szpitalnej, w 1/13 występuje RSS. Dla 6/13 krajów Agencja nie otrzymała danych na temat ograniczeń refundacji i RSS. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

## 11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

### 11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 36. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
<p><b>Prof. dr hab. Zbigniew Kojs</b>  <b>KK w dz. ginekologii</b>  <b>onkologicznej</b></p>	<p>Terapia podtrzymująca OLP będzie jedyną i pierwszą terapią podtrzymującą dla tej konkretnej populacji chorych.</p> <p>Ekspert powołuje się na aktualne polskie wytyczne PTGO, zgodnie z którymi w leczeniu wnioskowanej populacji należy rozważyć zastosowanie w terapii podtrzymującej OLP, która istotnie wydłuża czas do progresji.</p> <p>W badaniu Ledermann 2014 u chorych z mutacją w genach BRCA1/2 zaobserwowano istotne wydłużenie mediany PFS. Dodatkowo leczenie OLP wydłuża czas do zastosowania kolejnej chemioterapii (brak dojrzałości danych dla OS). Dostępne są jednak dane dotyczące czasu przeżycia całkowitego po wykluczeniu z analizy tych ośrodków, w których u chorych z ramienia placebo zastosowano inhibitor PARP po progresji, gdzie wykazano istotną statystycznie redukcję zgonu</p>	-	<p>„Uważam że stosowanie OLP w leczeniu podtrzymującym chorych na nawrotowego platynowrażliwego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej jest celowe. Zastosowanie w terapii podtrzymującej OLP istotnie wydłuża czas do progresji”</p>
	<p>„Wnioskowana technologia , tj. leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka jajowodu , powinna być finansowana z środków publicznych ze względu na brak opcji aktywnego leczenia w terapii podtrzymującej nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka jajowodu. Olaparyb w terapii podtrzymującej jest jedyną opcją postępowania dla tak zdefiniowanej populacji pacjentek. Leczeniem olaparybem jest rekomendowane przez Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej (PTGO): „U chorych z podtypem niskodojrzałego surowiczego raka jajnika z mutacją genów BRCA1/2 (germinalną i/lub somatyczną) po leczeniu</p>	<p>„Brak powodów, dla których wnioskowana terapia nie powinna być finansowana ze środków publicznych”</p>	<p>„Rocznie na raka jajnika w Polsce zapada (3587 przypadków w 2010) oraz stanowi 6% zgonów nowotworowych kobiet (2547 zgonów w 2010), wskaźnik przeżyć 5 letnich wynosi jedynie 42,6% - ref: KRN. Do najważniejszych czynników ryzyka występowania raka jajnika należy nosicielstwo mutacji genów BRCA1 i BRCA2 – ref: Rekomendacje PTGO dotyczące diagnostyki i leczenia raka jajnika wersja 1.2015. W badaniu Ledermana wykazano, że OLP w porównaniu do placebo istotnie statystycznie wydłuża czas PFS u chorych z mutacją w BRCA1/2 (wydłużenie mediany czasu do progresji o 6,9 miesiąca (11,2 miesiąca vs 4,3 miesiąca)). Wykazano również wydłużenie czasu do pierwszej i drugiej kolejnej terapii lub zgonu. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w OS, jednak należy podkreślić, że dane są na etapie dojrzałości 52% zdarzeń.- Lederman 2014. Terapia z</p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
	<p>nawrotu platynowrażliwego z zastosowaniem pochodnych platyny, w przypadku osiągnięcia obiektywnej odpowiedzi (częściowej lub całkowitej) należy rozważyć zastosowanie w terapii podtrzymującej olapar bu, które istotnie wydłuża czas do progresji.” ref: Rekomendacje PTGO dotyczące diagnostyki i leczenia raka jajnika wersja 1.2015.”</p>		<p>zastosowaniem OLP jest ogólnie dobrze tolerowana w porównaniu do placebo a jakość życia nie ulega pogorszeniu. Populacja pacjentek jest właściwie zdefiniowana, gdyż czynnikiem kwalifikującym do terapii OLP jest potwierdzona obecność mutacji w genach BRCA 1/2, która występuje u ok. 13-15% pacjentek z rakiem jajnika. Takie pacjentki w badaniu Ledermana odniosły największą korzyść ze stosowanego leczenia podtrzymującego. OLP jest pierwszym lekiem cedowanym wskazanym specyficznie do stosowania we wnioskowanej populacji i należy umożliwić pacjentkom zastosowanie terapii podtrzymującej OLP „</p>
	<p>„W grupie chorych na raka jajnika z mutacją genów BRCA1/2 zastosowanie leku OLP jako leczenie podtrzymujące po platynowrażliwej wznowie wydłuża prawie 3 krotnie medianę czasu do progresji (pierwotny punkt końcowy badania (11,2 vs 4,3 miesiące, HR 0,18). Wykazano wydłużenie czasu do kolejnej chemioterapii (15,6 vs 6,2 miesiąca, HR 0,33) oraz kolejnej chemioterapii (23,8 vs 15,2; HR 0,44). Nie stwierdzono pogorszenia jakości życia. Ponieważ w badaniu 19 23% (14/62) nosicielek z ramienia placebo otrzymało w kolejnym etapie leczenia inhibitor PARP, w analizie podgrup przedstawionej na SGO 2015 w Chciago wykazano że po wyeliminowaniu ośrodków, w których po progresji można było zastosować w grupie z placebo inhibitory PARP istnieje statystycznie istotna różnica w czasie przeżycia (34,9 vs 26,6 miesiąca; HR 0,52).”</p>	<p>„Brak jest końcowych wyników dotyczących wpływu stosowanego leku na przeżycia. Badanie nie wykazało istotnego wydłużenia czasu przeżycia (34,9 vs 31,9 miesiące; HR 0,73) jednak wyniki w tym punkcie będą uzupełnione po uzyskaniu 226 zgonów (85% zaplanowanej liczby).”</p>	<p>„Zastosowanie olaparybu moim zdaniem jest zasadne we wskazaniu podanym powyżej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wydłuża czas do progresji,</li> <li>- wydłuża czas do 2 i 3 linii chemii,</li> <li>- nie pogarsza jakości życia</li> </ul> <p>Wyniki dotyczące całkowitego czasu przeżycia w analizie przedstawionej przez Matulonis i wsp wskazują że chore otrzymujące lek mogą mają wydłużony czas przeżycia o około 8 miesięcy.”</p>

Wszyscy eksperci kliniczni, od których Agencja otrzymała opinie są za finansowaniem ocenianej technologii medycznej podkreślając istotny wpływ na wydłużenie przeżycia bez progresji oraz czasu do kolejnych terapii przeciwnowotworowych. Żaden z ekspertów nie odnosił się do kosztów stosowania terapii.

## 11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Brak

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 08.01.2016 r., znak PLR.4600.2830.2.2015.MS (data wpływu do AOTMiT 11.01.2016), 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. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego **Lynparza (olaparyb), 50 mg, kapsułki twarde, 448 sztuk, kod EAN 5902135480052**, w ramach programu lekowego: „Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego płatynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”.

### Problem zdrowotny

Nowotwory jajnika stanowią heterogenną grupę. Najczęściej (90%) występują nowotwory pochodzenia nabłonkowego. Nowotwory nienabłonkowe (10%) to guzy wywodzące się z komórek rozrodczych (GCT, ang. *germ cell tumors*) lub ze sznurów płciowych (SCST, ang. *sex cord stromal tumors*). Często jajnik jest miejscem przerzutów nowotworów narządu rodnego, przewodu pokarmowego lub piersi. Do najważniejszych czynników ryzyka występowania raka jajnika należą, m.in. nosicielstwo mutacji genów BRCA1 i BRCA2 (dotyczy do 13% wszystkich przypadków raka jajnika), zespoły dziedzicznego raka piersi i jajnika, rodzinne występowanie dziedzicznego niepolipowatego raka jelita grubego. Pierwotny surowiczy rak otrzewnej (PPSC, ang. *primary peritoneal serous carcinoma*) jest nowotworem bardzo rzadko rozpoznawanym. Jednocześnie nie można niestety przedstawić wiarygodnych danych epidemiologicznych, z uwagi na odmienną terminologię i klasyfikację poszczególnych przypadków w różnych ośrodkach. PPSC histopatologicznie jest nowotworem o utkaniu identycznym z inwazyjnym nabłonkowym rakiem jajnika. Pierwotny rak jajowodu to rzadki nowotwór, o nie do końca znanej etiologii, rozpoznawany najczęściej w 4.–6. dekadzie życia. Przypuszcza się, że na jego rozwój mają wpływ czynniki genetyczne, hormonalne i reprodukcyjne podobne jak w przypadku raka jajnika. Jedynym udokumentowanym czynnikiem związanym z etiologią tego nowotworu są germinalne mutacje genu BRCA1 i BRCA2.

Według Międzynarodowej Federacji Ginekologów i Położników (International Federation of Gynecology and Obstetrics) surowicze raki o niskim stopniu zróżnicowania, tj. jajnika, jajowodu i otrzewnej, powinny być klasyfikowane i rozpatrywane łącznie.

W 2012 roku oszacowano, że rak jajnika jest piątą najczęstszą przyczyną zgonów (29760 zgonów) oraz piątym najczęściej diagnozowanym rakiem (44150 nowych przypadków) i kobiet w UE. W 2011 roku nowotwory jajnika pod względem częstości występowania w Polsce zajmowały 5. miejsce (ok 3600 zachorowań). 80% zachorowań występuje po 50. roku życia, a ponad 50% dotyczy kobiet między 50. a 69 rokiem życia. Ryzyko zachorowania wzrasta wraz z wiekiem aż do połowy 7. dekadzie życia. Nowotwory jajnika stanowiły 4. przyczynę zgonów (ok. 2500 zgonów) z powodu nowotworów u kobiet. 75% zgonów występuje między 50. a 79. rokiem życia, a ryzyko jest największe w 8. dekadzie życia. Wśród młodych dorosłych nowotwory jajnika odpowiadają za 9% zgonów z powodu nowotworów złośliwych. Od połowy lat 90. XX wieku występuje nieznaczny spadek zachorowalności i stabilizacja umieralności (standaryzowany współczynnik umieralności – ok. 7/100 tys.), jednak u kobiet powyżej 65. roku życia od ponad 4 dekad rośnie umieralność. Zachorowania na raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej są trudne do oszacowania, ponieważ kategorie ICD-10, do których należą te jednostki chorobowe obejmują także inne nowotwory. Nowotwory złośliwe tkanek miękkich (C48-C49), do których należy pierwotny rak otrzewnej, są rzadkim nowotworem stanowiącym około 0,7% zachorowań zarówno u kobiet, jak i mężczyzn. Liczba zachorowań na nowotwory złośliwe tkanek miękkich wynosiła w 2010 roku 921, z czego 457 u mężczyzn i 464 u kobiet. Najwięcej zachorowań na nowotwory tkanek miękkich występuje między 50 a 65 rokiem życia. Szacuje się, że 10% rozpoznanych raka jajnika to tak naprawdę pierwotny rak otrzewnej, co przy zachorowalności na raka jajnika wynoszącej 3587 daje 356 przypadków pierwotnego raka otrzewnej. Częstość występowania raka jajowodu szacuje się na 0,18–1,8% wszystkich nowotworów narządu rodnego. Rocznie na świecie rozpoznaje się nowotwór u ok. 3,6/1 mln kobiet. W roku 2003 w Polsce pierwotny rak otrzewnej zdiagnozowano zaledwie u 133 kobiet, a u 99 nowotwór z omawianej grupy stanowił przyczynę zgonu.



## Alternatywne technologie medyczne

Obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu, tj. leczeniu podtrzymującym chorych na nowotwory platynowrażliwe zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, aktualną praktyką kliniczną jest obserwacja (brak aktywnego leczenia – strategia „watch and wait”).

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Skuteczność OLP w porównaniu z PLC w leczeniu podtrzymującym pacjentek z rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej oceniano w 1 badaniu RCT: STUDY 19 (OLP w dawce 800 mg/dz).

Dane badania STUDY 19 w zakresie **pierwszorzędownego punktu końcowego, tj. PFS**, dla daty odcięcia 30 czerwca 2010 roku spełniły kryterium dojrzałości danych określone protokołem - mediana czasu obserwacji pacjentek wynosiła 5,6 miesiąca (IQR: 4,5; 8,7). Zastosowanie OLP u pacjentek z BRCAm wiązało się z istotną statystycznie redukcją ryzyka progresji z powodu raka jajnika o 82% (wydłużenie mediany czasu do progresji o 6,9 miesiąca) w porównaniu do PLC. Natomiast w całej badanej populacji, niezależnie od statusu genu BRCA, redukcja ryzyka progresji wynosiła 65%, a mediana czasu do progresji choroby wydłużyła się o 3,6 miesiące. Podobny kierunek zmian względem wyników analizy pierwszorzędownej zaobserwowano dla rezultatów niezależnej oceny kontrolnej i testu *log-rank* ze stratyfikacją czynników ryzyka. Przedstawiono również wyniki analizy po korekcie *cross-over bias* (wykluczenie wszystkich pacjentek leczonych w ośrodkach, w których stosowano inhibitory PARP po progresji) dla subpopulacji BRCAm – dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Matulonis 2015. W porównaniu z grupą PLC, w ramieniu pacjentek stosujących OLP zaobserwowano znamienne zmniejszenie ryzyka progresji z powodu raka jajnika o 86%. Analiza **całkowitego przeżycia (OS)** jest analizą interim, ponieważ przeprowadzono ją dla daty odcięcia 26 listopada 2012 roku, i zgodnie z przyjętym protokołem, w tamtym momencie dane nie osiągnęły kryterium dojrzałości (populacji ITT - 58%; subpopulacja BRCAm - 52%). W punkcie odcięcia mediana czasu obserwacji pacjentek wynosiła 37,3 miesiąca. Wyniki wykonanej analizy wskazują na nieistotną statystycznie redukcję ryzyka zgonu na korzyść ocenianej interwencji - o 27% i 12% odpowiednio w populacjach BRCAm i ITT (mediana czasu przeżycia całkowitego uległa wydłużeniu w tych populacjach o kolejno 3 i 2 miesiące). W wyniku przeprowadzonej analizy po korekcie *cross-over bias* różnica OS dla populacji BRCAm spełniła kryterium istotności statystycznej (ryzyko zgonu względem PLC zmniejszyło się o 48%), natomiast dla populacji ogólnej różnica ta pozostała nieznamienna statystycznie. Dostarczone przez Wnioskodawcę dodatkowe niepublikowane dane zawierające wyniki

Istotną wyższość terapii OLP w zestawieniu z PLC odnotowano w zakresie pozostałych punktów końcowych, tj. czasu do pierwszej kolejnej terapii (TFST), czasu do drugiej kolejnej terapii (TSST) oraz czasu do przerwania leczenia lub zgonu (TDT), zarówno w populacji BRCAm, jak i ogólnej. W przypadku subpopulacji BRCAm w porównaniu z grupą PLC, podanie OLP przyczyniło się do wydłużenia mediany czasu do kolejnej pierwszej terapii o przeciętnie 9,4 miesiąca, do kolejnej drugiej terapii o 8,6 miesiąca, zaś do przerwania leczenia lub zgonu o 6,4 miesiąca. Różnice między porównywanymi interwencjami w zakresie median omawianych punktów końcowych dla populacji ogólnej były niższe o odpowiednio 2,7, 4,3 i 2,4 miesiąca względem subpopulacji BRCAm.

W przypadku 28% pacjentek z BRCAm leczenie podtrzymujące z zastosowaniem OMA po co najmniej dwóch cyklach chemioterapii, u których uzyskano częściową lub całkowitą odpowiedź na chemioterapię, trwało dłużej niż 2 lata. Dla populacji ogólnej odsetek ten wyniósł 23,5%. Z kolei u 36 i 28,4% pacjentek w populacji odpowiednio ITT i BRCAm okres leczenia podtrzymującego był krótszy niż 6 miesięcy. Wyniki w zakresie wskaźników FOSI i TOI oraz wyników sumarycznych w oparciu o cały kwestionariusz FACT-O wskazują na brak znamienych statystycznie różnic w częstości występowania poprawy lub pogorszenia ocenianych objawów między porównywanymi interwencjami zarówno w populacji ogółem jak i w subpopulacji pacjentek z mutacją w genach BRCA.

### Analiza bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo terapii OLP w porównaniu z PLC w leczeniu podtrzymującym pacjentek z rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej oceniono w 1 badaniu RCT: STUDY 19 (OLP w dawce 800 mg/dz). W powyższym badaniu nie oceniano punktu końcowego „zgony”. Zgodnie z protokołem badania zgony klasyfikowano jako ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs).

Istotnie statystycznie częściej raportowano zdarzenia niepożądane po stronie interwencji niż PLC w zakresie następujących punktów końcowych: AE ogółem  $\geq 3$  stopnia (BRCAm/ITT), AE związanych z leczeniem (ITT), SAEs (ITT), nudności w stopniach 1-4 (BRCAm/ITT), uczucie zmęczenia w stopniach 1-4 (ITT), wymioty w stopniach 1-4 (BRCAm/ITT), anemia w stopniach 1-4 (BRCAm/ITT), zaparcia w stopniach 1-4 (ITT). Największe

różnice w częstości rejestrowanych zdarzeń między OLP a PLC zaobserwowano w subpopulacji BRCAm w odniesieniu do nudności (73% vs 32%), wymiotów (36% vs 8%) i anemii (26% vs 5%).

Dane z publikacji Ledermann 2014 wskazują, że z powodu zdarzeń niepożądanych w ramieniu OLP zrezygnowało 7 pacjentek (5,1%), zaś w grupie PLC – 2 (1,6%).

W dostarczonych przez Wnioskodawcę dodatkowych nieopublikowanych materiałach krótko odniesiono się do wyników w zakresie bezpieczeństwa uzyskanych

Zidentyfikowano 1 badanie obserwacyjne z eksperymentalną grupą kontrolną (abstrakt), w którym oceniano efektywność praktyczną OLP u pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika (PSR) i mutacją w genach BRCA leczonych w latach 2002-2006 – publikacja **Hirst 2014**. Po leczeniu PSR subpopulacja badania AOCS miała niższą wartość mediany czasu przeżycia niż pacjenci z próby klinicznej otrzymujący OLP. Charakterystyka wyjściowa porównywanych grup była zbliżona. Jednakże nie przeprowadzono analizy dostosowanej do niemierzalnych czynników zakłócających wpływających na przeżywalność, takich jak pełna/częściowa odpowiedź na wcześniejszą terapię i czynniki specyficzne dla czasu. Mediana przeżycia była także dłuższa w ramieniu PLC badania klinicznego (31,9 miesięcy; podanie PARPi po badaniu u 23% pacjentów). Dlatego też, otrzymane wyniki powinny być interpretowane z ostrożnością.

W ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa przedstawiono badania, w których OLP stosowany był w monoterapii, w dawce 400 mg lub wyższej, dwa razy na dobę, u co najmniej 10 pacjentów z rakiem jajnika i mutacją w genach BRCA. W badaniu **Audeh 2012 i Oza 2015** zdarzenia niepożądane ogółem raportowano odpowiednio u 100 i 97% pacjentów włączonych do badania, a ciężkie zdarzenia niepożądane – kolejno u 29 i 9%. Wśród zdarzeń niepożądanych najczęściej obserwowano anemię, uczucie zmęczenia, nudności, wymioty, biegunkę, ból brzucha i bóle głowy, przy czym neutropenia, anemia, nudności i uczucie zmęczenia należały do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych w stopniu intensywności 3-4.

### Podsumowanie analizy klinicznej

Analiza opiera się na 1 badaniu RCT, którego wyniki (1) nie były potwierdzone w innych próbach klinicznych, (2) zostały częściowo opublikowane w opracowaniach wtórnych lub (3) w ogóle nieopublikowane. Ponadto badanie włączone do analizy głównej zawiera szereg ograniczeń metodologicznych, które zwiększają niepewność wnioskowania, a populacja analizy może różnić się od populacji docelowej PL. Niemniej jednak, przedstawione wyniki jednoznacznie wskazują na skuteczność wnioskowanej terapii w zakresie wydłużenia czasu bez progresji choroby, odsuwania w czasie kolejnych chemioterapii oraz przy jednocześnie akceptowalnym profilu bezpieczeństwa uwzględniając wysoką śmiertelność przedmiotowego wskazania oraz brak terapii alternatywnej. W dostępnych przeglądach systematycznych oraz dokumentacji rejestracyjnej preparatu leczniczego Lynparza podkreśla się konieczność dalszych badań w ramach prób klinicznych III-fazy w celu weryfikacji niepewności związanych z analizą przeżywalności, profilem bezpieczeństwa oraz jakością życia pacjentów otrzymujących oceniany lek.

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Należy z ostrożnością interpretować wyniki z RSS

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W związku z faktem braku aktywnego, refundowanego komparatora dla wnioskowanej substancji, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Należy podkreślić, że w związku z różnicami pomiędzy wynikami modelowania a danymi przedstawionymi przez wnioskodawcę w ramach uzupełnień należy spodziewać się zawyżenia wymodelowanego inkrementalnego efektu zdrowotnego, a co za tym idzie zaniżenia współczynnika ICUR. Analitykom nie udało się dostosować modelu pod względem krzywych przeżywalności (dostosowano jednak model pod kątem odsetka aktywnie leczonych pacjentek w stanie bez progresji), dlatego należy spodziewać się, że inkrementalne efekty zdrowotne uzyskane w ramach obliczeń własnych Agencji są nadal zawyżone (w stosunku do danych przedstawionych przez wnioskodawcę w ramach uzupełnień analiz), a co za tym idzie współczynnik **ICUR jest zaniżony**. To samo tyczy się obliczeń wnioskodawcy, które dodatkowo bazują na odbiegającym od przekazanych danych o odsetku pacjentek aktywnie leczonych olaparybem w stanie bez progresji, co dodatkowo obniża wiarygodność oszacowań wnioskodawcy.

**Wyniki analizy wnioskodawcy:**

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie olaparybu jest droższe i skuteczniejsze od strategii „*watch and wait*”. Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności **ICUR** przy braku uwzględnienia mechanizmu dzielenia ryzyka został oszacowany na poziomie **264 366 PLN/QALY**, wykazując przy aktualnym progu opłacalności (125 955 PLN) brak efektywności kosztowej wnioskowanej interwencji. Przy uwzględnieniu wdrożenia instrumentu dzielenia ryzyka ICUR spada do poziomu [REDACTED], co zmienia kierunek wnioskowania i wskazuje na efektywność kosztową terapii olaparybem.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu wynosi [REDACTED]. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto ([REDACTED]).

**Obliczenia własne Agencji:**

Uwzględniając liczbę leczonych aktywnie pacjentów na poziomie zgodnym z danymi przedstawionymi przez wnioskodawcę w ramach uzupełnień analiz stosowanie olaparybu jest droższe i skuteczniejsze od strategii „*watch and wait*”. Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności **ICUR** przy braku uwzględnienia mechanizmu dzielenia ryzyka został oszacowany na poziomie **563 791 PLN/QALY**, wykazując przy aktualnym progu opłacalności (125 955 PLN) brak efektywności kosztowej wnioskowanej interwencji. Przy uwzględnieniu wdrożenia instrumentu dzielenia ryzyka ICUR spada do poziomu [REDACTED], co nie zmienia kierunku wnioskowania – interwencja nadal wykazuje brak efektywności kosztowej.

Przy wartości ICUR oszacowanej w powyższym wariancie wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu wynosi [REDACTED]. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto ([REDACTED]).

Należy z ostrożnością interpretować wyniki z RSS [REDACTED]

[REDACTED] wprowadza to dodatkową niepewność w odniesieniu do wyników z RSS.

**Wpływ na budżet płatnika publicznego****Wyniki analizy wnioskodawcy:**

Z perspektywy NFZ wydatki związane z włączeniem do refundacji produktu leczniczego Lynparza we wnioskowanym wskazaniu spowodują wzrost kosztów dla budżetu na poziomie ok. [REDACTED] w pierwszym roku refundacji oraz ok. [REDACTED] w drugim roku finansowania przedmiotowej technologii. Przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, wydatki płatnika wzrosną o ok. [REDACTED] w odpowiednio pierwszym i drugim roku refundacji.

Oszacowania wyników analizy scenariuszy skrajnych przeprowadzone z perspektywy NFZ bez uwzględnienia wprowadzenia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, wykazały, że decyzja o objęciu finansowaniem produktu leczniczego Lynparza we wnioskowanym wskazaniu w wariancie minimalnym spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o odpowiednio [REDACTED] w pierwszym roku refundacji i ok. [REDACTED] w drugim roku refundacji, zaś w wariancie maksymalnym, odpowiednio [REDACTED]. Jeśli wdrożone zostaną zaproponowane instrumenty dzielenia ryzyka, przy założeniach scenariusza minimalnego wydatki wzrosną o ok. [REDACTED] w pierwszym i drugim roku refundacji, natomiast w przypadku scenariusza maksymalnego, odpowiednio o [REDACTED].

**Obliczenia własne Agencji:**

Na podstawie obliczeń Agencji, uwzględniających dane NFZ odnośnie liczby pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10 C48, C56 i C57, z perspektywy NFZ wydatki związane z włączeniem do refundacji produktu leczniczego Lynparza we wnioskowanym wskazaniu spowodują wzrost kosztów dla budżetu na poziomie ok. [REDACTED] w pierwszym roku refundacji oraz ok. [REDACTED] w drugim roku finansowania przedmiotowej technologii.

Przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, wydatki płatnika wzrosną o ok. [redacted] w odpowiednio pierwszym i drugim roku refundacji.

### Uwagi do zapisów programu lekowego

Poniżej przedstawiono główne uwagi do zapisów programu lekowego (dodatkowo w rozdziale 8. „Uwagi do zapisów programu lekowego” przedstawiono rozbieżności między zapisami programu lekowego a badaniem klinicznym, na którym opiera się niniejsza analiza):

- Należy doprecyzować, czy zapis PL w ramach kryteriów kwalifikacji „chore, które otrzymały co najmniej dwie linie leczenia schematami chemioterapii zawierającymi pochodne platyny (...)” uwzględnia również chemioterapię w skojarzeniu z immunoterapią. Należy zwrócić uwagę, że obecnie w Polsce działa PL „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika”, w którym stosuje się bewacyzumab w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem.
- W badaniu STUDY 19 wykazano, że w populacji BRCAm szansa wystąpienia anemii w stopniu intensywność 1-4 jest 6,8-krotnie większa w ramieniu OLP niż PLC, zaś w stopniu intensywności  $\geq 3$  - 3,5-krotnie większa. W świetle powyższych danych należy rozważyć, czy przyjęte w kryteriach kwalifikacji do PL stężenie hemoglobiny większe lub równe 10,0 g/dl, czyli dużo niższe niż dolna granica zakresu referencyjnego dla tego parametru (14-18 g/dl), jest bezpieczne dla pacjentek.
- Zgodnie z opinią eksperta klinicznego, [redacted], w ramach opisanego programu brak jest metody uzyskiwania wiedzy o obecności mutacji BRCA dziedzicznej jak i w guzie. Zdaniem eksperta wydaje się to kluczowe jako początek procesu włączania chorych do leczenia inhibitorami PARP. Oznaczanie mutacji wykonywane jest w ośrodkach w ramach badań lub uczestnictwa w opiece nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe, oznacza to że konieczne byłoby wykonywanie tego oznaczenia jako standardu u wszystkich chorych co jest zgodne z zaleceniami PTGO.

### Rekomendacje kliniczne

Odnalezione wytyczne zwracają uwagę na fakt, że organizacje FDA i EMA niedawno zatwierdziły **OLP** w ramach terapii podtrzymującej w celu zapobiegania nawrotom choroby u pacjentów z platynowrażliwym rakiem jajnika. Międzynarodowe rekomendacje **FIGO 2015** wskazują, że w przypadku pacjentów asymptotycznych z nawrotowym rakiem jajnika (progresja CA125 i nieznaczny rozmiar guza lub brak radiologicznych dowodów na wystąpienie nawrotu) właściwym postępowaniem jest opóźnienie rozpoczęcia chemioterapii. Autorzy rekomendacji zwrócili uwagę na fakt, że producent olaparybu przedstawił dane przemawiające za korzyścią ze stosowania **OLP** u pacjentów z rakiem jajnika i mutacją BRCA, którzy otrzymali 3 lub więcej linii chemioterapii oraz, że trwają kolejne dwie próby III-iej fazy: SOLO2 (**OLP** vs PLC w terapii podtrzymującej) oraz SOLO3 (**OLP** vs chemioterapia standardowa nowotworów nawrotowych). Według polskich wytycznych **PTGO 2015**, zastosowanie terapii podtrzymującej OLP należy rozważyć u chorych z podtypem niskodojrzałego surowiczego raka jajnika z mutacją genów BRCA1/2 (germinalną i/lub somatyczną) po leczeniu nawrotu platynowrażliwego z zastosowaniem pochodnych platyny, w przypadku osiągnięcia obiektywnej odpowiedzi (częściowej lub całkowitej). W tym samym dokumencie podkreślono jednak, że oczekiwana jest analiza wpływu OLP na przeżycie całkowite tych chorych. Według polskich wytycznych **PTGO 2015**, odpowiedź na chemioterapię drugiej linii i kolejnych linii należy monitorować przy wykorzystaniu markera CA 125 i badań obrazowych. Natomiast amerykańskie wytyczne **NCCN 2015** ze względu na niewystarczające dowody nie udzieliły rekomendacji dla OLP w terapii podtrzymującej pacjentów z chorobą platynowrażliwą.

### Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne (HAS 2015, IQWIG 2015; w tym 1 z ograniczeniami – NICE 2015 – gdzie interwencja rekomendowana jest dla pacjentek po 3 lub więcej liniach terapii, a koszt terapii dla osób stosujących lek powyżej 15 miesięcy będzie pokryty przez firmę) i 2 rekomendacje negatywne (SMC 2015 i NICE 2015). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na przewagę OLP w porównaniu z PLC w zakresie przeżycia bez progresji choroby, oraz na wyniki badania STUDY19 wskazujące na zwiększoną przeżywalność bez progresji i wydłużony czas do kolejnej terapii u pacjentów leczonych OLP w porównaniu z PLC. Wśród argumentów przeciwko refundacji leku OLP wymieniono umiarkowany stopień dojrzałości uwzględnionych danych klinicznych (zwłaszcza odnośnie przeżycia całkowitego, które obciążone jest dodatkowo późniejszym zastosowaniem inhibitorów PARP u niektórych pacjentów) oraz wysokie koszty w

porównaniu do korzyści klinicznej. Uznano również, że dowody na efektywność kosztową ocenianego leku są niewystarczające.

**Stanowisko ekspertów klinicznych**

Wszyscy eksperci kliniczni, od których Agencja otrzymała opinie są za finansowaniem ocenianej technologii medycznej podkreślając istotny wpływ na wydłużenie przeżycia bez progresji oraz czasu do kolejnych terapii przeciwnowotworowych. Żaden z ekspertów nie odnosił się do kosztów stosowania terapii.

**Uwagi dodatkowe**

Brak.



## 13. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Bao 2015** Bao, Z., et al. "Effectiveness and safety of poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors in cancer therapy: A systematic review and meta-analysis." *Oncotarget* (2015).
- Dougherty 2014** Dougherty B, Ledermann JA, Lai Z, et al. Analysis of candidate homologous repair deficiency genes in a clinical trial of olaparib in patients (pts) with platinum-sensitive, relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC). *J Clin Oncol* 32:5s, 2014
- Elit 2013** Elit, L., Hirte, H. Palliative systemic therapy for women with recurrent epithelial ovarian cancer: current options, *Onco Targets Ther.* 2013;6:107-18
- Falci 2014** Falci, C., Dieci, M. V., Guarneri, V., Solda, C., Bria, E., Tortora, G., and Conte, P. Maintenance therapy in epithelial ovarian cancer: From chemotherapy to targeted agents, *Expert Rev Anticancer Ther.* 2014 Sep;14(9):1041-50
- Foley 2013** Foley OW, Rauh-Hain JA, del Carmen MG, Recurrent epithelial ovarian cancer: An update on treatment. *Oncology (Williston Park).* 2013 Apr;27(4):288-94, 298.
- Frampton 2015** Frampton JE: Olaparib: a review of its use as maintenance therapy in patients with ovarian cancer. *BioDrugs* 2015;2015 Apr;29:143-150.
- Ledermann 2011** Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Phase 2 randomized placebo-controlled study of olaparib (AZD2281) in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC). Abstracts presented at the 17th International Meeting of the European Society of Gynaecological Oncology - Plenary Oral Presentations. *International Journal of Gynecological Cancer.* Volume 21, Supplement 3, October 2011.
- Ledermann 2012** Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, Scott C, Meier W, Shapira-Frommer R, Safra T, Matei D, Macpherson E, Watkins C, Carmichael J, Matulonis U. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2012 Apr 12;366(15):1382-92.
- Ledermann 2013** Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (SOC) and a *BRCA* mutation (*BRCAm*). *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 5505).
- Ledermann 2014** Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, Scott CL, Meier W, Shapira-Frommer R, Safra T, Matei D, Fielding A, Spencer S, Dougherty B, Orr M, Hodgson D, Barrett JC, Matulonis U. 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 Jul;15(8):852-61.
- Ledermann 2014ab** Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, Scott S, Meier W, Shapira-Frommer R, Safra T, Matei D, Fielding A, Spencer S, Mann H, Bennett B, Parry D, Matulonis U, Health-related quality of life (HRQoL) during olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC) and a *BRCA* mutation (*BRCAm*)
- Lheureux 2014a** Lheureux, S., Ledermann, J. A., Kaye, S. B., Gourley, C., Friedlander, M., Bowtell, D., De, Greve J., De, Fazio A., Shapira-Frommer, R., De Bono, J. S., Audeh, M. W., Kohn, E. C., Alsop, K., Scott, C. L., Matulonis, U., Kaufman, B., Burger, B., Robertson, J. D., Ho, T., and Oza, A. M., Characterization of ovarian cancer long-term responders on olaparib, *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 5534)
- Lheureux, 2014** Lheureux, S., Ledermann, J., Kaye, S., Gourley, C., Friedlander, M., Bowtell, D., De, Greve J., DeFazio, A., Frommer, R., De Bono, J. S., Audeh, M. W., Kohn, E., Alsop, K., Scott, C., Matulonis, U., Kaufman, B., Burger, B., Robertson, J., Ho, T., and Oza, A. A pilot integrated analysis of long-term benefit of olaparib in ovarian cancer: Results of feasibility testing *International Journal of Gynecological Cancer* 2014, 24 (9) 141 - 142.
- Marchetti 2012** Marchetti, C., Imperiale, L., Gasparri, M. L., Palaia, I., Pignata, S., Boni, T., Bellati, F., and Benedetti, Panici P. Olaparib, PARP1 inhibitor in ovarian cancer, *Expert Opin Investig Drugs.* 2012 Oct;21(10):1575-84
- Matulonis 2014** Matulonis UA, Harter P, Gourley C, et al. 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). Abstracts / *Gynecologic Oncology* 133 (2014) 2-207: 132 — Focused Plenary.
- Matulonis 2015** Matulonis UA, Harter P, Gourley C, et al. 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. *SGO 2015, Gynecologic Oncology* 137,8; 2015: 2-91
- Wiggins 2015** Wiggins AJ, Cass GK, Bryant A, Lawrie TA, Morrison J: Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for the treatment of ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015 May;2015:CD007929.

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AHS 2013** Rekomendacje Alberta Health Services, Epithelial ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer, <http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gyne005-epithelialovarian.pdf>
- AWMF 2013** Wagner, U., et al. "S3-guideline on diagnostics, therapy and follow-up of malignant ovarian tumours." *Geburtsh Frauenheilk* 73 (2013): 874-889; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3859160/>



<b>ESMO 2013</b>	Ledermann, J. A., et al. "Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." <i>Annals of oncology</i> 24.suppl 6 (2013): vi24-vi32; <a href="http://annonc.oxfordjournals.org/content/24/suppl_6/vi24.full.pdf+html">http://annonc.oxfordjournals.org/content/24/suppl_6/vi24.full.pdf+html</a>
<b>FIGO 2015</b>	Berek, Jonathan S., Christopher Crum, and Michael Friedlander. "Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum." <i>International Journal of Gynecology &amp; Obstetrics</i> 131 (2015): S111-S122; <a href="http://www.ijgo.org/article/S0020-7292%2815%2900378-1/pdf">http://www.ijgo.org/article/S0020-7292%2815%2900378-1/pdf</a>
<b>HAS 2015</b>	Rekomendacje Haute Autorité De Santé, LYNPARZA 50 mg, gélule 2015; <a href="http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14098_LYNPARZA_PIC_INS_Avis2_CT14098.pdf">http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14098_LYNPARZA_PIC_INS_Avis2_CT14098.pdf</a>
<b>IQWiG 2015</b>	Rekomendacje Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Olaparib–Bewertung § 35a Abs.1 Satz 10 SGB V, 2015; <a href="https://www.iqwig.de/download/G15-05_Olaparib_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf">https://www.iqwig.de/download/G15-05_Olaparib_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf</a>
<b>NCCN 2015</b>	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer, Version 2.2015; <a href="https://www.tri-kobe.org/nccn/guideline/gynecological/english/ovarian.pdf">https://www.tri-kobe.org/nccn/guideline/gynecological/english/ovarian.pdf</a>
<b>NCPE 2015</b>	Rekomendacje National Centre for Pharmacoeconomics, 2015; <a href="http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2015/12/Web-summary_olaparib.pdf">http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2015/12/Web-summary_olaparib.pdf</a>
<b>NICE 2014</b>	Rekomendacje National Institute for Health and Care Excellence. Management of advanced (stage II-IV) ovarian cancer. Pathway last updated: 28 August 2014. Copyright © NICE 2014; <a href="http://pathways.nice.org.uk/pathways/ovarian-cancer">http://pathways.nice.org.uk/pathways/ovarian-cancer</a>
<b>Pozostałe publikacje</b>	
<b>PTGO 2013</b>	Markowska J, Kornafel J, Karolewski K, Sajdak S, Basta A, Bidziński M, Emerich J, Gryboś M, Michalski B, Olejek A, Panek G, Roszak A, Skręt A, Urbański K, Mądry R. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące nabłonkowych nowotworów jajnika: raka jajnika oraz guzów o granicznej złośliwości; <a href="http://polskagruparakajajnika.pl/wp-content/uploads/2012/02/REKOMENDACJE_2013-07-15_jajnik.pdf">http://polskagruparakajajnika.pl/wp-content/uploads/2012/02/REKOMENDACJE_2013-07-15_jajnik.pdf</a>
<b>SEOM 2014</b>	Gonzalez-Martin, A., et al. "SEOM guideline in ovarian cancer 2014." <i>Clinical and Translational Oncology</i> 16.12 (2014): 1067-1071; <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4239783/pdf/12094_2014_Article_1229.pdf">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4239783/pdf/12094_2014_Article_1229.pdf</a>
<b>SIGN 2013</b>	Rekomendacje Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Management of epithelial ovarian cancer. A national clinical guideline; <a href="http://www.sign.ac.uk/pdf/sign135.pdf">http://www.sign.ac.uk/pdf/sign135.pdf</a>
<b>SMC 2015</b>	Rekomendacje Scottish Medicines Consortium, Olaparib, 50mg, hard capsules (Lynparza®) SMC No. (1047/15); <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/olaparib_Lynparza_FINAL_June_2015_for_website.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/olaparib_Lynparza_FINAL_June_2015_for_website.pdf</a>
<b>ANSM 2014</b>	Autorisation temporaire d'utilisation nominative et de cohorte resume des rapports n°1 et n°2 de synthèse périodique olaparib 50 mg, gélules, 2014; <a href="http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/095e623c6e14949458215e8bb95453e0.pdf">http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/095e623c6e14949458215e8bb95453e0.pdf</a>
<b>Audeh 2010</b>	Audeh MW, Carmichael J, Penson RT, Friedlander M, Powell B, Bell-McGuinn KM et al.: Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with <i>BRCA1</i> or <i>BRCA2</i> mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial. <i>Lancet</i> 2010, 376: 245-251.
<b>Bixel 2015</b>	Bixel K, Hays JL: Olaparib in the management of ovarian cancer. <i>Pharmgenomics Pers Med</i> 2015;2015 Aug 7;8:127-135; <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4538690/pdf/pgpm-8-127.pdf">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4538690/pdf/pgpm-8-127.pdf</a>
<b>ChPL Lynparza</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego dla preparatu Lynparza
<b>Ciemieński 2013</b>	Ciemieński, Adam, Jan Lewandowski, and Janusz Emerich. "Rak jajowodu—obraz kliniczny, diagnostyka, leczenie. Opis przypadku." <i>Current Gynecologic Oncology</i> 11.3 (2013): 217-228; <a href="http://yadda.icm.edu.pl/yadda/element/bwmeta1.element.psjd-770da5a8-8c4b-4b5d-968b-799575110fad">http://yadda.icm.edu.pl/yadda/element/bwmeta1.element.psjd-770da5a8-8c4b-4b5d-968b-799575110fad</a>
<b>EFPIA 2015</b>	European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations, The pharmaceutical industry in figures, 2015; <a href="http://www.efpia.eu/uploads/Figures_2015_Key_data.pdf">http://www.efpia.eu/uploads/Figures_2015_Key_data.pdf</a>
<b>EMA 2014</b>	EMA, Lynparza CHMP assessment report, 2014; <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003726/WC500180154.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003726/WC500180154.pdf</a>
<b>EPAR 2014</b>	EMA, Summary of the risk management plan (RMP) for Lynparza; <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Risk-management-plan_summary/human/003726/WC500176260.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Risk-management-plan_summary/human/003726/WC500176260.pdf</a>
<b>FDA 2014a</b>	Highlights of Prescribing Information; <a href="http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/206162lbl.pdf">http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/206162lbl.pdf</a> [dostęp: 17.02.2016 r.]
<b>FDA 2014b</b>	FDA approves Lynparza to treat advanced ovarian cancer; <a href="http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm427554.htm">http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm427554.htm</a>
<b>FIGO 2014</b>	Prat J.; FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. <i>Int J Gynaecol Obstet.</i> 2014 Jan;124(1):1-5.
<b>Gelmon 2011</b>	Gelmon KA, Tischkowitz M, Mackay H, Swenerton K, Robidoux A, Tonkin K et al.: Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated ovarian carcinoma or triple-negative breast cancer: a phase 2, multicentre, open-label, non-randomised study. <i>Lancet Oncol</i> 2011, 12: 852-861.
<b>Hirst 2014</b>	Hirst C, Parry D, Alsop K, De FA, Fereday S, Mitchell G et al.: Survival in patients with <i>BRCA</i> mutation-positive platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. <i>J Clin Oncol</i> 2014, 32.

- Kaufman 2015** Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, Audeh MW, Friedlander M, Balmana J et al.: Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germ-line BRCA1/2 mutation: An open-label phase II study. *J Clin Oncol* 2013, 33: 244-250
- Kaye 2012** Kaye SB, Lubinski J, Matulonis U, Ang JE, Gourley C, Karlan BY et al.: Phase II, open-label, randomized, multicenter study comparing the efficacy and safety of olaparib, a poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor, and pegylated liposomal doxorubicin in patients with *BRCA1* or *BRCA2* mutations and recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2012, 30: 372-379.
- Kosary 2002** Kosary C., Trimble E.L.: Treatment and survival for women with fallopian tube carcinoma: a population-based study. *Gynecol. Oncol.* 2002; 86: 190–191.
- Krzakowski 2015** Krzakowski, Maciej, et al. "Onkologia kliniczna Tom I." *Via Medica, Gdańsk* (2015).
- Kujawa 2015** Kujawa, Katarzyna Aleksandra, and Katarzyna Marta Lisowska. "Rak jajnika—od biologii do kliniki." *Postepy Hig Med Dosw (online)* 69 (2015): 1275-1290;  
[https://www.researchgate.net/profile/Katarzyna\\_Lisowska3/publication/285593623\\_Rak\\_jajnika\\_-\\_od\\_biologii\\_do\\_kliniki\\_Ovarian\\_cancer\\_-\\_from\\_biology\\_to\\_clinic/links/56616c2f08ae4931cd59ead3.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Katarzyna_Lisowska3/publication/285593623_Rak_jajnika_-_od_biologii_do_kliniki_Ovarian_cancer_-_from_biology_to_clinic/links/56616c2f08ae4931cd59ead3.pdf)
- Lheureux 2015** Lheureux S, Bowering V, Karakasis K, Oza AM: Safety evaluation of olaparib for treating ovarian cancer. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14:1305-1316.
- Liu 2014** Liu JF, Barry WT, Birrer M, Lee JM, Buckanovich RJ, Fleming GF et al.: Combination cediranib and olaparib versus olaparib alone for women with recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2014.
- Loh 2011** Poh Loh K., Ghorab H., Thorne J., i in., Primary peritoneal carcinoma: an uncommon entity, *Royal College of Surgeons in Ireland Student Medical Journal.* 2011, 4(1):28-30
- Miedzińska 2007** Miedzińska, Magdalena, et al. "Pierwotny surowiczy rak otrzewnej—diagnoza, leczenie i rokowanie." *Ginekologia Onkologiczna* 5.1 (2007): 15-21;  
<http://yadda.icm.edu.pl/yadda/element/bwmeta1.element.psjd-978556a8-496c-4562-9a4e-92c22b103160>
- Oza 2015** Oza AM, Gibula D, Benzaquen AO, Poole C, Mathijssen RH, Sonke GS et al.: Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomized phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:87-97. (wraz z załącznikiem)
- Pectasides 2006** Pectasides D., Pectasides E., Economopoulos T.: Fallopian tube carcinoma: a review. *Oncologist* 2006; 11: 902–991.4.
- PTGO 2015** Rekomendacje polskiego towarzystwa ginekologii onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka jajnika, Wersja 1.2015;  
<http://ptgo.pl/wp-content/uploads/RekomendacjeJAJNIK-16.10.2015.pdf>
- STUDY 19 protokół** Protocol for: Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 2012;366:1382-92. DOI: 10.1056/NEJMoa1105535. (Protokół badania udostępniony online jako materiał dodatkowy do publikacji Ledermann 2012);  
[http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1105535/suppl\\_file/nejmoa1105535\\_protocol.pdf](http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1105535/suppl_file/nejmoa1105535_protocol.pdf)
- Szubert 2010** Szubert, Jacek Suzin, Katarzyna Kowalczyk-Amico, Rak jajowodu –analiza przypadków i przegląd piśmiennictwa, *Przegląd Menopauzalny* 2010; 1: 44–47
- Tutt 2010** Tutt A, Robson M, Garber JE, Domchek SM, Audeh MW, Weitzel JN et al.: Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with *BRCA1* or *BRCA2* mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet* 2010, 376: 235-244.
- Wojciechowska 2014** Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński Z. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2012 roku. Centrum Onkologii Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Ministerstwo Zdrowia. Warszawa 2014. [<http://onkologia.org.pl/publikacje/>]

## 14. Załączniki

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Lynparza stosowanego w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2, ██████████, Kraków, 2015
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Lynparza stosowanego w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2, ██████████, Kraków, 2015
- Analiza ekonomiczna dla leku Lynparza (olaparyb) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacjami w genach BCRA1 i/lub BCRA2, ██████████, Kraków, 2015
- Analiza wpływu na system ochrony dla Lynparza (olaparyb) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BCRA1 i/lub BCRA2, ██████████, Kraków, 2015
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Analiza Racjonalizacyjna dla produktu leczniczego Lynparza (olaparyb) stosowanego w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BCRA1 i/lub BCRA2, ██████████, Kraków, 2015
- Uzupełnienia do raportu HTA dla leku Lynparza załączone do pisma Ministra Zdrowia znak: 4600.2830.5.2015.MS, które wpłynęło do Agencji dnia 11.03.2016r.
- Projekt ocenianego programu lekowego „Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”