



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Lynparza (olaparyb)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub
raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.8.2020

Data ukończenia: 3 lipca 2020

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 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 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 czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

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

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 2019 r., poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

ADT	terapia pozbawiona androgenów (ang. androgen deprivation therap)
AE	zdarzenia niepożądane (ang. Adverse Events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AIAT	aminotransferaza alaninowa
AKL	Analiza kliniczna
AML	ostra białaczka szpikowa
AR	Analiza racjonalizacyjna
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AspAT	aminotransferaza asparaginowa
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	Analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BGCS	British Gynaecological Cancer Society
BSC	najlepsza opieka medyczna (ang. Best Supportive Care)
CA125	antygen nowotworowy CA125
CCO	Cancer Care Ontario
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CR	odpowiedź całkowita (ang. Complete Response)
CZN	cena zbytu netto
DCR	kontrola objawów choroby
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. Defined Daily Dose)
DOR	czas trwania odpowiedzi (ang. Duration Of Response)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESMO	The European Society for Medical Oncology
FACT-O	Functional Assessment of Cancer Therapy (ovarian)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FIGO	Komitet do spraw Ginekologii Onkologicznej Międzynarodowej Federacji Ginekologów i Położników (ang. International Federation of Gynecology and Obstetrics Committee on Gynecologic Oncology)
GBA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
HAS	Haute Autorité de Santé
HBOC	rodzinny rak piersi i jajnika (ang. hereditary breast/ovarian cancer)
HGSC	rak surowiczy o niskim stopniu zróżnicowania (ang. high-grade serous carcinoma)
HNPCC	rodzinny niepolipowaty rak jelita grubego (ang. hereditary non-polyposus colorectal cancer)
HR	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)

HRQoL	jakość życia warunkowana stanem zdrowia
HTA	ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. Incremental Cost Utility Ratio)
INAHTA	international Network of Agencies for Health Technology Assessment
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LGSC	Rak surowicy o wysokim stopniu zróżnicowania (ang. low-grade serous carcinoma)
MDS	Zespół mielodysplastyczny
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NCI CTC	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
NCPE	The National Centre for Pharmacoeconomics
Nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. Number Needed to Harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. Number Needed to Treat)
NS	nieistotne statystycznie
OLP/OLA	olaparyb
OR	iloraz szans (ang. Odds Ratio)
ORR	odpowiedź obiektywna (ang. Objective Response Rate)
OS	przeżycie całkowite (ang. Overall Survival)
PBAC	pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PD	progresja choroby (ang. Progressive Disease)
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free Survival)
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	Placebo
PPSC	pierwotny surowiczy rak otrzewnej (ang. primary peritoneal serous carcinoma)
PR	odpowiedź częściowa (ang. Partial Response)
PTG	Polskie Towarzystwo Ginekologiczne
PTGO	Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PUO	Polska Unia Onkologii
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. Quality Adjusted Life Years)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. Randomized Clinical Trial)
RD	różnica ryzyka (ang. Risk Difference)

RECIST	kryteria oceny odpowiedzi w nowotworach litych (ang. Response Evaluation Criteria In Solid Tumours)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	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)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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)
RP	Rada Przejrzystości
SD	stabilizacja choroby (ang. stable disease)
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMC	The Scottish Medicines Consortium
SSHOC	rodzinny rak jajnika (ang. site specific hereditary ovarian cancer)
TDT	czas od randomizacji do zakończenia leczenia lub zgonu
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TFST	czas do pierwszej kolejnej terapii
TOI	Trial Outcome Index Score
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
WDS	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	World Health Organization
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	14
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	16
3.2. Problem zdrowotny	17
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	22
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	23
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	23
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	29
3.5. Refundowane technologie medyczne	30
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	30
4. Ocena analizy klinicznej	32
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	32
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	32
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	34
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	34
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	35
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	41
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	43
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	45
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	45
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	45
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	56
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	61
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	61

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	61
4.3.	Komentarz Agencji	63
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	65
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	65
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	65
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	66
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	72
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	72
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	73
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	74
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	77
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	78
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	80
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	81
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	83
5.4.	Komentarz Agencji	83
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	85
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	85
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	85
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	86
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	88
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	91
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	92
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	94
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	96
6.4.	Komentarz Agencji	96
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	97
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	98
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	100
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	105
11.	Kluczowe informacje i wnioski	107
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	112
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	113
14.	Źródła.....	114
15.	Załączniki.....	117

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 18.02.2020
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.1380.2019.14.MO
PLR.4600.1379.2019.13.MO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

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

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatny
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Lynparza 100 mg – ████████ PLN
 - Lynparza 150 mg – ████████ PLN
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

██████ – NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

AstraZeneca AB
Szwecja, S151 85
Södertälje

Wnioskodawca

AstraZeneca AB
Szwecja, S151 85
Södertälje

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

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> Lynparza, tabletki powlekane, 100 mg, 56 tabl., kod EAN: 05000456031325 Lynparza, tabletki powlekane, 150 mg, 56 tabl., kod EAN: 05000456031318
Kod ATC	L01XX46 Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe
Substancja czynna	Olaparyb
Wnioskowane wskazanie	Zgodnie z projektem programu lekowego: „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu Lynparza wynosi 300 mg (dwie tabletki po 150 mg) dwa razy na dobę, co odpowiada całkowitej dawce dobowej 600 mg. W celu zmniejszenia dawki dostępna jest tabletki 100 mg. Pacjenci z platynowrażliwym nawrotowym (PSR) rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny powinni rozpocząć leczenie produktem Lynparza nie później niż 8 tygodni po podaniu ostatniej dawki leków w schemacie zawierającym pochodne platyny.
Droga podania	Podanie doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Olaparyb jest silnym inhibitorem ludzkich enzymów określanymi mianem polimeraz poli-ADP-rybozy (ang. poly-ADP-ribose polymerase, PARP-1, PARP-2 i PARP-3) i wykazano, że hamuje on wzrost niektórych nowotworowych linii komórkowych w warunkach in vitro oraz wzrost guzów in vivo, stosowany jako jedyny lek (w monoterapii) lub w skojarzeniu z uznanymi chemioterapeutykami.</p> <p>Enzymy PARP są konieczne 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. base excision repair, BER). Gdy olaparyb 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 widelki replikacyjne napotykają kompleks PARP-DNA. W komórkach prawidłowych naprawa metodą rekombinacji homologicznej (ang. homologous recombination repair, HRR) jest skuteczna w naprawianiu tych pęknięć podwójnej helisy DNA. Przy braku funkcjonalnych elementów HRR takich jak BRCA1 lub 2, pęknięcia podwójnej helisy DNA nie mogą zostać precyzyjnie ani skutecznie naprawione. W zastępstwie tego mechanizmu aktywowane są alternatywne i podatne na błędy szlaki, takie jak szlak łączenia niehomologicznych końców (ang. non-homologous end joining, 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. Przy braku mutacji BRCA1 lub BRCA2 szlak HRR może być zaburzony przez inne mechanizmy, chociaż aberracja i penetracja będące przyczyną tych zaburzeń nie zostały w pełni wyjaśnione. Brak w pełni funkcjonalnego szlaku HRR jest jednym z kluczowych czynników determinujących platynowrażliwość w raku jajnika i innych nowotworach złośliwych.</p> <p>W modelach in vivo z dysfunkcją genu BRCA1/2, olaparyb podawany po leczeniu związkami platyny powodował opóźnienie progresji guza oraz zwiększenie całkowitego przeżycia w porównaniu z leczeniem samymi związkami platyny, co korelowało z okresem leczenia podtrzymującego olaparybem.</p>

Źródło: ChPL Lynparza

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	16 grudnia 2014 r. (Lynparza w postaci kapsułek) (EMA) 12 czerwca 2019 r. – rejestracja w leczeniu podtrzymującym po I linii chemioterapii opartej na związkach platyny 12 listopad 2019 r. – ostatnia aktualizacja ChPL
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<ul style="list-style-type: none"> • Rak jajnika Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w monoterapii w: <ul style="list-style-type: none"> ○ leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg. klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z obecnością mutacji BRCA1/2(dziedzicznej i (lub) somatycznej), u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny. ○ leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. high grade), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny. <ul style="list-style-type: none"> • Rak piersi ○ Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z dziedzicznymi mutacjami BRCA1/2, u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub rozsiały rak piersi. Pacjenci powinni wcześniej otrzymać terapię antracykliną i taksanem w ramach leczenia (neo)adjuwantowego lub z powodu choroby rozsianej, chyba że pacjenci nie kwalifikowali się do takich terapii.
Status leku sierocego	Nie*
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak

Źródło: ChPL Lynparza

*lek stracił status leku sierocego w marcu 2018 r.

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Lynparza (olaparyb) podlegał ocenie Agencji we wskazaniach obejmujących niskozróżnicowane raki jajnika.

W 2016 r. ocenie Agencji podlegał produkt Lynparza dostępny w postaci kapsułek do stosowania 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)”. Rekomendacja Prezesa i stanowisko Rady Przejrzystości były negatywne m.in. ze względu na niepewność związaną z jakością dowodów klinicznych oraz duże prawdopodobieństwo braku efektywności kosztowej.

W 2019 r. lek Lynparza w postaci tabletek podlegał ocenie w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych we wskazaniu zgodnym z obecnie analizowanym, obejmującym leczenie: zaawansowanego raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania u pacjentki, u której zastosowano chemioterapię opartą na związkach platyny. Zarówno opinia Rady Przejrzystości, jak i Agencji były pozytywne.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące Lynparza

Nr i data wydania	Lek i oceniane wskazanie	Stanowisko RP oraz rekomendacja Prezesa AOTMiT
Opinia nr 116/2019 z dnia 23 grudnia 2019 r. AOTMiT Opinia Rady Przejrzystości nr 422/2019 z dnia 23 grudnia 2019 r.	Lynparza (olaparyb), 150 mg, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych we wskazaniu: zaawansowany rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ICD-10: C56)	<p><u>Opinia AOTMiT:</u> AOTMiT, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844 z późn. zm.) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Lynparza (olaparyb) we wskazaniu: zaawansowany rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ICD-10: C56), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Lynparza (olaparyb) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) we wskazaniu: zaawansowany rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ICD-10: C56). Wyniki odnalezionego badania wskazują, że większy odsetek pacjentów nie doświadczał progresji choroby (ocenianej wg kryteriów RECIST) po 24 i 36 miesiącach w grupie olaparybu niż placebo. W chwili przeprowadzania analizy przeżycia bez progresji</p>

Nr i data wydania	Lek i oceniane wskazanie	Stanowisko RP oraz rekomendacja Prezesa AOTMiT
		<p>choroby, dane dotyczące przeżycia całkowitego były niedojrzałe(21% zdarzeń), w związku z czym niemożliwe jest wnioskowanie dot. wpływu zastosowania terapii olaparybem na wydłużenie przeżycia u pacjentek. Należy również podkreślić, że w niektórych sytuacjach wyniki dot. PFS nie korelują z rzeczywistą korzyścią dla chorego czy wydłużeniem czasu przeżycia całkowitego. Dodatkowo mając na uwadze, wyniki dot. profilu bezpieczeństwa i jakości życia, sugerujące przewagę placebo, istnieje ryzyko, że podanie leku w ramach RDTL nie przełoży się na poprawę ogólnego stanu zdrowia pacjentek.</p> <p><u>Opinia RP:</u> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Lynparza (olaparyb), tabletki powlekane, 150 mg we wskazaniu: zaawansowany rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ICD-10: C56).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> (...) Wnioskowane wskazanie mieści się we wskazaniu rejestracyjnym leku Lynparza wymienionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Wyniki randomizowanej próby klinicznej wskazują na istotne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) pod wpływem olaparybu. Wskazanie, którego dotyczy zlecenie, nie jest w pełni zgodne z kryteriami włączenia do programu lekowego, jednak różnica polegająca na przyjęciu przez pacjentkę odmiennej liczby cykli schematu z zastosowaniem platyny nie jest, zdaniem Rady, dostateczną przyczyną dla odmowy zastosowania leku, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Jednocześnie Rada zwraca uwagę na niepełną wiedzę dotyczącą przebiegu choroby. (...) We wspomnianym wyżej randomizowanym badaniu klinicznym poważne działania niepożądane (najczęściej niedokrwistość) występowały u około jednej piątej chorych. Nie raportowano zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu.</p> <p>Koszty leczenia preparatem Lynparza są wysokie, biorąc pod uwagę horyzont czasowy stosowania leku. Hipotetyczne wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem świadczeń u chorych o zbliżonej charakterystyce klinicznej są wysokie. Szacunki obciążone są jednak dużym marginesem niepewności.</p>
<p>Rekomendacja nr 16/2016 z dnia 1 kwietnia 2016 r. Prezesa AOTMiT</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 28/2016 z dnia 29 marca 2016 r.</p>	<p>Lynparza (olaparyb), kapsułki twarde, 50 mg, 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)”</p>	<p><u>Rekomendacja Prezesa Agencji:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa, za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Lynparza.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Za negatywną rekomendacją Prezesa przemawiają ograniczenia wynikające z przedłożonych analiz. Analiza efektywności klinicznej została oparta o 1 randomizowane badanie, które charakteryzuje się licznymi niepewnościami i ograniczeniami (m.in. włączenie do badania populacji szerszej niż wnioskowana, przedstawienie wyników mimo nieosiągnięcia zakładanych warunków do przeprowadzenia analizy statystycznej wyników dla punktów końcowych w zakresie przeżycia całkowitego, wystąpienie efektu cross over bias dla punktu końcowego przeżycie całkowite). (...)</p> <p>Zgodnie z obliczeniami wnioskodawcy technologia jest efektywna kosztowo przy uwzględnieniu instrumentu podziału ryzyka. Jednakże analiza ekonomiczna przedstawiona przez wnioskodawcę cechuje się istotnymi ograniczeniami wiarygodności przyjętych założeń takimi jak: odsetek pacjentek stosujących terapię w stanie bez progresji, założenie odnośnie zróżnicowania użyteczności stanu zdrowia w zależności od przyjmowania leczenia, poziom uzyskanego efektu zdrowotnego w modelowaniu, które mają wpływ na uzyskiwane wyniki. Przedstawione wyniki są niepewne także z uwagi na: różnice w wartościach parametrów pomiędzy wykorzystanymi w modelu wnioskodawcy a wskazanymi w ramach uzupełnień do wniosku, różnice w efektach wykazanych w badaniu i uzyskanych z modelu, czy zróżnicowanie użyteczności stanu zdrowia dla pacjentek w stanie bez progresji w zależności od stosowania leczenia. Zgodnie z obliczeniami Agencji, uwzględniającymi zmiany wątpliwych parametrów, wnioskowana technologia jest nieefektywna kosztowo.</p> <p>Ocena wpływu na budżet płatnika budzi wątpliwości pod względem danych wejściowych, które oszacowano arbitralnie nie podając wiarygodnego źródła oraz przeprowadzonego oszacowania liczebności populacji docelowej. Przedstawione dane w odniesieniu do danych Narodowego Funduszu Zdrowia wydają się być zaniżone, co obniża wiarygodność przeprowadzonej analizy (...).</p> <p>Ze względu na brak aktywnego leczenia alternatywnego w ocenie Prezesa Agencji zasadne jest ponowne rozpatrzenie zasadności finansowania olaparybu w leczeniu podtrzymującym chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej w momencie ukazania się nowych doniesień naukowych.</p> <p><u>Stanowisko RP:</u> Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Lynparza (olaparyb), 50 mg, kapsułki twarde, 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)”.</p>

Nr i data wydania	Lek i oceniane wskazanie	Stanowisko RP oraz rekomendacja Prezesa AOTMiT
		<p><u>Uzasadnienie:</u> Rada uważa, że pozytywna rekomendacja o refundacji Lynparza (olaparyb –OLP) byłaby przedwczesna, z uwagi na wątpliwości dotyczące dowodów na kliniczną efektywność leku i bardzo duże prawdopodobieństwo braku efektywności kosztowej. Zdaniem Rady, należy zaczekać na zakończenie obecnie trwających dwóch badań klinicznych, które mogą się przyczynić do wyjaśnienia tych niepewności.</p> <p>Skuteczność OLP w porównaniu z placebo (PLC) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej oceniano tyko w 1 badaniu RCT (STUDY 19). Jego wyniki (1) nie zostały dotąd potwierdzone w innych próbach klinicznych, (2) zostały częściowo opublikowane w opracowaniach wtórnych lub (3) są w ogóle nieupublicznione. W badaniu STYDY 19 wykazano statystycznie istotne wydłużenie mediany czasu przeżycia bez progresji (PFS) o 3,6 miesiąca w całej grupie i o 6,9 miesiąca u chorych z mutacją BRCA. W porównaniu z grupą PLC, w ramieniu pacjentek stosujących OLP zaobserwowano znamienne zmniejszenie ryzyka progresji z powodu raka jajnika o 86%. Dane z analizy interim (mediana wynosząca 37,3 miesiąca obserwacji), po spełnieniu w 58% kryterium dojrzałości danych, nie wykazały statystycznie istotnej różnicy w czasie przeżycia całkowitego. Badanie STUDY 19 zawiera szereg ograniczeń metodologicznych (m.in. cross-over bias, polegający na stosowaniu OLA poza protokołem oraz analiza typu interim), które zwiększają niepewność wnioskowania, a populacja RCT jest nieco inna niż opisana we wnioskowanym programie. 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 omawiany lek.</p> <p>Międzynarodowe rekomendacje FIGO 2015 wskazują, że w przypadku pacjentów bezobjawowych z nawrotowym rakiem jajnika 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).</p> <p>Amerykańskie wytyczne NCCN 2015 nie udzieliły rekomendacji dla OLP w terapii podtrzymującej pacjentów z chorobą platynowrażliwą, ze względu na niewystarczające dowody.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> Lynparza 100 mg – [redacted] Lynparza 150 mg – [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach nowego programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	[redacted]
[redacted]	[redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Program lekowy zaproponowany przez wnioskodawcę dotyczy wskazania niskozróżnicowany rak jajnika, rak jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej z obecnością mutacji w genach BRCA 1/2 i zakłada stosowanie olaparybu w tabletkach w populacji pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem oraz rakiem nawrotowym.

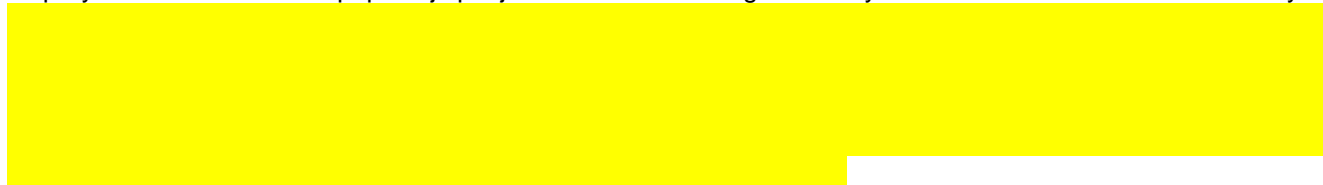


Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	„Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>[Redacted content]</p>

	<p>[Redacted]</p>
Kryteria wyłączenia z programu	<p>[Redacted]</p>
Kryteria uniemożliwiające udział w programie	<p>[Redacted]</p>
Określenie czasu leczenia w programie	<p>[Redacted]</p>
Dawkowanie	<p>[Redacted]</p>
Badania przy kwalifikacji	<p>[Redacted]</p>
Monitorowanie leczenia	<p>[Redacted]</p>
Monitorowanie skuteczności leczenia	<p>[Redacted]</p>

	<p>[Redacted content]</p>
Monitorowanie programu	<p>[Redacted content]</p>

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wskazanie wnioskowane obejmuje leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z obecnością mutacji w genach BRCA 1/2 (ICD10 C56, C57, C48) zarówno po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu, jak i terapii kolejnych linii opartych na związkach platyny. Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym produktu Lynparza w postaci tabletek.

W chwili obecnej w ramach programu lekowego refundowany jest lek Lynparza w postaci kapsułek, którego zarejestrowane i refundowane wskazanie obejmuje leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentów 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 (odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny.

Wskazanie dotyczące możliwości stosowania produktu Lynparza w postaci tabletek u pacjentek z nawrotowym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika jest tym samym szersze od wskazania refundacyjnego i zarejestrowanego leku Lynparza w postaci kapsułek. W Analizie Problemu Zdrowotnego wnioskodawcy wskazano natomiast, że wskazania te są tożsame.

W piśmie MZ znak PLR.4504.330.2020.MO z dnia 6.04.2020 r. wskazano, iż analizowana „sprawa dotyczy tego samego leku, tego samego wnioskodawcy będącego jego kolejną prezentacją o rozszerzonym wskazaniu”. MZ podkreśliło również, iż zgodnie z art. 15. ust. 12 ustawy Prawo farmaceutyczne z dnia 6 września 2001 r. (Dz.U. z 2019 r. poz. 499, z późn. zm.) „różne postacie farmaceutyczne doustne o natychmiastowym uwalnianiu uważa się za tę samą postać farmaceutyczną.” Jednocześnie zgodnie z art.2 pkt 13 lit. a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2020 r. poz. 357) za odpowiednik należy uznać lek zawierający tę samą substancję czynną oraz mający te same wskazania i tę samą drogę podania przy braku różnic postaci farmaceutycznej. Przyjmując wyjaśnienia MZ produkty Lynparza dostępne w postaci kapsułek i tabletek mogą stanowić odpowiedniki, ale jedynie we wskazaniu obejmującym surowiczego raka o niskim stopniu zróżnicowania. W przypadku wskazania obejmującego inne rozpoznania histologiczne raków niskozróżnicowanych, produkty te nie mogą stanowić odpowiedników.

Prof. Kojs w swojej opinii wskazał, iż zastąpienie wskazania surowiczy, niskozróżnicowany rak wskazaniem rak niskozróżnicowany może wpłynąć na wzrost populacji o ok. 20%, co wiąże się z uwzględnieniem we wskazaniu również innych typów nowotworów. W swojej opinii ekspert nie odnosił się jednak do występowania mutacji BRCA. W opinii [Redacted] określenie rak niskozróżnicowany nie dotyczy jedynie raka surowiczego a wszystkich postaci, w których stwierdza się stopień złośliwości histopatologicznej G2-G3 (obecnie określane jako high-grade). Według 2018 najczęstszym nowotworem jajnika jest nisko zróżnicowany rak surowiczy (70%), rak endometrialny i rak jasnokomórkowy dotyczy po 10% pacjentek, rzadziej występują niskozróżnicowany rak surowiczy – <5% i rak śluzowy – 3%. Ekspert wskazał, iż większość raków endometrialnych jest wysoce zróżnicowana. Jednak postacie high-gradowe również występują, i często są trudne do odróżnienia od postaci

surowicznych. Ekspert na podstawie danych własnych określił, iż częstość występowania mutacji BRCA w guzach nie przekracza ok. 25% (opinia spójna z opinią prof. Zbigniewa Kojasa). *Wg danych Hanley i wsp. występowanie mutacji w innych niż surowicze raki jajnika nie przekracza 5% w odniesieniu do raków endometrialnych i jasnokomórkowych. Przykładowo w badaniu PAOLA ponad 95% pacjentek to osoby z nowotworem surowiczym a jedynie 2,48% to raki endometrialne. Należy zwrócić uwagę, że do samego badania włączono 2 chore z rakiem surowiczym low grade z mutacją oraz 14 osób z rakami jasnokomórkowymi, nieodróżnionymi lub o innej histopatologii.*

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym produkty lecznicze Lynparza w postaci tabletek (150 mg oraz 100 mg), w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, będzie wydawany pacjentom bezpłatnie w ramach programu lekowego. Kwalifikacja leku do tego poziomu odpłatności znajduje uzasadnienie w art. 14 ust. 1 ustawy o refundacyjnej.

Produkt leczniczy Lynparza w postaci kapsułek jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego:

- B80 – „leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”

Lek Lynparza jest wydawany pacjentom zakwalifikowanym do programu bezpłatnie.

Grupa limitowa

Wnioskodawca proponuje włączenie leku Lynparza do

Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

Proponowana cena zbytu netto (CZN) dla

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Rak jajnika

Rak jajnika stanowi heterogenną grupę patologii, które klasyfikowane są ze względu na typ histologiczny i stopień zróżnicowania.

Obecnie obowiązująca klasyfikacja histopatologiczna wyróżnia ponad 70 typów guzów, które mogą występować w jajniku. Można je podzielić na dwie duże grupy: nowotwory nabłonkowe i nienabłonkowe. Najczęściej rozpoznawane są nowotwory nabłonkowe (ponad 95% nowotworów złośliwych jajnika), do których zaliczamy guzy wywodzące się z nabłonka pokrywającego jajnik oraz z jego podścieliska. Wyróżniamy nowotwory nabłonkowe: surowicze, śluzowe, endometrioidalne, jasnokomórkowe, guzy z komórek przejściowych, mieszane, nieodróżnionane, niesklasyfikowane. Do nowotworów nienabłonkowych zaliczamy guzy wywodzące się z pierwotnej komórki rozrodczej, swoiste dla gonad, mieszane i nienabłonkowe guzy przerzutowe. Nowotwory te występują znacznie rzadziej niż nowotwory nabłonkowe. [PTG 2006, PTGO 2017]

- Klasyfikacja histologiczna

Do głównych typów histologicznych raka jajnika wg klasyfikacji WHO z 2003 roku należą raki: surowiczny, śluzowy, endometrioidalny, jasnokomórkowy, z komórek przejściowych i płaskonabłonkowy. Typ surowiczny, jest najbardziej agresywnym typem histologicznym i stanowi ok. 70% (zakres 60%-80% przypadków raka jajnika).

Tabela 6. Główne grupy nowotworów złośliwych jajnika w klasyfikacji WHO z 2003 roku

Grupa		Typ histologiczny
I.	Nowotwory nabłonkowe	Surowicze
		Śluzowe

Grupa		Typ histologiczny
		Endometrialne
		Mezonefroidalne
		Guz Brennera
		Mieszane
		Niezmóznicowane
		Niesklasyfikowane
		Niezmóznicowane
II.	Gonadalne ze sznurów płciowych i zrębu jajnika	Ziarniszczak
		Otoczkowiak
		Jądrczak
		Gynandroblastoma
		Niesklasyfikowane
III.	Z pierwotnej komórki rozrodczej, guzy zarodkowe	Rozrodczak
		Guz pęcherzyka żółtkowego
		Rak zarodkowy
		Nabłoniak kosmówkowy
		Potworniak
		Polyembrioma

- Klasyfikacja stopni zmóznicowania histologicznego (grading)

Poza typem histologicznym, znaczenie prognostyczne w raku jajnika ma stopień zmóznicowania histologicznego (ang. grading - G), określane w zależności od przewagi elementów gruczołowych lub litych: dobrze zmóznicowane (G1), średnio (G2) lub źle zmóznicowane (G3).

W 2004 roku Kurman zaproponował nowy podział raków jajnika na typ I i typ II. Do typu II raka jajnika zalicza się guzy surowicze (G3), endometrioidalne (G3), raki niezmóznicowane i mięsakoraka. Ta grupa stanowi 75% zachorowań, rozpoznawane są później – w III i IV stopniu zaawansowania, wcześniej dają nawroty i charakteryzuje je złe rokowanie. Pozostałe raki jajnika: rak surowicy niskozmóznicowany, rak śluzowy, endometrioidalny (G1 i G2), śluzowy, jasnokomórkowy, brennera zalicza się do typu I. Rozpoznawane są one w niższych stopniach zaawansowania, a ich rokowanie jest znacznie lepsze.

Należy zauważyć, iż zgodnie z powyższą klasyfikacją, w kategorii nowotworów nabłonkowych raka jajnika występują tym samym dwa typy raka surowiczego: surowiczy o niskim stopniu zmóznicowania (ang. high-grade serous carcinoma - HGSC) i typ surowiczy o wysokim stopniu zmóznicowania (ang. low-grade serous carcinoma - LGSC). Wnioskowane wskazanie obejmuje wyłącznie pacjentki z rozpoznaniem raka typu niskozmóznicowanego. W tej grupie według podziału Kurmana i wsp. Z 2004 r. znajduje się również niskozmóznicowany rak endometrialny, jednakże część badaczy kwestionuje istnienie niskozmóznicowanego raka endometrioidalnego i klasyfikuje go jako wariant niskozmóznicowanego raka surowiczego.

- Klasyfikacja ze względu na obecność mutacji

Większość zachorowań na raka jajnika stanowią przypadki sporadyczne. Natomiast około 15-24% przypadków stanowią dziedziczne postaci tego nowotworu, za które odpowiedzialne są mutacje w genach. Do kategorii rodzinnego raka jajnika zalicza się głównie 3 zespoły nowotworowe:

- Rodzinny rak jajnika (site specific hereditary ovarian cancer - SSHOC);
- Rodzinny rak piersi i jajnika (hereditary breast/ovarian cancer - HBOC);
- Rodzinny rak jajnika związany z zespołem Lyncha (rodzinny niepolipowaty rak jelita grubego, herediary non-polyposus colorectal cancer - HNPCC).

W większości, ok. 90-95%, przypadków dziedzicznego raka jajnika występują mutacje w genach BRCA1 lub BRCA2 – predysponujące również do zachorowania na raka piersi. Obecność mutacji w genie BRCA1 zwiększa życiowe ryzyko wystąpienia raka jajnika u kobiety do ok. 16-60%, a mutacji w genie BRCA2 – do ok. 11-27% - w porównaniu do ryzyka wielkości 1,6% przy braku takiej mutacji. Ze względu na ograniczenia stosowanych obecnie badań wykrywających mutacje, brak stwierdzenia mutacji w genie BRCA nie wyklucza jednak genetycznego podłoża raka jajnika.

Poza postaciami dziedzicznymi raka, w których dziedziczone są germinalne mutacje w genach BRCA (ang. germinal BRCA mutation – gBRCAm), rak jajnika z mutacją w genach BRCA obejmuje również przypadki

sporadycznych mutacji w genach BRCA w komórkach guza (ang. somatic BRCA mutation - sBRCAm). W odniesieniu do potencjalnych różnic pomiędzy rakiem jajnika z gBRCAm i sBRCAm – wyniki badania opublikowanego w 2010 roku wskazują na brak różnic klinicznych i patologicznych pomiędzy wspomnianymi subpopulacjami.

Pierwotny rak otrzewnej

Pierwotny surowiczy rak otrzewnej (PPSC, ang. *primary peritoneal serous carcinoma*) (synonimy: powierzchniowy surowiczy rak brodawkowy, pozajajnikowy pierwotny rak otrzewnej) jest nowotworem o utkaniu identycznym z inwazyjnym nabłonkowym rakiem jajnika, który występuje prawie wyłącznie u kobiet.

[Źródło: Miedzińska 2007, <https://www.orpha.net/> data dostępu: 17.06.2020]

Pierwotny rak jajowodu

Pierwotny rak jajowodu stanowi rzadki nowotwór, o nie do końca znanej etiologii, histologicznie i klinicznie przypominający raka jajnika. Rozpoznawany jest najczęściej w 4.–6. dekadzie życia.

[Źródło: Ciemiński 2013]

Etiologia i patogeneza

Rak jajnika

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]

Rak jajowodu

Przypuszcza się, że na rozwój raka jajowodu mają wpływ: czynniki genetyczne, hormonalne i reprodukcyjne podobne jak w przypadku raka jajnika. Udokumentowanym czynnikiem związanym z etiologią nowotworu jajowodu są germinalne mutacje genu BRCA1 i BRCA2. W grupie pacjentek z obecnością powyższych mutacji rak jajowodu występuje 120 x częściej niż w pozostałej populacji i pojawia się 10 lat wcześniej niż sporadyczny rak jajowodu.

Dystalna część jajowodu stanowi miejsce rozwoju surowiczego raka wewnątrz nabłonkowego jajowodu. Według jajowodowej teorii powstawania raka jajnika rak ten jest uważany za prekursora niskozróżnicowanego surowiczego raka otrzewnej, jajnika i jajowodu.

[Źródło: Ciemiński 2013]

Pierwotny rak otrzewnej

Pierwotny rak otrzewnej ma pochodzenie nabłonkowe i prawdopodobnie jego pierwotne umiejscowienie stanowią jajowody. Kobiety z mutacjami genu BRCA1 wykazują zwiększone ryzyko rozwoju PPC.

[Źródło: <https://www.orpha.net/> data dostępu: 17.06.2020]

Epidemiologia

Rak jajnika

Nowotwory jajnika pod względem częstości występowania w Polsce w 2017 r. znajdowały się na 6. miejscu (około 3700 zachorowań rocznie) oraz stanowią 4. pod względem częstości przyczynę zgonów (około 2700 zgonów rocznie) kobiet. Zachorowalność na nowotwory złośliwe jajnika w 2015 roku wynosiła 11,2/ 1 mln mieszkańców.

[Źródło: Didkowska 2015]

W tabeli poniżej zaprezentowano dane dotyczące zachorowalności z powodu raka jajnika w Polsce w latach 2015-2017 r. na podstawie danych KRN.

Tabela 7 Zachorowalność z powodu raka jajnika ICD-10 C56 w Polsce w latach 2015-2017

Rok	Liczba pacjentek z rozpoznaniem C56	Zgony pacjentek z rozpoznaniem C56
2015	3 735	2 768
2016	3 717	2 639
2017	3 775	2 670

Nowotwory typu II stanowią 75% nowotworów jajnika. Niskoźródnicowane raki surowicze i endometrialne są najczęstsze w tej grupie.

Według wytycznych PTGO 2015 nosicielstwo mutacji BRCA1/2 dotyczy do 13% wszystkich przypadków raka jajnika. U większości chorych z mutacją genu BRCA rozwijają się raki surowicze gruczołowe o wysokim stopniu złośliwości. Inaktywacja genów BRCA występuje w ponad 40-50% przypadków HG-SOC.

Rak jajowodu

Częstość występowania pierwotnego raka jajowodu to 0,14–1,8% wszystkich złośliwych nowotworów żeńskiego narządu rodowego, 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]

Ze względu na fakt, iż rak jajowodu klasyfikowany jest do kodu rozpoznania ICD-10 C57 Nowotwór złośliwy innych i nie określonych żeńskich narządów płciowych nie ma możliwości przedstawienia wiarygodnych danych dotyczących jego epidemiologii na podstawie danych KRN.

Pierwotny rak otrzewnej

Zazwyczaj pierwotny rak otrzewnej jest klasyfikowany do grupy nowotworów złośliwych przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej (C48 według Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-10). W roku 2017 w Polsce postawiono takie rozpoznanie zaledwie u 101 kobiet, a u 114 nowotwór z omawianej grupy stanowił przyczynę zgonu. Utrudnieniem w określeniu zachorowalności na pierwotnego raka otrzewnej jest przynależność do grupy C48 również innych nowotworów oraz fakt, że pierwotny rak otrzewnej bywa włączany także do innych grup rozpoznania. 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 2017 r. odnotowano 3 775 przypadków zachorowań na raka jajnika, więc przez analogię do danych światowych w tym samym czasie rak otrzewnej powinien być rozpoznany u przynajmniej 378 kobiet.

[Źródło: Loh 2011 – dane zaktualizowane danymi pochodzącymi z KRN: <http://onkologia.org.pl/k/baza-on-line/> data dostępu: 16.07.2020 r.]

W przypadku nowotworów otrzewnej u około 7% pacjentek występuje mutacja w genie BRCA₁. Brak jest dotychczas danych dotyczących występowania raka u pacjentów z mutacją w genie BRCA₂.

[Źródło: Miedzińska 2007]

Objawy

Rak jajnika

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.

Rak jajowodu

Wczesne stadia choroby przebiegają skąpoobjawowo lub bezobjawowo. Do najczęstszych objawów klinicznych w wyższych stopniach zaawansowania należą: nieprawidłowe krwawienie z dróg rodnych, wodniste upławy, kolkowy ból brzucha towarzyszący krwawieniom i upławom, guz w miednicy mniejszej, wodobrzusze i objawy swoiste narządowo w przypadku przerzutów. W raku jajowodu u 15% pacjentek występuje zespół klasycznych objawów (triada Latzki), które obejmują: okresową nadmierną surowiczą wydzielinę pochwową o kolorze

bursztynu, guz miednicy, ból o charakterze kolkowym, który ustępuje lub ulega złagodzeniu w przypadku wydzielenia zwiększonej ilości wodnistej treści z dróg rodnych.

Pierwotny rak otrzewnej

U chorych występują podobne objawy kliniczne jak w przypadku zaawansowanego raka jajnika. Obejmują one obrzęk brzucha (wodobrzusze), zaparcia, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, nudności, wymioty, anoreksję i utratę masy ciała.

[Źródło: <https://www.orpha.net/> data dostępu: 17.06.2020. Miedzińska 2007]

Rokowanie

Rak jajnika

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

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

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

Rokowanie w raku jajnika zależy przede wszystkim od stopnia klinicznego zaawansowania w momencie rozpoznania. Zestawienie przeżyć 5-letnich dla poszczególnych stadiów oraz stopnia zróżnicowania histologicznego wg raportu FIGO przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Odsetek przeżyć 5-letnich w poszczególnych stadiach zaawansowania i stopnia zróżnicowania

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

Na rokowanie pacjentów wpływa również występowanie nawrotów. Odsetek wznów w zależności od czasu zakończenia leczenia pierwszego rzutu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9. 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

Zgony z powodu raka jajnika w 2015 r. wynosiły 6,2%. Standaryzowany współczynnik umieralności wynosił dla nowotworów złośliwych jajnika 6,9/ 1 mln.

[Źródło: Didkowska 2015]

Rak otrzewnej

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 w. wzrosły: u mężczyzn z 41,9% do 46,0%, natomiast u kobiet z 43,8% do 50,5%. Liczba zgonów z powodu nowotworów złośliwych przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej zgłoszonych w 2017 r. wynosiła 196, z czego 82 u mężczyzn i 114 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/nowotwory-tnanek-miekkich-c48-c49/> (data dostępu: 04.02.2016 r.), <http://onkologia.org.pl/raporty/> (data dostępu 27.05.2020 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]

Rak jajowodu

Wczesnie wykryty rak jajowodu może być często skutecznie wyleczony. W przypadku rozpoznania 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%. Ogólnie 5-letnie przeżycie chorych wynosi ok. 44-59%. Według Ciemiński 2013 w przypadku raka I stopnia przeżycie 5-letnie kształtuje się na poziomie 81%, II stopnia – 65%, III stopnia 54% i IV stopnia 36%.

Rak jajowodu w porównaniu z rakiem jajnika rozpoznawany jest na wcześniejszych stopniach zaawansowania, ze względu na fakt, iż w jego przypadku objawy kliniczne występują wcześniej. Cechuje się również lepszymi czynnikami prognostycznymi niż rak jajnika, co może sugerować odmienną biologię tego nowotworu.

[Źródło: <http://www.cancer.net/cancer-types/fallopian-tube-cancer/statistics> (data dostępu: 04.02.2016 r.), Ciemiński 2013].

Leczenie

Podstawową formą terapii raka jajnika jest leczenie chirurgiczne połączone z chemioterapią.

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. Niektóre wytyczne kliniczne wskazują na możliwość zastosowania olaparybu w ramach terapii podtrzymującej w leczeniu nowo zdiagnozowanego, zaawansowanego raka jajnika, z mutacjami BRCA1 i/lub BRCA2 u pacjentek z całkowitą lub częściową odpowiedzią na chemioterapię opartą na pochodnych platyny.

W przypadku wznowy prowadzona jest chemioterapia paliatywna, a w części przypadków może być przeprowadzony zabieg resekcji, jeżeli wydłuży czas do progresji.

Rodzaj zastosowanej chemioterapii II linii zależy od wrażliwości na związek platyny. W leczeniu nawrotów platynowrażliwych wskazuje się na skuteczność terapii wielolekowych opartych na związkach platyny. Wskazuje się również, iż dodanie do schematu bewacyzumabu z następowym podaniem go w monoterapii wpływa na wydłużenie PFS. U pacjentek z mutacją genów BRCA 1/2 z podtypem niskozróżnicowanego surowiczego raka jajnika po chemioterapii opartej na związkach platyny stosowany jest olaparyb.

[Źródło: Krzakowski 2015, NICE 2019]

[Źródło: Źródło: AOTM-OT-431-3/2014, PTGO 2017, Didkowska 2015, Dane KRN: <http://onkologia.org.pl/k/baza-on-line/> data dostępu: 16.07.2020 r., OT.4351.1/2016, PTGO 2017, OT.422.105.2019, AWA Nr: OT.4351.1/2016, Kujawa 2015, PTGO 2015, Jelovac 2011, Nowak-Markwitz 2012]

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W niniejszym opracowaniu wykorzystano dane NFZ za lata 2016 – I połowa 2019, dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem C56 - nowotwór złośliwy jajnika, C57 - nowotwór złośliwy innych i nie określonych żeńskich narządów płciowych i C48 - nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej.

W celu oszacowania liczebności populacji pacjentek z ww. rozpoznaniem, które po raz pierwszy są leczone chemioterapią w danym roku wykorzystano dane NFZ. Na ich podstawie oszacowano, iż w 2018 r. było 3396 (13 pacjentek z rozpoznaniem C48, 3375 pacjentek z rozpoznaniem C56 i 8 pacjentek z rozpoznaniem C57) pacjentek stosujących chemioterapię, które nie były do niej kwalifikowane we wcześniejszych latach.

Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej – prof. dr hab. Zbigniew Kojs w oszacowaniach własnych w zakresie liczebności populacji wnioskowanej wskazał, iż wg KRN rocznie diagnozuje się ok. 3800 nowych zachorowań, spośród których 25% to nosiciele mutacji somatycznej lub germinalnej BRCA1/2. Odsetek osób, u których oceniania technologia byłaby stosowana obejmuje, zdaniem eksperta, ok. 90% tej populacji po wykluczeniu przeciwwskazań do leczenia olaparybem.

W celu określenia populacji, która mogłaby stosować olaparyb w tabletkach w raku nawrotowym przedstawiono dane NFZ dotyczące finansowania olaparybu w kapsułkach w ramach programu lekowego B.80 „Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48).

W tabeli poniżej przedstawiono liczebność populacji pacjentek z analizowanymi rozpoznaniem, które były leczone w latach 2016 - I połowa 2019 r. olaparybem w postaci kapsułek w ramach programu lekowego. Łączna liczba pacjentek, które zostały włączone do programu w tym okresie wyniosła 482.

Tabela 10 Liczba dorosłych pacjentek z rozpoznaniem ICD-10 C56, C57, C48, leczonych w ramach programu lekowego B.80 według danych NFZ

Rozpoznanie	2016	2017	2018	I połowa 2019
C56 - nowotwór złośliwy jajnika	11	212	309	309
C57 - nowotwór złośliwy innych i nie określonych żeńskich narządów płciowych	0	2	2	1
C48 - nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej	0	0	0	
Suma	11	214	311	310

Komentarz analityków Agencji:

Dane KRN i dane pochodzące z NFZ dotyczące nowo zdiagnozowanych pacjentek z rakiem jajnika, jajowodu i otrzewnej nieznacznie się różnią (3800 vs 3396). Niemniej przyjmując powyższe wartości jako wartość min. i max oraz uwzględniając opinię eksperta klinicznego, iż u 25% pacjentek występuje mutacja BRCA1/2, a 90% tej populacji będzie mogło zastosować olaparyb, oszacowano, iż populacja pacjentek, które będą stosowały olaparyb po pierwszej linii leczenia chemioterapią opartą na związkach platyny obejmują od 764 do 855 osób.

Dane pochodzące z baz NFZ pozwalają na określenie populacji, która mogłaby stosować olaparyb w tabletkach w raku nawrotowym. Niemniej z uwagi na fakt, iż w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej produkt Lynparza będzie dostępny dla pacjentek również po I linii chemioterapii, a pacjentki stosujące lek w I linii leczenia, nie będą miały możliwości jego stosowania w kolejnych liniach leczenia, nie ma możliwości oszacowania liczebności pacjentów z rakiem nawrotowym, kwalifikujących się do programu w przyszłości.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia podtrzymującego u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA przeszukano następujące źródła danych:

- bazy bibliograficzne MEDLINE (PubMed) i Embase (dostęp przez Ovid);
- bazę przeglądów systematycznych Cochrane;
- wyszukiwarka www.google.com.
- internetowe strony wybranych organizacji zajmujących się HTA i EBM:
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE);
 - Guidelines International Network (GIN);
 - National Guideline Clearinghouse;
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN);

- Trip, (<https://www.tripdatabase.com/>);

oraz strony internetowe następujących polskich i zagranicznych towarzystw naukowych:

- American Society of Clinical Oncology (ASCO);
- European Society of Medical Oncology (ESMO);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN);
- International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO);
- Polska Unia Onkologii (PUO);
- Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej (PTGO);
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 5.03.2020 r. Dla wskazania leczenia na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej dokonano aktualizacji wyszukiwania wytycznych. Uwzględniono wytyczne opublikowane po 2016 r., pomijając okres wyszukiwania, który został objęty wyszukiwaniem przeprowadzonym w ramach prac nad analizą weryfikacyjną w 2016 roku - 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)”, nr: OT.4351.1/2016.

Wszystkie najnowsze wytyczne wskazują na olaparyb jako terapię zalecaną w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z nawrotowym, niskozróżnicowanym, platynowrażliwym rakiem jajnika z mutacją genów BRCA1/2 (germinalną i/lub somatyczną) w przypadku osiągnięcia obiektywnej odpowiedzi (częściowej lub całkowitej) po chemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny: PTGO 2017, PTG 2016, NICE 2019, BGCS 2017, ESMO 2019, SEOM 2016, NCI 2018, NCCN 2019, CCO 2017.

Na możliwość zastosowania olaparybu w ramach terapii podtrzymującej w leczeniu nowo zdiagnozowanego, zaawansowanego raka jajnika, z mutacjami BRCA1 i/lub BRCA2 u pacjentek z całkowitą lub częściową odpowiedzią na chemioterapię opartą na pochodnych platyny, wskazują wytyczne NICE 2019, NCCN 2019, NCI 2018. Pozostałe opracowania nie wymieniają żadnego aktywnego leczenia podtrzymującego.

Jako inhibitory PARP stosowane w ramach leczenia podtrzymującego nawrotowego raka jajnika obok olaparybu wymieniają: rukaparyb – w grupie pacjentek z rakiem o niskim stopniu zróżnicowania, lub z brakiem obecności mutacji BRCA (NCI 2018) lub w przypadku pacjentek po co najmniej 2 kursach chemioterapii opartej na pochodnych platyny (ESMO 2019) oraz niraparyb – u pacjentek z dzikim wariantem genu BRCA, po 2 kursach chemioterapii opartej na pochodnych platyny lub nie mających germinalnej mutacji genu BRCA i które otrzymały 2 lub więcej kursów chemioterapii opartej na pochodnych platyny (NICE 2019, NCI 2018, CCO 2017, ESMO 2019). Wytyczne kanadyjskie CCO 2017 wskazują również na możliwość zastosowania cediranibu, zarówno w czasie chemioterapii jak i terapii podtrzymującej nawrotowego raka jajnika.

Bewacyzumab w monoterapii zalecany jest w ramach leczenia konsolidującego, po uprzedniej chemioterapii z zastosowaniem pochodnej platyny i taksanu, w leczeniu nawrotowego raka jajnika (PTOK 2013, BGCS 2017, NCCN 2019, NCI 2018, CCO 2017).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono szczegółowo w tabeli poniżej.

Tabela 11. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Wytyczne polskie	
<p>PTGO 2017 <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji. Brak informacji dotyczącej konfliktu interesów</p>	<p>Zalecenia dotyczą diagnostyki i leczenia raka jajnika.</p> <p>Wytyczne nie wskazują zaleceń dotyczących leczenia podtrzymującego u chorych poddanych chemioterapii I-linii.</p> <p>Olaparyb zalecany jest w leczeniu podtrzymującym u chorych z podtypem nisko dojrzałego surowiczego raka jajnika z mutacją genów BRCA1/2 (germinalną i/lub somatyczną) po leczeniu nawrotu platynowrażliwego z zastosowaniem pochodnych platyny.</p> <p><u>Leczenie podtrzymujące po chemioterapii I linii:</u></p> <p>Wytyczne nie wskazują zaleceń dotyczących leczenia podtrzymującego u chorych poddanych chemioterapii I-linii. Chore, które uzyskały całkowitą remisję kliniczną, powinny podlegać kontroli. Badania kontrolne należy wykonywać co 3 miesiące do 2 lat od zakończenia leczenia I linii, a następnie co 6 miesięcy do 5 lat i później co 12 miesięcy.</p> <p><u>Leczenie podtrzymujące po chemioterapii II-linii w przypadku nawrotów platynowrażliwych.</u></p> <p>U chorych z podtypem nisko dojrzałego surowiczego raka jajnika z mutacją genów BRCA1/2 (germinalną i/lub somatyczną) po leczeniu nawrotu platynowrażliwego z zastosowaniem pochodnych platyny w przypadku</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	osiągnięcia obiektywnej odpowiedzi (częściowej lub całkowitej) zastosowanie w terapii podtrzymującej olaparybu istotnie wydłuża czas do progresji. W Polsce realizowany jest program terapii olaparybem, który wymaga rozpoczęcia terapii w czasie 8 tygodni od ostatniego podania chemioterapii opartej na platynie. U chorych, które uzyskały odpowiedź na pochodne platyny, a szczególnie w grupie będącej nosicielami mutacji BRCA1/2, zastosowanie niraparybu jako leczenia podtrzymujące istotnie wydłuża czas do progresji (obecnie rejestracja jedynie w USA).
<p>PTG 2016</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji Brak informacji dotyczącej konfliktu interesów</p>	<p>Wytyczne wskazują na możliwość zastosowania inhibitorów PARP w platynowrażliwym, nawrotowym raku jajnika u chorych z mutacją germinalną lub somatyczną.</p> <p><u>Chemioterapia neoadjuwantowa i terapia antyangiogenna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - chemioterapia neoadjuwantowa – głównie w III stopniu zaawansowania; leczenie biologiczne lekami antyangiogennymi zgodnie z programem lekowym w stopniu zaawansowania III i IV; - chemioterapia neoadjuwantowa – 3 cykle; - chore z rakiem platynowrażliwym typu II zwykle kwalifikują się po tym czasie do optymalnej cytoredukcji; u chorych z progresją lub stabilizacją choroby – kolejne 3 cykle + rozważenie zmiany cytostatyków. <p><u>Chemioterapia po operacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nie kwalifikuje się chorych w stopniu FIGO IA i IB, stopniu zróżnicowania G1 i G2; - standardowo – 6 cykli oraz ewentualne leczenie antyangiogenne. <p>Pacjenci z histologicznie potwierdzonym rakiem jajnika powinny mieć wykonane badania genetyczne w kierunku nosicielstwa mutacji w genach BRCA. Dnia 1 września 2016 roku wprowadzono program lekowy umożliwiający zastosowanie w platynowrażliwym, nawrotowym raku jajnika u chorych z mutacją germinalną lub somatyczną leczenia biologicznego inhibitorem PARP.</p>
Wytyczne zagraniczne	
<p>NCCN 2019</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> NCCN Member Institutions, brak wsparcia przemysłu farmaceutycznego, Brak zewnętrznych źródeł finansowania pochodzących od przemysłu farmaceutycznego</p>	<p>Olaparyb zalecany jest do rozważenia w terapii podtrzymującej:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w leczeniu nowo zdiagnozowanego, zaawansowanego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, z mutacjami BRCA1 i/lub BRCA2 (germinalnymi lub somatycznymi); - w leczeniu choroby nawrotowej po uzyskaniu częściowej lub całkowitej odpowiedzi na leczenie u pacjentek, po 2 lub więcej liniach chemioterapii opartej na związkach platyny. <p><u>Leczenie podtrzymujące po chemioterapii I linii:</u></p> <p>Leczenie nowotworów po pierwotnej terapii (ang. post-primary treatment) o stopniu zaawansowania II, III i IV, pacjenci bez uprzedniej terapii z udziałem bewacyzumabu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź kliniczną: <ul style="list-style-type: none"> ○ Udział w badaniu klinicznym ○ Obserwacja ○ Olaparyb, u pacjentów z mutacją genu BRCA1/2 (kategoria 1 dla mutacji germinalnych, kategoria 2A dla mutacji somatycznych) • Pacjenci, którzy uzyskali częściową odpowiedź na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> ○ Olaparyb, u pacjentów z mutacją genu BRCA1/2 (kategoria 1 dla mutacji germinalnych, kategoria 2A dla mutacji somatycznych) ○ Schematy terapii dla utrzymującej się lub nawrotowej choroby • Pacjenci, u których wystąpiła progresja choroby: <ul style="list-style-type: none"> ○ Schematy terapii dla utrzymującej się lub nawrotowej choroby <p>Leczenie nowotworów po pierwotnej terapii (ang. post-primary treatment) o stopniu zaawansowania II, III i IV, pacjenci z udziałem bewacyzumabu w terapii pierwszej linii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci, którzy uzyskali całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> ○ Olaparyb, u pacjentów z mutacją genu BRCA1/2 (kategoria 1 dla mutacji germinalnych, kategoria 2A dla mutacji somatycznych); ○ Bewacyzumab w terapii postremisyjnej. <p><u>Leczenie nawrotów choroby (II i kolejnych linii):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - rozważenie kolejnej operacji cytoredukcyjnej, - pacjentki z nowotworem platynowrażliwym (PFI >6miesiący) - chemioterapia oparta na pochodnych platyny – karboplatyna, karboplatyna+docetaksel, karboplatyna+gemcytabina+bewacyzumab, karboplatyna+pegylowana liposomalna doksorubicyna, karboplatyna+paklitaksel, cisplatyna, cisplatyna+gemcytabina, bewacyzumab, olaparyb, rukaparyb; - pacjentki z nowotworem platynooopornym (PFI <6 miesięcy) – docetaksel, gemcytabina, etopozyd, liposomalna doksorubicyna, liposomalna doksorubicyna+bewacyzumab, paklitaksel+bewacyzumab, topotekan, topotekan+bewacyzumab; bewacyzumab, olaparyb, rukaparyb; - w populacji chorych, którzy w pierwszej linii leczenia otrzymali chemioterapię w połączeniu z bewacyzumabem należy kontynuować bewacyzumab w terapii konsolidującej;

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje						
	<p>- rozważenie terapii podtrzymującej niraparybem, rukaparybem lub olaparybem (tabletki, a wcześniej kapsułki) po uzyskaniu częściowej lub całkowitej odpowiedzi na leczenie (dla pacjentek, które otrzymały 2 lub więcej linii chemioterapii opartej na związkach platyny).</p> <p><i>Siła rekomendacji i jakość dowodów:</i></p> <p><i>Wszystkie zalecenia są zakwalifikowane jako kategoria 2A, jeśli nie podano inaczej</i></p> <p>Kategoria dowodów: 1 - W oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 2A - W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 2B - W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 3 - W oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.</p>						
<p>ESMO-ESGO 2019 European Society for Medical Oncology (Europa)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> ESMO i ESGO. Brak zewnętrznych źródeł finansowania. Przedstawiono konflikt interesów autorów</p>	<p>Olaparyb zalecany jest w terapii podtrzymującej po odpowiedzi na drugą lub wyższą linię leczenia opartą na pochodnych platyny. Korzyść jest największa u pacjentów z mutacją BRCA, lecz nie ogranicza się do tej grupy pacjentów. Brak jest rekomendacji dotyczącej stosowania olaparybu u pacjentów nowo zdiagnozowanych.</p> <p>Wytyczne dotyczą raka jajnika: patologii, biologii molekularnej, wczesnego i zaawansowanego stadium choroby, nowotworów granicznych oraz choroby nawrotowej.</p> <p>Leczenie choroby nawrotowej – zastosowanie inhibitorów PARP:</p> <ul style="list-style-type: none"> Inhibitory PARP (olaparyb, niraparyb i rukaparyb) podawane jako leczenie podtrzymujące po odpowiedzi na drugą lub wyższą linię leczenia opartą na platynie, wykazały korzyść w odniesieniu do PFS i mogą być zalecane. Korzyść jest największa u pacjentów z mutacją BRCA, lecz nie ogranicza się do tej grupy pacjentów (poziom dowodów: I, siła rekomendacji: A, konsensus - 100% (34 głosy)); Inhibitory PARP (rukaparyb*, olaparyb) są aktywne jako monoterapia u pacjentów z mutacją BRCA i można rozważyć ich stosowanie (poziom dowodów: III, siła rekomendacji: B, konsensus: 100% (34 głosy)). W Europie wyłącznie rukaparyb jest zarejestrowany przez EMA w leczeniu choroby pacjentów platynowrażliwych jako monoterapia. <p>Leczenie choroby nawrotowej – zastosowanie bewacyzumabu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią drugiego rzutu opartą na platynie (gemcytabina lub paklitaksel), a następnie bewacyzumab w leczeniu podtrzymującym wykazał korzyść w odniesieniu do wskaźnika odpowiedzi nowotworu i PFS i można go zalecać [poziom dowodów: I, siła rekomendacji: A, 100% konsensus - 100% (38 głosów). Bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią nieopartą na platynie drugiej lub trzeciej linii (paklitaksel, pegylowana liposomalna doksorubicyna, topotekan podawane cotygodniowo) wykazał korzyść w odniesieniu do wskaźnika odpowiedzi nowotworu i PFS, był związany z poprawą jakości życia i może być zalecany (poziom dowodów: I, siła rekomendacji: A, 100%; konsensus - 100% (38 głosów)) 						
<p>NICE 2019</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Olaparyb zalecany jest w terapii podtrzymującej:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w leczeniu nowo zdiagnozowanego, zaawansowanego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, z mutacjami BRCA1 i/lub BRCA2 (germinalnymi lub somatycznymi); - w leczeniu choroby nawrotowej po uzyskaniu częściowej lub całkowitej odpowiedzi na leczenie u pacjentek, po 2 lub więcej liniach chemioterapii opartej na związkach platyny. <p>Stożek zaawansowania II-IV raka jajnika: leczenie chirurgiczne a następnie chemioterapia;</p> <p><u>Leczenie podtrzymujące – nowo zdiagnozowany rak jajnika, rak jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - olaparyb – pacjentki z rakiem niskorzóżnicowanym, zaawansowanym rakiem (III lub IV wg FIGO) z mutacją genu BRCA, z odpowiedzią na I linię chemioterapii opartą na związkach platyny. <p><u>Leczenie podtrzymujące – nawrotowy rak jajnika, rak jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - niraparyb – pacjentki z germinalną mutacją genu BRCA, po 2 kursach chemioterapii opartej na pochodnych platyny lub bez germinalnej mutacji genu BRCA i 2 lub więcej kursach chemioterapii opartej na pochodnych platyny; - olaparyb – pacjentki z mutacją genu BRCA1 lub BRCA2, z platynowrażliwym rakiem, po 3 lub więcej kursach chemioterapii opartej na związkach platyny. <table border="1" data-bbox="367 1686 1358 1989"> <thead> <tr> <th data-bbox="367 1686 568 1727">Czasownik</th> <th data-bbox="568 1686 1358 1727">Znaczenie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="367 1727 568 1872">Offer/refer/advise</td> <td data-bbox="568 1727 1358 1872">Silna rekomendacja. Autorzy rekomendacji są pewni, że dla znacznej większości pacjentów, dana interwencja przyniesie więcej korzyści niż strat oraz jest efektywna kosztowo. Zaprzeczenia podobnych wyrażen (np. do not offer) stosowane są do interwencji, dla których autorzy są pewni, że nie będą one korzystne dla większości pacjentów</td> </tr> <tr> <td data-bbox="367 1872 568 1989">Consider</td> <td data-bbox="568 1872 1358 1989">Autorzy publikacji są pewni, że dana interwencja przyniesie więcej korzyści niż szkód dla większości pacjentów i jest kosztowo efektywna, ale inne metody mogą być podobnie efektywne kosztowo. Wybór interwencji lub całkowita rezygnacja zależą bardziej od preferencji pacjenta niż od siły rekomendacji.</td> </tr> </tbody> </table>	Czasownik	Znaczenie	Offer/refer/advise	Silna rekomendacja. Autorzy rekomendacji są pewni, że dla znacznej większości pacjentów, dana interwencja przyniesie więcej korzyści niż strat oraz jest efektywna kosztowo. Zaprzeczenia podobnych wyrażen (np. do not offer) stosowane są do interwencji, dla których autorzy są pewni, że nie będą one korzystne dla większości pacjentów	Consider	Autorzy publikacji są pewni, że dana interwencja przyniesie więcej korzyści niż szkód dla większości pacjentów i jest kosztowo efektywna, ale inne metody mogą być podobnie efektywne kosztowo. Wybór interwencji lub całkowita rezygnacja zależą bardziej od preferencji pacjenta niż od siły rekomendacji.
Czasownik	Znaczenie						
Offer/refer/advise	Silna rekomendacja. Autorzy rekomendacji są pewni, że dla znacznej większości pacjentów, dana interwencja przyniesie więcej korzyści niż strat oraz jest efektywna kosztowo. Zaprzeczenia podobnych wyrażen (np. do not offer) stosowane są do interwencji, dla których autorzy są pewni, że nie będą one korzystne dla większości pacjentów						
Consider	Autorzy publikacji są pewni, że dana interwencja przyniesie więcej korzyści niż szkód dla większości pacjentów i jest kosztowo efektywna, ale inne metody mogą być podobnie efektywne kosztowo. Wybór interwencji lub całkowita rezygnacja zależą bardziej od preferencji pacjenta niż od siły rekomendacji.						

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>FIGO 2018 (Świat)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji. Zgłoszono brak konfliktu interesów autorów</p>	<p>Dokument stanowi raport FIGO nt. raka jajnika, jajowodu i otrzewnej.</p> <p>Wytyczne wskazują na brak dowodów potwierdzających zasadność leczenia podtrzymującego u chorych poddanych chemioterapii I-linii.</p> <p>Olaparyb wymieniany jest w terapii podtrzymującej u chorych nawrotowym rakiem jajnika z dziedziczną lub somatyczną mutacją genu BRCA (zarówno germinálną, jak i somatyczną), po chemioterapii opartej na związkach platyny.</p> <p><u>Inhibitory PARP:</u></p> <p>Istnieją dobre dowody wspierające stosowanie inhibitorów PARP jako terapii podtrzymującej po odpowiedzi na chemioterapię u pacjentów platynowrażliwych z nawracającym rakiem jajnika, a także jako monoterapia u wybranych pacjentów z nawracającym rakiem jajnika.</p> <p>Największe korzyści odnoszą pacjenci z mutacjami BRCA (zarówno germinálnymi, jak i somatycznymi), także podgrupa pacjentów z guzami z upośledzoną rekombinacją homologiczną (ang. homologous recombination deficiency) odnoszą korzyści z leczenia inhibitorami PARP. Należy prowadzić badania w celu jak najlepszego zidentyfikowania tych pacjentów.</p> <p>Z nielicznymi wyjątkami nawracająca choroba nie jest uleczalna, a celem leczenia jest utrzymanie jakości życia i złagodzenie objawów, szczególnie u pacjentów z rakiem jajnika platynoopornym. Istnieje wiele potencjalnych opcji leczenia, w tym chemioterapia, inhibitory angiogenezy, radioterapia lub zabieg chirurgiczny u wybranych pacjentów, a także udział w badaniu klinicznym. Istnieje podgrupa pacjentów, którzy mogą odnieść korzyści z wtórnego operacyjnego usunięcia masy nowotworu, lecz stanowią mniejszość. Rola wtórnego chirurgicznego usuwania masy nowotworu jest w oceniana w randomizowanych badaniach klinicznych (poziom dowodów: C).</p>
<p>NCI 2018 (Stany Zjednoczone)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Department of Health and Human Services, National Institutes of Health</p> <p>Autorzy przedłożyli deklaracje konfliktu interesów</p>	<p>Olaparyb zalecany jest do rozważenia w terapii podtrzymującej w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nowo zdiagnozowanego, zaawansowanego raka jajnika z mutacjami BRCA1 i/lub BRCA2 (germinálnymi lub somatycznymi); - w leczeniu choroby nawrotowej po uzyskaniu częściowej lub całkowitej odpowiedzi na leczenie u pacjentek, po 2 lub więcej liniach chemioterapii opartej na związkach platyny. <p>Stadium zaawansowane III-IV raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej - leczenie chirurgiczne, a następnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - chemioterapia – standardowo kombinacja cisplatyny lub karboplatyny + paklitaksel; - bewacyzumab dodany do standardowej chemioterapii (a następnie w fazie konsolidującej) - dostępne dowody naukowe nie wskazują na skutecznością tej opcji; - olaparyb w ramach terapii podtrzymującej w leczeniu nowo zdiagnozowanego, zaawansowanego raka surowicznego lub endometrialnego raka jajnika, z mutacjami BRCA1 i/lub BRCA2, u pacjentek z całkowitą lub częściową odpowiedzią na chemioterapię opartą na pochodnych platyny; - chemioterapia neoadjuwantowa. <p><u>Leczenie nawrotów (II i kolejnych linii):</u></p> <p>Leczenie podtrzymujące:</p> <ul style="list-style-type: none"> - olaparyb w populacji pacjentek z nawrotowym, surowicznym rakiem, o niskim stopniu zróżnicowania, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2 lub brakiem mutacji (olaparyb w postaci tabletek lub kapsułek); - rukaparyb – obecność lub brak mutacji BRCA, w grupie pacjentek z rakiem o niskim stopniu zróżnicowania; w tym w ramach terapii podtrzymującej; - niraparyb - obecność lub brak mutacji BRCA.
<p>BGCS 2017 (Wielka Brytania)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p>Wytyczne nie wskazują zaleceń dotyczących leczenia podtrzymującego u chorych poddanych chemioterapii I-linii.</p> <p>Olaparyb zalecany jest w leczeniu podtrzymującym u chorych z podtypem nipoisko dojrzałego surowicznego raka jajnika z mutacją genów BRCA1/2 (germinálną i/lub somatyczną) po leczeniu nawrotu platynowrażliwego z zastosowaniem pochodnych platyny.</p> <p><u>Chemioterapia I linii w chorobie zaawansowanej (II-IV wg FIGO):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - chemioterapia neoadjuwantowa – w przypadku gdy niemożliwe jest przeprowadzenie całkowitej lub optymalnej cytoredukcji; - chemioterapia pooperacyjna – karboplatyna+paklitaksel – 6 cykli; u pacjentek z alergią lub nietolerancją paklitakselu, zalecane jest stosowanie paklitakselu w kompleksie z białkiem +karboplatyny lub pegylowanej liposomalnej doksorubicyny+karboplatyny; - terapie celowane (lekami antyangiogennymi) dodane do konwencjonalnej chemioterapii wydłużają PFS ale nie OS, w przypadku stosowania w ramach terapii podtrzymującej. <p><u>Leczenie podtrzymujące w chorobie nawrotowej</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zastosowanie olaparybu w populacji pacjentek z surowicznym lub endometrialnym, nawrotowym rakiem jajnika z mutacją genu BRCA1 lub BRCA2, o niskim stopniu zróżnicowania, które uzyskały odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny (po 3 lub więcej kursach) może prowadzić do wydłużenia czasu remisji i odpowiedzi na leczenie.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>CCO 2017 (Kanada)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji Autorzy przedłożyli informacje o konfliktach interesów</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia nawrotowego, platynowrażliwego raka jajnika. Olaparyb w monoterapii zalecany jest u chorych nawrotowym rakiem jajnika z dziedziczną lub somatyczną mutacją genu BRCA1 lub BRCA2, po chemioterapii opartej na związkach platyny</p> <p>Terapia podtrzymująca z nawrotowym nowotworem platynowrażliwym:</p> <ul style="list-style-type: none"> - terapie celowane – bewacyzumab w kombinacji z chemioterapią, a następnie bewacyzumab w terapii podtrzymującej; cediran b – w czasie chemioterapii i terapii podtrzymującej; - w ramach terapii podtrzymującej – inhibitory PARP (olaparyb), u chorych z dziedziczną lub somatyczną mutacją genu BRCA1 lub BRCA2, po chemioterapii opartej na związkach platyny; niraparyb – u pacjentek z dzikim typem BRCA, po chemioterapii opartej na związkach platyny.
<p>ASCO 2016</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> National Institutes of Health/National Cancer Institute (NIH/NCI) Cancer Center Support Grant P30 CA008748 oraz K07 CA166210 award Autorzy przedstawili zakres konfliktu interesów</p>	<p>Wytyczne dotyczą chemioterapii neoadjuwantowej w leczeniu nowo rozpoznanego, zaawansowanego raka jajnika. W wytycznych brak jest odniesienia do możliwości zastosowania olaparybu w terapii podtrzymującej u chorych z rakiem jajnika z mutacją w genie BRCA.</p> <p>Chemioterapia neoadjuwantowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> - kobiety z podejrzeniem inwazyjnego raka jajnika w stadium IIIc lub IV powinny być poddane ocenie przez ginekologa-onkologa przed rozpoczęciem terapii; - kobiety z wysokim ryzykiem okołoperacyjnym lub niskim prawdopodobieństwem uzyskania cytoredukcji z pozostawieniem <1 cm choroby resztkowej (najlepiej bez widocznych ognisk choroby) powinny otrzymać chemioterapię neoadjuwantową. Kobiety, które kwalifikują się do pierwotnej operacji cytoredukcyjnej i z potencjalnie resekcyjną chorobą mogą otrzymać albo chemioterapię neoadjuwantową albo pierwotną operację cytoredukcyjną; - operacja cytoredukcyjna jest preferowana, jeśli występuje wysokie prawdopodobieństwo uzyskania cytoredukcji <1 cm (a najlepiej braku widocznych ognisk choroby); - przed rozpoczęciem chemioterapii neoadjuwantowej (pochodna platyny+taksan; możliwe również inne alternatywne opcje zawierające pochodną platyny w zależności od indywidualnych czynników u danej pacjentki), wszyscy pacjenci powinni mieć potwierdzenie inwazyjnego raka jajnika, jajowodu lub raka otrzewnej.

ESGO – European Society of Gynaecological Oncology; **ESMO** – European Society for Medical Oncology; **FIGO** – International Federation of Gynecology and Obstetrics; **NCCN** – National Comprehensive Cancer Network; **PTGO** – Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej; **BGCS** – British Gynaecological Cancer Society; **NCI** – National Cancer Institute; **SIGN** – Scottish Intercollegiate Guidelines Network; **ASCO** – American Society of Clinical Oncology

#A - Silna rekomendacja: dowody oparte o wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne badań RCT lub badań RCT o bardzo niskim ryzyku błędu systematycznego lub dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub badania RCT o niskim ryzyku błędu systematycznego;

*Poziomy dowód: I – dowody oparte o 1 duże badanie RCT o wysokiej jakości metodologii (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanaliza badań RCT bez heterogeniczności; II – małe badanie RCT lub duża randomizowana próba z podejrzeniem stronniczości (niska jakość metodologiczna) lub metaanaliza badań wykazujących heterogeniczność; III – prospektywne badania kohortowe; IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów. Stopnie rekomendacji: A – mocne dowody na skuteczność przy znacznych korzyściach klinicznych, zdecydowanie zalecane; B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane; C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem wad (zdarzenia niepożądane, koszty, etc.), opcjonalne; D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, ogólnie niezalecane; E – silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, nigdy niezalecane.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Poniżej przedstawiono opinię eksperta klinicznego Agencji na temat stosowania produktu leczniczego Lynparza (olaparyb) w ocenianym wskazaniu. Opinia eksperta została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 12. Przegląd interwencji stosowanych w leczeniu oraz ocena innych kwestii związanych z przedmiotowym wskazaniem według opinii eksperta klinicznego

Ekspert	Prof. dr hab. Zbigniew Kojs Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej
Aktualnie stosowane technologie medyczne	<i>Brak aktywnego leczenia</i>
Najtańsza technologia stosowana we wnioskowanym wskazaniu	<i>Brak aktywnego leczenia</i>
Najsukuteczniejsza technologia stosowana we wnioskowanym wskazaniu	<i>Brak</i>

Ekspert wskazał również propozycję zmian systemowych, która mogłaby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu. Propozycja obejmuje *zmianę trybu finansowania badania molekularnego u pacjentek z rakiem jajnika. Aktualnie nie ma możliwości wykonania takiego badania lub jest ono znacznie utrudnione u pacjentek otrzymujących chemioterapię na oddziałach onkologicznych (konieczne są hospitalizacje w innym trybie niż chemioterapia, aby rozliczyć badania molekularne). Ponadto skomplikowana procedura badania materiału archiwalnego również utrudnia dostęp do wyników i możliwości szybkiego wdrożenia terapii.*

Prof. Kojs zapewnił o braku potencjalnych problemów i nadużyć związanych ze stosowaniem ocenianej technologii.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych obecnie w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniach oznaczonych kodem ICD10:

- C48 refundowane są następujące substancje czynne: bleomycyna, cyklofosamid, dakarbazyna, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, idarubicyna, ifosfamid, irinotekan, metotreksat, paklitaksel, karboplatyna i cisplatyna, tiotepa, topotekan we wstrzyknięciu, winkrystyna, winorelbina
- C56 refundowane są następujące substancje czynne: belomycyna, chlorambucyl, cyklofosamid, dakarbazyna, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, fluorouracyl, ifosfamid, irinotekan, melfalan, metotreksat, paklitaksel, karboplatyna i cisplatyna, pegylowana doksorubicyna liposomalna, tamoksifen, tiotepa, topotekan doustnie i we wstrzyknięciu, gemcytabina, winkrystyna, winorelbina
- C57 refundowane są następujące substancje czynne: bleomycyna, cyklofosamid, dakarbazyna, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, fluorouracyl, ifosfamid, paklitaksel, metotrekast, karboplatyna i cisplatyna, gemcytabina, winkrystyna, winorelbina

Ponadto w ramach programów lekowych w analizowanych wskazaniach C48, C56 i C57 refundowane są:

- Bewacyzumab w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem – B.50 – Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48)
- Olaparyb (kapsułki twarde) w monoterapii – B.80 – Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 13. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Nawrotowy rak jajnika		
Olaparyb w postaci kapsułek twardych	<p>Jedyną substancją czynną o celowanym działaniu, która jest refundowana ze środków publicznych i stosowana w warunkach polskiej praktyki w nawrotowym raku jajowodu, pierwotnym raku otrzewnej i raku jajnika o niskim stopniu zróżnicowania u chorych platynowrażliwych jest olaparyb w postaci kapsułek twardych. Olaparyb w postaci kapsułek twardych jest refundowany w subpopulacji pacjentek z rakiem o podtypie surowiczym, natomiast wnioskowana populacja w ramach niniejszej analizy nie zawiera ograniczenia do podtypu histologicznego raka.</p> <p>Niemniej jednak, niski stopień zróżnicowania (ang. high grade) obserwowany jest w rakach surowiczych, co praktycznie wyklucza stosowanie olaparybu w postaci tabletek w innych podtypach histologicznych raka jajnika (np. w jasnokomórkowym lub śluzowym).</p> <p>EMA w trakcie procesu rejestracyjnego Lynparzy w postaci tabletek uznała, że raki surowicze i endometrialne mają podobną biologię i pochodzenie, w związku z czym nie ograniczyła wskazania rejestracyjnego dla olaparybu w postaci tabletek do podtypu histologicznego, pomimo iż w badaniu SOLO-2 kryterium włączenia stanowił podtyp histologiczny raka: surowiczy lub endometrialny. Należy nadmienić, że w badaniu rejestracyjnym dla postaci kapsułkowej (Study19) kryterium włączenia stanowił podtyp surowiczy raka jajnika i EMA dokonała rejestracji Lynparzy jedynie w tym podtypie.</p>	<p>Wybór olaparybu w postaci kapsułek twardych jako komparatora dla olaparybu w postaci tabletek w analizowanym wskazaniu, biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne i aktualny wykaz leków refundowanych, można uznać za zasadny. Niemniej podkreślić należy, iż jak wskazał wnioskodawca wskazanie, którego dotyczy niniejsza analiza dla olaparybu w tabletkach jest szersze od wskazania, w jakim jest obecnie refundowany olaparyb w kapsułkach twardych. Wnioskodawca zauważył, iż prawdopodobnie pacjentki z rakiem endometrialnym i mutacją BRCA1 i BRCA2 objęte są obecnie leczeniem w ramach istniejącego programu lekowego, ze względu na fakt, iż [redacted].</p> <p>Dodatkowo w badaniu SOLO-2 jedynie u 3% pacjentek w ramieniu olaparybu występował niskozróżnicowany rak endometrialny, natomiast w grupie stosującej placebo u wszystkich pacjentek rozpoznanie stanowił niskozróżnicowany rak surowiczy.</p> <p>Wprawdzie prof. Kojs w swojej opinii wskazał, iż zastąpienie wskazania surowiczy, niskozróżnicowany rak wskazaniem rak niskozróżnicowany może wpłynąć na wzrost populacji o ok. 20%. Jednakże w opinii tej nie uwzględniono kwestii mutacji w genie BRCA, która najczęściej występuje u pacjentek z rakiem</p>

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
	<p>W badaniach klinicznych i praktyce klinicznej dominujący podtyp histologiczny niskozróżnicowanych raków jajnika stanowią nowotwory surowicze, a raki endometrialne lub mieszane rozpoznawane są bardzo rzadko.</p> <p><i>Biorąc pod uwagę podobną biologię i pochodzenie raków o niskim stopniu zróżnicowania, rzadkość występowania podtypu endometrialnego o niskim stopniu zróżnicowania oraz opinie ekspertów klinicznych, można przypuszczać, że w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego B.80 dla olaparybu (kapsułki twarde) w praktyce leczone są też pacjentki z podtypem endometrialnym, które stanowią niewielki odsetek wszystkich chorych. Wynika to z faktu, że nawet niewielka komponenta raka surowiczego w podtypie endometrialnym umożliwia zastosowanie olaparybu w postaci kapsułek w populacji, w której obecnie nie ma żadnej innej dedykowanej opcji leczniczej.</i></p>	<p>surowicznym. Szczegółowe uzasadnienie dla tego podejścia zaprezentowano w rozdziale 3.1.2.3.</p> <p>Populacja obejmująca pacjentki z niskozróżnicowanym rakiem endometrialnym i mutacją w genie BRCA1/2, która nie jest objęta leczeniem olaparybem w postaci kapsułek jest niewie ka (poniżej 3% wg. SOLO2, 2,5% XXXXXXXXXX). W związku z tym nie jest konieczne przeprowadzenie porównania skuteczności i bezpieczeństwa olaparybu w postaci tabletek względem najlepszej terapii wspomagającej, która stanowi obecnie jedyną dostępną formę terapii w tej grupie chorych.</p>
Nowozdiagnozowany rak jajnika		
Brak aktywnej terapii (obserwacja/placebo)	<p>W analizach wnioskodawcy po konsultacjach z ekspertami wykluczono bewacyzumab, który jest zalecany przez wytyczne kliniczne w terapii konsolidującej, po uprzednim stosowaniu tego leku w ramach terapii skojarzonej I linii z pochodną platyny i taksanem, z grupy komparatorów ze względu na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niepewność EMA na temat skuteczności bewacyzumabu w subpopulacji pacjentek z mutacją BRCA1 lub BRCA2 (...) • Pozytywną ocenę EMA w czasie rejestracji olaparybu w postaci tabletek odnośnie wyboru odpowiedniego komparatora (tj. placebo) w badaniu SOLO-1 (...) • Do badania SOLO1 nie rekrutowano pacjentek stosujących wcześniej bewacyzumab zarówno w kombinacji z chemioterapią opartą na związkach platyny i taksanie, jak i w ramach leczenia konsolidującego (...) • Różnice w kryteriach włączenia do programu (przypis analityka): bewacyzumab jest refundowany w Polsce jedynie w ściśle sprecyzowanej subpopulacji chorych z chorobą resztkową (> 1 cm po zabiegu cytoredukcji), stąd chorzy z chorobą resztkową po cytoredukcji otrzymują refundowane leczenie bewacyzumabem dedykowane takim przypadkom, a nie zaś olaparyb (leki te nie stanowią wobec siebie alternatywy) • Sposób realizacji programów lekowych w Polsce: w ramach programu lekowego B.50, warunkiem obligatoryjnym przed zastosowaniem bewacyzumabu w ramach terapii konsolidującej jest uprzednia chemioterapia indukująca remisję z zastosowaniem schematu trójlekowego (karboplatyna+paklitaksel+bewacyzumab), z kolei w badaniach dla olaparybu pacjentki stosowały wcześniej chemioterapię dwulekową opartą na pochodnej platyny i taksanie – co oznacza inny punkt startu terapii dla olaparybu i bewacyzumabu. (...) 	<p>Wybór braku aktywnej terapii jako komparatora dla olaparybu w postaci tabletek w analizowanym wskazaniu, biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne, opinię prof. Kojasa i aktualny wykaz leków refundowanych, należy uznać za zasadny.</p> <p>Dodatkowy argument potwierdzający, iż bewacyzumab nie powinien stanowić komparatora dla analizowanej technologii, został wskazany przez eksperta klinicznego Agencji, który zauważył, iż <i>nie ma podstaw do zaprzestania leczenia bewacyzumabem w trakcie włączania chorych do leczenia olaparybem. Na podstawie badania PAOLA-1 potwierdzono zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwo takiego postępowania u chorych w wymienionym wyżej wskazaniu. (...)</i></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

Celem analizy klinicznej (AKL) wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa olaparybu stosowanego w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA. W poniższej tabeli przedstawiono kryteria włączenia badań do AKL wnioskodawcy.

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych i wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> Dorosłe pacjentki z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym (III lub IV stadium wg FIGO) rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię 1. linii opartą na związkach platyny Dorosłe pacjentki z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2, po ≥ 2 liniach leczenia, u których uzyskano odpowiedź na ostatnią chemioterapię opartą na związkach platyny 	<ul style="list-style-type: none"> Populacja pacjentek z innymi wskazaniami/ chorobami niż rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rak jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej Badania, w których olaparyb stosowano w leczeniu raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, a także w innych wskazaniach (m.in. leczeniu raka piersi), ale wyniki przedstawiano łącznie dla różnych wskazań Badania dotyczące populacji w wieku poniżej 18. r.ż. Badania prowadzone na zdrowych ochotnikach lub na modelach zwierzęcych lub w warunkach <i>in vitro</i> 	Brak uwag
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> Olaparyb w postaci tabletek powlekanych (produkt leczniczy Lynparza) w monoterapii, w ramach leczenia podtrzymującego, w dawce zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego 	<ul style="list-style-type: none"> Olaparyb w postaci kapsułek Olaparyb stosowany w innej terapii niż podtrzymująca Olaparyb stosowany w skojarzeniu z inną terapią przeciwnowotworową 	Brak uwag
Komparatory	<p>Dla badań pierwotnych</p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku pacjentek nowo zdiagnozowanych – brak aktywnego leczenia podtrzymującego (obserwacja/stosowanie placebo) W przypadku pacjentek z nawrotem choroby – stosowanie olaparybu w postaci kapsułek twardych (produkt leczniczy Lynparza) 	-	Należy zauważyć, że wskazanie wnioskowane dla olaparybu w tabletkach w populacji z rakiem nawrotowym jest nieznacznie szersze od wskazania refundacyjnego i rejestracyjnego olaparybu w postaci kapsułek. Szczegółowy komentarz w zakresie alternatywnych technologii przedstawiono w rozdz. 3.6

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	W przypadku niezna­le­zie­nia badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania efektów klinicznych interwencji wnioskowanej (olaparyb, tabletki) względem aktywnego komparatora (olaparyb, kapsułki) w populacji chorych z rakiem nawrotowym, poszukiwano randomizowanych badań klinicznych, które umożliwiłyby przeprowadzenie porównania pośredniego		
	Badania wtórne: <ul style="list-style-type: none"> Brak aktywnego leczenia podtrzymującego (obserwacja/ placebo) 	-	Brak uwag
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej i praktycznej, jakości życia oraz profilu bezpieczeństwa 	<ul style="list-style-type: none"> Oceniające właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne 	Brak uwag
Typ badań	Dla badań pierwotnych: <ul style="list-style-type: none"> Badania dla oceny efektywności klinicznej (badania eksperymentalne: randomizowane, z grupą kontrolną bez randomizacji, badania jednoramienne) oraz badania dla oceny efektywności praktycznej (badania obserwacyjne: badania kohortowe, kliniczno-kontrolne, a dla dodatkowej oceny bezpieczeństwa także opisy/ serie przypadków) 	-	Brak uwag
	Dla badań wtórnych <ul style="list-style-type: none"> opracowania o cechach przeglądu systematycznego (zawierające m.in. sformułowanie pytania badawczego, wyszukiwanie literatury w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej); <p>W przypadku braku identyfikacji opracowań wtórnych spełniających kryteria włączenia do analizy zdecydowano o włączaniu badań, w których olaparyb był stosowany również w skojarzeniu, w postaci kapsułek, w leczeniu raka jajnika i innych litych nowotworów lub w porównaniu z inną terapią aktywną, pod warunkiem, że w ww. opracowaniach uwzględniono badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy;</p> <ul style="list-style-type: none"> meta-analizy, raporty HTA i analizy zbiorcze 	Dla badań wtórnych <ul style="list-style-type: none"> opracowania wtórne o charakterze artykułów poglądowych; opracowania wtórne o charakterze analiz kosztowych, wytycznych i raportów agencji dopuszczających leki do obrotu. 	Brak uwag
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> Badania w postaci pełnotekstowych publikacji lub dostępne tylko w postaci abstraktów Opublikowane w języku angielskim oraz polskim Przeprowadzone na ludziach 	-	Brak uwag

BRCA – gen podatności na raka piersi (ang. *breast cancer susceptibility gene*); FIGO – Międzynarodowa Federacja Lekarzy Położników i Ginekologów (fr. *Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique*)

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W dniu 25.09.2019 r. wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie badań pierwotnych, natomiast 28 listopada 2019 r. badań wtórnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego. Wyszukiwanie badań pierwotnych, badań efektywności praktycznej, przeglądów systematycznych i metaanaliz zostało przeprowadzone w medycznych bazach danych: PubMed, Cochrane Library, Embase oraz medycznych serwisach internetowych w przypadku badań pierwotnych, a w przypadku doniesień wtórnych również bazach danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych: Centre for Reviews and Dissemination (CRD), National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), European Medicines Agency (EMA), Health Canada.

Strategię wyszukiwania skonstruowano za pomocą haseł odnoszących się do populacji i interwencji bez określenia postaci farmaceutycznej olaparybu.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukiwanie zostało wykonane przez dwóch analityków). Strategia wyszukiwania zapewniła odpowiednią czułość wyszukiwania.

Ponadto wnioskodawca przeszukał referencje odnalezionych opracowań oraz medyczne serwisy internetowe tj. American Society of Clinical Oncology oraz European Society for Medical Oncology, a także rejestry badań klinicznych. W celu identyfikacji rzadkich i ujawniających się w dłuższych okresach zdarzeń niepożądanych w ramach analizy bezpieczeństwa przeszukano strony internetowe: agencji EMA, FDA, URPLW MiPB, Health Canada, WHO, Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline, Embase i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących populacji docelowej i wnioskowanej interwencji. Przeszukiwanie zostało przeprowadzone dnia 4.03.2020 r. W wyniku wyszukiwania własnego analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Wnioskodawca w ramach dodatkowych informacji dnia 1 czerwca 2020 r. przekazał Agencji abstrakt konferencyjny Poveda 2020, w którym zaprezentowano ostateczne wyniki w zakresie przeżycia całkowitego pacjentek z badania SOLO2. Wyniki uzyskane w powyższym abstrakcie zostały włączone do prezentacji wyników w niniejszej analizie.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach przeglądu badań wtórnych wnioskodawcy nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do analizy.

W wyniku przeglądu badań pierwotnych odnaleziono 1 badanie kliniczne z randomizacją oceniające efektywność i bezpieczeństwo olaparybu w tabletkach w porównaniu z placebo w populacji pacjentek z nowo zdiagnozowanym, surowiczym lub endometrialnym rakiem jajnika o niskim stopniu różnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny – badanie SOLO1, którego wyniki opisano w publikacji Moore 2018, oraz doniesieniach konferencyjnych: Moore 2018 (1), Wu 2019, Mathews 2019, Friedlander 2019, Colombo 2019.

W ramach przeglądu nie odnaleziono badań, w których dokonano bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa olaparybu podawanego w tabletkach względem wybranego komparatora – olaparybu stosowanego w postaci kapsułek w populacji pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym, surowiczym lub endometrialnym rakiem jajnika o niskim stopniu różnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2, które otrzymały wcześniej co najmniej 2 linie leczenia oparte na chemioterapii zawierającej pochodne platyny. W związku z powyższym do analizy odnoszącej się do ww. populacji pacjentek włączono badanie SOLO2, w którym komparatorem dla analizowanej technologii było placebo, którego wyniki opisano w publikacjach Pujade-Luaraine 2017, Friedlander 2018 oraz doniesieniach konferencyjnych: Liu 2018, Penson 2017, Friedlander 2017 (1), Pujade-Luaraine 2017 (1), Harker 2018, Ledemann 2017, Hasenburg 2018, Friedlander 2017 (2), Friedlander 2017 (3), Poveda 2020.

Badanie SOLO2 zostało zaprojektowane w celu potwierdzenia wyników badania II fazy Study 19, w którym stosowano olaparyb w postaci kapsułek, czyli komparator dla analizowanej technologii obrany w niniejszej analizie. Z uwagi na fakt, iż badanie Study 19 jest jedynym badaniem RCT, w którym oceniano efektywność i bezpieczeństwo komparatora dla olaparybu w tabletkach tj. olaparybu w postaci kapsułek vs placebo w populacji

pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym, surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, które otrzymały wcześniej co najmniej 2 linie leczenia oparte na chemioterapii zawierającej pochodne platyny, zostało ono włączone do niniejszej analizy. Wyniki Study 19 opisano w publikacjach Ledermann 2012, Ledermann 2014, Friedlander 2018. Wnioskodawca, z uwagi na brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przedstawił uproszczone zestawienie wyników uzyskanych w badaniu SOLO2 i Study 19 w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych.

W ramach analizy porównawczej olaparybu stosowanego w tabletkach i olaparybu stosowanego w kapsułkach wnioskodawca przedstawił również wyniki badania I fazy o akronimie Study 24, niespełniającego kryteriów włączenia do AKL wnioskodawcy w zakresie punktów końcowych, gdyż przeprowadzono w nim porównanie właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych obu postaci leków.

W analizie wnioskodawcy przedstawiono również wyniki badania obserwacyjnego dotyczącego stosowania olaparybu w postaci kapsułek w polskiej praktyce klinicznej na podstawie abstraktu konferencyjnego dostarczonego przez wnioskodawcę – Blecharz 2019, w którym przedstawiono również analizę efektów klinicznych obu postaci olaparybu obserwowaną w warunkach realnej praktyki klinicznej w Polsce.

Do analizy włączono również 2 dodatkowe opracowania wtórne z metaanalizą: Ma 2019 dotyczące pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika i Guo 2018 dotyczące pacjentów z rakiem jajnika lub rakiem piersi, rakiem żołądka lub drobnokomórkowym rakiem płuca.

Wnioskodawca do przeglądu włączył również 9 publikacji do dodatkowej analizy bezpieczeństwa, niespełniających kryteriów włączenia do niniejszej analizy: metaanalizę Liu 2018, badania Yonemori 2016, Mateo 2016 oraz abstrakty: Takahashi 2019, Shammo 2017, Shammo 2018, Banerjee 2016, Mateo 2013, Molife 2019.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W wyniku przeglądu systematycznego wnioskodawca zidentyfikował i włączył do analizy m.in.:

- 2 randomizowane badania kliniczne III fazy – SOLO1, SOLO2 dotyczące wnioskowanej technologii;
- randomizowane badanie kliniczne II fazy – Study19 – dotyczące olaparybu stosowanego w kapsułkach, który stanowi komparator dla olaparybu stosowanego w tabletkach u pacjentek z chorobą nawrotową.

Szczegółowe informacje odnośnie włączonych do analizy badań przedstawia poniższa tabela.

Tabela 15. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Populacja pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem			
SOLO1 <i>(Moore 2018–publikacja pełnotekstowa; Moore 2018 (1), Wu 2019, Mathews 2019, Friedlander 2019, Colombo 2019 – abstrakty konferencyjne)</i> <u>Źródło finansowania:</u> AstraZeneca, Merck	Wieloośrodkowe (15 krajów) RCT III fazy, podwójnie zaślepione. <u>Randomizacja:</u> centralna, blokowa, ze stratyfikacją; <u>Zaślepienie:</u> podwójne zamaskowanie; <u>Typ hipotezy:</u> superiority; <u>Interwencja:</u> Olaparyb w tabletkach w dawce 300 mg – 2 x 150 mg/ dobę <u>Komparator:</u> Placebo 2x/ dobę <u>Okres leczenia:</u> do momentu potwierdzonej przez badacza obiektywnej progresji choroby na podstawie wyników badań obrazowych, wskazującej na brak korzyści ze stosowanego leczenia. W przypadku pacjentów z brakiem ognisk chorobowych po 2 latach zakańczano leczenie, natomiast u chorych z częściową odpowiedzią na leczenie po	<u>Główne kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • pacjentki w wieku 18 lat lub starsze z nowo zdiagnozowanym histologicznie potwierdzonym zaawansowanym (stopnia III-IV w klasyfikacji FIGO) surowiczym lub endometrialnym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej (lub ich kombinacją) • wcześniejsza chemioterapia 1. linii oparta na związkach platyny składająca się z 6-9 cykli leczenia bez bewacyzumabu, w czasie której uzyskano całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie • potwierdzenie patogennej lub potencjalnie patogennej germlinalnej lub somatycznej mutacji w BRCA1/2 • próba chirurgicznego usunięcia części guza w stadium III • biopsja lub/i chirurgiczne usunięcie części guza w stadium IV nowotworu 	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) definiowany jako czas od randomizacji do progresji określanej na podstawie oceny badacza za pomocą zmodyfikowanych radiologicznych kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych (ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) wersja 1.1 lub do zgonu. • <u>Analizy wrażliwości:</u> <ul style="list-style-type: none"> - czas przeżycia wolny od progresji (w oparciu o RECIST) w ocenie centralnej, niezależnej komisji

<p>2 latach kontynuowano leczenie (w sposób zaślepiony).</p> <p><u>Mediana czasu leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - OLA: 24,6 miesięcy (zakres: 0,0; 52,0); - PLC: 13,9 miesięcy (zakres: 0,2; 45,6). <p><u>Mediana czasu obserwacji</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - OLA: 40,7 mies. (IQR: 34,9 – 42,9) - PLC: 41,2 mies. (IQR: 32,2 – 41,6) <p>Projekt badania nie zakładał możliwości rozpoczęcia terapii inhibitorami PARP w przypadku progresji choroby (brak crossover), niemniej pacjentki kończące terapię mogły rozpocząć terapię inhibitorami PARP w ramach innych badań klinicznych.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • stężenie antygenu CA-125 przed rozpoczęciem leczenia poniżej górnej granicy normy • randomizacja w okresie 8 tygodni od ostatniej dawki chemioterapii • stopień sprawności ogólnej według ECOG: 0-1 • przewidywana długość życia ≥ 16 tygodni • prawidłowa funkcja narządów oraz szp ku kostnego w czasie 28 dni przed rozpoczęciem leczenia • stan po menopauzie lub negatywny wynik testu ciążowego w przypadku kobiet w wieku rozrodczym • dostępność próbki pierwotnej zmiany nowotworowej do oceny centralnej <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • planowany lub aktywny udział w innym badaniu klinicznym • wcześniejsze stosowanie inhibitorów PARP, w tym olaparybu • mutacje BRCA1/2 określone jako niepatogenne • wczesne stadium raka (I, IIA, IIB, or IIC według FIGO), • stabilizacja choroby lub progresywna choroba potwierdzona na wizycie kontrolnej po leczeniu lub kliniczne objawy progresji choroby w czasie zakończenia chemioterapii 1. linii • wcześniejsze leczenie wczesnych stadiów raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej • wcześniejsza chemioterapia z powodu guzów w obrębie brzucha lub miednicy • drenaż wodobrzusza w czasie finalnych 2 cykli ostatniego schematu chemioterapii przed rozpoczęciem badania • inne nowotwory rozpoznane w czasie ostatnich 5 lat (z wyjątkami) • wydłużenie odcinka QT w spoczynkowym badaniu elektrokardiograficznym lub rodzinne obciążenie zespołem długiego odcinka QT, • chemioterapia systemowa lub radioterapia (za wyjątkiem postępowania paliatywnego) w czasie 3 tygodni przed rozpoczęciem badania • objawowe, źle kontrolowane przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego • duże zabiegi chirurgiczne w czasie ostatnich 2 tygodni • konieczność stosowania silnych inhibitorów cytochromu CYP3A4 • przetrwała toksyczność po ostatniej chemioterapii (za wyjątkiem utraty włosów) • rozpoznanie zespołu mielodysplastycznego lub ostrej białaczki szpikowej • stan immunosupresji, w tym zakażenie wirusem HIV • zakażenie wątroby typu B lub C 	<p>(w sposób zamaskowany)</p> <ul style="list-style-type: none"> - inne analizy parametru PFS, uwzględniające m.in. możliwy błąd utraty pacjentów lub możliwe informatywne cenzorowanie. <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (od randomizacji do drugiej progresji lub zgonu) (PFS2), • Przeżycie całkowite (OS), • Czas od randomizacji do zakończenia leczenia lub zgonu (TDT), • Czas przeżycia od randomizacji do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu (TFST) • Czas przeżycia od randomizacji do drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu • Jakość życia warunkowana stanem zdrowia (HRQoL) • Bezpieczeństwo
---	---	--

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> znana nadwrażliwość na olaparyb lub substancje pomocnicze allogeniczny przeszczep szpiku kostnego pełna transfuzja krwi w czasie 120 dni przed włączeniem do badania <p>Mediana wieku wyniosła 53 lata w obu grupach</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=391</p> <ul style="list-style-type: none"> Grupa olaparybu: 260; Grupa placebo: 130 (1 pacjent w grupie placebo wycofał się z badania przed otrzymaniem interwencji). <p>Dane analizowano w populacji ITT – wszystkie pacjentki bez względu na to czy zostały poddane interwencji. Bezpieczeństwo oceniano u pacjentek, które przyjęły co najmniej 1 dawkę leku.</p> <p><u>Utrata pacjentek z badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 1 chora z grupy PLC wycofała się z badania przed rozpoczęciem leczenia; OLA: 124 chore nie ukończyły 2-letniego okresu leczenia; PLC: 94 chore nie ukończyły 2-letniego okresu leczenia. 	
Populacja pacjentek z rakiem nawrotowym			
<u>Olaparyb w postaci tabletek</u>			
<p>SOLO2</p> <p>(Pujade-Lauraine 2017, Friedlander 2018 – publikacje pełnotekstowe; Liu 2018, Penson 2017, Friedlander 2017(1), Pujade-Luaraine 2017 (1), Haker 2018, Ledemann 2017, Hasenburg 2018, Friedlander 2017 (2), Friedlander 2017 (3), Poveda 2020 – abstrakty konferencyjne)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>AstraZeneca</p>	<p>Wieloośrodkowe (123 ośrodki w 16 krajach) RCT III fazy, badanie z grupami równoległymi</p> <p><u>Randomizacja:</u> centralna, komputerowa, ze stratyfikacją;</p> <p><u>Zaślepienie:</u> podwójne zamaskowanie;</p> <p><u>Typ hipotezy:</u> superiority;</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <p>Olaparyb w tabletkach w dawce 300 mg – 2 x 150 mg/ dobę</p> <p><u>Komparator:</u></p> <p>Placebo 2 x dobę</p> <p><u>Okres leczenia:</u></p> <p>do progresji choroby lub do braku korzyści ze stosowanego leczenia.</p> <p><u>Mediana czasu leczenia:</u></p> <p>- OLA: 19,4 mies. (IQR: 8,2; 25,5);</p> <p>- PLC: 5,6 mies. (IQR: 3,7; 11,0).</p> <p><u>Mediana czasu obserwacji dla publikacji pełnotekstowych</u></p> <p>- OLA: 22,1 mies. (IQR: 21,9 – 27,4)</p> <p>- PLC: 22,2 mies. (IQR: 8,3 – 27,5)</p> <p><u>Mediana czasu obserwacji dla ostatecznej analizy przeżycia całkowitego (abstrakt Poveda 2020):</u></p> <p>- OLA: 5,5 roku</p> <p>- PLC: 5,4 roku</p> <p>Projekt badania nie zakładał możliwości rozpoczęcia terapii inhibitorami PARP w przypadku progresji choroby (brak crossover), niemniej pacjentki kończące terapię mogły rozpoczynać terapię inhibitorami PARP w ramach innych</p>	<p><u>Główne kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat histologicznie potwierdzony, nawrotowy, platynowrażliwy, surowiczy lub endometrialny rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rak jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej co najmniej 2 wcześniejsze linie leczenia oparte na chemioterapii zawierającej pochodne platyny, z uzyskaniem obiektywnej (całkowitej lub częściowej) odpowiedzi na leczenie nawrót choroby po upływie więcej niż 6 miesięcy od ukończenia chemioterapii opartej na związkach platyny (PFI > 6 miesięcy) (platynowrażliwość) brak stosowania bewacyzumabu w schemacie chemioterapii bezpośrednio poprzedzającej randomizację randomizacja w okresie 8 tygodni od ostatniej dawki chemioterapii potwierdzenie patogenicznej lub potencjalnie patogenicznej germlinalnej lub somatycznej mutacji w BRCA1/2 stężenie antygenu CA-125 przed rozpoczęciem leczenia poniżej górnej granicy normy stan sprawności ogólnej 0-1 według ECOG przewidywana długość życia ≥ 16 tygodni prawidłowa funkcja narządów oraz szpiku kostnego w czasie 28 dni przed rozpoczęciem leczenia 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) definiowany jako czas od randomizacji do obiektywnej progresji radiologicznej określonej na podstawie oceny badacza za pomocą zmodyfikowanych radiologicznych kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych (ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) wersja 1.1 lub do zgonu Analiza wrażliwości – czas przeżycia wolny od progresji (PFS) w centralnej ocenie przez niezależny komitet (w sposób zamaskowany) <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie od randomizacji do drugiej progresji lub zgonu (PFS2), Przeżycie całkowite (OS), Czas od randomizacji do zakończenia leczenia lub zgonu, Czas przeżycia od randomizacji do

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>badan klinicznych. W celu potwierdzenia możliwości zastosowania inhibitorów PARP pacjentki były odślepiane.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • stan po menopauzie lub negatywny wynik testu ciążyowego w przypadku kobiet w wieku rozrodczym • dostępność próbki pierwotnej lub nawrotowej zmiany nowotworowej do oceny centralnej. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • planowany lub aktywny udział w innym badaniu klinicznym • mutacje BRCA1/2 określone jako nieszkodliwe • wcześniejsze leczenie za pomocą inh bitorów PARP, w tym olaparybem; • chemioterapia systemowa lub radioterapia (za wyjątkiem postępowania paliatywnego) w czasie 3 tygodni przed rozpoczęciem badania • drenaż wodobrzusza w czasie finalnych 2 cykli ostatniego schematu chemioterapii przed rozpoczęciem badania • duże zabiegi chirurgiczne w czasie ostatnich 2 tygodni • objawowe, źle kontrolowane przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego • inne nowotwory rozpoznane w czasie ostatnich 5 lat (z wyjątkami) • rozpoznanie zespołu mielodysplastycznego lub ostrej białaczki szpikowej • stan immunosupresji, w tym zakażenie wirusem HIV • aktywna infekcja wirusem zapalenia wątroby typu B lub C • konieczność stosowania silnych inh bitorów cytochromu CYP3A4 • przetrwała toksyczność po ostatniej chemioterapii (za wyjątkiem utraty włosów) • allogeniczy przeszczep szpiku kostnego • pełna transfuzja krwi w czasie 120 dni przed włączeniem do badania. <p>Mediana wieku wyniosła 56 lat w obu grupach</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=295</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupa olaparybu: 196 (1 pacjentka w grupie olaparybu nie otrzymała leczenia ze względu na błąd randomizacji). • Grupa placebo: 99 <p><u>Utrata pacjentek z badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • OLA: 112 chorych nie ukończyło leczenia; • PLC: 86 chorych nie ukończyło leczenia. 	<p>pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu</p> <ul style="list-style-type: none"> • Czas przeżycia od randomizacji do drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu • Czas przeżycia do najwcześniejszej progresji w oparciu o kryteria RECIST lub stężenie CA-125 • Jakość życia warunkowana stanem zdrowia (HRQoL) z użyciem kwestionariusza FACT-O, EQ-5D, Q-TWIST, QAPFS • Skuteczność leczenia w zależności od rodzaju mutacji w BRCA i ekspozycji na olaparyb w grupie badanej • Czas przeżycia wolny od progresji (PFS) w zależności od szeregu czynników prognostycznych, w tym wcześniejszego leczenia bewacyzumabem (analiza w podgrupach) • Analiza wrażliwości w ocenie mediany PFS/ różnic raportowanych przez badaczy i centralny komitet • Bezpieczeństwo
<u>Olaparyb w postaci kapsulek</u>			

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Study 19 (Ledermann 2012, Ledermann 2014, Friedlander 2018 – publikacje pełnotekstowe) <u>Źródło finansowania:</u> AstraZeneca, Merck</p>	<p>Wieloośrodkowe, 82 ośrodki w 16 krajach (w tym w Polsce), z grupami równoległymi <u>Randomizacja:</u> komputerowa, blokowa, w proporcji 1:1; <u>Zaślepienie:</u> podwójne zamaskowanie; <u>Typ hipotezy:</u> superiority; <u>Interwencje:</u> Olaparyb w kapsułkach 800 mg/dz. – 400 mg/ 2 x dobę <u>Komparator:</u> Placebo 2 x dobę <u>Czas trwania leczenia:</u> Okres leczenia do progresji choroby, do braku korzyści ze stosowanej terapii bądź do momentu spełnienia innych kryteriów związanych z zaprzestaniem terapii. <u>Mediana czasu leczenia:</u> - OLA: 206,5 dni (zakres: 3; 469); - PLC: 141 dni (zakres: 34; 413). <u>Mediana czasu obserwacji</u> - 78 mies. Projekt badania nie zakładał możliwości rozpoczęcia terapii inhibitorami PARP w przypadku progresji choroby (brak crossover), niemniej pacjentki kończące terapię mogły rozpoczynać terapię inhibitorami PARP w ramach innych badań klinicznych. Zaistnienie takiej sytuacji było dokumentowane w trakcie badania.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • kobiety w wieku ≥ 18 lat • potwierdzone histologicznie rozpoznanie nawrotowego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej o niskim stopniu zróżnicowania (stopień złośliwości histologicznej: G3 lub G2), surowiczego lub z przeważającą komponentą surowiczą • rak platynowrażliwy (platynowrażliwość zdefiniowano jako utrzymywanie się obiektywnej odpowiedzi na przedostatnią chemioterapię opartą na związkach platyny przez >6 miesięcy) • ukończenie co najmniej 2 kursów chemioterapii opartej na związkach platyny (przy czym chemioterapia musiała obejmować nie mniej niż 4 cykle a od podania ostatniej dawki ostatniej chemioterapii nie mogło upłynąć więcej niż 8 tyg.) • utrzymywanie się obiektywnej odpowiedzi na ostatnią przeprowadzoną chemioterapię opartą na związkach platyny, wg kryteriów RECIST, wersja 1.0 lub odpowiedzi CA-125 wg kryteriów GCIG* • stężenie CA-125 przed leczeniem w górnej granicy normy a bo, 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 szp ku kostnego w normie w okresie 28 dni poprzedzających rozpoczęcie leczenia w ramach badania • ocena stanu ogólnego ≤ 2 w skali ECOG • oczekiwane przeżycie ≥ 16 tygodni • udokumentowany brak ciąży lub przebyta menopauza • dostępność do próbki guza <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • rak jajnika o wysokim stopniu zróżnicowania (stopień 1) • wcześniejsze stosowanie inhibitorów PARP, w tym olaparybu • drenaż wodobrzusza w czasie finalnych 2 cykli ostatniego schematu chemioterapii przed rozpoczęciem badania • drugi pierwotny nowotwór (z wyjątkami) • radioterapia, chemioterapia (za wyjątkiem postępowania paliatywnego) w czasie 2 tygodni od podania ostatniej dawki przed rozpoczęciem badania • objawowe, źle kontrolowane przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego • duże zabiegi chirurgiczne w okresie 2 tygodni przed włączeniem do badania • konieczność stosowania silnych inhibitorów lub induktorów cytochromu CYP3A4 • stan immunosupresji, w tym zakażenie wirusem HIV 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie bez progresji choroby (PFS) w ocenie badacza • czas przeżycia wolny od progresji (PFS) w centralnej ocenie przez niezależny komitet (w sposób zamaskowany) – retrospektywna analiza skanów guza wykonanych za pomocą tomografii komputerowej <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Czas do najwcześniejszej progresji choroby w oparciu o kryteria RECIST lub stężenie CA-125 • Czas do przerwania leczenia lub zgonu (TDT) • Przeżycie całkowite (OS) • Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) • Kontrola objawów choroby (DCR) • Procentowa zmiana wielkości zmiany nowotworowej względem wartości wyjściowych • Czas do pierwszej kolejnej terapii (TFST) • Czas do drugiej kolejnej terapii (TSST) • Objawy choroby wg FOSI • Jakość życia wg FACT-O • Jakość życia wg TOI • Planowa retrospektywna analiza skuteczności w zależności od statusu mutacji BRCA1/2 • Bezpieczeństwo

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C toksyczność utrzymująca się po poprzednim leczeniu drgawki lub stosowanie leków przeciwpadaczkowych allogeniczny przeszczep szp kostnego nadwrażliwość na olaparyb lub inny składnik preparatu transfuzja krwi w ciągu 120 dni przed włączeniem do badania. <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>OLA: 136</p> <p>PLC: 129 (1 pacjentka z grupy kontrolnej wycofała zgodę na udział w badaniu przed leczeniem)</p> <p><u>Utrata pacjentek z badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> OLA: 68 chorych nie ukończyło leczenia (1 pacjentka utracona z okresu obserwacji); PLC: 107 chorych nie ukończyło leczenia. 	

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

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

Poniżej zamieszczono opis kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach włączonych do AKL wnioskodawcy.

Tabela 16. Skale i kwestionariusze wykorzystane w badaniach włączonych do AKL wnioskodawcy

Nazwa skali/kwestionariusza	Opis skali/kwestionariusza
FACT-O (ang. Functional Assessment of Cancer Therapy)	<p>Składa się z pytań dotyczących następujących obszarów:</p> <ul style="list-style-type: none"> dobrostan fizyczny, dobrostan rodzinny/socjalny, dobrostan emocjonalny, dobrostan funkcjonalny. <p>Nasilenie poszczególnych cech w ciągu ostatniego tygodnia jest oceniane przez chorego w 5-stopniowej skali opisowej (od braku w ogóle do bardzo znacznego). Odpowiedzi na pytania z danego obszaru udziela się w skali L kerta od 0 do 4. Ogólny formularz FACT zawiera 27 pytań. Kwestionariusz FACT-O (ovarian) stanowi modyfikację ogólnego formularza dostosowaną do oceny jakości życia chorych z rakiem jajnika i uzupełnioną o specyficzne dla danego nowotworu aspekty życia.</p> <p>Jakość życia uwarunkowaną stanem zdrowia ocenianą za pomocą kwestionariusza FACT-O w badaniu SOLO2 oceniano w oparciu o wyliczenie wskaźnika Trial Outcome Index Score (TOI), który stanowi sumę punktów uzyskanych w ocenie dobrostanu fizycznego i funkcjonalnego oraz części FACT-O swoistej dla danego nowotworu. Zakres indeksu TOI wynosi od 0 do 100. Różnica wynosząca 10 punktów jest uznawana za klinicznie istotną. Niższy wynik oznacza gorszą jakość życia.</p>
EQ-5D oraz EQ VAS	<p>EQ-5D jest standardowym instrumentem służącym do oceny stanu zdrowia. Jest zaprojektowany tak, aby pacjent mógł go samodzielnie wypełnić. Składa się z kilku stron zawierających opisowy system EQ-5D oraz EQ VAS.</p> <p>Opisowy system EQ-5D dotyczy oceny jakości życia związanej ze zdrowiem w pięciu niezależnych wymiarach:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mobilność, Samoopieka, Codzienna aktywność,

Nazwa skali/kwestionariusza	Opis skali/kwestionariusza
	<ul style="list-style-type: none"> Ból/dyskomfort, Lęk/depresja. <p>Dla każdego wymiaru można przyporządkować jedną z trzech odpowiedzi, dotyczącą poziomu nasilenia (1 – brak problemu, 2 – umiarkowany problem, 3 – ekstremalny problem). Cyfry przyporządkowane dla każdego z 5-ciu wymiarów łączy się następnie w pięciocyfrowy numer, opisujący stan zdrowia respondenta.</p> <p>EQ VAS to standardowa 20-centymetrowa, pionowa wizualna skala analogowa 0-100 (podobna do termometru) do zapisu indywidualnej graficznej oceny respondenta na temat jego aktualnej jakości życia zależnej od zdrowia. Wartość zero odpowiada najgorszemu wyobrażalnemu stanowi zdrowia a 100 najlepszemu wyobrażalnemu stanowi zdrowia.</p>
Q-TWIST (ang. Quality-adjusted time without symptoms of disease and toxicity)	<p>Wskaźnik Q-TWiST określa czas przeżycia bez objawów choroby lub toksyczności leczenia skorygowany o jakość. Składowe Q-TWiST obejmują parametry takie jak: toksyczność (czas trwania istotnych klinicznie objawów niepożądanych przed progresją choroby; TOX), TWiST (czas bez objawów choroby i toksyczności, a więc będący różnicą między czasem wolnym od progresji, a czasem trwania objawów niepożądanych leczenia [TWiST=PFS-TOX]), nawrót choroby (czas przeżycia po progresji; REL).</p> <p>W badaniu SOLO2, parametr TWiST definiowany był jako czas bez istotnych objawów toksyczności tj. nudności, wymiotów oraz zmęczenia o nasileniu ≥ 2 stopnia ocenianych na podstawie kryteriów CTCAE v.4.0. występujących po randomizacji a przed progresją choroby zdefiniowaną w protokole badania.</p>
QAPFS (ang. Quality-adjusted progression-free survival)	<p>Wskaźnik QAPFS określa czas przeżycia wolny od progresji choroby skorygowany o jakość i oszacowany w oparciu o wartość PFS oraz stan zdrowia określany punktowo za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L w okresie od randomizacji do progresji choroby.</p>
Kryteria odpowiedzi na leczenie wg RECIST v. 1.1.	<p>Obrazowa ocena wyników leczenia – zmiany mierzalne</p> <ul style="list-style-type: none"> Odpowiedź całkowita (CR, ang. complete response) – ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych i wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych < 10 mm Odpowiedź częściowa (PR, ang. partial response) – zmniejszenie sumy wymiarów o przynajmniej 30% w porównaniu z badaniem wyjściowym Stabilizacja choroby (SD, ang. stable disease) – zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów PR lub PD Progresja choroby (PD, ang. progressive disease) – zwiększenie sumy wymiarów o przynajmniej 20% i minimum 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub wystąpienie nowej zmiany <p>Odpowiedź na leczenie zmian niemierzalnych</p> <ul style="list-style-type: none"> Całkowita odpowiedź – ustąpienie wszystkich zmian niemierzalnych, wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10 mm, normalizacja markerów nowotworowych Nie-CR i nie-PD – obecność zmian niemierzalnych i/lub utrzymywanie się podwyższonych stężeń markerów nowotworowych Progresja choroby – wystąpienie nowej zmiany lub jednoznaczne zwiększenie zmian niemierzalnych

Szczegółową charakterystykę włączonych do analizy dodatkowo przeglądów systematycznych zaprezentowano w rozdziale 8. i 14.5 AKL wnioskodawcy.

Charakterystykę i wyniki dodatkowo włączonych badań dotyczących bezpieczeństwa terapii przedstawiono w rozdz. 14.7.2. AKL wnioskodawcy – dane te nie zostały zaprezentowane w niniejszej analizie.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach AKL wnioskodawcy przeprowadzono ocenę wiarygodności włączonych badań RCT. Została ona przeprowadzona z wykorzystaniem kryteriów Cochrane Handbook.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki wg kryteriów Cochrane Collaboration.

Tabela 17. Ocena błędu systematycznego wg Cochrane na podstawie AKL wnioskodawcy i analityka Agencji

Oceniany element	SOLO1	SOLO2	Study 19
Metoda randomizacji	Niskie/ niejasne*	Niskie/ niejasne*	Niskie/ niejasne*
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie	Niskie	Niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Niskie	Niskie	Niskie

Oceniany element	SOLO1	SOLO2	Study 19
Zaślepienie oceny efektów	Niskie	Niskie	Niskie/ niejasne
Niekompletne dane	Niskie	Niskie	Niskie
Selektywne raportowanie	Niejasne	Niejasne	Niejasne

*niejasne ryzyko wynika z przeprowadzonej stratyfikacji

W ocenie wnioskodawcy badania SOLO1, SOLO2 i Study 19 wiążą się z niskim/ niejasnym ryzykiem popełnienia błędu systematycznego. Niejasne ryzyko w zakresie randomizacji może być związane z zastosowaniem stratyfikacji, natomiast w zakresie selektywnego raportowania brak jest dostatecznej informacji w zakresie raportowania wyników, która pozwoliłaby na jasne określenie istnienia niskiego bądź wysokiego ryzyka popełnienia błędu w badaniach. Jako uzasadnienie dla wątpliwości odnośnie prawidłowego zaślepienia oceny efektów w badaniu Study 19 wnioskodawca wskazał, iż ocena wyników badań obrazowych tomografii komputerowej guza w celu stwierdzenia progresji choroby lub jej braku była przeprowadzona przez niezależny centralny panel ekspertów w sposób retrospektywny.

Analitycy Agencji przychylają się do oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego w badaniach dokonanej przez wnioskodawcę.

Badania wtórne włączone dodatkowo do analizy wnioskodawca ocenił za pomocą skali AMSTAR 2. Jakość przeglądów systematycznych została oceniona na niską i krytycznie niską. Szczegółową ocenę jakości badań wtórnych przedstawiono w rozdz. 14.10 AKL wnioskodawcy.

Ewaluacja jakości badań została przeprowadzona zgodnie z zaleceniami polskich wytycznych HTA.

Analiza heterogeniczności badania SOLO 2 i badania Study 19

W analizie wnioskodawcy i w uzupełnieniu wymagań minimalnych przedstawiono analizę heterogeniczności badania SOLO2 i Study 19. Jako uzasadnienie dla braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego wskazano m.in.:

- fakt, iż badanie fazy III było zaplanowane w celu potwierdzenia skuteczności obserwowanej w badaniu fazy II;
- ocena skuteczności w podgrupie pacjentek z mutacją BRCA w badaniu Study 19 stanowiła analizę retrospektywną (post-hoc), podczas gdy rozpoznanie mutacji stanowiło kryterium włączenia do badania SOLO2;
- znaczna różnica pomiędzy liczebnością analizowanych populacji – badanie SOLO2 >300 chorych, a badanie Study 19 – 136 chorych; subpopulacja badania Study 19 została pomniejszona po korekcie cross-over bias (N=97), co przyczyniło się do zwiększenia dysproporcji w liczebności populacji w poszczególnych ramionach badania (57 chorych w grupie olaparybu vs 40 chorych w grupie placebo);
- różne charakterystyki włączonych pacjentek;
- różny zakres analizy danych i projektów badań.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- *W badaniu SOLO1 analizę czasu przeżycia wolnego od progresji przeprowadzono po wystąpieniu 187 zdarzeń (progresja choroby lub zgon) potwierdzonych przez badaczy czyli uwzględniono 5 zdarzeń mniej niż w planie statystycznym, jakkolwiek dojrzałość danych przekroczyła 50% i była wystarczająca do przeprowadzenia analizy;*
- *W badaniu SOLO2 w grupie kontrolnej, ze 131 zrandomizowanych pacjentek, jedna chora wcześniej wycofała się z udziału w badaniu, nie otrzymując tabletek z placebo, stąd też w analizie bezpieczeństwa uwzględniono dane od 130 chorych.*

Ograniczenia innych badań pierwotnych i wtórnych włączonych do analizy dodatkowo przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdziale 10. Ograniczenia analizy klinicznej (str. 120-121).

Ograniczenia jakości badań zidentyfikowane przez analityków:

- Wyniki badań SOLO1 wykazały poprawę w zakresie przeżycia bez progresji choroby u pacjentów stosujących olaparyb w tabletkach w porównaniu z placebo. Jednakże wyniki dotyczące przeżycia całkowitego w badaniu nie osiągnęły dojrzałości i nie jest jasne w jakim stopniu poprawa w zakresie przeżycia bez progresji choroby może przełożyć się na wyniki uzyskane dla przeżycia całkowitego. Wyniki końcowe badania SOLO2 mogą jednak sugerować powiązanie surogatowego punktu końcowego jakim jest PFS z przeżyciem całkowitym pacjentek przyjmujących olaparyb w analizowanych wskazaniach.

- Projekty badań SOLO1, SOLO2 i Study 19 zakładały brak możliwości rozpoczęcia terapii inhibitorami PARP w przypadku progresji choroby (brak crossover), niemniej pacjentki kończące terapię w badaniu mogły rozpoczynać terapię inhibitorami PARP, w tym olaparybem w ramach innych badań klinicznych.

W efekcie, w kolejnych liniach leczenia w badaniu SOLO1 20/260 (7,7%) pacjentek z grupy olaparybu i 49/131 (37,4%) pacjentek z grupy stosującej placebo otrzymywało olaparyb w kolejnych liniach leczenia (EPAR 2019). W badaniu SOLO2 (abstrakt Poveda 2020) wskazano, iż 38% pacjentek w ramieniu placebo i 10% pacjentek w ramieniu olaparybu otrzymywało inhibitory PARP w kolejnych liniach leczenia. W badaniu Study 19 również pacjenci z ramienia placebo stosowali inhibitory PARP w kolejnych liniach, w tym w populacji pacjentów z mutacją BRCA (13/42). Powyższe może mieć wpływ na ograniczoną możliwość wnioskowania na temat różnic w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa olaparybu względem placebo.

W badaniu SOLO2 przeprowadzono analizę przeżycia z użyciem metody RPSFT(ang. Rank Preserving Structural Failure Time), pozwalającej na korektę wpływu crossover na wyniki badania. Również w badaniu Study 19 przeprowadzono korektę, jednak dla całej populacji badania, a nie dla pacjentek z mutacją BRCA (AWA z 2016 r.).

- W badaniu SOLO2 komparator dla technologii wnioskowanej stanowiło placebo, które nie stanowi technologii alternatywnej dla olaparybu stosowanego w tabletkach w populacji pacjentek z rakiem nawrotowym w warunkach polskich. Brak jest badań, w których bezpośrednio porównywano olaparyb w postaci tabletek z komparatorem obranym w niniejszej analizie tj. olaparybem stosowanym w kapsułkach.
- Brak jest publikacji pełnotekstowej raportującej wyniki dotyczące najdłuższego okresu przeżycia pacjentów z badania SOLO2.
- Wyniki badania SOLO1 charakteryzują się znaczną niedojrzałością. Przykładowo stopień dojrzałości danych wykorzystanych do analizy przeżycia wynosił 21%.

Ograniczenia badania Study 19 zaprezentowano szczegółowo w analizie weryfikacyjnej Agencji Nr: OT.4351.1/2016.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- *Definicja populacji chorych określona we wniosku, zarówno w odniesieniu do pacjentek z nowo zdiagnozowanym, jak i nawrotowym rakiem jajnika, jest pozornie szersza niż w badaniach klinicznych włączonych do Analizy tj. SOLO1 i SOLO2. Kryterium włączenia do ww. badań było rozpoznanie raka o podtypie histologicznym surowiczym lub endometrialnym, podczas gdy populacja chorych określona we wniosku nie zawiera ograniczenia co do typu histologicznego niskozróżnicowanego raka jajnika. Jednak biorąc pod uwagę, że rak niskozróżnicowany w praktyce (>95% przypadków) oznacza podtyp surowiczny to można uznać, że populacja z badań SOLO1 i SOLO2 jest reprezentatywna dla wnioskowanego wskazania. W trakcie procesu rejestracyjnego produktu leczniczego Lynparza w postaci tabletek agencja EMA uznała, że niskozróżnicowane raki surowicze i endometrialne mają podobną histogenezę, w związku z czym nie ograniczyła wskazania rejestracyjnego do podtypu histologicznego. Stąd też populacja chorych, które będą stosować olaparyb w praktyce klinicznej oraz populacja pacjentek uwzględniona w badaniach klinicznych jest tożsama;*
- *Zidentyfikowano tylko 1 badanie kliniczne wysokiej jakości, w którym oceniano efekty kliniczne olaparybu w tabletkach w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z nowo zdiagnozowanym, nabłonkowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 lub BRCA2, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię 1. linii opartą na związkach platyny (badanie SOLO1);*
- *Jednym z kryteriów włączenia do badania SOLO1 była wcześniejsza chemioterapia oparta na związkach platyny obejmująca co najmniej 6, a maksymalnie 9 cykli leczenia. We wskazaniu rejestracyjnym dla produktu leczniczego Lynparza agencja EMA nie dookreśliła liczby wcześniejszych cykli chemioterapii opartej na związkach platyny. We wnioskowanym programie lekowym również tego nie określono, niemniej biorąc*

pod uwagę wytyczne praktyki klinicznej, także polskie, które w większości rekomendują 6 cykli leczenia, ograniczenie to nie wpływa na wnioskowanie;

- Zidentyfikowano tylko 1 badanie kliniczne wysokiej jakości, w którym oceniano efekty kliniczne olaparybu w tabletkach w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 lub BRCA2, u których uzyskano odpowiedź na ostatnią chemioterapię opartą na związkach platyny (badanie SOLO2);
- Jednym z kryteriów włączenia do badania SOLO2 było potwierdzenie germlinalnej mutacji BRCA1/2, podczas gdy kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego obejmują także rozpoznanie mutacji somatycznej; niewielki odsetek chorych z mutacją somatyczną w genie BRCA najprawdopodobniej nie ma znaczenia klinicznego i wydaje się nie mieć wpływu na wiarygodność analizy;
- W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych nie odnaleziono badań o niższej wiarygodności, w tym badań obserwacyjnych odpowiadających rzeczywistej praktyce klinicznej, w których oceniano efekty kliniczne olaparybu podawanego w postaci tabletek powlekanych w leczeniu podtrzymującym we wnioskowanych populacjach pacjentek z nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na pochodnych platyny; jednakże brak takich badań wynika z faktu, że lek w postaci tabletek został wprowadzony do obrotu stosunkowo niedawno;
- Jedynym badaniem obserwacyjnym, w którym dokonano oceny skuteczności praktycznej olaparybu podawanego w postaci kapsułek u chorych z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika w Polsce jest polskie badanie opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego otrzymane od wnioskodawcy. W badaniu tym wykazano, że efektywność praktyczna olaparybu w formie kapsułek jest podobna do wyników olaparybu w postaci tabletek osiągniętych w badaniu SOLO2 (w badaniu obserwacyjnym dla kapsułek założono czas do przerwania leczenia jako surogat PFS – co jest uzasadnione, biorąc pod uwagę zapisy obowiązującego programu lekowego nr B.80 z olaparybem, w tym progresję choroby podstawowej w trakcie leczenia jako kryterium wyłączenia z programu lekowego);
- Nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających predefiniowane kryteria włączenia, jakkolwiek w niniejszej Analizie uwzględniono 2 inne opracowania wtórne oparte na badaniach pierwotnych oceniających efekty kliniczne olaparybu, niezależnie od postaci (tabletki, kapsułki) w leczeniu platynowrażliwego raka jajnika, jak i w leczeniu innych nowotworów w stadium zaawansowanym/ rozsianym;
- Dane przedstawione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa stosowania olaparybu oparte są na publikacjach, w których uwzględniono wyniki badań dotyczących zarówno postaci kapsułek, jak i tabletek (publikacje opracowane przez EMA, FDA, dane z bazy Lareb), ale także publikacjach, w których ocenę bezpieczeństwa terapii olaparybem z tabletkach przeprowadzono w zróżnicowanej populacji chorych z różnymi typami nowotworów lub oceniano bezpieczeństwo stosowania różnych inhibitorów PARP w leczeniu raka jajnika;
- Zidentyfikowano relatywnie mało badań klinicznych, w których stosowano olaparyb w postaci tabletek powlekanych, co wynika z faktu, że lek w tej postaci farmaceutycznej został wprowadzony do obrotu stosunkowo niedawno, a w większości badań oceniających efekty kliniczne olaparybu w leczeniu nawrotowego raka jajnika podawano lek w postaci kapsułek;
- Dane dotyczące skuteczności klinicznej olaparybu stosowanego w postaci kapsułek w ramach badania Study19 w subpopulacji pacjentek z mutacją w genie BRCA1 lub/i BRCA2, wykorzystane w zestawieniu z wynikami badania SOLO2, pochodzą z analizy retrospektywnej.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Autorzy analizy wnioskodawcy przeprowadzili własne oszacowania dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby dla 4. roku obserwacji z badania SOLO1. Nie wskazano jednak danych wejściowych ani publikacji, z której wyekstrahowano dane do obliczeń.
- Ze względu na heterogeniczność badań SOLO2 i Study 19 nie było możliwości przeprowadzenia pośredniej oceny skuteczności i bezpieczeństwa olaparybu w postaci tabletek vs olaparyb w postaci kapsułek

w populacji pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, pierwotnym rakiem otrzewnej, rakiem jajowodu. W związku z powyższym nie można w sposób jednoznaczny ocenić rzeczywistej różnicy występującej pomiędzy efektywnością i bezpieczeństwem analizowanych technologii.

- Wnioskodawca nie przedstawił w wyczerpujący sposób porównania jakościowego skuteczności i bezpieczeństwa olaparybu stosowanego w tabletkach na podstawie badania SOLO2 i olaparybu w kapsułkach na podstawie Study 19 w populacji pacjentek z rakiem nawrotowym, pomimo iż olaparyb w kapsułkach stanowi właściwy komparator dla wnioskowanej technologii. W analizie głównej wnioskodawca przedstawił jedynie wyniki badania SOLO2.
- Wnioskodawca w Analizie klinicznej pominął prezentację informacji dotyczących efektu crossover w badaniach oraz krzywych Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w badaniu SOLO1, pomimo ich istotnego znaczenia w kontekście analizy ekonomicznej.
- Wnioskodawca nie przedstawił wyników w zakresie jakości życia pochodzących z badania SOLO1 i SOLO2 w formie tabelarycznej, co wpływa na obniżenie czytelności analizy w tym zakresie.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W analizie klinicznej wnioskodawcy przedstawiono wyniki skuteczności i bezpieczeństwa olaparybu w postaci tabletek stosowanego w dwóch populacjach pacjentek z rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej i mutacją BRCA1/2:

- pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem, po I linii leczenia chemioterapią opartą na związkach platyny;
- pacjentek z rakiem nawrotowym, po 2. i kolejnych liniach leczenia chemioterapią opartą na związkach platyny.

Szczegółowe wyniki dodatkowych przeglądów systematycznych i badań przedstawiono odpowiednio w rozdz. 7.i 8. AKL wnioskodawcy.

Pogrubioną czcionką zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

- **RAK NOWO ZDIAGNOZOWANY – OLAPARYB STOSOWANY PODTRZYMUJĄCO PO I LINII LECZENIA**

W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy przedstawiono wyniki uzyskane w populacji pacjentek, które stosowały olaparyb w postaci tabletek po I linii leczenia chemioterapią opartą na związkach platyny na podstawie randomizowanego badania klinicznego SOLO1, w którym komparator dla olaparybu stanowiło placebo, zgodnie z kryteriami włączenia badań do analizy. Wyniki przedstawiono na podstawie publikacji pełnotekstowej Moore 2018. Dodatkowo odniesiono się skrótowo do wyników subanaliz zaprezentowanych w abstraktach konferencyjnych.

Czas przeżycia całkowitego

W publikacji pełnotekstowej Moore 2018 przedstawiającej okresową analizę wyników badania SOLO1 (data odjęcia danych 17 maja 2018 r. – okres obserwacji 3 lata) zaprezentowano analizę przeżycia całkowitego, przeprowadzoną dla danych dojrzałych jedynie w 21%. Odsetek przeżyć w grupie stosującej olaparyb wynosił 84% natomiast w grupie otrzymującej placebo 80%. Mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnej z grup i nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka zgonu między grupami (HR=0,95 [0,60; 1,53], p>0,05).

Tabela 18 Wyniki dotyczące przeżycia całkowitego na podstawie publikacji pełnotekstowej Moore 2018

Punkt końcowy	OLA N=260	PLC N=131	HR [95% CI]	P	NNT
	Mediana (mies.)	Mediana (mies.)			

Czas przeżycia całkowitego	NO	NO	0,95 (0,60; 1,53)	>0,05	-
----------------------------	----	----	-------------------	-------	---

Poniżej zaprezentowano wyniki analizy przeżycia całkowitego z zastosowaniem krzywych Kaplana-Meiera pochodzące z AE wnioskodawcy.



Rysunek 1 Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w badaniu SOLO1 – źródło AE wnioskodawcy

Jakość życia

Zmianę jakości życia w badaniu SOLO1 badano z zastosowaniem kwestionariuszy FACT-O i wskaźnika TOI. Analizie poddano odpowiedzi pacjentów udzielone na początku badania, w 29. dniu badania, następnie co 12 tyg. przez 3 lata, po czym co 24 tyg., do czasu odcięcia danych dla pierwszorzędowej analizy skuteczności.

Analiza jakości życia związanej ze zdrowiem oceniała zmianę wyników uzyskanych w TOI od początku badania do pierwszych 2 lat jego trwania.

Oszacowana różnica zmian między grupami osiągnęła istotność statystyczną i wyniosła -3,00 punkty (95% CI: -4,78; -1,22; p=0,001), jednakże nie była istotna klinicznie.

Tabela 19. Wyniki analizy jakości życia wg kwestionariusz FACT-O TOI na podstawie publikacji pełnotekstowej Moore 2018*

Kwestionariusz	OLA			PLC			Różnica zmian (95% CI)	p
	N	Średnia Baseline	Średnia dostosowana zmiana po 2 latach (95%CI)	N	Średnia Baseline	Średnia dostosowana zmiana po 2 latach (95%CI)		
FACT-O TOI	237	73,6	0,30 (-0,72; 1,32)	125	75,0	3,30 (1,84, 4,76)	-3,00 (-4,78 ; -1,22)	0,001

*uzupełnione przez analityków Agencji na podstawie publikacji Moore 2018

bd – brak danych

Przeżycie wolne od progresji choroby

Pierwszorzędowy punkt końcowy badania SOLO1 stanowiło przeżycie wolne od progresji choroby, definiowane jako czas od randomizacji do obiektywnej progresji choroby stwierdzanej w badaniu obrazowym (kryteria RECIST

v 1.1.) lub zgonu. Badania obrazowe były wykonywane w badaniu co 12 tyg. do 3 lat obserwacji a następnie co 24 tyg. do wystąpienia obiektywnej progresji.

Stosowanie olaparybu w leczeniu podtrzymującym po 1. linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny w badaniu SOLO1 (dojrzałość danych – 51%) wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem progresji choroby lub zgonu ocenianym przez badaczy o 70% w porównaniu z podawaniem placebo w okresie obserwacji wynoszącym 3 lata (HR=0,30; 95% CI: 0,23; 0,41; p<0,001). W ramieniu olaparybu nie osiągnięto mediany przeżycia wolnego od progresji choroby, natomiast w ramieniu placebo wyniosła ona 13,8 mies. Szczegóły zaprezentowano w tabeli poniżej.

Analiza wrażliwości przeprowadzona w badaniu, w ramach której wyniki oceniła centralnie niezależna komisja były zbliżone do uzyskanych w analizie dokonanej przez badaczy. Odsetki chorych wolnych od progresji choroby lub zgonu w 3. roku wynosiły odpowiednio 69% oraz 35% (HR=0,28; 95% CI: 0,20; 0,39; p<0,001). Szczegóły analizy wrażliwości zaprezentowano w rozdziale 5.1 str. 46-47 AKL Wnioskodawcy.

W analizie wrażliwości przeprowadzonej w badaniu oceniano również wpływ następujących czynników na stabilność uzyskiwanych wyników PFS: możliwego błędu utraty, możliwego błędu wynikającego z czasu oceny, możliwego efektu potwierdzenia i zastosowania stratyfikowanego testu log-rank do oszacowania HR. Wszystkie uzyskane wyniki były zbliżone do wyniku uzyskanego dla pierwszorzędowego punktu końcowego w populacji ITT w ocenie badacza. Szczegółowe wyniki zaprezentowano w tabeli 3, str. 47 AKL wnioskodawcy.

W przypadku drugorzędowego punktu końcowego – czasu przeżycia do drugiej progresji w grupie olaparybu nie osiągnięto mediany PFS2 (dojrzałość danych wyniosła 31%), natomiast w grupie kontrolnej wyniosła ona 41,9 mies. Stosowanie olaparybu w porównaniu z placebo w badaniu SOLO1 wiązało się z istotną statystycznie redukcją ryzyka wystąpienia drugiej progresji lub zgonu o 50% (HR=0,50; 95% CI: 0,35; 0,72; p<0,001). Szczegóły prezentuje tabela poniżej.

Tabela 20 Wyniki dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby na podstawie publikacji pełnotekstowej Moore 2018 i abstraktu Moore 2018

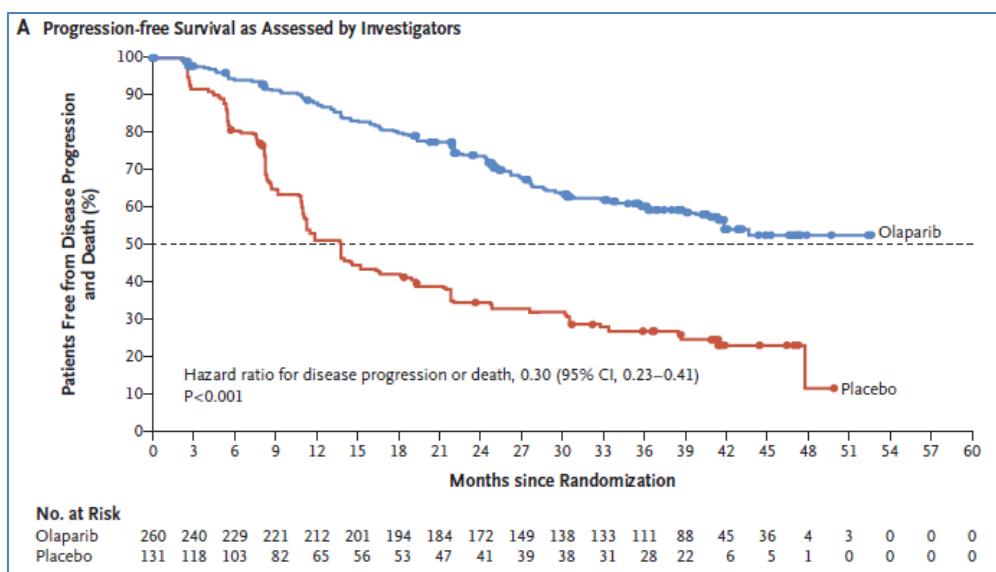
Punkt końcowy	OLA N=260	PLC N=131	HR [95% CI]	p	NNT
	Mediana (mies.)	Mediana (mies.)			
Czas przeżycia wolny od progresji choroby – PFS	NO	13,8	0,30 (0,23; 0,41)	<0,001	4 (3; 5)*
Czas przeżycia do drugiej progresji lub zgonu -PFS2	NO	41,9	0,50 (0,35; 0,72)	<0,001	7 (5; 21)**

*Parametr NNT obliczono w analizie wnioskodawcy na podstawie liczby zdarzeń w grupie badanej i grupie kontrolnej - odpowiednio 104 oraz 96 dla okresu obserwacji wynoszącego w przybliżeniu 3 lata

**Parametr NNT obliczono w analizie wnioskodawcy na podstawie liczby zdarzeń w grupie badanej i grupie kontrolnej - odpowiednio 65 oraz 52 dla okresu obserwacji wynoszącego w przybliżeniu 3 lata

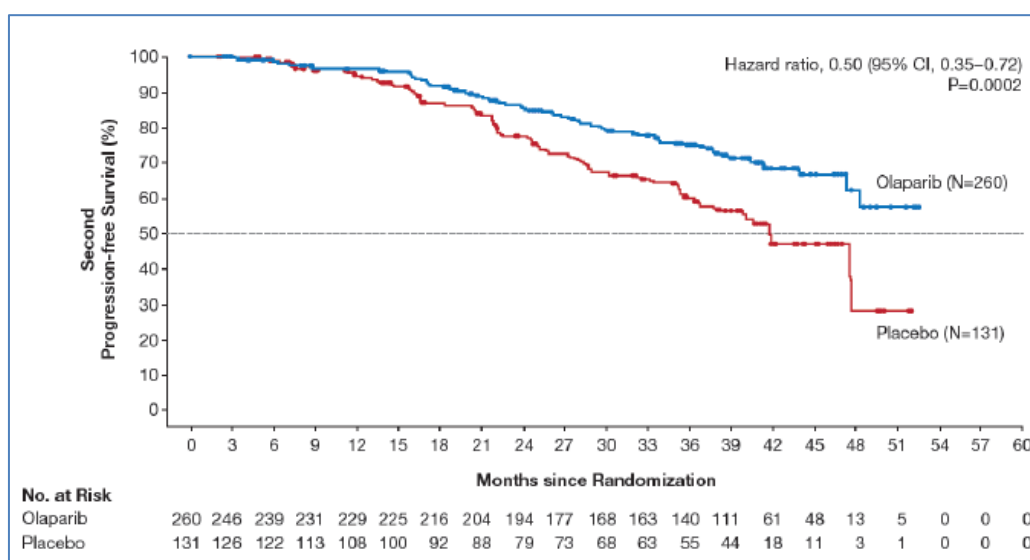
NO – nie osiągnięto

Poniżej zaprezentowano wyniki analizy pierwszorzędowego punktu końcowego – przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji ITT ocenionej przez badaczy z zastosowaniem krzywych Kaplana-Meiera. Oszacowane na podstawie krzywych Kaplana-Meiera odsetki pacjentek wolnych od progresji lub zgonu w 3. roku od rozpoczęcia leczenia wyniosły 60% w grupie olaparybu i 27% w grupie placebo.



Rysunek 2 Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji w badaniu SOLO1 – ocena badaczy – na podstawie publikacji Moore 2018

Poniżej zaprezentowano wyniki analizy drugorzędowego punktu końcowego – czasu przeżycia do drugiej progresji choroby w populacji ITT ocenionej przez badaczy z zastosowaniem krzywych Kaplana-Meiera. Oszacowane na podstawie krzywych Kaplana-Meiera odsetki pacjentek wolnych od drugiej progresji lub zgonu w 3. roku od rozpoczęcia leczenia wyniosły 75% w grupie olaparybu i 60% w grupie placebo.



Rysunek 3 Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od drugiej progresji w badaniu SOLO2 – ocena badaczy – na podstawie publikacji Moore 2018

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono dodatkowo oszacowania własne dla redukcji ryzyka progresji choroby w 4. roku obserwacji na podstawie danych dychotomicznych (brak źródła), która wyniosła 48% (RR=0,52; 95% CI: 0,45; 0,60; p<0,05) (dane nie zostały przedstawione w tabeli).

W badaniu SOLO1 przeprowadzono również analizę PFS w podgrupach. Szczegółowe wyniki zaprezentowano w tabeli 5, str. 48 oraz str. 51-54 AKL wnioskodawcy.

Czas przeżycia do kolejnych terapii

Mediana czasu do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu po progresji w badaniu SOLO1 wyniosła 51,8 mies. w ramieniu olaparybu i była istotnie statystycznie dłuższa od mediany czasu uzyskanej w grupie placebo – 15,1 mies. (różnica: 36,7 mies.; HR=0,30; 95% CI: 0,22; 0,40; p<0,001).

Mediana czasu do rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii lub wystąpienia zgonu nie została osiągnięta w grupie badanej, natomiast w grupie chorych otrzymujących placebo wyniosła 40,7 mies. Stosowanie olaparybu

w miejsce placebo wiązało się z istotną klinicznie i statystycznie redukcją ryzyka konieczności rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu po wystąpieniu progresji o 55% (HR=0,45; 95% CI: 0,32; 0,63; p<0,001).

Szczegóły prezentuje tabela poniżej.

Tabela 21 Wyniki dotyczące czasu przeżycia do kolejnych terapii na podstawie publikacji pełnotekstowej Moore 2018 i abstraktu Moore 2018

Punkt końcowy	OLA N=260	PLC N=131	HR [95% CI]	p	NNT
	Mediana (mies.)	Mediana (mies.)			
Czas przeżycia do pierwszej kolejnej terapii lub zgonu	51,8	15,1	0,30 (0,22; 0,40)	p<0,001	-
Czas przeżycia do drugiej kolejnej terapii lub zgonu	NO	40,7	0,45 (0,32; 0,63)	<0,001	6 (4; 13)*

* Parametr NNT obliczono w analizie wnioskodawcy na podstawie liczby zdarzeń w grupie badanej i grupie kontrolnej, wynoszącej odpowiednio: 68 oraz 58 dla okresu obserwacji wynoszącego w przybliżeniu 3 lata.

NO – nie osiągnięto

• RAK NAWROTOWY – OLAPARYB STOSOWANY PODTRZYMUJĄCO PO CO NAJMNIEJ II LINII LECZENIA

W analizie skuteczności i bezpieczeństwa olaparybu w tabletkach stosowanego podtrzymująco po 2. i kolejnych liniach chemioterapii opartej na związkach platyny zaprezentowano wyniki RCT SOLO2, w którym komparatorem było placebo, niestanowiące odpowiedniej technologii alternatywnej dla leku Lynparza w analizowanym wskazaniu. W ramach wyszukiwania zidentyfikowano badanie Study 19, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa olaparybu stosowanego w kapsułkach. Niemniej ze względu na znaczną heterogeniczność badań SOLO2 i Study 19 nie było możliwości przeprowadzenia wiarygodnego porównania pośredniego (wnioskodawca w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych przeprowadził porównania pośrednie dla dwóch punktów końcowych). W związku z powyższym, w celu zaprezentowania wyników porównania olaparybu stosowanego w tabletkach względem wybranego komparatora – olaparybu w postaci kapsułek w analizie przedstawiono zestawienie wyników badania Study 19 (subpopulacja z mutacją BRCA 1/2) i SOLO2. Należy podkreślić, iż badanie Study 19 stanowiło badanie II fazy i odznaczało się licznymi ograniczeniami.

Przeżycie całkowite

W analizie końcowej badania SOLO2 przedstawionej w abstrakcie konferencyjnym Poveda 2020 (czas obserwacji w grupie badanej – 5,5 roku, a w grupie kontrolnej 5,4 roku) w grupie stosującej olaparyb w tabletkach 116/196 (59%) pacjentek zmarło, natomiast w grupie stosującej placebo 65/99 (66%). Mediana czasu przeżycia całkowitego w grupie stosującej olaparyb wyniosła 51,7 mies., natomiast w grupie stosującej placebo 38,8 mies. W badaniu zaobserwowano różnicę na pograniczu istotności statystycznej w zakresie ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn (HR=0,74; 95% CI: 0,54; 1,00; p=0,0537). Należy zauważyć, iż pomimo braku akceptacji w badaniu możliwości zastosowania crossover, część pacjentów po progresji choroby mogła przyjmować inhibitory PARP w ramach innych badań klinicznych. Z możliwości takiej skorzystało 38% pacjentów w ramieniu placebo i 10% pacjentów w ramieniu interwencji. Z tego względu przeprowadzono analizę z zastosowaniem metody statystycznej korygującej wpływ cross over – RPSFT (ang. Rank preserved structure failure time). W przypadku przeprowadzenia analizy z dostosowaniem mediana OS uległa wydłużeniu o 16,3 mies. w przypadku stosowania olaparyby w porównaniu z placebo, a ryzyko zgonu z jakichkolwiek przyczyn uległo istotnej statystycznie redukcji o 44% (**HR=0,56; 95% CI: 0,35; 0,97**).

W grupie stosującej olaparyb w kapsułkach w badaniu Study 19 w subpopulacji pacjentek z mutacją w genie BRCA 49/74 (66%) pacjentek zmarło, natomiast w grupie stosującej placebo 50/62 (81%), a mediany czasu przeżycia całkowitego przy dojrzałości danych wynoszącej 79% wyniosły 34,9 mies. w grupie olaparybu w kapsułkach i 30,2 mies. w grupie placebo. W badaniu zaobserwowano istotną statystycznie różnicę między grupami w zakresie ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn **HR=0,62 (0,42; 0,93); p=0,0214**. Szczegóły prezentuje tabela poniżej.

Tabela 22 Wyniki dotyczące przeżycia całkowitego pacjentek stosujących olaparyb w tabletkach vs PLC z badania SOLO2 na podstawie publikacji pełnotekstowej Pujade-Lauraine 2017 i abstraktu Poveda 2020 oraz stosujących olaparyb w kapsułkach vs PLC na podstawie badania Study 19

Badanie	Publikacja	Punkt końcowy	Mediana okresu obs. (mies.)	OLA		PLC		HR [95% CI]	P
				N	Mediana (mies.)	N	Mediana (mies.)		
SOLO2	Pujade-Lauraine 2017 [^]	Czas przeżycia całkowitego	22,1 vs 22,2	196	nie osiągnięto	99	nie osiągnięto	0,80 (0,50; 1,31)	0,43
	Poveda 2020 ^{^*}		196	51,7	99	38,8	0,74 (0,54; 1,00)	0,0537	
	Poveda 2020 ^{^**} - RPSFT		66,0 vs 64,8	196	51,7	99	35,4	0,56 (0,35; 0,97)	-
Study 19 - subpopulacja z mutacją BRCA1/2 [^]	EPAR 2018 ^{***}		78,0	74	34,9	62	30,2	0,62 (0,42; 0,93)	0,0214

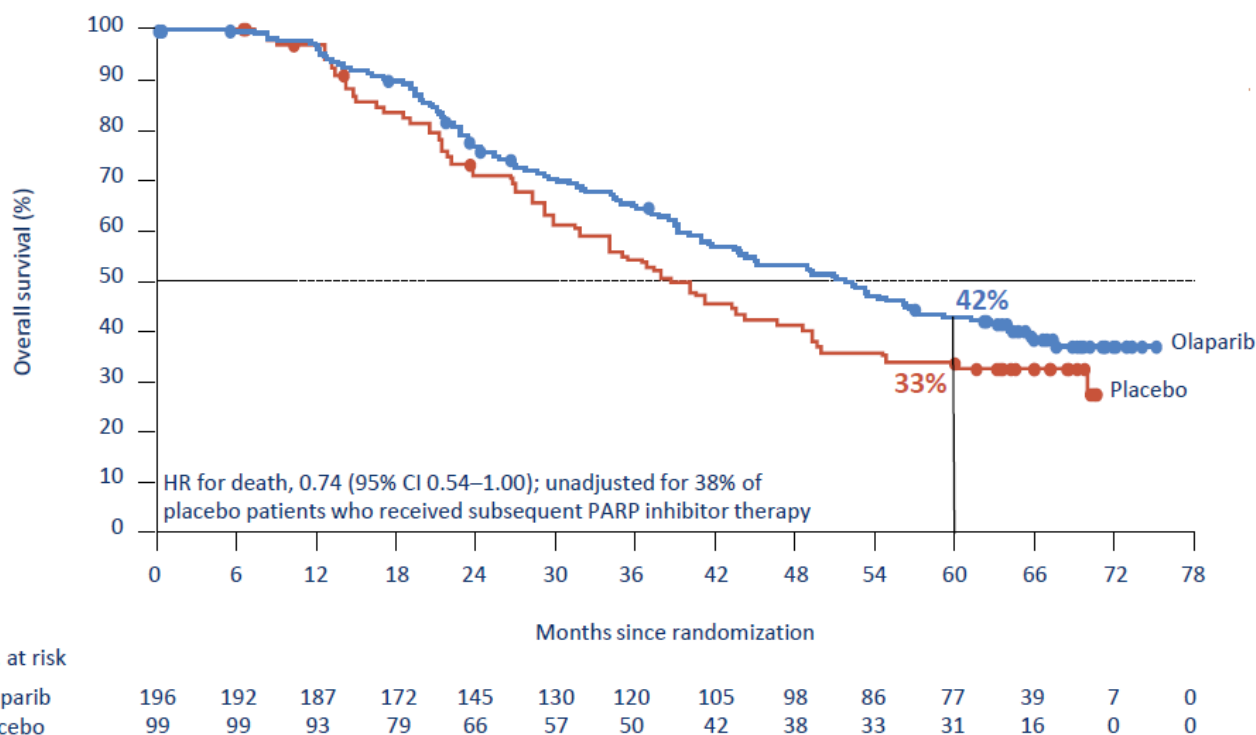
^{*}dojrzałość danych 61%

^{**}dojrzałość danych 60%

^{***}dojrzałość danych 79%

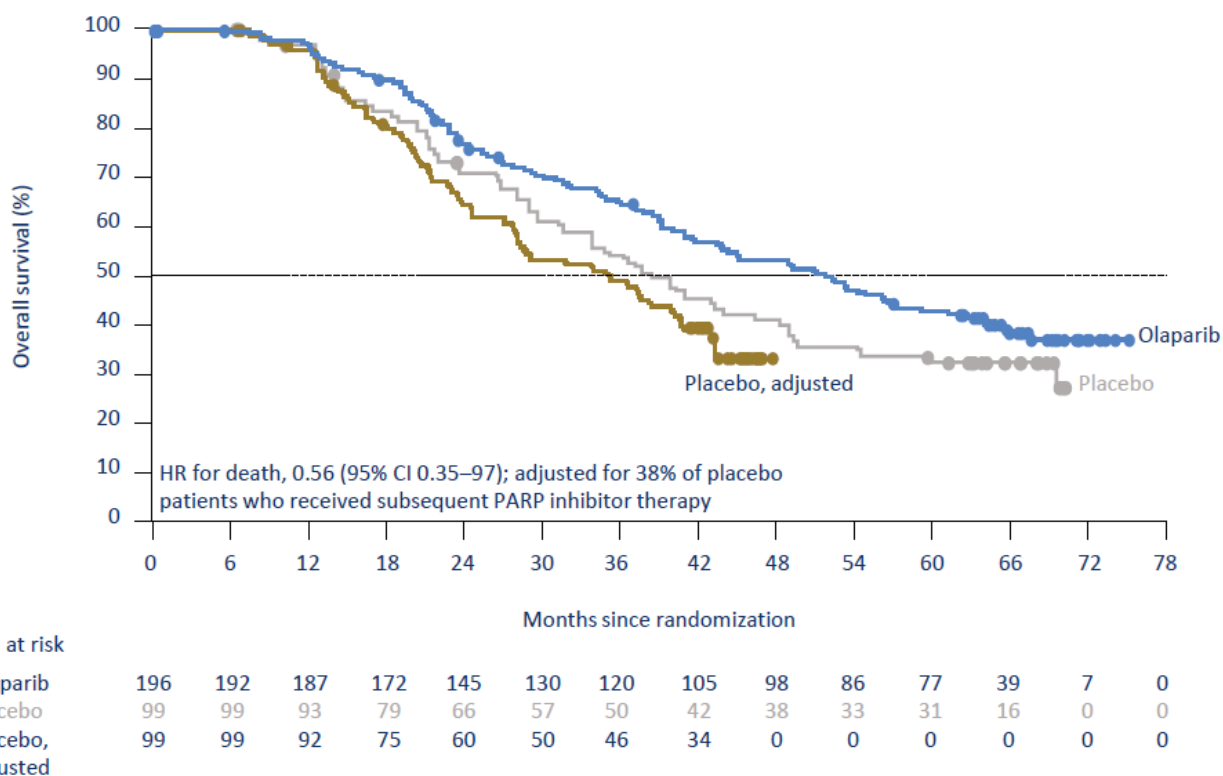
[^]uzupełnione przez analityków Agencji

Poniżej zaprezentowano wyniki analizy przeżycia całkowitego z zastosowaniem krzywych Kaplana-Meiera pochodzące z abstraktu Poveda 2020.



Rysunek 4 Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w badaniu SOLO2 – na podstawie publikacji Poveda 2020

Poniżej zaprezentowano wyniki analizy przeżycia całkowitego z dostosowaniem uwzględniającym fakt, iż 38% pacjentów z grupy placebo po progresji stosowało inhibitory PARP z zastosowaniem krzywych Kaplana-Meiera pochodzące z abstraktu Poveda 2020.



Rysunek 5 Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego z dostosowaniem RPSFT w badaniu SOLO2 – na podstawie publikacji Poveda 2020

W przeprowadzonym dodatkowo w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych porównaniu pośrednim zaobserwowano brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy olaparybem w postaci tabletek i olaparybem w postaci kapsułek w zakresie przeżycia całkowitego HR=1,29; 95% CI: 0,69; 2,41; p=0,4237. Należy mieć na uwadze jedynie poglądowy charakter powyższego porównania.

Jakość życia

Wnioskodawca nie zaprezentował zestawienia wyników badania SOLO2 i Study 19 w zakresie jakości życia.

Zmianę jakości życia w badaniu SOLO2 badano z zastosowaniem kwestionariuszy FACT-O i wskaźnika TOI, kwestionariusza EQ-5D, Q-TWIST, QAPFS.

Wyniki analizy w zakresie zmiany parametru TOI w czasie pierwszych 12 miesięcy trwania badania wykazały, że różnica zmian między grupami nie była istotna statystycznie i wyniosła (-0,03; 95% CI: -2,19; 2,13; p=0,98).

Średnia całkowita liczba punktów uzyskanych w kwestionariuszu FACT-O (dane nieprzedstawione w tabeli), jak i w ocenie poszczególnych obszarów jakości życia tj. dobrostanu fizycznego, społecznego lub rodzinnego, emocjonalnego i czynnościowego, również pozostawała stała w czasie leczenia olaparybem.

Tabela 23. Wyniki analizy jakości życia w badaniu SOLO2 na podstawie publikacji pełnotekstowej Pujade-Lauraine 2018

Kwestionariusz	OLA			PLC			Różnica zmian (95% CI)	p
	N	Średnia Baseline (SD)	Średnia dostosowana w ciągu 12 mies. (95%CI)	N	Średnia Baseline (SD)	Średnia dostosowana w ciągu 12 mies. (95%CI)		
FACT-O TOI	185*	75,26 (13,78)	-2,90 (-4,13; 1-67)	94*	77,12 (11,35)	-2,87 (-4,64, -1,10)	-0,03 (-2,19 ;2,13)	0,98

*11 pacjentek z grupy olaparybu i 5 pacjentek z grupy placebo zostało wykluczonych z analizy ze względu na niestosowanie się do wymogu wypełniania kwestionariusza

Ponadto w badaniu SOLO 2 (Friedlander 2018, Friedlander 2017 (2 i 3)) wykazano, iż średnia wartość QAPFS czyli czasu przeżycia dobrej jakości, wolnego od progresji był o 6,68 mies. dłuższy w grupie olaparybu niż w grupie przyjmującej placebo, a różnica między grupami była statystycznie istotna (13,96 vs 7,28 mies.; MD=6,68; 95% CI: 4,98; 8,54; p<0,0001).

Również średnia wartość TWiST (Friedlander 2018, Friedlander 2017 (2)) tj. czasu przeżycia bez progresji choroby oraz toksyczności leczenia był dłuższy o 7,33 mies. w grupie pacjentek otrzymujących olaparyb w porównaniu do grupy kontrolnej (15,03 vs 7,70 mies.; MD=7,33; 95% CI: 4,70; 8,96; p<0,0001).

W badaniu Study 19 w subpopulacji pacjentek z mutacją BRCA również przeprowadzono ocenę jakości życia w oparciu o kwestionariusz FACT-O TOI. Uzyskany iloraz szans dla porównania olaparybu stosowanego w kapsułkach względem placebo wyniósł OR=0,53 (95% CI: 0,16; 1,69) i nie uzyskał istotności statystycznej. Jednocześnie wyniki w zakresie wskaźników FOSI i TOI oraz wyniki sumaryczne 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 (Źródło: AWA Nr. OT.4351.1./2016).

Czas przeżycia wolnego od progresji

Stosowanie olaparybu w postaci tabletek w leczeniu podtrzymującym u pacjentek po co najmniej 2. linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny w badaniu SOLO2 wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem progresji choroby lub zgonu ocenianej przez badaczy o 70% w porównaniu z podawaniem placebo w grupie kontrolnej dla okresu odcięcia danych 19 września 2016 r. (HR=0,30; 95% CI: 0,22; 0,41; p<0,001). Leczenie olaparybem istotnie statystycznie i klinicznie wydłużyło medianę czasu przeżycia wolnego od progresji o 13,6 miesięcy względem placebo. Szczegóły zaprezentowano w tabeli poniżej.

Analiza wrażliwości przeprowadzona w badaniu, w ramach której wyniki oceniła niezależna komisja były zbliżone do uzyskanych w analizie dokonanej przez badaczy. Ryzyko progresji choroby lub zgonu w okresie ok. 22 mies. w grupie stosującej olaparyb było istotnie statystycznie niższe niż w grupie placebo o 75% (HR=0,25; 95% CI: 0,18; 0,35; p<0,0001; dojrzałość danych 51%). Analiza PFS przeprowadzona centralnie wskazała na dłuższą medianę czasu przeżycia wolnego od progresji – 24,7 mies. niż w przypadku oceny badaczy. Rozbieżność ta mogła wynikać z informatywnego cenzorowania. Szczegóły analizy wrażliwości zaprezentowano w rozdziale 6.1 str. 69-70 AKL Wnioskodawcy.

Stosowanie olaparybu w postaci kapsułek w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z nawrotowym rakiem platynowrażliwym i mutacją BRCA1/2 w badaniu Study 19 wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem progresji choroby lub zgonu ocenianej przez badaczy o 82% w porównaniu z podawaniem placebo w grupie kontrolnej dla daty odcięcia 30 czerwca 2010 roku (HR=0,18; 95% CI: 0,10; 0,31; p<0,001). Leczenie olaparybem istotnie statystycznie wydłużyło medianę czasu przeżycia wolnego od progresji o 3,6 mies. względem placebo. Szczegóły zaprezentowano w tabeli poniżej.

W przypadku drugorzędowego punktu końcowego – mediana czasu do wystąpienia drugiej progresji lub zgonu w grupie olaparybu nie osiągnięto mediany PFS2, natomiast w grupie kontrolnej wyniosła ona 18,4 mies. Tym samym stosowanie olaparybu vs placebo wiązało się z istotną statystycznie redukcją ryzyka wystąpienia drugiej progresji lub zgonu o 50% (HR=0,50; 95% CI: 0,34; 0,72; p<0,0002).

Dodatkowo w badaniu SOLO2 oceniono czas przeżycia do najwcześniejszej progresji lub zgonu. Stosowanie olaparybu wiązało się z wydłużeniem mediany czasu przeżycia do najwcześniejszej progresji o 12 mies. względem placebo oraz istotną statystycznie redukcją ryzyka wystąpienia najwcześniejszej progresji lub zgonu o 70% (HR=0,30; 95% CI: 0,23; 0,41; p<0,0001).

W badaniu Study 19 nie oceniano czasu przeżycia do drugiej progresji lub zgonu.

Tabela 24 Wyniki dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji ITT w badaniu SOLO2 i w subpopulacji pacjentek z mutacją w genach BRCA badania Study 19

Punkt końcowy	Badanie	Publikacja	OLA		PLC		HR [95% CI]	p	NNT^^
			N	Mediana (95%CI)	N	Mediana (95%CI)			
Czas przeżycia wolny od progresji choroby – PFS	SOLO2*	EPAR 2018	196	19,1 (16,3; 22,7)	196	5,5 (5,2; 5,8)	0,30 (0,22; 0,41)	<0,0001	4 (3; 7)
	Study 19	Ledermann 2014	74	11,2 (8,3; NO)	62	4,3 (3,0; 5,4)	0,18 (0,10; 0,31)	p<0,0001	-
Czas przeżycia do drugiej progresji lub zgonu	SOLO2	Pujade-Lauraine 2017, Friedlander 2017 (1)	196	NO (24,1; NO)	196	18,4 (15,4; 22,8)	0,50 (0,34; 0,72)	<0,0002	8 (4; 54)

Punkt końcowy	Badanie	Publikacja	OLA		PLC		HR [95% CI]	p	NNT^^
			N	Mediana (95%CI)	N	Mediana (95%CI)			
zgonu - PFS2	Study 19^	Nie oceniano w podgrupie pacjentek z mutacją <i>BRCA</i>							
Czas przeżycia do najwcześniejszej progresji lub zgonu	SOLO2	Pujade-Lauraine 2017	196	16,9 (14,6; 22,3)	99	4,9 (3,7; 5,6)	0,30 (0,23; 0,41)	<0,0001	-

*dojrzałość danych w nadaniu SOLO2 – 63%

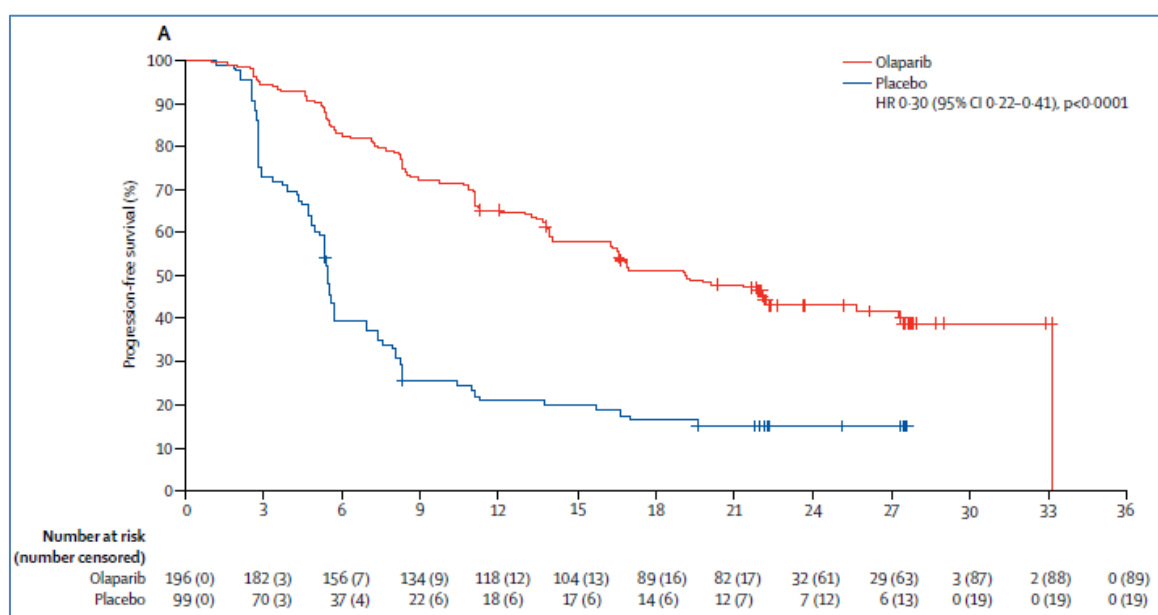
**dojrzałość danych w badaniu Study 19 – 52%

^uzupełnione przez analityka Agencji

^^oszacowania wnioskodawcy

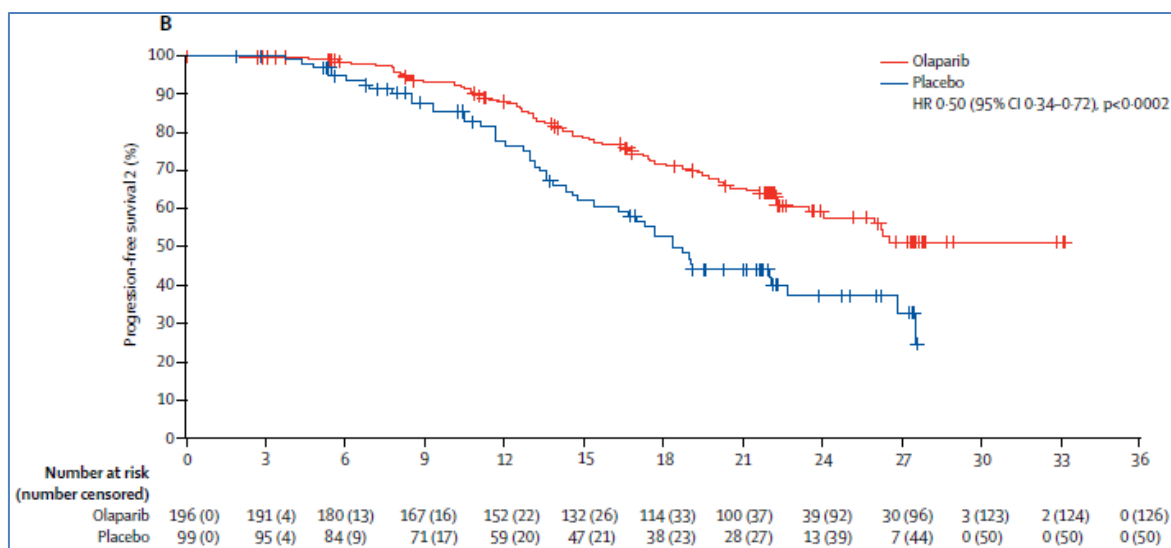
NO – nie osiągnięto

Poniżej zaprezentowano wyniki analizy pierwszorzędowego punktu końcowego – przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji ITT w badaniu SOLO2 ocenionej przez badaczy z zastosowaniem krzywych Kaplana-Meiera.



Rysunek 6 Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji w badaniu SOLO2 – ocena badaczy – na podstawie publikacji EPAR 2018

Poniżej zaprezentowano wyniki analizy drugorzędowego punktu końcowego – czasu przeżycia do drugiej progresji choroby w populacji ITT ocenionej przez badaczy z zastosowaniem krzywych Kaplana-Meiera.



Rysunek 7 Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od drugiej progresji badaniu SOLO 2 – ocena badaczy – na podstawie publikacji Pujade-Lauraine 2017

W przeprowadzonym dodatkowo w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych porównaniu pośrednim zaobserwowano brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy olaparybem w postaci tabletek i olaparybem w postaci kapsułek w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (HR=1,67; 95% CI: 0,87; 3,18; p=0,121). Należy mieć na uwadze jedynie poglądowy charakter powyższego porównania.

Czas przeżycia do kolejnych terapii

Zastosowanie olaparybu w postaci tabletek w badaniu SOLO2 wpłynęło na istotne statystycznie i klinicznie wydłużenie mediany czasu przeżycia do pierwszej kolejnej terapii o 20,8 mies. względem grupy kontrolnej oraz istotną statystycznie redukcję ryzyka rozpoczęcia kolejnej terapii lub zgonu o 72% (HR=0,28; 95% CI: 0,21; 0,38; p<0,0001). Wyniki końcowej analizy opublikowane w abstrakcie konferencyjnym Poveda 2020 wykazały istotne statystycznie i klinicznie wydłużenie mediany czasu przeżycia do pierwszej kolejnej terapii o 20,2 mies. względem grupy kontrolnej oraz istotną statystycznie redukcję ryzyka rozpoczęcia kolejnej terapii lub zgonu o 63% (HR=0,37; 95% CI: 0,28; 0,48; p<0,0001).

Zastosowanie olaparybu w postaci kapsułek w badaniu Study 19 wpłynęło na istotne statystycznie wydłużenie mediany czasu przeżycia do pierwszej kolejnej terapii o 9,4 mies. względem grupy kontrolnej oraz istotną statystycznie redukcję ryzyka rozpoczęcia kolejnej terapii lub zgonu o 67% (HR=0,33; 95% CI: 0,22; 0,49; p<0,0001).

Terapia olaparybem w postaci tabletek w badaniu SOLO2 wpłynęła na wydłużenie mediany czasu przeżycia do rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii i wiązała się z istotną statystycznie redukcją ryzyka rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii lub zgonu o 63% względem placebo podawanego w grupie kontrolnej (HR=0,37; 95% CI: 0,26; 0,53; p<0,0001).

Zastosowanie olaparybu w postaci kapsułek w badaniu Study 19 wpłynęło na istotne statystycznie wydłużenie mediany czasu przeżycia do drugiej kolejnej terapii o 6,1 mies. względem grupy kontrolnej oraz istotną statystycznie redukcję ryzyka rozpoczęcia kolejnej terapii lub zgonu o 57% (HR=0,43; 95% CI: 0,29; 0,64; p<0,00003).

Szczegóły prezentuje tabela poniżej.

Tabela 25 Wyniki dotyczące czasu przeżycia do kolejnych terapii na podstawie badania SOLO2 i Study 19

Punkt końcowy	Badanie	Publikacja	OLA		PLC		HR [95% CI]	p	NNT [^]
			N	Mediana (95%CI)	N	Mediana (95%CI)			
Czas przeżycia do pierwszej kolejnej	SOLO2	Pujade-Lauraine 2017	196	27,9 (22,6; NO)	99	7,1 (6,3; 8,3)	0,28 (0,21; 0,38)	<0,0001	4 (3; 5)
		Poveda 2020	196	27,4	99	7,2	0,37 (0,28; 0,48)	<0,0001	-

Punkt końcowy	Badanie	Publikacja	OLA		PLC		HR [95% CI]	p	NNT [^]
			N	Mediana (95%CI)	N	Mediana (95%CI)			
terapii lub zgonu	Study 19	Friedlender 2018 [#]	74	15,6 (12,3; 28,2)	62	6,2 (5,3; 9,2)	0,33 (0,22; 0,49)	<0,0001	-
Czas przeżycia do drugiej kolejnej terapii lub zgonu	SOLO2	Pujade-Lauraine 2017	196	NO (NO)	99	18,2 (15,0; 20,5)	0,37 (0,26; 0,53)	<0,0001	4 (3; 8)
	Study 19 [^]	Friedlender 2018 ^{##}	74	21,4 (17,7; 33,4)	62	15,3 (14,0; 18,7)	0,43 (0,29; 0,64)	<0,00003	-

*Parametr NNT obliczono dla badania SOLO2 w analizie wnioskodawcy na podstawie liczby zdarzeń w grupie badanej i grupie kontrolnej, wynoszącej odpowiednio: 68 oraz 60, dla całego okresu obserwacji (*data cutoff* – 19 września 2016 r.).

NO – nie osiągnięto

dojrzałość danych 87%, mediana czasu follow up 77,4 mies.

dojrzałość danych 85%, mediana czasu follow up 77, mies.

[^]uzupełnione przez analityka Agencji

Czas do zakończenia leczenia lub zgonu

W grupie stosującej olaparyb w tabletkach w badaniu SOLO2 leczenie olaparybem wiązało się z wydłużeniem mediany czasu do zakończenia leczenia lub wystąpienia zgonu o 13,8 miesiący w porównaniu do podawania placebo w grupie kontrolnej, a ryzyko zakończenia leczenia lub zgonu było istotnie statystycznie o 69% niższe w wyniku stosowania olaparybu (HR=0,31; 95% CI: 0,23; 0,42; p<0,0001).

W badaniu Study 19 parametr ten nie podlegał ocenie.

Tabela 26 Wyniki dotyczące czasu do zakończenia leczenia lub zgonu na podstawie publikacji pełnotekstowej Pujade-Lauraine 2017

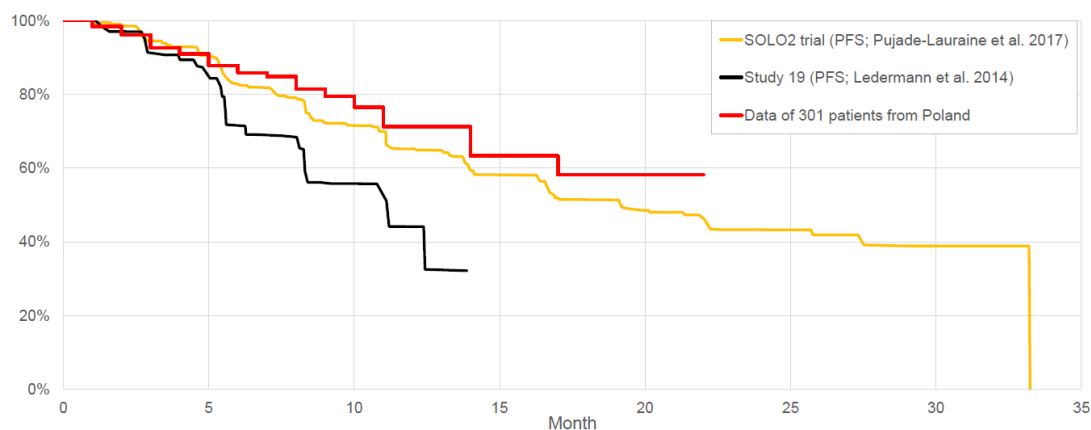
Punkt końcowy	OLA N=196	PLC N=99	HR [95% CI]	p	NNT*
	Mediana (mies.) (95%CI)	Mediana (mies.) (95%CI)			
Czas do zakończenia leczenia lub zgonu	19,4 (14,9; 26,9)	5,6 (5,0; 7,0)	0,31 (0,23; 0,42)	<0,0001	-

*wnioskodawca wskazał na brak możliwości oszacowania parametru NNT ze względu na brak danych dychotomicznych

Dodatkowe dane dotyczące porównywalnej skuteczności olaparybu w postaci tabletek vs olaparybu w postaci kapsułek – Blecharz 2019

W badaniu dotyczącym realnej praktyki klinicznej wykazano, że efektywność kliniczna olaparybu w formie kapsułek jest podobna do wyników osiągniętych w badaniu SOLO2 (w badaniu obserwacyjnym założono czas do przerywania leczenia jako surogat PFS).

Na poniższym schemacie zobrazowano czas przeżycia wolny od progresji w populacji chorych stosujących olaparyb w postaci tabletek w ramach badania SOLO2, olaparyb w postaci kapsułek w badaniu Study19 oraz w rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce.



Rysunek 8 Krzywe Kaplan-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji w kohorcie pacjentek z Polski leczonych olaparybem w postaci kapsułek, a także chorych z badania SOLO2 i Study19 – na podstawie Blecharz 2019

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

• RAK NOWO ZDIAGNOZOWANY – OLAPARYB STOSOWANY POSTRZYMUJĄCO PO I LINII LECZENIA

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa olaparybu opracowane na podstawie danych raportowanych w badaniu SOLO1.

Ocenę bezpieczeństwa w badaniu SOLO1 przeprowadzono u pacjentek, które przyjęły przynajmniej jedną dawkę leku. Mediana okresu leczenia wyniosła 24,6 mies. w grupie olaparybu oraz 13,9 mies. w grupie placebo.

Zdarzenia niepożądane zakończone zgonem

Podczas leczenia i 30 dni od jego zakończenia nie zaraportowano żadnego działania/zdarzenia niepożądanego prowadzącego do zgonu.

Zdarzenia niepożądane

W badaniu SOLO1 stosowanie olaparybu w postaci tabletek w porównaniu z placebo wiązało się z istotnie statystycznie:

- częstszym o 72% występowaniem ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR=1,72; 95% CI: 1,04; 2,89; p<0,05) (najczęściej anemia – ORPeto=4,78; 95%CI: 1,71; 13,39; NNH=15; 95%CI: 9; 27),
 - 5-krotnie większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń prowadzących do wycofania z badania (RR=5,00; 95% CI: 1,67; 15,28; p<0,05),
 - ponad 9-krotnie większym prawdopodobieństwem wystąpienia zdarzeń prowadzących do redukcji dawki leku (RR=9,25; 95% CI: 3,65; 24,06; p<0,05),
 - 3-krotnie większym ryzykiem występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania dawkowania (RR=3,07; 95% CI: 2,09; 4,61; p<0,05).
- Zdarzenia niepożądane o jakimkolwiek stopniu nasilenia

W badaniu SOLO1 raportowano istotnie statystycznie wyższe o 7% ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych ogółem u chorych otrzymujących olaparyb w porównaniu do grupy przyjmującej placebo.

Ponadto, wyniki badania SOLO1 wskazują, iż u pacjentów leczonych olaparybem w porównaniu do grupy placebo występuje istotnie statystycznie większe ryzyko występowania: jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia, a także: nudności, zmęczenia/ astenii, wymiotów, anemii, zaburzeń smaku, neutropenii, zmniejszonego apetytu, duszności lub trombocytopenii o jakimkolwiek stopniu nasilenia.

- Zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia

W badaniu, w ramieniu olaparybu ponad 2-krotnie częściej niż w grupie placebo występowały jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane o nasileniu 3-4 stopnia, w tym najczęściej anemia (22%) i neutropenia (9%). Istotnie statystycznie częściej niż w grupie placebo występowały natomiast anemia (14-krotnie większe ryzyko) i biegunka (4,6 krotnie większa szansa).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Ponadto w analizie wnioskodawcy przedstawiono 3 przypadki wystąpienia ostrej białaczki szpikowej rozpoznanej po upływie ponad 30 dni od zakończenia terapii olaparybem. Wszystkie 3 osoby zmarły. W analizie wnioskodawcy wskazano, że ryzyko zespołu mielodysplastycznego/ ostrej białaczki szpikowej jest związane z czasem ekspozycji na chemioterapię opartą na związkach platyny.

Tabela 27 Profil bezpieczeństwa olaparybu względem placebo w badaniu SOLO1 na podstawie Moore 2018

Zdarzenie niepożądane*	OLA N=260	PLC N=130	RR (95% CI)**	RD (95% CI)**	p**	NNH (95% CI)**
	n(%)	n(%)				
Ciężkie zdarzenia niepożądane	55** (21%)	16** (12%)	1,72 (1,04; 2,89)	-0,09 (-0,16; -0,008)	<0,05	11 (6; 130)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania z badania	30 (12%)	3 (2%)	5,00 (1,67; 15,28)	-0,09 (-0,14; -0,04)	<0,05	10 (7; 24)

Zdarzenie niepożądane*	OLA N=260	PLC N=130	RR (95% CI)**	RD (95% CI)**	p**	NNH (95% CI)**
	n(%)	n(%)				
Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki	74 (28%)	4 (3%)	9,25 (3,65; 24,06)	-0,25 (-0,32; -0,19)	<0,05	3 (3; 5)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania dawkowania	135 (52%)	22 (17%)	3,07 (2,09; 4,61)	-0,35 (-0,43; -0,25)	<0,05	2 (2; 3)
Zdarzenia niepożądane o jakimkolwiek stopniu nasilenia, które wystąpiły u ≥15% pacjentów w którejkolwiek z grup						
Jakiegokolwiek	256 (98%)	120 (92%)	1,07 (1,02; 1,14)	-0,06 (-0,12; -0,02)	<0,05	16 (8; 47)
Nudności	201 (77%)	49 (38%)	2,05 (1,65; 2,61)	-0,40 (-0,49; -0,29)	<0,05	2 (2; 3)
Zmęczenie lub astenia	165 (63%)	54 (42%)	1,53 (1,23; 1,93)	-0,22 (-0,32; -0,11)	<0,05	4 (3; 8)
Wymioty	104 (40%)	19 (15%)	2,74 (1,79; 4,28)	-0,25 (-0,33; -0,16)	<0,05	3 (2; 6)
Anemia	101 (39%)	13 (10%)	3,88 (2,32; 6,68)	-0,29 (-0,36; -0,20)	<0,05	3 (2; 4)
Biegunka	89 (34%)	32 (25%)	1,39 (0,99; 1,98)	-0,10 (-0,19; 0,001)	>0,05	-
Zaparcie	72 (28%)	25 (19%)	1,44 (0,97; 2,17)	-0,08 (-0,17; 0,01)	>0,05	-
Zaburzenia smaku	68 (26%)	5 (4%)	6,80 (2,94; 16,16)	-0,22 (-0,28; -0,16)	<0,05	4 (3; 6)
Artralgia (ból stawów)	66 (25%)	35 (27%)	0,94 (0,67; 1,35)	0,01 (-0,07; 0,11)	>0,05	-
Ból brzucha	64 (25%)	25 (19%)	1,28 (0,86; 1,94)	-0,05 (-0,13; 0,04)	>0,05	-
Neutropenia	60 (23%)	15 (12%)	2,0 (1,20; 3,39)	-0,11 (-0,19; -0,03)	<0,05	8 (5; 28)
Ból głowy	59 (23%)	31 (24%)	0,95 (0,66; 1,40)	0,01 (-0,07; 0,10)	>0,05	-
Zawroty głowy	51 (20%)	20 (15%)	1,28 (0,81; 2,05)	-0,04 (-0,12; 0,04)	>0,05	-
Zmniejszony apetyt	51 (20%)	13 (10%)	1,96 (1,13; 3,48)	-0,10 (-0,16; -0,02)	<0,05	10 (6; 50)
Ból nadbrzusza	46 (18%)	17 (13%)	1,35 (0,82; 2,27)	-0,05 (-0,12; 0,03)	>0,05	-
Niestrawność	43 (17%)	16 (12%)	1,34 (0,80; 2,30)	-0,04 (-0,11; 0,04)	>0,05	-
Kaszel	42 (16%)	28 (22%)	0,75 (0,49; 1,15)	0,05 (-0,02; 0,14)	>0,05	-
Ból pleców	40 (15%)	16 (12%)	1,25 (0,74; 2,15)	-0,03 (-0,10; 0,05)	>0,05	-
Duszność	39 (15%)	7 (5%)	2,79 (1,32; 5,99)	-0,10 (-0,15; -0,03)	<0,05	10 (6; 31)
Trombocytopenia	29 (11%)	5 (4%)	2,90 (1,20; 7,15)	-0,07 (-0,12; -0,02)	<0,05	13 (8; 62)
Zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia, które wystąpiły u powyżej 2% pacjentek						
Jakiegokolwiek	102 (39%)	24 (18%)	2,13 (1,46; 3,17)	-0,21 (-0,29; -0,11)	<0,05	4 (3; 8)
Zmęczenie lub astenia	10 (4%)	2 (2%)	2,50 (0,63; 10,08)	-0,02 (-0,06; 0,02)	>0,05	-
Anemia	56 (22%)	2 (2%)	14,00 (3,89; 51,74)	-0,2 (-0,26; -0,14)	<0,05	5 (3; 6)
Biegunka	8 (3%)	0 (0,0%)	OR_{Peto} 4,61 (1,05; 20,30)	-0,03 (-0,06; -0,002)	<0,05	32 (16; 587)
Ból brzucha	4 (2%)	1 (1%)	2,00 (0,31; 13,26)	-0,008 (-0,03; 0,03)	>0,05	-
Neutropenia	22 (9%)	6 (5%)	1,83 (0,79; 4,33)	-0,04 (-0,09; 0,02)	>0,05	-
Ból głowy	1 (<1%)	3 (2%)	0,17 (0,02; 1,15)	0,02 (-0,002; 0,06)	>0,05	-
Trombocytopenia	2 (1%)	2 (2%)	0,50 (0,09; 2,81)	0,008 (-0,01; 0,05)	>0,05	-

*niektórzy pacjenci doświadczyli więcej niż jednego zdarzenia niepożądanego

**obliczone przez autorów analizy wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych

- **RAK NAWROTOWY – OLAPARYB STOSOWANY PODTRZYMUJĄCO PO CO NAJMNIJ II LINII LECZENIA**

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa olaparybu stosowanego w tabletkach opracowane na podstawie danych raportowanych w badaniu SOLO2 oraz streszczenie wyników analizy bezpieczeństwa olaparybu stosowanego w kapsułkach na podstawie wyników badania Study 19 przedstawionych w AWA nr. OT.4351.1./2016.

Ocenę bezpieczeństwa w badaniu SOLO2 przeprowadzono u pacjentek, które przyjęły przynajmniej jedną dawkę leku.

Zdarzenia niepożądane zakończone zgonem

U jednej pacjentki w grupie badanej zareportowano wystąpienie ostrej białaczki szpikowej, zakończonej zgonem, która została oceniona przez badaczy jako związana z zastosowaną terapią (ORPeto=4,52; 95% CI: 0,07; 285,7; p>0,05).

Zdarzenia niepożądane

W badaniu SOLO2 stosowanie olaparybu w postaci tabletek w porównaniu z placebo wiązało się z istotnie statystycznie:

- o ponad 3-krotnie większym ryzykiem występowaniem ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR=3,17; 95% CI: 1,57; 6,43; p<0,05) (najczęściej w ramieniu olaparybu występowały: anemia, ból brzucha, niedrożność jelit),
 - o ponad 5-krotnie większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do wycofania z badania (RR=5,58; 95% CI: 1,76; 17,76; p<0,05),
 - o ponad 9-krotnie większym prawdopodobieństwem wystąpienia zdarzeń prowadzących do redukcji dawki leku (RR=9,14; 95% CI: 2,93; 28,49; p<0,05),
 - o 2,5-krotnie większym ryzykiem występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania dawkowania (RR=2,59; 95% CI: 1,69; 3,98; p<0,05).
- Zdarzenia niepożądane 1-2 stopnia

W badaniu SOLO2 raportowano:

- o istotnie statystycznie niższe o 20% ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych 1-2 stopnia u chorych otrzymujących olaparyb w porównaniu do grupy przyjmującej placebo,
 - o istotnie statystycznie większe ryzyko występowania: nudności, zmęczenia/ astenii, wymiotów, biegunki, zaburzeń smaku, bólu głowy, zmniejszenia apetytu, kaszlu, zawrotów głowy, duszności, anemii, neutropenii, trombocytopenii, wzrostu stężenia kreatyniny lub leukopenii.
- Zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia

W badaniu SOLO 2 raportowano:

- o istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia zaparć i bólu pleców.
- o istotnie statystycznie większe ryzyko występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia, w tym anemii.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Dodatkowo wystąpienie ostrej białaczki szpikowej, zespołu mielodysplastycznego oraz przewlekłej białaczki mielomonocytovej w czasie trwania badania oraz długoterminowej obserwacji raportowano u 4 (2%) pacjentek z grupy badanej oraz u 4 (4%) pacjentek z grupy kontrolnej.

W badaniu Study 19 istotnie statystycznie częściej raportowano zdarzenia niepożądane po stronie interwencji niż PLC w zakresie następujących punktów końcowych: AE ogółem \geq 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%). (Źródło: AWA nr. OT.4351.1./2016).

Tabela 28 Profil bezpieczeństwa olaparybu względem placebo w badaniu SOLO2 na podstawie publikacji Pujade-Lauraine 2017, Pujade-Lauraine 2017, Friedlander 2018, Friedlander 2017(1), Pujade-Luaraine 2017, Ledemann 2017, Hasenburg 2018, aktualizacja na podstawie Poveda 2020

Zdarzenie niepożądane*	OLA N=195	PLC N=99	RR [95% CI]**	RD [95% CI]**	p**	NNH/NTT [95% CI]**
	n(%)	n(%)				
Ciężkie zdarzenia niepożądane [^]	50 (26%)	8 (8%)	3,17 (1,57; 6,43)	0,18 (0,09; 0,26)	<0,05	NNH=6 (4; 11)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania z badania [^]	33 (17%)	3 (3%)	5,58 (1,76; 17,76)	0,14 (0,08; 0,2)	<0,05	NNH=8 (5; 14)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki [^]	54 (28%)	3 (3%)	9,14 (2,93; 28,49)	0,27 (0,17; 0,37)	<0,05	NNH=5 (4; 6)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do czasowego przerwania dawkowania [^]	97 (50%)	19 (19%)	2,59 (1,69; 3,98)	0,31 (0,20; 0,41)	<0,05	NNH= (3; 5)
Zdarzenie niepożądane o nasileniu 1-2 stopnia, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów						
Jakiegokolwiek	120 (62%)	76 (77%)	0,80 (0,69; 0,94)	0,15 (0,04; 0,25)	<0,05	NNT=7 (4; 26)
Nudności	143 (73%)	33 (33%)	2,20 (1,67; 2,99)	-0,4 (-0,50; -0,28)	<0,05	NNH=2 (1; 3)
Zmęczenie lub astenia	120 (62%)	37 (37%)	1,65 (1,27; 2,20)	-0,24 (-0,35; -0,12)	<0,05	NNH=4 (2; 8)
Wymioty	68 (35%)	18 (18%)	1,92 (1,23; 3,06)	-0,17 (-0,26; -0,06)	<0,05	NNH=5 (3; 16)
Biegunka	62 (32%)	20 (20%)	1,57 (1,03; 2,47)	-0,11 (-0,21; -0,008)	<0,05	NNH=8 (4; 131)
Zaburzenia smaku	52 (27%)	7 (7%)	3,77 (1,84; 7,95)	-0,19 (-0,27; -0,11)	<0,05	NNH=5 (9; 9)
Ból głowy	48 (25%)	13 (13%)	1,87 (1,09; 3,31)	-0,11 (-0,20; -0,02)	<0,05	NNH=8 (4; 55)
Ból brzucha	42 (22%)	28 (28%)	0,76 (0,51; 1,16)	0,07 (-0,03; 0,18)	>0,05	-
Zmniejszenie apetytu	43 (22%)	11 (11%)	1,98 (1,10; 3,68)	-0,11 (-0,19; -0,02)	<0,05	NNH=9 (5; 58)
Zaparcie	40 (21%)	20 (20%)	1,02 (0,64; 1,65)	-0,003 (-0,09; 0,10)	>0,05	-
Kaszel	32 (16%)	5 (5%)	3,25 (1,37; 7,93)	-0,11 (-0,18; -0,04)	<0,05	NNH=8 (5; 25)
Artralgia	29 (15%)	15 (15%)	0,98 (0,56; 1,74)	0,003 (-0,08; 0,10)	>0,05	-
Gorączka	26 (13%)	6 (6%)	2,20 (0,97; 5,09)	-0,07 (-0,14; 0,003)	>0,05	-
Zawroty głowy	25 (13%)	5 (5%)	2,54 (1,05; 6,30)	-0,08 (-0,14; -0,005)	<0,05	NNH=12 (7; 194)
Duszność	21 (11%)	1 (1%)	10,66 (1,89; 62,11)	-0,10 (-0,15; -0,04)	<0,05	NNH=10 (6; 22)
Ból pleców	22 (11%)	11 (11%)	1,01 (0,52; 2,00)	-0,002 (-0,07; 0,08)	>0,05	-
Niestrawność	22 (11%)	8 (8%)	1,40 (0,66; 2,99)	-0,03 (-0,10; 0,05)	>0,05	-
Ból nadbrzusza	21 (11%)	12 (12%)	0,89 (0,47; 1,72)	0,01 (-0,06; 0,10)	>0,05	-
Zapalenie nosogardła	21 (11%)	11 (11%)	0,97 (0,50; 1,92)	0,003 (-0,07; 0,09)	>0,05	-
Zapalenie dróg moczowych	17 (9%)	10 (10%)	0,86 (0,42; 1,80)	0,01 (-0,05; 0,09)	>0,05	-
Anemia	47 (24%)	6 (6%)	3,98 (1,83; 8,89)	-0,18 (-0,25; -0,10)	<0,05	NNH=5 (3; 10)

Zdarzenie niepożądane*	OLA N=195	PLC N=99	RR [95% CI]**	RD [95% CI]**	p**	NNH/NT [95% CI]**
	n(%)	n(%)				
Neutropenia	28 (14%)	2 (2%)	7,11 (1,95; 26,73)	-0,12(-0,18; -0,06)	<0,05	NNH=8 (5; 16)
Trombocytopenia	25 (13%)	2 (2%)	6,35 (1,73; 23,98)	-0,11 (-0,16;-0,05)	<0,05	NNH=9 (6; 21)
Hipomagnezemia	28 (14%)	10 (10%)	1,42 [0,74; 2,80]	-0,04 (-0,12; 0,04)	>0,05	-
Wzrost stężenia kreatyniny we krwi	21 (11%)	1 (1%)	10,66 [1,89; 62,11]	-0,10 (-0,15; -0,04)	<0,05	NNH=10 (6; 22)
Leukopenia	17 (9%)	1 (1%)	8,63 [1,51; 50,66]	-0,08 (-0,13; -0,03)	<0,05	NNH=12 (7; 38)
Zdarzenie niepożądane o nasileniu 3-4 stopnia, które wystąpiły u co najmniej 2% pacjentów, w którymkolwiek z ramion						
Jakiegokolwiek[^]	90 (46%)	19 (19%)	2,40 (1,56; 3,7]	0,27 (0,17; 0,37)	<0,05	NNH=4 (3; 7)
Nudności	5 (2,6%)	0 (0,0%)	ORPeto =4,61 (0,71; 29,85)	-0,02 (-0,06; 0,01)	>0,05	-
Zmęczenie lub astenia	8 (4,1%)	2 (2,0%)	2,03 (0,50; 8,38)	-0,02 (-0,06; 0,03)	>0,05	-
Wymioty	5 (2,6%)	1 (1,0%)	2,54 (0,40; 16,31)	-0,01 (-0,05; 0,03)	>0,05	-
Ból brzucha	5 (2,6%)	3 (3,0%)	0,85 (0,23; 3,16)	0,005 (-0,03; 0,06)	>0,05	-
Zaparcie	0 (0,0%)	3 (3,0%)	ORPeto= 0,05 (0,005; 0,56)	0,03 (0,01; 0,08)	<0,05	NNT=34 (12; 97)
Ból pleców	0 (0,0%)	2 (2,0%)	ORPeto =0,05 (0,003; 0,96)	0,02 (0,0006; 0,07)	<0,05	NNT=50 (15; 1791)
Anemia	38 (19,5%)	2 (2,0%)	9,65 (2,68; 35,90)	-0,17 (-0,24; -0,11)	<0,05	NNH=5 (4; 9)
Neutropenia	10 (5,1%)	4 (4,0%)	1,27 (0,44; 3,77)	-0,01 (-0,06; 0,05)	>0,05	-

*niektórzy pacjenci doświadczyli więcej niż 1 zdarzenia niepożądanego

**obliczone przez autorów analizy wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych

[^] dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego POVEDA 2020 – obliczenia własne analityków Agencji

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Wyniki końcowe badania SOLO2 (data odcięcia: 3 lutego 2020, czas trwania badania ok. 5,5 roku) raportowane w abstrakcie konferencyjnym Poveda 2020 zostały zaprezentowane w głównej części analizy. Dodatkowo w głównej części analizy przedstawiono dane dotyczące skuteczności klinicznej z badania SOLO1 na podstawie dokumentu EPAR 2019, który nie został uwzględniony w analizie wnioskodawcy. Analitycy Agencji opracowali również wyniki dotyczące komparatora w populacji z rakiem nawrotowym pochodzące z badania Study 19, które zostały zaprezentowane przez wnioskodawcę w formie skrótowej.

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

W ChPL Lynparza, tabletki w odniesieniu do działań niepożądanych wskazano, że ze stosowaniem produktu Lynparza w monoterapii związane było występowanie działań niepożądanych o zasadniczo łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (stopień 1 lub 2 wg CTCAE) i zazwyczaj niewymagających odstawienia leku.

Działania niepożądane zostały wyszczególnione według klasyfikacji układów i narządów (ang. System Organ Class, SOC) MedDRA, a następnie z użyciem preferowanych określeń słownikowych wg MedDRA. Ograniczono się do przedstawienia działań niepożądanych występujących bardzo często i często. W ChPL do określenia częstości występowania działań niepożądanych zastosowano następującą klasyfikację: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).

W różnych badaniach klinicznych przeprowadzonych wśród pacjentów otrzymujących produkt Lynparza w monoterapii najczęściej obserwowanymi ($\geq 10\%$) działaniami niepożądanymi były: nudności, wymioty, biegunka, niestrawność, uczucie zmęczenia, ból głowy, zaburzenia smaku, zmniejszenie łaknienia, zawroty głowy, ból w nadbrzuszu, kaszel, duszność, niedokrwistość, neutropenia, małopłytkowość i leukopenia.

Działania niepożądane stopnia ≥ 3 , występujące u $> 2\%$ pacjentów obejmowały niedokrwistość (16%), neutropenię (6%), uczucie zmęczenia/astenię (6%), leukopenię (3%), małopłytkowość (2%) i wymioty (2%).

Działaniami niepożądanymi, które najczęściej prowadziły do przerwania podawania leku i (lub) zmniejszenia dawki były: niedokrwistość (13,9%), wymioty (7,1%), nudności (6,6%), uczucie zmęczenia/astenia (6,1%) i neutropenia (5,8%).

Działaniami niepożądanymi, które najczęściej prowadziły do zakończenia leczenia były: niedokrwistość (1,3%), nudności (0,8%) i małopłytkowość (0,5%).

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej terapii na podstawie ChPL Lynparza przedstawiono poniżej.

Tabela 29 Działania niepożądane wszystkich stopni nasilenia wg CTCAE obserwowane w badaniach klinicznych

Klasa układów i narządów wg MedDRA	Częstość	Działania niepożądane wszystkich stopni nasilenia wg CTCAE	Działania niepożądane o stopniu nasilenia 3 lub większym wg CTCAE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego*	Bardzo często	niedokrwistość, neutropenia, małopłytkowość, leukopenia	Niedokrwistość
	Często	Limfopenia	neutropenia, małopłytkowość, leukopenia
Zaburzenia układu immunologicznego*	Często	Wysypka	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	zmniejszenie łaknienia	-
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia smaku	-

Klasa układów i narządów wg MedDRA	Częstość	Działania niepożądane wszystkich stopni nasilenia wg CTCAE	Działania niepożądane o stopniu nasilenia 3 lub większym wg CTCAE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia*	Bardzo często	kaszel, duszności	-
	Często	-	Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit*	Bardzo często	wymioty, biegunka, nudności, niestrawności, ból w nadbrzuszu	-
	Często	zapalenie jamy ustnej	wymioty, biegunka, nudności
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	uczucie zmęczenia (w tym osłabienie)	-
	Często	-	uczucie zmęczenia (w tym osłabienie)
Badania diagnostyczne	Często	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	-

* Niedokrwistość obejmuje preferowane terminy oznaczające niedokrwistość, niedokrwistość makrocytarną, erytropenię, zmniejszenie wartości hematokrytu, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, niedokrwistość normobarwliwą, niedokrwistość normobarwliwą normocytową, niedokrwistość normocytową i zmniejszenie liczby czerwonych krwinek; Neutropenia obejmuje preferowane terminy oznaczające agranulocytozę, gorączkę neutropeniczną, zmniejszenie liczby granulocytów, granulocytopenię, neutropenię idiopatyczną, neutropenię, zakażenie neutropeniczne, posocznicę neutropeniczną i zmniejszenie liczby neutrofilów; Małopłytkowość obejmuje preferowane terminy oznaczające zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszenie wytwarzania płytek krwi, zmniejszenie wartości płytkokrytu i małopłytkowość; Leukopenia obejmuje preferowane terminy oznaczające leukopenię i zmniejszenie liczby białych krwinek; Limfopenia obejmuje preferowane terminy oznaczające zmniejszenie liczby limfocytów B, zmniejszenie liczby limfocytów, limfopenię i zmniejszenie liczby limfocytów T; Kaszel obejmuje preferowane terminy oznaczające kaszel i kaszel z odkrztuszaniem; Wysypka obejmuje preferowane terminy oznaczające wysypkę złuszczącą, rumień uogólniony, wysypkę, wysypkę rumieniową, wysypkę uogólnioną, wysypkę plamkową, wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę grudkową i wysypkę ze świądem; Nadwrażliwość obejmuje preferowane terminy oznaczające nadwrażliwość na lek i nadwrażliwość; Zapalenie skóry obejmuje preferowane terminy oznaczające zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry i złuszczące zapalenie skóry. Duszność obejmuje preferowane terminy oznaczające duszność i duszność wysiłkową; Zapalenie jamy ustnej obejmuje preferowane terminy oznaczające afty, owrzodzenie jamy ustnej i zapalenie jamy ustnej.

W ChPL produktu Lynparza jako specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania wskazano:

- toksyczność hematologiczną: pacjenci nie powinni rozpoczynać leczenia produktem Lynparza do czasu ustąpienia toksyczności hematologicznej spowodowanej terapią przeciwnowotworową stosowaną wcześniej (stężenie hemoglobiny, liczba płytek krwi oraz neutrofilów powinny 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;
- zespół mielodysplastyczny/ostra białaczka szpikowa: w przypadku potwierdzenia wystąpienia MDS i (lub) AML w czasie leczenia produktem Lynparza, zaleca się zakończenie terapii produktem Lynparza i wdrożenie u pacjenta odpowiedniego leczenia;
- zapalenie płuc: w przypadku wystąpienia u pacjenta nowych lub pogarszających się objawów ze strony układu oddechowego takich jak duszność, kaszel i gorączka lub odchylenia od normy w badaniach radiologicznych klatki piersiowej, 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 produktu Lynparza (hamowanie aktywności PARP), lek ten mógłby powodować uszkodzenia płodu w przypadku podania kobiecie w ciąży. Produktu Lynparza nie należy stosować podczas ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować dwie metody skutecznej antykoncepcji przed rozpoczęciem leczenia produktem Lynparza, podczas leczenia oraz przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki produktu Lynparza;
- interakcje lekowe: nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Lynparza z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A. W sytuacji, gdy zastosowanie silnego lub umiarkowanego inhibitora CYP3A jednocześnie z produktem Lynparza jest konieczne, dawka produktu Lynparza powinna zostać zmniejszona.

Odnaleziono następujące ostrzeżenia dotyczące leczenia produktem leczniczym Lynparza:

EMA

Odnaleziono raport z lipca 2019 r. dotyczący dodania nowego wskazania terapeutycznego dla produktu leczniczego Lynparza. W raporcie przedstawiono dodatkowe dane dot. bezpieczeństwa, jednak są to te same dane co przedstawione w ulotce informacyjnej dotyczącej produktu leczniczego Lynparza (olaparyb, tabletki) zamieszczonej na stronie amerykańskiej agencji FDA, zaktualizowanej w maju 2020 roku.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lynparza-h-c-003726-ii-0023-epar-assessment-report-variation_en.pdf

URPL

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących produktu Lynparza (olaparyb).

FDA

W ulotce informacyjnej dotyczącej produktu leczniczego Lynparza (olaparyb, tabletki) zamieszczonej na stronie amerykańskiej agencji FDA, zaktualizowanej w maju 2020 roku, podsumowano profil bezpieczeństwa olaparybu stosowanego we wskazaniach zarejestrowanych w USA. Dane pochodzą od 2351 pacjentów, z czego 1585 pacjentów otrzymywało olaparyb w postaci tabletek (dawka 300 mg 2 razy dziennie) oraz w 766 pacjentów w postaci kapsułek (dawka 400 mg 2 razy dziennie). Leczenie trwało 6 miesięcy lub więcej w przypadku 55% pacjentów oraz więcej niż rok w przypadku 31% pacjentów.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u $\geq 10\%$ pacjentów były nudności (60%), zmęczenie (55%), niedokrwistość (37%), wymioty (34%), biegunka (25%), zmniejszenie apetytu (23%), ból głowy (16%), neutropenia (15%), zaburzenia smaku (15%), kaszel (15%), duszność (14%), zawroty głowy (12%), niestrawność (12%), leukopenia (11%), małopłytkowość (11%) i bóle brzucha (10%).

4.3. Komentarz Agencji

RAK NOWO ZDIAGNOZOWANY

W wyniku przeglądu odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne – SOLO1, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo olaparybu w postaci tabletek w porównaniu do placebo u dorosłych pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem surowiczym lub endometrialnym jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię 1. linii opartą na pochodnych platyny.

Mediana przeżycia całkowitego w analizie częściowej (ang. interim) w 3-letnim okresie obserwacji nie została osiągnięta zarówno w ramieniu olaparybu, jak i placebo. Nie wykazano również różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka zgonu. Wprawdzie w badaniu nie był dopuszczalny cross-over, jednak pacjentki mogły stosować inhibitory PARP po progresji w ramach innych badań klinicznych. Z terapii tej skorzystało prawie 38% pacjentek z ramienia placebo. Stąd należy mieć na uwadze, że wyniki analizy przeżycia całkowitego mogą być zaburzone. W badaniu wykazano natomiast istotnie statystycznie niższe o 70% ryzyko progresji choroby lub zgonu oraz o 50% niższe ryzyko drugiej progresji choroby lub zgonu w grupie pacjentek stosujących olaparyb w porównaniu z placebo. Należy zauważyć, iż w badaniu SOLO2 analiza końcowa badania wykonana metodą z dostawaniem efektu crossover wykazała korzyść związaną ze stosowaniem olaparybu w zakresie przeżycia całkowitego, przy raportowanym we wcześniejszych doniesieniach wydłużeniu okresu wolnego od progresji choroby.

Czas przeżycia pacjentek do pierwszej kolejnej terapii lub zgonu był dłuższy w grupie stosującej olaparyb o 36,7 mies. w porównaniu z grupą stosującą placebo (HR=0,30; 95% CI: 0,22; 0,40; p<0,001). Stosowanie olaparybu w miejsce placebo wiązało się również z istotną klinicznie i statystycznie redukcją ryzyka konieczności rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu po wystąpieniu progresji o 55%.

Analiza jakości życia w badaniu SOLO1 nie wykazała, istotnego klinicznie wpływu leczenia olaparybem na jakość życia.

W odniesieniu do analizy bezpieczeństwa olaparyb w porównaniu z placebo cechował się częstszym występowaniem: jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych ogółem (o 7%) (w tym: nudności, zmęczenia lub astenii, wymiotów, anemii, zaburzeń smaku, neutropenii, zmniejszenia apetytu, duszności, trombocytopenii), jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych o nasileniu 3-4 stopnia (anemii, biegunki), ciężkich zdarzeń niepożądanych (o 72%), 5-krotnie większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń prowadzących do wycofania z badania, ponad 9-krotnie większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń prowadzących do redukcji dawki leku, 3-krotnie większym ryzykiem występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania dawkowania. Ponadto w analizie

wnioskodawcy przedstawiono 3 przypadki wystąpienia ostrej białaczki szpikowej rozpoznanej po upływie ponad 30 dni od zakończenia terapii olaparybem. Wszystkie 3 osoby zmarły.

Przeglądy systematyczne odnalezione przez wnioskodawcę nie przedstawiają dowodów pozwalających na odrębne odniesienie się do skuteczności i bezpieczeństwa olaparybu w populacji pacjentek nowo zdiagnozowanych.

Do ważnych ograniczeń przedstawionej analizy należy fakt, iż została ona oparta na jednym badaniu RCT, w którym analiza przeżycia całkowitego została przeprowadzona na danych niedojrzałych (21%).

RAK NAWROTOWY

W ramach przeglądu nie odnaleziono badań, w których dokonano bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa olaparybu podawanego w tabletkach względem wybranego komparatora – olaparybu stosowanego w postaci kapsułek w populacji pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2, które otrzymały wcześniej co najmniej 2 linie leczenia oparte na chemioterapii zawierającej pochodne platyny. W związku z powyższym do analizy włączono badanie SOLO2 dotyczące pacjentek z niskozróżnicowanym rakiem surowiczym i endometrialnym, w którym komparatorem dla analizowanej technologii było placebo. W ramach wyszukiwania zidentyfikowano badanie Study 19, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa olaparybu stosowanego w kapsułkach. Niemniej ze względu na znaczną heterogeniczność badań SOLO2 i Study 19 nie było możliwości przeprowadzenia wiarygodnego porównania pośredniego. W związku z powyższym, w celu zaprezentowania wyników porównania olaparybu stosowanego w tabletkach względem wybranego komparatora – olaparybu w postaci kapsułek w analizie przedstawiono zestawienie wyników badania Study 19 (subpopulacja z mutacją BRCA 1/2) i SOLO2.

Mediana czasu przeżycia całkowitego w badaniu SOLO2 (analiza końcowa) w grupie stosującej olaparyb wyniosła 51,7 mies., natomiast w grupie stosującej placebo 38,8 mies. W badaniu zaobserwowano różnicę na pograniczu istotności statystycznej w zakresie ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn (HR=0,74; 95% CI: 0,54; 1,00; p=0,0537). W przypadku przeprowadzenia analizy korygującej wpływ cross over – RPSFT mediana OS uległa wydłużeniu o 16,3 mies. w przypadku stosowania olaparyby w porównaniu z placebo, a ryzyko zgonu z jakichkolwiek przyczyn uległo istotnej statystycznie redukcji o 44% (HR=0,56; 95% CI: 0,35; 0,97).

W grupie stosującej olaparyb w kapsułkach w badaniu Study 19 w subpopulacji pacjentek z mutacją w genie BRCA mediany czasu przeżycia całkowitego przy dojrzałości danych wynoszącej 79% wyniosły 34,9 mies. w grupie olaparybu w kapsułkach i 30,2 mies. w grupie placebo. W badaniu zaobserwowano istotną statystycznie różnicę między grupami w zakresie ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn HR=0,62 (0,42; 0,93); p=0,0214.

Jakość życia pacjentek warunkowana stanem zdrowia, oceniana za pomocą wskaźnika TOI na podstawie kwestionariusza FACT-O w badaniu SOLO2 i Study 19 nie różniła się istotnie w grupie badanej oraz grupie kontrolnej. Ponadto w populacji pacjentek SOLO2 przyjmujących olaparyb zaraportowano istotnie statystycznie dłuższe przeżycie dobrej jakości, wolne od progresji i dłuższe przeżycie bez progresji choroby oraz toksyczności leczenia w porównaniu z placebo.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu SOLO2 i Study 19 była ocena przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS). W badaniach wykazano istotne statystycznie wydłużenie czasu PFS u pacjentów poddanych leczeniu olaparybem w tabletkach i w kapsułkach w porównaniu do grupy placebo. W badaniach stosowanie olaparybu w tabletkach i kapsułkach wiązało się z istotnie statystycznie niższym o odpowiednio 70% i 82% ryzykiem progresji choroby lub zgonu w porównaniu z placebo.

Obserwacje z badania SOLO2 oraz Study19 wskazują na podobny profil bezpieczeństwa olaparybu stosowanego w kapsułkach i tabletkach. W badaniu SOLO2 olaparyb w porównaniu z placebo cechował się częstszym występowaniem, ciężkich zdarzeń niepożądanych (ponad 3-krotnie), 5-krotnie większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń prowadzących do wycofania z badania, ponad 9-krotnie większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń prowadzących do redukcji dawki leku, 3-krotnie większym ryzykiem występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania dawkowania. W zakresie zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia w przypadku stosowania olaparybu w tabletkach występowało istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia zaparc i bólu pleców ale wyższe ryzyko wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia. Ponadto w analizie wnioskodawcy przedstawiono 4 przypadki wystąpienia ostrej białaczki szpikowej.

Wyniki przeglądów systematycznych Ma 2019 i Guo 2018 oparte były m.in. na badaniu SOLO2. Wnioski płynące z przeglądów odnoszące się do stosowania były spójne z wynikami badania SOLO2.

Jako ograniczenie badania SOLO2 należy wskazać znaczny crossover, pomimo braku jego akceptacji w badaniu, co zaburza wyniki podstawowej analizy przeżycia całkowitego. Natomiast ograniczeniem porównania SOLO2 i Study 19 jest brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego o wysokiej wiarygodności.

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

Ocena zasadności finansowania produktu leczniczego Lynparza (olaparyb) w leczeniu podtrzymującym dorosłych chorych z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym lub nawrotowym i platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA w ramach programu lekowego.

Technika analityczna

Proponowany program lekowy uwzględnia dwie subpopulacje chorych. W związku z tym, w zależności od analizowanej subpopulacji przeprowadzono:

- analizę kosztów-użyteczności (CUA) – w subpopulacji pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem i zaawansowanym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których potwierdzono obecność mutacji germlinalnej lub somatycznej genu BRCA, z odpowiedzią po chemioterapii I linii;
- analizę minimalizacji kosztów (CMA) – w subpopulacji pacjentek z rakiem nawrotowym i platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których potwierdzono obecność mutacji germlinalnej lub somatycznej genu BRCA, z odpowiedzią po chemioterapii kolejnych linii (co najmniej wśród pacjentek, u których po chemioterapii I linii wystąpiła progresja/nawrót choroby po co najmniej 6 miesiącach od zakończenia leczenia i które ponownie były leczone z zastosowaniem schematu chemioterapii zawierającego pochodne platyny).

Porównywane interwencje

Wnioskowaną interwencję Lynparza (olaparyb) porównano z:

- placebo (brak leczenia podtrzymującego) – w leczeniu podtrzymującym raka nowo zdiagnozowanego;
- olaparybem w postaci kapsułek – w leczeniu podtrzymującym raka nawrotowego.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

Horyzont czasowy

- W analizie kosztów-użyteczności (subpopulacja pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem) przyjęto horyzont czasowy. W analizie wrażliwości uwzględniono horyzont
- Analizę minimalizacji kosztów (subpopulacja z rakiem nawrotowym) przeprowadzono

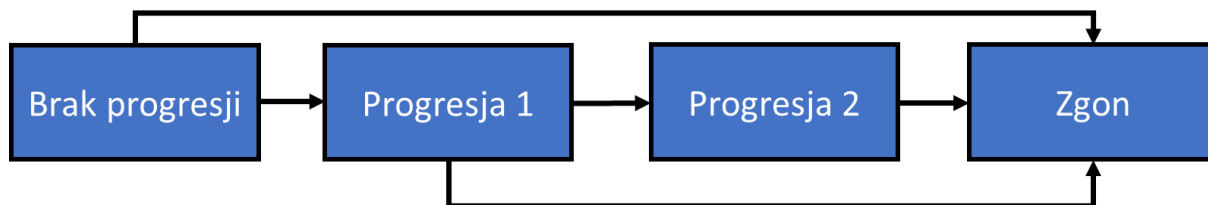
Model

Model wykonany przez wnioskodawcę w programie Microsoft Excel i przygotowany

W subpopulacji pacjentek z rakiem nowo zdiagnozowanym przeprowadzono modelowanie kosztów, użyteczności i częstotliwości zdarzeń związanych z naturalnym przebiegiem choroby. W analizie podstawowej wykorzystano 4-stanowy model kohortowy, oparty na analizie osobnych funkcji przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego (ang. Partitioned Survival Model, PSM). W modelu uwzględniono cztery wykluczające się stany zdrowia odpowiadające etapom leczenia zaawansowanego, nowo zdiagnozowanego raka jajnika:

- choroba bez progresji – utrzymująca się odpowiedź na chemioterapię I linii;
- pierwsza progresja choroby (progresja 1) – progresja do raka nawrotowego;
- druga progresja (progresja 2, PSF2) – progresja do dalszego pogorszenia stanu zdrowia wraz z progresją po rozpoznaniu raka nawrotowego;
- zgon (stan pochłaniający).

W modelu uwzględniono cykl o długości 1 miesiąca ($365,25/12 = 30,44$ dnia) oraz zastosowano korektę połowy cyklu.



Rysunek 9. Struktura modelu (źródło: analiza wnioskodawcy)



Rysunek 10. Struktura modelu – schemat przeprowadzonych obliczeń

Stanem, w którym kohorta znajduje się w momencie rozpoczęcia symulacji jest okres wolny od progresji. Model dopuszcza pozostanie w tym stanie, przejście do stanu po wystąpieniu progresji choroby lub zgon. Pacjentki, u których wystąpiła już progresja narażone są na wystąpienie kolejnej progresji lub zgonu. U pacjentek w stanie „Progresja 2” modelowano wyłącznie wystąpienie zgonu. Rozkład kohorty w poszczególnych stanach zdrowia modelowano w oparciu o przebieg krzywych PFS, PFS2 oraz OS z badania SOLO-1. Krzywe czasu do dyskontynuacji terapii (Time to treatment discontinuation, TTD) posłużyły do wyznaczenia odsetka pacjentów pozostających w danym punkcie czasowym.

W ramach analizy wrażliwości testowano pozostałe metody modelowania, uwzględnione w modelu globalnym: 3-stanowy PSM oraz 4-stanowy model Markowa.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

CUA – leczenie podtrzymujące u pacjentek z rakiem nowo zdiagnozowanym

Do głównych parametrów modelu kosztów-użyteczności należą: parametry określające rozkład kohorty do poszczególnych stanów zdrowia (krzywa OS, PFS1 oraz PFS2), użyteczności w okresie wolnym od progresji choroby oraz po progresji choroby, parametry określające kolejne linie leczenia oraz koszty leków, monitorowania terapii, leczenia działań niepożądanych, świadczeń nielekowych i zużyte zasoby.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Podstawowe wartości dotyczące skuteczności tj. przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), czas przeżycia do drugiej progresji (PFS2) i czas trwania leczenia (TTD) pochodzą z badania SOLO-1 (data odcięcia danych 17 maja 2018 r.).



Przebieg modelowanych krzywych OS i PFS obrazuje poniższy wykres.



Rysunek 11. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych OS i PFS raportowanych w badaniu SOLO-1 przeprowadzone w ramach analizy podstawowej (źródło: model ekonomiczny wnioskodawcy)

W modelu założono, iż stosowanie olaparybu trwa do wystąpienia progresji choroby, do momentu rezygnacji z powodu zdarzeń niepożądanych, zgonu lub zakończenia horyzontu czasowego analizy. Ponadto, w przypadku nowo zdiagnozowanego raka, uwzględniono kryterium zakończenia stosowania olaparybu po 2 latach terapii przez większość pacjentek w związku wystąpieniem całkowitej odpowiedzi na chemioterapię I linii. Na podstawie wyników badania SOLO-1 przyjęto, iż [redacted].

Aby oszacować czas stosowania leczenia podtrzymującego, wnioskodawca uwzględnił czas do dyskontynuacji leczenia (ang. Time to treatment discontinuation, TTD) raportowany w badaniach klinicznych. Przy ocenie długości stosowania wnioskowanej technologii wśród chorych z nowo zdiagnozowanym rakiem po I linii chemioterapii obliczenia oparto bezpośrednio na krzywych Kaplana-Meiera z badania SOLO-1. [redacted]



W opracowaniu wnioskodawcy uwzględniono również ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w stopniu 3 lub wyższym, które częściej występowały w grupie badanej, raportowane w badaniu SOLO-1 tj. anemia, neutropenia i biegunka.

Zestawienie parametrów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 31. Zestawienie założeń dotyczących stosowania chemioterapii oraz inhibitora PARP w kolejnych liniach leczenia (po progresji do raka nawrotowego)

Parametr	Wartość		Źródło
	Grupa OLA TAB	Grupa placebo	
Odsetek pacjentów stosujących inhibitor PARP	SOLO-1	[redacted]	[redacted] (dane raportowane w EPAR)
	Analiza podstawowa	[redacted]	
	Analiza wrażliwości	[redacted]	
Moment rozpoczęcia leczenia inhibitorem PARP w kolejnej linii	[redacted]		[redacted]
Chemioterapia kolejnej linii	[redacted]		[redacted]

*zgodnie z ChPL Lynparza (tabletki) brak jest dowodów na korzyści kliniczne ponownego stosowania inhibitora PARP; zgodnie z wnioskowanym programem lekowym brak jest możliwości stosowania inhibitora PARP u pacjentów, u których zastosowano inhibitor PARP w poprzednich liniach.

Użyteczności stanów zdrowia

[redacted]

Tabela 32. Użyteczności stanów zdrowia przyjęte w analizie w analizie podstawowej wnioskodawcy

Stan	Waga użyteczności	Źródło
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Dane kosztowe

CUA – leczenie podtrzymujące pacjentek z rakiem nowo zdiagnozowanym

W ramach CUA uwzględniono koszt olaparybu (tabletki), koszt realizacji programu lekowego dla wnioskowanej technologii (pobyt, diagnostyka), koszt testów genetycznych w celu wykrycia mutacji w genie BRCA, koszt opieki (wizyty ambulatoryjne, badania diagnostyczne), koszt kolejnych linii leczenia (chemioterapia kolejnej linii, leczenie podtrzymujące inhibitorem PARP w kolejnej linii) oraz koszt leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem podtrzymującym w subpopulacji pacjentek z rakiem.

Koszty ocenianej interwencji i komparatora

W związku z wnioskowaniem o refundację leku Lynparza w ramach programu lekowego, koszty olaparybu są takie same z perspektywy płatnika oraz perspektywy wspólnej.

Parametr				
	OLA TAB	PLC	OLA TAB	PLC
Koszt leczenia podtrzymującego* [PLN]				
Całkowite koszty** [PLN]				
Efekty zdrowotne [QALY]				
Inkrementalne QALY				
Koszt inkrementalny [PLN]				
ICUR [PLN/QALY]				

*koszt olaparybu w tabletkach; **

CMA – rak nawrotowy (OLA TAB vs OLA KAP)

Tabela 36. Wyniki analizy CMA dla porównania OLA TAB vs OLA KAP, perspektywa NFZ

Parametr				
	OLA TAB	OLA KAP	OLA TAB	OLA KAP
OLA TAB vs OLA KAP				
Roczne koszty leków [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]				

5.2.2. Wyniki analizy progowej

CUA – rak nowo zdiagnozowany (OLA TAB vs PLC)

Wnioskodawca przeprowadził analizę progową dla wnioskowanej technologii obliczając cenę zbytu netto jednostkowego opakowania produktu leczniczego Lynparza (56 tabletek, 150/100 mg), przy której koszt uzyskania QALY jest równy wartości progowej dla technologii medycznych w Polsce, wynoszącej 147 024 zł/QALY.

W perspektywie NFZ, w wariancie

W związku z tym, iż brak jest technologii medycznych obecnie refundowanych w danym wskazaniu, a analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera randomizowane badanie kliniczne porównujące ocenianą interwencję z placebo, w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

CMA – rak nawrotowy (OLA TAB vs OLA KAP)

[REDACTED]

[REDACTED]. W związku brakiem badań RCT dowodzących wyższej skuteczności wnioskowanej technologii nad komparatorami zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ustawy o refundacji. Jednocześnie z uwagi na wyniki AKL, wskazujące na zbliżone efekty zdrowotne porównywanych terapii, powyższe podejście jest równoważne z §5 pkt 2 ppkt 4 rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, a oszacowana cena jest równa cenie wynikającej z art.13 ust. 3 ustawy o refundacji.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

CUA – rak nowo zdiagnozowany (OLA TAB vs PLC)

Deterministyczna analiza wrażliwości – [REDACTED]

Deterministyczna analiza wrażliwości – [REDACTED]

Tabela 37. Deterministyczna analiza wrażliwości – wariant [redacted] (źródło: analiza wnioskodawcy)

The content of this table is completely redacted with a solid yellow block.

Tabela 38. Deterministyczna analiza wrażliwości – wariant [redacted] (źródło: analiza wnioskodawcy)

The content of this table is completely redacted with a solid yellow block.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

The content of this table is completely redacted with a solid yellow block.



Rysunek 13. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności - [redacted] (źródło: analiza wnioskodawcy)



Rysunek 14. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności - [redacted] (źródło: analiza wnioskodawcy)

CMA – rak nawrotowy (OLA TAB vs OLA KAP)

[redacted]

[redacted]

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

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 40. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)*	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Populację uwzględnioną w analizie stanowiły dorosłe pacjentki z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym lub nawrotowym i platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których potwierdzono obecność mutacji germinalnej lub somatycznej genu BRCA. Tak określona populacja jest zgodna z proponowanym programem lekowym i ChPL Lynparza (tabletki). Powyższe dwie subpopulacje chorych, tj. pacjentki z nowo zdiagnozowanym rakiem i pacjentki z nawrotowym rakiem rozpatrzono odrębnie.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	<u>Rak nowo zdiagnozowany</u> Wnioskowaną interwencję Lynparza (olaparyb tabletki) porównano z placebo (brak leczenia podtrzymującego) w leczeniu podtrzymującym raka nowo zdiagnozowanego. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi oraz opinią eksperta, dla analizowanej populacji nie jest aktualnie dostępne inne, aktywne refundowane leczenie podtrzymujące stosowane po I-linii chemioterapii we wnioskowanej populacji. <u>Rak nawrotowy</u> W terapii raka nawrotowego olaparyb w postaci kapsułek jest obecnie jedyną refundowaną technologią medyczną.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	<u>Rak nowo zdiagnozowany</u> U pacjentek z rakiem nowo zdiagnozowanym przeprowadzono analizę kosztów użyteczności, co jest w tym przypadku w pełni uzasadnione. W badaniu SOLO-1 bezpośrednio porównującym wnioskowaną technologię z komparatorem w populacji pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem i zaawansowanym rakiem jajnika wykazano istotne statystycznie różnice m.in. w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji, co potwierdza zasadność wyboru techniki analitycznej. <u>Rak nawrotowy</u> U pacjentek z nawrotowym rakiem przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, bazując na założeniu tożsamer efektywności klinicznej olaparybu w tabletkach i olaparybu w kapsułkach.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)*	Komentarz oceniającego
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK/?	<u>Rak nowo zdiagnozowany</u> Przyjęto [REDAKTOWANE], co jest zgodne z Wytycznymi HTA. Szczegółowy komentarz w zakresie niepewności związanej z horyzontem przyjętym w ramach analizy przedstawiono w rozdz.5.3.16.3.1 niniejszego opracowania. <u>Rak nawrotowy</u> Przyjęto [REDAKTOWANE] – zgodny z wytycznymi HTA.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z Wytycznymi HTA.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd użyteczności został przeprowadzony w ramach analizy kosztów-użyteczności.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Wybór zestawów użyteczności został uzasadniony.
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	<u>Rak nowo zdiagnozowany</u> W analizie kosztów-użyteczności przeprowadzono deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. <u>Rak nawrotowy</u> Wyniki analizy minimalizacji testowano w analizie deterministycznej.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

- *Brak dojrzałości danych klinicznych dotyczących przeżycia całkowitego. Modelowanie przeprowadzono z uwzględnieniem ograniczonych informacji na temat wyników zdrowotnych stosowania uwzględnionych interwencji wśród pacjentów z analizowanej populacji.*

Z uwagi na niedojrzałość danych przeżycia całkowitego uczestników badania SOLO-1 ekstrapolacje długoterminowe są obarczone niepewnością i mają istotny wpływ na wyniki modelu. Przeprowadzona walidacja założeń modelowania wykazała, że ekstrapolowane przeżycie całkowite grupy kontrolnej badania SOLO-1 jest zgodne z długoterminowymi wynikami innych badań klinicznych. Jednak niepewność pozostaje w zakresie poziomu dodatkowego wpływu olaparybu na przeżycie całkowite pacjentów z analizowanej populacji. Dostępne dowody naukowe wskazują na przewagę wnioskowanej technologii nad komparatorem w zakresie przeżycia wolnego od progresji. Dostępne niedojrzałe dane dotyczące przeżycia całkowitego uczestników badania SOLO-1 obecnie nie mogą stanowić jednoznacznego dowodu na skuteczność wnioskowanej technologii (...).

Komentarz analityków: analitycy Agencji zgadzają się z ograniczeniem wskazanym przez wnioskodawcę w zakresie niepewności kluczowego parametru uwzględnionego w modelu ekonomicznym, tj. przeżycia całkowitego. W momencie analizy danych, dojrzałość danych dotyczących OS wynosiła 21%, a mediany OS nie zostały osiągnięte w żadnej z porównywanych grup. Współczynnik HR nie uzyskał istotności statystycznej (HR=0,95, 95%CI: 0,60; 1,53, p=0,89).

Jednocześnie należy wskazać na wątpliwości związane z ekstrapolowaniem przeżycia całkowitego w grupie kontrolnej. [REDAKTOWANE]

Należy też dodać, iż po dacie przekazania analiz wnioskodawcy opublikowano również wyniki końcowe badania SOLO-2, w którym raportowano i.s. wydłużenie przeżycia całkowitego w grupie olaparybu w tabletkach w porównaniu z placebo u pacjentek z rakiem nawrotowym (analiza dostosowana ze względu na crossover).

Analitycy uznają powyższą argumentację, jednocześnie podkreślając, iż [redacted] nie odpowiada faktycznym danym raportowanym w badaniu SOLO-1, jedynym dostępnym badaniu raportującym wyniki dla populacji pacjentek nowo zdiagnozowanych. Jednocześnie w analizie wrażliwości [redacted]

Analitycy Agencji zgadzają się z ograniczeniem wskazanym przez wnioskodawcę odnośnie niepewności w zakresie poziomu dodatkowego wpływu olaparybu na przeżycie całkowite pacjentów z analizowanej populacji, oszacowanego na podstawie surogatowego punktu końcowego tj. PFS2. Brak jest bezpośrednich danych potwierdzających zależność między wzrostem PFS2 a wzrostem OS. Ponadto poziom dojrzałości danych dotyczących PFS2 raportowanych w badaniu SOLO-1 wynosił jedynie 31%. Należy podkreślić przyjęcie założenia o dodatkowym, długoterminowym efekcie olaparybu względem placebo w znacznym stopniu wpływa na wzrost wartości oszacowanych efektów zdrowotnych, przy czym pozostaje niezgodne z dotychczas raportowanymi wynikami badania SOLO-1.

- *Modelowany wpływ wnioskowanej technologii na koszty i wyniki zdrowotne kolejnych linii leczenia jest również obciążony niepewnością. Wpływ na wyniki zdrowotne został pośrednio uchwycony w ramach oceny przeżycia całkowitego, ale ze względu na brak uwzględnienia bezpośredniego związku przyczynowego pozostaje niepewny. Wpływ wnioskowanej technologii na koszty kolejnych linii leczenia został opracowany na podstawie danych z badania SOLO-1, które zostały dostosowane w celu lepszego odzwierciedlenia wytycznych klinicznych (np. ponowne zastosowanie EGFR-TKI zostało wykluczone), a czas trwania tych terapii został ustalony na podstawie danych zewnętrznych, które również mogą być niedojrzałe.*
- *Ograniczeniem analizy są też informacje na temat zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji. Brakuje szczegółowych informacji na temat przekrojowych kosztów związanych z leczeniem raka jajnika w Polsce.*

Dodatkowe ograniczenia dotyczące analizy CUA zidentyfikowane przez analityków Agencji przedstawiono poniżej:

- Należy zwrócić uwagę na niepewność związaną z horyzontem czasowym analizy CUA przeprowadzonej przez wnioskodawcę. W analizie podstawowej uwzględniono horyzont czasowy na [redacted]

Przyjęty [redacted] horyzont czasowy wydaje się być prawidłowy i zgodny w Wytycznymi HTA. Niemniej, [redacted] horyzont analizy może stanowić istotne ograniczenie w przypadku, gdy zaimplementowane do modelu dane dotyczące przeżycia pacjentów pochodzą z krótkiego okresu obserwacji i konieczna jest ekstrapolacja danych znacznie poza horyzont badania. [redacted]

[redacted] Dodatkowo, biorąc pod uwagę wątpliwości związane wynikami długookresowego modelowania wyników dotyczących przeżycia, przyjęcie [redacted] może wpływać na dodatkowy wzrost niepewności uzyskiwanych wyników.

Na niepewność związaną z przyjęciem długiego horyzontu czasowego zwrócono również uwagę w raporcie kanadyjskiej (CADTH) oraz australijskiej agencji HTA. Jako preferencyjne wskazano odpowiednio 20-letni i 15-letni horyzont czasowy. W ramach analizy wrażliwości wnioskodawcy testowano [redacted] horyzont czasowy. Przyjęcie krótszego horyzontu skutkowało przede wszystkim [redacted]

- Model wnioskodawcy uwzględniał kolejne linie leczenia chorych, u których wystąpiła progresja. Odsetek pacjentów leczonych w kolejnych liniach oraz rodzaj terapii przyjęto w oparciu o badanie SOLO-1. Zgodnie z aktualnymi danymi klinicznymi oraz zapisami proponowanego programu lekowego w analizie wnioskodawcy przyjęto brak możliwości stosowania inhibitora PARP w grupie pacjentek, które wcześniej stosowały inhibitor PARP w leczeniu podtrzymującym po chemioterapii I linii. Analitycy uznają przyjęte podejście za zasadne.

W rekomendacji NICE, bazując na opinii ekspertów klinicznych wskazano, iż możliwe jest zachowanie wrażliwości na inhibitory PARP po kolejnych liniach chemioterapii. Niemniej, podkreślono obecny brak dowodów przemawiających za ponownym stosowaniem inhibitora PARP oraz konieczność przeprowadzenia badań w tym zakresie.

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.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

CUA – rak nowo zdiagnozowany (OLA TAB vs PLC)

- Proponowany program lekowy zakłada, iż olaparyb będzie stosowany przez 2 lata w przypadku wystąpienia odpowiedzi całkowitej, przy czym pacjenci z odpowiedzią częściową, którzy w opinii lekarza mogą odnieść korzyści z dalszego leczenia, mogą kontynuować terapię.

Analitycy Agencji uznają za zasadne wykorzystanie przedmiotowych danych. Niemniej, brak jest danych z innych źródeł, w tym danych real-world potwierdzających przyjęte wartości. Należy również zauważyć, iż ewentualny wzrost liczebności pacjentek kontynuujących leczenie olaparybem po dwóch latach będzie wpływać na zwiększenie kosztu stosowania olaparybu. Jednocześnie wnioskodawca nie przedstawił wariantów analizy wrażliwości testujących przedmiotowy parametr.

○

○

CMA – rak nawrotowy (OLA TAB vs OLA KAP)

- Dla populacji z nawrotowym rakiem jajnika przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, bazując na założeniu o zbliżonym efekcie klinicznym ocenianej interwencji i olaparybu w kapsułkach. Należy jednak podkreślić, iż brak jest badań bezpośrednio porównujących dwie postaci farmaceutyczne olaparybu, potwierdzających zasadność wyboru zastosowanej techniki analitycznej. Brak jest również badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego. Założenie o tożsamym efekcie klinicznym bazuje na jakościowej analizie wyników raportowanych w badaniach i abstraktach konferencyjnych. Tym samym w przypadku, różnic w zakresie skuteczności i/lub bezpieczeństwa występujących w praktyce klinicznej, koszty stosowania OLA TAB i OLA KAP będą się różnić.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach ani strukturze modelu, zatem w tej materii generowane przy jego zastosowaniu wyniki można uznać za wiarygodne.

Wnioskodawca zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej, polegającej na przetestowaniu wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości, przetestowaniu powtarzalności wyników przy identycznych wartościach wejściowych. Zakres przeprowadzonej walidacji wnioskodawcy można uznać za wystarczający.

Walidacja konwergencji

Wnioskodawca przeprowadził też walidację konwergencji, porównując uzyskane wyniki z wynikami pochodzącymi z innych odnalezionych analiz ekonomicznych dotyczących tego problemu zdrowotnego.

W zakresie oceny wskazania *leczenie podtrzymujące nowo zdiagnozowanych pacjentek z rakiem jajnika po chemioterapii I linii* zidentyfikowano 4 badania ekonomiczne opisane w 5 publikacjach źródłowych: doniesienia konferencyjne Juliet 2019 i Wolford 2019 oraz raporty HTA kanadyjskiej (CADTH 2019) i brytyjskiej agencji oceny technologii medycznych (NICE 2019, Pollard 2019). Dodatkowo, analitycy Agencji odnaleźli rekomendację PBAC opublikowaną w marcu 2020 roku.

We wszystkich wskazanych doniesieniach brak leczenia podtrzymującego (rutynowa opieka) stanowił komparator uwzględniony w analizie.

Analizy ekonomiczne wnioskodawcy oceniane przez NICE oraz CADTH uwzględniały 3-stanowy model typu Partitioned-survival (stany: brak progresji, progresja i zgon) oparty głównie o wyniki badania SOLO-1.

Jednocześnie, ze względu na zgłoszone przez analityków uwagi dotyczące adekwatności modelu 3-stanowego, w ocenie NICE uwzględniono również model 4-stanowy, spójny z przedmiotową analizą.

W ramach przedmiotowej analizy podstawowej, oszacowana [redacted]. Wyniki analizy ekonomicznej ocenianej przez CADTH (analiza wnioskodawcy) wskazuje na zysk QALY na poziomie 3,731 oraz ICUR równy 21 517 CAD/QALY. Wariant oszacowań opracowany przez CADTH, uwzględniający: skrócony horyzont czasowy; ekstrapolacje PFS i OS wyłącznie na podstawie modeli parametrycznych; stopniowe zanikanie efektu PFS przy ekstrapolacji; wagi użyteczności na podstawie opublikowanych źródeł (brak dokładnych danych z SOLO-1), modyfikację zużycia zasobów medycznych oraz brak możliwości ponownego stosowania olaparybu w grupie badanej wskazuje na zysk QALY na poziomie 1,203 oraz ICUR równy 57 784 CAD/QALY. W raporcie NICE, w analizie uwzględniającej model 4-stanowy raportowano dodatkowe QALY na poziomie 2,4 – 2,5 i ICUR 17 480 GBP/QALY (oszacowania wnioskodawcy).

Wnioskodawca wskazuje, iż na obserwowane różnice w dodatkowych efektach klinicznych stosowania wnioskowanej technologii w miejsce placebo wpływ mają przede wszystkim: różnice w wysokości stóp dyskontowych, długości horyzontu czasowego, odmienne dane dotyczące przeżycia całkowitego osób z populacji generalnej i odrębne źródła informacji na temat zmian wag użyteczności wraz z wiekiem chorej (dane określone na podstawie wag użyteczności osób z populacji generalnej w danym kraju).

W opracowaniu australijskiego PBAC wskazano, iż głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest brak danych dotyczących OS. Wskazano, iż przeprowadzone przez wnioskodawcę modelowanie może w znacznym stopniu wpływać na korzyść ocenianej interwencji. Do podstawowych niepewności modelu, oprócz danych OS, zaliczono przyjęte użyteczności oraz długość horyzontu czasowego. Podobnie jak w przedmiotowej analizie, wykorzystano model 4-stanowy oraz przeprowadzono modelowanie danych OS, PFS i PFS2. Zastosowano 25 letni horyzont czasowy, przy czym komitet PBAC wskazał na 15 letni horyzont jako wystarczający. Dane dotyczące wartości ICER zostały utajnione.

W zakresie analiz dotyczących leczenia podtrzymującego z zastosowaniem olaparybu w tabletkach u pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika zidentyfikowano raport opracowany przez australijską agencję HTA (PBAC 2018). W analizie ekonomicznej przeprowadzono analizę minimalizacji, uwzględniając olaparyb w kapsułkach jako komparator. Wskazane podejście jest zgodne z niniejszą analizą. Oszacowany koszt OLA TAB był wyższy od kosztów stosowania olaparybu w postaci kapsułek. Jednocześnie należy wskazać, iż w ocenie efektów zdrowotnych przeprowadzono porównanie pośrednie wyników badania SOLO-2 i badania 19 (na podstawie dodatkowych analiz pacjentek włączonych do badania 19).

W doniesieniu Juliet 2019 (abstrakt konferencyjny opracowany na podstawie plakatu) przedstawiono zestawienie współczynników kosztu leczenia do uzyskanych lat życia bez progresji w wyniku zastosowania olaparybu (tabletki) w leczeniu podtrzymującym po I linii (badanie SOLO-1) względem późniejszego zastosowania tego leku (SOLO-2). Wyniki wskazują, iż stosowanie olaparybu po pierwszej linii leczenia jest bardziej kosztowo-efektywne niż w terapii raka nawrotowego (koszt na podstawie SOLO-1: 312 480 USD za rok PFS vs SOLO-2: 498 045 USD za rok PFS, ICER 12 149\$ za zyskany miesiąc życia)

Natomiast w abstrakcie Wolford 2019 zaprezentowano zestawienie wyników osobnego modelowania (modele Markowa) stosowania olaparybu (tabletki) w leczeniu podtrzymującym po I linii (na podstawie badania SOLO-1) oraz stosowania bewacyzumabu jako dodatkowego leku do chemioterapii I linii i leczeniu podtrzymującym po zakończeniu chemioterapii (badanie GOG 218). Wskazano, iż terapia podtrzymująca olaparybem jest droższa, ale związana z wyższym efektem klinicznym niż bewacyzumab.

W ocenie wnioskodawcy dane raportowane w powyższych abstraktach są niewystarczające do przeprowadzenia oceny konwergencji a „dostępne informacje na temat metod analiz opisanych w tych doniesieniach sugerują niestandardowe podejście do oceny opłacalności wnioskowanej technologii (...)”.

Szczegółowe wyniki dotyczące opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu decyzyjnego przedstawiono w tab. 36, str. 123 AE wnioskodawcy.

Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca wskazał, iż nie zidentyfikowano opublikowanych danych mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej wyników niniejszej analizy w warunkach polskich. Natomiast poszczególne aspekty modelowania zostały wybrane i zweryfikowane z uwzględnieniem danych zewnętrznych.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych Agencji.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Lynparza (olaparyb w postaci tabletek) w leczeniu podtrzymującym dorosłych chorych z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym lub nawrotowym i płatynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA w ramach programu lekowego.

W zależności od analizowanej subpopulacji przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA) w subpopulacji pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem oraz analizę minimalizacji kosztów (CMA) w subpopulacji pacjentek z rakiem nawrotowym.

CUA – leczenie podtrzymujące pacjentek z rakiem nowo zdiagnozowanym (OLA TAB vs PLC)

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów [redacted] porównując olaparyb w postaci tabletek z brakiem leczenia podtrzymującego (placebo) w terapii pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem jajnika.

Zdaniem analityków struktura modelu wykorzystana w analizie CUA jest odpowiednia do rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Niemniej, należy zaznaczyć dużą niepewność w zakresie głównego parametru uwzględnionego w modelu, tj. przeżycia całkowitego pacjentów. Dojrzałość danych dotyczących OS w badaniu SOLO-1 wynosiła jedynie 21%. Mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta i nie wykazano różnic pomiędzy olaparybem a brakiem leczenia podtrzymującego w odniesieniu do tego punktu końcowego. Dodatkowo obserwowano przecięcie się krzywych Kaplana-Meiera dla OS w grupie olaparybu w tabletkach i placebo [redacted]

Należy jednak zwrócić uwagę, iż brak jest badań potwierdzających przewagę wnioskowanej technologii nad komparatorem w zakresie przeżycia wolnego od progresji w populacji z rakiem nowo zdiagnozowanym. Brak jest bezpośrednich danych potwierdzających związek OS i PFS2. Jednocześnie przyjęcie założenia o dodatkowym wpływie olaparybu na OS w znacznym stopniu wpływa na wzrost wartości oszacowanych efektów zdrowotnych i w konsekwencji spadek ICUR, przy czym nie odpowiada faktycznym danym raportowanym w badaniu SOLO-1.

Ponadto, istnieje również ograniczenie związane [redacted] horyzontem czasowym analizy CUA przyjętym przez wnioskodawcę. Należy zwrócić uwagę, iż [redacted]

[redacted] Dla dalszego okresu przeprowadzono modelowanie danych. [redacted]

Warto również wskazać, iż konstrukcja modelu wykorzystanego w analizie CUA zakłada, iż koszty po stronie interwencji zredukowane są przede wszystkim przez koszt stosowania olaparybu w ramieniu komparatora w kolejnych liniach. Tym samym zidentyfikowane niepewności w zakresie wartości odsetka pacjentów

rozpoczynającym leczenie podtrzymujące po II-linii chemioterapii, szacowanego momentu rozpoczęcia terapii i czasu stosowania inhibitorów PARP w kolejnej linii stanowią ograniczenia oszacowań wnioskodawcy.

CMA – leczenie podtrzymujące pacjentek z rakiem nawrotowym (OLA TAB vs OLA KAP)

W przypadku populacji z rakiem nawrotowym przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, w której olaparyb w postaci tabletek porównano z olaparybem w kapsułkach. Przyjęto, że stosowanie olaparybu pod postacią tabletek i kapsułek wiąże się z takimi samymi efektami zdrowotnymi. Oszacowano, iż w

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzonej dla wyników CMA, w żadnym z rozpatrywanych scenariuszu

Kluczowym ograniczeniem analizy CMA jest brak badań bezpośrednio porównujących dwie postaci farmaceutyczne olaparybu, potwierdzających zasadność wyboru zastosowanej techniki analitycznej. Brak jest również badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego. Tym samym w przypadku, różnic w zakresie skuteczności i/lub bezpieczeństwa występujących w praktyce klinicznej, koszty stosowania OLA TAB i OLA KAP będą się różnić.

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

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia było oszacowanie wielkości wydatków płatnika publicznego związanych z refundacją produktu leczniczego Lynparza (olaparyb, tabletki) w leczeniu podtrzymującym dorosłych chorych z nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie podatności na raka piersi (ang. Breast cancer susceptibility protein gene; BRCA).

Perspektywa

Analizę przedstawiono z perspektywy płatnika. Ze względu na fakt, iż lek Lynparza miałby być dostępny w ramach programu lekowego (brak współpłacenia pacjenta) wnioskodawca przyjął, że perspektywa pacjenta byłaby tożsama z perspektywą płatnika.

Horyzont czasowy

Przyjęto [redacted] Przedstawiono odrębne wyniki oceny wpływu wnioskowanej technologii na jednoroczny budżet płatnika dla [redacted] obowiązywania pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia.

Kluczowe założenia

W modelu wnioskodawcy komparatorem dla ocenianej interwencji jest schemat nieuwzględniający stosowania inhibitorów polimerazy poli-ADP-rybozy (ang. Poly (ADP-Ribose) Polymerase, PARP) w leczeniu podtrzymującym nowo zdiagnozowanego raka („placebo”; nowo zdiagnozowany rak) oraz stosowanie aktualnie refundowanego leku – olaparybu pod postacią kapsułek w leczeniu podtrzymującym nawrotowego raka.

- Leczenie podtrzymujące pacjentek z rakiem nowo zdiagnozowanym

Scenariusz „istniejący”

Scenariusz istniejący obrazuje sytuację, w której technologia wnioskowana nie jest refundowana ze środków publicznych, a pacjenci nie stosują żadnego leczenia podtrzymującego. Uwzględniono stosowanie samej obserwacji (placebo).

Scenariusz „nowy”

Scenariusz nowy prezentuje sytuację, w której produkt Lynparza tabl. jest refundowany w ramach proponowanego programu lekowego. Przyjęto, iż olaparyb w postaci tabletek będzie stosowany u wszystkich pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem, rozpoczynających leczenie podtrzymujące w danym roku (100% „przejęcie” schematu „placebo” w nowym scenariuszu).

W scenariuszu nowym uwzględniono zapisy programu lekowego zakładające, iż wśród chorych na nowo zdiagnozowanego raka, u których zastosowany będzie olaparyb w tabletkach, nie będzie możliwe ponowne zastosowanie inhibitora PARP w przypadku postępu choroby.

- Leczenie podtrzymujące pacjentek z rakiem nawrotowym

Scenariusz „istniejący”

W scenariuszu istniejącym założono, iż u pacjentek z rakiem nawrotowym olaparyb jest stosowany pod postacią kapsułek w ramach istniejącego programu lekowego B.80. „Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”.

Scenariusz „nowy”

Scenariusz nowy prezentuje sytuację, w której produkt Lynparza w postaci tabl. jest refundowany w ramach wnioskowanego programu lekowego. Olaparyb w postaci tabletek będzie stosowany u 100% pacjentek rozpoczynających leczenie w horyzoncie czasowym analizy. Jednocześnie założono, iż leczenie olaparybem w

postaci kapsułek, rozpoczęte w latach poprzednich będzie kontynuowane, pomimo dostępności olaparybu w postaci tabletek.

Warianty analizy

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach:

Oprócz wariantu podstawowego analizy wpływu na budżet, wnioskodawca przeprowadził również analizę scenariuszy skrajnych (wariant minimalny i maksymalny) uwzględniających różne liczebności populacji.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową dla produktu Lynparza w tabletkach stanowią pacjenci spełniający kryteria włączenia określone w projekcie programu lekowego „Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z obecnością mutacji w genach BRCA 1/2”.

W celu oszacowania wielkości populacji pacjentek z rakiem nowo zdiagnozowanym rozpoczynających leczenie z zastosowaniem olaparybu w tabletkach w poszczególnych latach horyzontu czasowego, ekstrapolowano dane z Krajowego Rejestru Nowotworów dotyczące liczby przypadków raka jajnika (C56 wg ICD-10), raka przestrzeni zaotrzewnowej (C48 wg ICD-10) i raka innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych (C57 wg ICD-10) u kobiet w wieku 15 lat i więcej w latach 1999 – 2016. W obliczeniach uwzględniono również¹:

- odsetek zaawansowanego raka (rak regionalny lub dystalny) wśród kobiet zdiagnozowanych w 2016 roku: [redacted]
- odsetek pacjentek z mutacjami germinacyjnymi oraz somatycznymi genów BRCA określony na podstawie badań obserwacyjnych przeprowadzonych w Polsce oraz zagranicznej publikacji przeglądowej (Pan 2017): [redacted]
- odsetek chorych z rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (G2 lub G3) określonego na podstawie badań obserwacyjnych przeprowadzonych w Polsce [redacted]
- odsetek chorych otrzymujących chemioterapię w I linii leczenia określony na podstawie badań obserwacyjnych przeprowadzonych w Polsce: [redacted] w wariantcie podstawowym;
- odsetek chorych z odpowiedzią po chemioterapii I linii określony na podstawie danych z analizy grupy pacjentek włączanych do badań dla olaparybu: [redacted]
- [redacted] odsetek chorych, u których przeprowadzane są testy genetyczne na obecność mutacji genu BRCA określony na podstawie założeń analizy wpływu na budżet dotyczącej stosowania olaparybu w postaci [redacted]

W celu oszacowania wielkości populacji pacjentek z rakiem nawrotowym rozpoczynających leczenie olaparybem w tabletkach wykorzystano dane NFZ dotyczące liczby chorych stosujących olaparyb w postaci kapsułek w ramach obecnie finansowanego programu B.80. oraz [redacted]

Uzyskaną wartość skorygowano o:

- odsetek pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem, u których w przypadku braku zastosowania olaparybu po I linii chemioterapii, wystąpieniu progresji choroby i odpowiedzi na kolejną linię chemioterapii możliwe jest zastosowanie olaparybu (kapsułki) w leczeniu raka nawrotowego po kolejnej linii chemioterapii ([redacted]);
- [redacted] rozkład momentu rozpoczęcia leczenia olaparybem raka nawrotowego z badania SOLO-1 ([redacted])

¹ Poniżej przedstawiono wartości parametrów przyjęte przez wnioskodawcę w wariantcie „prawdopodobnym” oszacowania populacji. Wartości uwzględnione w wariantach skrajnych przedstawiono w tabeli 6.3.2 niniejszego opracowania.

Liczebność całkowitą pacjentek, które mogłyby stosować wnioskowaną technologię w kolejnych latach horyzontu czasowego AWB (pacjentki rozpoczynające leczenie w danym roku oraz pacjentki kontynuujące leczenie rozpoczęte w latach poprzednich) oszacowano przy wykorzystaniu danych dotyczących czasu do dyskontynuacji leczenia olaparybem raportowanych w badaniach SOLO-1 (nowo zdiagnozowany rak) i SOLO-2 (rak nawrotowy).

Przepływ pacjentów w modelu

W opracowaniu AWB wnioskodawcy wykorzystano charakterystyki i wyniki zdrowotne pacjentek zgodne z założeniami modelu AE.

We wskazaniu rak nawrotowy przyjęto porównywalną efektywność kliniczną olaparybu pod postacią tabletek i olaparybu pod postacią kapsułek.

Zgodnie z założeniami analizy ekonomicznej, w opracowaniu uwzględniono stosowanie olaparybu (niezależnie od postaci farmaceutycznej) do momentu rezygnacji z powodu zdarzeń niepożądanych, progresji choroby, zakończenia horyzontu czasowego analizy lub zgonu, zgodnie z wynikami modelowania w zakresie czasu do dyskontynuacji leczenia. W populacji chorych z nowo zdiagnozowanym rakiem uwzględniono także kryterium zakończenia leczenia po 2 latach stosowania OLA TAB przypadku wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie (leczenie powyżej 2 lat kontynuują pacjentki z częściową odpowiedzią na leczenie, odnoszące korzyści kliniczne ze stosowania olaparybu).

W celu oszacowania czasu stosowania leczenia podtrzymującego, wnioskodawca uwzględnił czas do dyskontynuacji leczenia (ang. time to treatment discontinuation, TTD) raportowany w badaniach klinicznych. Na podstawie bezpośrednich wyników raportowanych w badaniu SOLO-1, średni czas trwania terapii podtrzymującej wśród chorych z nowo zdiagnozowanym rakiem wyniósł ok. . Natomiast w populacji chorych z rakiem nawrotowym dane ekstrapolowano na podstawie wyników badania SOLO-2. Oszacowana średnia czasu leczenia olaparybem (tabletki) wyniosła ok. .

Koszty

Grupa limitowa

W scenariuszu nowym przyjęto założenie, że wnioskowany lek zostanie zakwalifikowany

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Liczebność populacji stosującą terapię podtrzymującą lekiem Lynparza postaci tabletek (pacjentki rozpoczynające oraz kontynuujące leczenie rozpoczęte w latach poprzednich) po I linii chemioterapii (rak nowo zdiagnozowany) w wariantach podstawowym scenariusza nowego analizy wynosi . Minimalną i maksymalną liczebność populacji testowano odpowiednio w ramach wariantu minimalnego i maksymalnego.

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji[^]

Populacja			
Rak nowo zdiagnozowany - leczenie podtrzymujące olaparybem po I linii chemioterapii			
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku**			
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana			
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym***			
Rak nawrotowy – leczenie chorych po kolejnych liniach chemioterapii			
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku**			
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana			
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym**b			
Łącznie liczba chorych stosujących OLA TAB niezależnie od wskazania			
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym***			

[^]w przedmiotowym opracowaniu ograniczono przedstawienie wyników do horyzontu analizy. Szczegółowe dane dla poszczególnych lat zaprezentowano w rozdz. 2.5. AWB wnioskodawcy;

* [Redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy dla wariantu podstawowego, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Lynparza w postaci tabletek w ramach proponowanego programu lekowego (łącznie wśród chorych po I linii i po kolejnych liniach chemioterapii) wydatki płatnika publicznego

W przypadku dla leku Lynparza w postaci tabletek w populacji docelowej wydatki płatnika publicznego w wariantach podstawowym



Szczegółowe wyniki dla subpopulacji pacjentów z rakiem nowo zdiagnozowanym i rakiem nawrotowym przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – perspektywa NFZ

^w przedmiotowym opracowaniu ograniczono przedstawienie wyników do horyzontu analizy. Szczegółowe dane dla poszczególnych lat zaprezentowano w rozdz. 3.2. AWB wnioskodawcy;

*uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

**uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 43. 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/?	Założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów zostały zaczerpnięte z wielu źródeł, tj. danych KRN i NFZ, badań obserwacyjnych, danych wnioskodawcy, publikacji przeglądowych, i innych opracowań. Szczególna niepewność wiąże się z danymi dotyczącymi odsetka pacjentek z mutacją w genach BRCA1 i BRCA2 oraz liczby pacjentek poddanych diagnostyce w jej kierunku. Dodatkowe ograniczenie stanowi również niepewność związana z oszacowaniem liczebności grupy pacjentek, u których leczenie olaparybem po I linii chemioterapii wpływa na brak stosowania inhibitora PARP po progresji choroby. Wiarygodność tych oszacowań jest trudna do zweryfikowania, ze względu na brak pełnych danych epidemiologicznych dla populacji polskiej, brak szczegółowych danych NFZ dotyczących np. wykonywania testów na obecność BRCA oraz brak długoterminowych danych dotyczących wpływu stosowania olaparybu w leczeniu podtrzymującym po I-linii chemioterapii na dalszy przebieg terapii i liczebność populacji stosującej leczenie podtrzymujące w kolejnych liniach. Szczegółowy komentarz przedstawiono w rozdz. 6.3.1 przedmiotowego opracowania.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca przedstawił wyniki dla [REDACTED]
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	Brak uwag.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	<u>Rak nowo zdiagnozowany</u> W chwili obecnej brak jest alternatywnych technologii medycznych stosowanych i finansowanych w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem jajnika. <u>Rak nawrotowy</u> W terapii raka nawrotowego jedyną dostępną opcją terapeutyczną jest olaparyb w postaci kapsułek. Zgodnie z danymi klinicznymi oraz zapisami proponowanego programu lekowego przyjęto, iż leczenie będzie kontynuowane w tej postaci farmaceutycznej (brak możliwości zmiany postaci olaparybu przyjmowanego wcześniej). Natomiast pacjentki „nowo zakwalifikowane” będą rozpoczynać terapię z zastosowaniem olaparybu w tabletkach. Zgodnie z ChPL, „produkt Lynparza tabletki (100 mg i 150 mg) nie powinien być zastępowany produktem Lynparza kapsułki (50 mg) w oparciu o przeliczenie dawki miligram do miligrama, z uwagi na różnice w dawkowaniu i biodostępności każdej z tych postaci (...)”.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Założenia dotyczące struktury i zmian w rynku są zgodne w przedłożonych analizach.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	<u>Rak nowo zdiagnozowany</u> W odniesieniu do przyszłej sprzedaży leku we wskazaniu rak nowo zdiagnozowany w ramach proponowanego programu lekowego, nie ma możliwości zweryfikowania założeń wnioskodawcy na podstawie danych NFZ, ze względu na brak innych aktywnych terapii stosowanych w analizowanym wskazaniu oraz brak możliwości wyodrębnienia wnioskowanego wskazania z danych sprawozdawanych do NFZ. <u>Rak nawrotowy</u> Twierdzenia dotyczące obecnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku we wskazaniu rak nawrotowy są zgodne z danymi NFZ w zakresie stosowania olaparybu w kapsułkach w ramach istniejącego programu lekowego.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Brak uwag.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek ma być dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach analizy wrażliwości przetestowano warianty minimalny i maksymalny, uwzględniające inne niż w analizie podstawowej założenia odnośnie liczebności populacji oraz przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie, nd – nie dotyczy

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia według analizy wnioskodawcy:

- W ramach niniejszej analizy część parametrów określono na podstawie wyników modelowania opisanego w Analizie ekonomicznej. Tym samym niektóre ograniczenia przeprowadzonego modelowania dotyczą również niniejszej analizy wpływu na budżet.
- Ograniczeniem związanym z oceną liczebności populacji pacjentek w stanie klinicznym wskazanym we wniosku jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji, jak i poczynione założenia w odniesieniu do oceny liczebności analizowanej populacji pacjentek.
- W ramach analizy wykorzystano dotychczasowe informacje na temat liczebności populacji pacjentek rozpoczynających leczenie olaparybem pod postacią kapsułek w programie B.80. w latach 2016 - 2019. Pomimo iż wskazane źródło jest bardziej wiarygodne od danych epidemiologicznych, ponieważ wskazuje realną liczbę pacjentek stosujących dany lek, nie uwzględnia dokładnych danych na temat zużycia leku w grupie chorych leczonych w programie w danym roku. Obliczone dane dotyczące liczebności całkowitej populacji pacjentek leczonych olaparybem w scenariuszu istniejącym zgodne były z danymi NFZ (dane z uchwał Rady NFZ za lata 2016 – 2018). Prezentowane przez NFZ liczebności populacji chorych odzwierciedlają liczebność całkowitą uwzględniającą zarówno liczebność pacjentek leczonych w programie przez cały rok (zużycie leku przez 12 miesięcy), jak i pacjentek stosujących dany lek w programie przez niepełny rok (pacjentki włączane do programu w danym roku i/lub pacjentki kończące leczenie w programie w danym roku). W drugiej grupie chorych zużycie danego leku jest mniejsze u niektórych pacjentek (rozpoczynających leczenie i kończących to leczenie w jednym roku) może wynosić średnio 25% zużycia leku w odniesieniu do pacjentek leczonych przez cały rok (rozpoczęcie leczenia średnio w połowie roku oraz zakończenie tak rozpoczętego leczenia w połowie pozostałego okresu). W opracowaniu uwzględniono korektę zużycia zasobów medycznych (w tym leków) względem dyskontynuacji leczenia w danym roku – wykorzystano wyniki modelowania. Niemniej jednak, nie uwzględniono niższego zużycia zasobów medycznych wśród pacjentek rozpoczynających leczenie w danym roku.
- Analogiczne założenia poczyniono w odniesieniu do subpopulacji pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem – założono, że wszystkie pacjentki generować będą zużycie leku od początku każdego roku, bez

korekty względem okresu obecności pacjentek w programie. Takie konserwatywne założenie zawyża koszty leków raportowane w analizie, szczególnie w pierwszych latach realizacji programu lekowego.

- Co więcej, realizując konserwatywne podejście do rozważanego problemu decyzyjnego, w ramach oceny liczebności populacji pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem przyjęto szereg założeń zwiększających tę liczebność. Założono, że wszystkie przypadki raka sklasyfikowanego jako C48 i C57 wg ICD-10 dotyczą pacjentek z rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej oraz wykorzystano wysoki wskaźnik przeprowadzania testów diagnostycznych na obecność mutacji w genie BRCA. Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez analityków AOTMiT w Analizie weryfikacyjnej dotyczącej olaparybu pod postacią kapsułek, tak wysoki wskaźnik przeprowadzania testów genetycznych może nie być obserwowany w praktyce.

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 toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu ani strukturze modelu.

Analitycy Agencji zidentyfikowali następujące ograniczenia/uwagi do zastosowanego modelu:

- W przypadku subpopulacji chorych z rakiem nawrotowym, wskazanie określone w proponowanym programie lekowym różni się od wskazania obecnie określonego w programie B.80., w którym obecnie refundowany jest olaparyb w kapsułkach. Różnica dotyczy kryteriów włączenia. Zapis „histologiczne rozpoznanie surowiczego raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej”, został zastąpiony przez: „histologiczne rozpoznanie raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej”.

Wnioskodawca wskazał, iż „przy konieczności wykazania obecności mutacji w genie BRCA nie spowoduje to napływu nowych pacjentek z rakiem nawrotowym do programu leczenia olaparybem z powodu braku lub bardzo niewielkiej liczby chorych na zaawansowanego raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, z mutacją w genie BRCA o podtypie innym niż surowiczy”. W uzasadnieniu powołano się na badania obserwacyjne poprowadzone w Polsce oraz na opinie eksperckie wskazujące, iż obecność nawet niewielkiej komponenty surowiczej jest wystarczającą przesłanką do kwalifikacji chorych do aktualnie realizowanego programu lekowego. W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz zakładający wzrost liczebności populacji chorych stosujących olaparyb w leczeniu nawrotowego raka o

Analitycy Agencji uznają argumentację wskazaną przez wnioskodawcę. Jednocześnie należy zaznaczyć, iż w opinii wskazano na 2,5% wzrost liczebności populacji kwalifikującej się do programu wynikający z przedmiotowej zmiany. Podsumowując, biorąc pod uwagę fakt, iż oszacowanie liczebności pacjentek z rakiem nawrotowym, w której ma być stosowany OLA TAB, bazuje m.in. na liczebności pacjentów obecnie stosujących OLA KAP (we wskazaniu węższym niż obecnie proponowane), przyjęte założenie wpływa na wzrost niepewności obliczeń dotyczących populacji docelowej.

- Pewną niepewnością obarczone są założenia w zakresie odsetka pacjentek poddanych diagnostyce w kierunku mutacji w genach BRCA1 i BRCA2. W ramach analizy podstawowej wnioskodawcy przyjęto, iż testy będą wykonywane odpowiednio u pacjentów w pierwszym i kolejnych latach analizy, natomiast w wariantach maksymalnych w pierwszym i kolejnych latach analizy. Otrzymane przez Agencję dane NFZ wskazują, że w roku 2018 świadczenie „5.10.00.0000041 kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych” u pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg ICD-10: C56, C57, C48 (wraz z rozszerzeniami) rozliczono u jedynie 259 osób. Brak jest również dostępnych danych na temat liczby pacjentów diagnozowanych w kierunku mutacji genetycznych BRCA w ramach Narodowego Programu Zwalczania Chorób Nowotworowych (NPZChN), a także danych na temat liczby pacjentów z potwierdzoną mutacją somatyczną. Należy jednak zauważyć, iż wraz z pojawieniem się pierwszej opcji terapeutycznej stosowanej w leczeniu podtrzymującym u pacjentek nowo zdiagnozowanych z potwierdzoną mutacją, może nastąpić wzrost liczby wykonywanych testów. O dużym wpływie przedmiotowego parametru na stabilność wyników świadczy analiza wrażliwości wnioskodawcy. Przyjęcie założenia, iż test BRCA zostanie wykonany u

- ze względu na brak pełnych danych epidemiologicznych dla populacji polskiej, niepewnością obarczona jest również przyjęta przez wnioskodawcę wartość odsetka pacjentek z [REDACTED].

Jednocześnie wartość przedmiotowego parametru w opiniach prof. Kojsa oraz [REDACTED] określono na poziomie 25%, co wskazuje na rozbieżność danych w zakresie częstości występowania mutacji BRCA w ocenianej populacji. Przy tym należy zauważyć, iż przyjęcie wyższej wartości wpływa na zwiększenie liczebności populacji, co przekłada się na wzrost uzyskanych wyników AWB;

- w celu oszacowania czasu stosowania leczenia podtrzymującego, wnioskodawca uwzględnił czas do dyskontynuacji leczenia raportowany w badaniach klinicznych. Dla populacji chorych z rakiem nawrotowym dane ekstrapolowano na podstawie wyników badania SOLO2. Oszacowana średnia czasu leczenia olaparybem (tabletki) wyniosła ok. [REDACTED], natomiast medianę bezpośrednio w badaniu oszacowano na poziomie 19,4 mies. (95% CI: 14,9; 26,9). Należy zauważyć, iż raportowana mediana wraz z przedziałem ufności nie sugeruje tak długiego czasu stosowania olaparybu (połowa pacjentów leczona była przez okres ok. 20 miesięcy).

[REDACTED] Zasadność przyjęcia dłuższego horyzontu dotyczy szczególnie leczenia raka nawrotowego. W uzasadnieniu wnioskodawcy powołano się m.in. na czas stabilizacji danych oszacowany na podstawie liczby pacjentek stosujących obecnie refundowany olaparyb pod postacią kapsułek [REDACTED] oraz na dane ekstrapolowane z grupy placebo badania SOLO-1 dotyczące czasu do rozpoczęcia leczenia inhibitorem PARP po kolejnej progresji choroby (stabilizacja przez co najmniej 4 lata). Niemniej jednak na zasadność założenia, iż stabilizacja liczby pacjentek nastąpić może w dłuższym okresie czasu wskazuje przede wszystkim brak możliwości zastosowania olaparybu w kolejnych liniach leczenia (w przypadku dalszego postępu choroby i uzyskania odpowiedzi na chemioterapię kolejnej linii) u pacjentek uprzednio leczonych olaparybem po chemioterapii I-linii oraz ewentualna remisja choroby występująca u części pacjentek po zastosowaniu OLA TAB po I linii chemioterapii.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie podstawowej przedstawiono trzy warianty: prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny, w ramach których wnioskodawca testował wpływ wielkości oszacowanej populacji na wydatki płatnika związane z refundacją olaparybu w postaci tabletek. W wariantach minimalnym i maksymalnym uwzględniono skrajne założenia i wartości z zakresu niepewności następujących parametrów: liczba zachorowań na C48, C56, C57 wg ICD-10 w roku, odsetek mutacji w genie BRCA, odsetek pacjentek testowanych na obecność mutacji w genie BRCA, odsetek pacjentek otrzymujących chemioterapię w I linii.

Szczegóły dotyczące liczebności populacji przyjęte w wariantach minimalnym i maksymalnym przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 44. Charakterystyka wariantów liczebności populacji docelowej uwzględnionych AWB wnioskodawcy

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

*w przedmiotowym opracowaniu ograniczono przedstawienie wyników do roku horyzontu analizy. Szczegółowe dane dla poszczególnych lat zaprezentowano w rozdz. 2.9. AWB wnioskodawcy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Szczegółowe wyniki uzyskane w poszczególnych scenariuszach dla subpopulacji pacjentów z rakiem nowo zdiagnozowanym i rakiem nawrotowym przedstawiono w rozdziale 3.2 AWB wnioskodawcy.

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przeprowadził również deterministyczną analizę wrażliwością, w której testował inne czynniki mające potencjalny wpływ na wydatki inkrementalne, m.in:

[Redacted text block]

Testując alternatywne założenia modelowania, przy uwzględnieniu najbardziej prawdopodobnego wariantu liczebności populacji zaobserwowano, iż największy wpływ na wzrost wyników analizy podstawowej w pierwszych dwóch latach obowiązywania decyzji refundacyjnej, ma przyjęcie

Szczegóły zaprezentowano w rozdziałach 3.2 i 3.3 AWB wnioskodawcy.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Przedmiotem opracowania była ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego po podjęciu decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Lynparza (olaparyb, tabletki) w leczeniu podtrzymującym dorosłych chorych z nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA 1/2. Szczegółowe wskazanie zostało określone w ramach zaproponowanego programu lekowego.

Przedłożona przez wnioskodawcę analiza wpływu na budżet wykazała, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanego leku, dojdzie do wzrostu wydatków płatnika publicznego, zarówno

Jest to związane przede wszystkim z napływem do programu pacjentek z rakiem nowo zdiagnozowanym po I-linii chemioterapii, rozpoczynających leczenie olaparybem (pacjentki, które w chwili obecnej nie spełniają kryteriów kwalifikacji do leczenia raka nawrotowego olaparybem). Ten wzrost przekłada się na wzrost liczby całkowitej pacjentek leczonych olaparybem w danym roku (rozpoczynających i kontynuujących leczenie, łącznie).

Jednocześnie w AWB uwzględniono fakt, iż pozytywna decyzja refundacyjna dla olaparybu w proponowanym programie lekowym wpłynie na wcześniejsze zastosowanie olaparybu, tj. po I-linii chemioterapii, co docelowo wpłynie na zmniejszenie liczby pacjentek rozpoczynających leczenie olaparybem w kolejnych liniach. Zmniejszenie wydatków widoczne jest w kolejnych latach horyzontu czasowego w zakresie wskazania rak nawrotowy. Dodatkowo, na obniżenie kosztów płatnika w dłuższym horyzoncie wpływa też fakt, iż przyjęty przez wnioskodawcę średni czas stosowania terapii podtrzymującej po pierwszej linii chemioterapii jest ponad dwukrotnie krótszy niż w raku nawrotowym

Należy zwrócić uwagę na ograniczenia niniejszej analizy wpływające na wiarygodności uzyskanych wyników. Szczególna niepewność wiąże się z danymi dotyczącymi odsetka pacjentek z mutacją w genach BRCA1 i BRCA2 oraz liczby pacjentek poddanych diagnostyce w jej kierunku. Dodatkowe ograniczenie stanowi również niepewność związana oszacowaniem liczebności grupy pacjentek, u których leczenie olaparybem po I linii chemioterapii wpływa na brak stosowania inhibitora PARP po progresji choroby. Wiarygodność tych oszacowań jest trudna do zweryfikowania, ze względu na brak pełnych danych epidemiologicznych dla populacji polskiej, brak szczegółowych danych NFZ dotyczących np. wykonywania testów na obecność BRCA oraz brak długoterminowych danych z praktyki klinicznej dotyczących wpływu stosowania olaparybu w leczeniu podtrzymującym po I-linii chemioterapii na dalszy przebieg terapii.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[Redacted content]

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

•

Wskazanie określone w projekcie programu jest natomiast zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym produktu Lynparza w tabletkach. W opinii otrzymanej od prof. Kojsa przyrost populacji spowodowany zmianą przedmiotowego zapisu został określony na poziomie 20% - w opinii nie było jednak doniesienia do mutacji BRCA. [REDACTED] w swojej opinii wskazał, iż „określenie rak niskozróżnicowany nie dotyczy tylko raka surowiczego jajnika a wszystkich postaci, w których stwierdza się stopień złośliwości histopatologicznej G2- G3 (obecnie określane wspólnie jako high-grade)”. Ekspert powołując się na badanie PAOLA i charakterystykę chorych włączonych do badania (ponad 95% pacjentek to osoby nowotworem surowiczym a jedynie 2,48% to raki endometrialne, w tym 2 chore z rakiem surowiczym low grade z mutacją oraz 14 osób z rakami jasnokomórkowymi, niezróżnicowanymi lub o innej histopatologii wskazał na potencjalnie zwiększenie populacji o około 2,5%. W podsumowaniu [REDACTED] podkreślił: „Osobiście uważam, że w Polsce zmiana zapisu nie zmieni liczby osób korzystających z leczenia iPARP, gdyż z uwagi na przedstawione powyżej fakty grupa ta jest nieliczna a elementem limitującym jest występowanie mutacji. Uznał też, że każda chora z mutacją powinna mieć szansę na leczenie iPARP co dowiodło badanie PAOLA. Równocześnie wskazał, że z uwagi na trudności diagnostyczne w Polsce u osób z mutacją BRCA i gradingiem G2-G3 praktycznie nie rozpoznawano innego podtypu jak rak surowiczy”.



9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Lynparza (olaparyb) w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*, które uzyskały odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <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 12.03.2020 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *Lynparza*, *olaparib*. Poszukiwano jedynie wytycznych dotyczących stosowania olaparybu w tabletkach, pominięto informacje dotyczące stosowania leku w postaci kapsułek.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 rekomendacji dotyczących stosowania leku Lynparza po pierwszej linii leczenia oraz 6 (w tym 2 jednej organizacji) dotyczących leczenia podtrzymującego u pacjentów z chorobą nawrotową.

Rak nowo zdiagnozowany – terapia podtrzymująca

Cztery z 7 rekomendacji dotyczących stosowania olaparybu po I linii chemioterapii opartej na związkach platyny było pozytywnych, 2 pozytywne warunkowo, a 1 negatywna.

Jako uzasadnienie negatywnej rekomendacji australijska organizacja wskazała na niepewność związaną z oszacowaniami efektywności kosztowej olaparybu wynikającej z zastosowania zbyt skomplikowanego modelu i przyjęcia zbyt optymistycznych założeń dotyczących przeżycia całkowitego.

W rekomendacjach pozytywnych zwracano uwagę na znaczne wydłużenie PFS oraz niezaspokojone potrzeby pacjentów.

W wytycznych warunkowych wskazywano na konieczność poprawy wskaźnika użyteczności kosztów. Podobnie jak w negatywnej rekomendacji wskazywano na niepewność dotyczącą wpływu stosowania leku na przeżycie całkowite oraz niepewność oszacowań użyteczności kosztów wynikającą z założeń w zakresie skuteczności.

Dodatkowo na stronie AWMSG zidentyfikowano informację z maja 2019 r., iż odstąpiono od oceny leku we wskazaniu: terapia podtrzymująca pacjentek z *BRCA* dodatnim, zaawansowanym (stadium III i IV wg FIGO), niskozróżnicowanym, nabłonkowym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię pierwszej linii opartą na związkach platyny. w związku z oceną przeprowadzoną przez NICE.

Na stronie NCPE odnaleziono również informację z marca 2020 r., iż w chwili obecnej ocenie podlega stosowanie produktu Lynparza we wskazaniu obejmującym leczenie podtrzymujące pacjentek z zaawansowanym (III i IV stadium wg FIGO), nabłonkowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. high grade), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*, u których uzyskano obiektywną odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię pierwszego rzutu opartą na pochodnych platyny.

Rak nawrotowy – terapia podtrzymująca

W przypadku wytycznych dotyczących terapii podtrzymującej po kolejnych liniach chemioterapii 3 były pozytywne, 2 pozytywne warunkowo i 1 negatywna.

W pozytywnych rekomendacjach zwrócono uwagę na fakt, iż olaparyb w postaci tabletek zastąpi olaparyb w postaci kapsułek (mniejsze obciążenie dla pacjentów 4 tabletki vs 16 kapsułek), na brak terapii alternatywnych oraz wydłużenie czasu do progresji, aczkolwiek w pozytywnych rekomendacjach wskazywano również na brak trudny do oszacowania wpływ na chorobowość i śmiertelność.

W warunkowej rekomendacji NICE 2020 wskazano, że olaparyb ma potencjał, aby być kosztowo efektywnym w populacji pacjentek stosującej go po 2. linii chemioterapii, w przypadku gdy nowe dane dotyczące przeżycia całkowitego wykazą korzyść z jego stosowania w zakresie przeżycia całkowitego. Natomiast w najnowszych wytycznych NCPE 2020, jako warunek wskazano poprawę użyteczności kosztowej.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 46. Rekomendacje refundacyjne dla leku Lynparza (olaparyb) w postaci tabletek

Organizacja, kraj, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie	Ocena
Terapia podtrzymująca po I linii leczenia			
PBAC Australia 2020	Terapia podtrzymująca pierwszego rzutu raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej.	<u>Stanowisko:</u> PBAC nie rekomenduje refundacji olaparibu (Lynparza) w pierwszej linii leczenia podtrzymującego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej. <u>Uzasadnienie:</u> Olaparyb zapewnia znaczną korzyść niektórym pacjentom opóźniając nawrót choroby, co może być klinicznie ważnym wynikiem. Jednak PBAC uznał, że szacowana efektywność kosztowa była niepewna ze względu na zbyt skomplikowany model, zbyt optymistyczne założenia dotyczące przeżycia całkowitego, które nie było poparte dowodami klinicznymi. Wynik ICER przy proponowanej cenie wnioskodawcy był zbyt wysoki.	Negatywna
Zorginstituut Nederland Niderlandy 2020	Terapia podtrzymująca pacjentek z rakiem jajnika, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię pierwszego rzutu opartą na pochodnych platyny.	<u>Stanowisko:</u> Komitet oceniających (Adviescommissie Pakket – ACP) zarekomendował refundację produktu Lynparza. W opinii wskazano, iż obniżenie ceny leku jest pożądane. <u>Uzasadnienie:</u> Stosowanie leku Lynparza wiąże się ze znacznym wydłużeniem PFS. Nie można się jednak jeszcze wypowiedzieć na temat wpływu leku na przeżycie całkowite, ponieważ czas trwania badania jest zbyt krótki. Komitet uważa jednak, że prawdopodobnym jest, że stosowanie olaparybu wpłynie na wydłużenie przeżycia całkowitego, niemniej niezbędne jest dostarczenie danych dla dłuższej perspektywy. Komisja uznała, iż lek jest kosztowo-efektywny (poniżej wartości referencyjnej wynoszącej 50 000 EURO/QALY) przy założeniu, że terapia przedłuży życie pacjentów. Niemniej rozważono możliwość przeprowadzenia negocjacji cenowych, jednak zarówno argumenty kliniczne, jak i odnoszące się do wpływu na budżet uznano za niewystarczające.	Pozytywna
GBA Niemcy 2020	Terapia podtrzymująca pacjentek z zaawansowanym (stadium III lub IV wg FIGO), nabłonkowym o niskim stopniu zróżnicowania (ang. high grade) rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1/2, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię pierwszego rzutu opartą na pochodnych platyny.	<u>Stanowisko:</u> Pozytywne <u>Uzasadnienie:</u> Nie udowodniono dodatkowej korzyści ze stosowania olaparybu w porównaniu z obserwacją w zakresie śmiertelności, chorobowości i jakości życia.	Pozytywna
Pcord Kanada 2019	Terapia podtrzymująca pacjentek z nowozdiagnozowanym zaawansowanym, nabłonkowym o niskim stopniu zróżnicowania (ang. high grade) rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię	<u>Stanowisko:</u> Eksperti pCORD rekomendują refundację olaparybu (Lynparza) stosowanego w monoterapii pod warunkiem spełnienia warunku dotyczącego poprawy wskaźnika użyteczności kosztów do akceptowalnego poziomu poprzez obniżenie ceny leku. <u>Uzasadnienie:</u> Przed rozpoczęciem terapii olaparybem pacjentki muszą zakończyć przynajmniej 4 cykle chemioterapii opartej na związkach platyny. Terapia podtrzymująca olaparybem powinna być rozpoczęta w okresie 8 tyg. od ostatniej dawki chemioterapii. Leczenie powinno być kontynuowane do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, progresji choroby lub do 2 lat. Lek powinien być refundowany dla pacjentek z dobrym stanem sprawności. Pomimo uzyskania niskiego inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności (ICUR), Komitet był zaniepokojony wpływem niepewności wyników w zakresie skuteczności klinicznej na wynik ICUR. Ze względu na brak możliwości zanalizowania wszystkich czynników	Pozytywna warunkowa

Organizacja, kraj, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie	Ocena
	pierwszego rzutu opartą na pochodnych platyny do czasu wystąpienia progresji lub do dwóch lat.	wpływających na uzyskane wyniki w zakresie długoterminowej ekstrapolacji wyników przeżycia całkowitego, Komitet uznał, że ICUR jest prawdopodobnie niedoszacowany. Ogólnie, Komitet nie był w stanie z zupełną pewnością wyciągnąć wniosków dotyczących efektywności kosztowej olaparybu dostępnego we wnioskowanej cenie i podkreślił wysoki poziom niepewności w odniesieniu do długofalowej korzyści w zakresie OS w porównaniu z rutynową terapią podtrzymującą.	
NICE, Wielka Brytania, 2019	Terapia podtrzymująca pacjentek z BRCA dodatnim, zaawansowanym (stadium III i IV wg FIGO), niskozróżnicowanym, nabłonkowym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię I linii opartą na związkach platyny.	<p><u>Stanowisko:</u> Organizacja rekomenduje refundację leku Lynparza w ramach Funduszu Leków Onkologicznych (ang. Cancer Drugs Fund), pod warunkiem spełnienia umowy dotyczącej dalszego zbierania danych do 2023 r.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W chwili obecnej brak jest terapii podtrzymujących dla pacjentek w analizowanym wskazaniu. Olaparyb jest obecnie rekomendowany do stosowania po 3 lub większej liczbie linii leczenia chemioterapią opartą na związkach platyny. Wcześniejsze zastosowanie olaparybu w ścieżce terapeutycznej byłoby istotnym posunięciem, ze względu na możliwość uzyskania korzyści wcześniej i może mieć potencjał do wyleczenia choroby.</p> <p>Trwające badanie kliniczne wykazało, iż olaparyb opóźnia czas do progresji choroby. Nie wiadomo jednak, czy stosowanie olaparybu wpływa na przedłużenie życia, ze względu na zbyt krótki okres obserwacji. Obecnie dostępne dowody nie wskazują na istnienie istotnej statystycznie różnicy w przeżyciu całkowitym pomiędzy olaparybem i placebo. Z tego powodu oszacowania dotyczące użyteczności kosztów są w znacznej mierze niepewne. Z tego powodu stosowanie olaparybu nie jest rekomendowane do rutynowego stosowania w ramach NHS.</p> <p>Jeżeli olaparyb wpłynie na wydłużenie przeżycia całkowitego pacjentek, będzie miał potencjał kosztowej efektywności, jednakże niezbędne są dodatkowe dane z prowadzonych obecnie badań, w celu rozwiania wątpliwości w tym zakresie.</p>	Pozytywna warunkowa
HAS, Francja, 2019	Terapia podtrzymująca pacjentek z BRCA dodatnim, zaawansowanym (stadium III i IV wg FIGO), niskozróżnicowanym, nabłonkowym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię I linii opartą na związkach platyny.	<p><u>Stanowisko:</u> Organizacja rekomenduje refundację leku Lynparza.</p> <p>Proponowany poziom refundacji: 100%</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rak jajnika jest chorobą zagrażającą życiu. Wnioskowany lek stanowi specyficzną formę terapii mającą na celu wyleczenie. Wskaźnik skuteczności do działań niepożądanych leku jest wysoki.</p> <p>Brak jest alternatywnych technologii dopuszczonych do obrotu, które mogłyby być stosowane w analizowanej populacji. Komisja podkreśliła również brak możliwości porównania stosowania leku Lynparza w leczeniu podtrzymującym w monoterapii ze strategią leczenia bewacyzumabem (w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym).</p> <p>Wskazano, że Lynparza nie będzie miała żadnego dodatkowego wpływu na zdrowie publiczne.</p> <p>Biorąc pod uwagę wykazanie wyższości olaparybu nad placebo w zakresie przeżycia bez progresji choroby, bez wykazania wyższości w zakresie przeżycia całkowitego, brak jednoznacznych wniosków w zakresie jakości życia oraz profil bezpieczeństwa (brak danych dla dłuższego okresu obserwacji) komisja uznała, iż lek wpływa na poprawę opieki zdrowotnej nad pacjentkami z analizowanej populacji.</p> <p>Komisja zażądała od wnioskodawcy przekazania ostatecznych wyników badania SOLO-1 (w szczególności dotyczących przeżycia całkowitego).</p> <p>Zdaniem komisji opakowanie zawierające 112 tabletek nie jest odpowiednie, gdyż zgodnie z obradami z dnia 20 lipca 2005 r., zaleca się, aby terapie trwające jeden miesiąc dostępne były w opakowaniach pozwalających na 30 dniową terapię.</p>	Pozytywna
SMC, Szkocja 2019	Terapia podtrzymująca pacjentek z zaawansowanym (stadium III lub IV wg FIGO), nabłonkowym o niskim stopniu zróżnicowania (ang. high grade) rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1/2, u	<p><u>Stanowisko:</u> Produkt leczniczy Lynparza (olaparyb) został zaakceptowany do stosowania w obrębie szkockiego NHS.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W badaniu klinicznym III fazy olaparyb wpływał na przedłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu z placebo.</p>	pozytywna

Organizacja, kraj, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie	Ocena
	których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię pierwszego rzutu opartą na pochodnych platyny.		
Terapia podtrzymująca po kolejnych liniach leczenia			
PBAC Australia 2018	Terapia podtrzymująca pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej z mutacją genu BRCA1 lub BRCA2 (BRCAm), u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na schemat chemioterapii oparty na platynie.	<p><u>Stanowisko:</u> PBAC rekomenduje refundację olaparybu (Lynparza) w nowej formie (tabletki) na zasadzie minimalizacji kosztów w odniesieniu do kapsułek olaparybu.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W podjęciu tej decyzji komitet PBAC wziął pod uwagę, iż wnioskodawca zamierza wycofać postać kapsułki tego leku z rynku, jak również potwierdził, że nowa forma oznacza zmniejszone obciążenie dla pacjentów i zaleca obniżenie ceny, aby zmiana ta była neutralna pod względem kosztów dla systemu, przy zachowaniu rekomendowanej dawki.</p>	Pozytywna
NICE, Wielka Brytania, 2020	Terapia podtrzymująca dorosłych pacjentek z nawrotowym platynowrażliwym, niskozróżnicowanym, nabłonkowym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny.	<p><u>Stanowisko:</u> Organizacja rekomenduje refundację leku Lynparza jako opcję leczenia, pod warunkiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rozpoznania u pacjentek mutacji BRCA1 lub BRCA2 • przebycia 3 lub większej liczby linii chemioterapii opartej na związkach platyny • wnioskodawca zapewni dostawy olaparybu zgodnie z umową podziału ryzyka. <p>Organizacja rekomenduje refundację leku Lynparza w ramach Funduszu Leków Onkologicznych (ang. Cancer Drugs Fund) jako opcję leczenia pod warunkiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rozpoznania u pacjentek mutacji BRCA1 lub BRCA2 • przebycia 2 lub większej liczby linii chemioterapii opartej na związkach platyny • spełnienia umowy dotyczącej dalszego zbierania danych do czerwca 2020 r. <p><u>Uzasadnienie:</u> Badania kliniczne wykazały, że olaparyb wydłuża czas do progresji choroby w porównaniu z obserwacją, bez względu na występowanie lub nie mutacji BRCA. Niemniej wnioskodawca zaoferował umowę podziału ryzyka dla pacjentek z mutacją BRCA, które przeszły 2 lub więcej chemioterapii opartych na związkach platyny. Oznacza to, że stosowanie olaparybu jest kosztowo efektywne jedynie w subpopulacji pacjentek z mutacją BRCA.</p> <p>Dla pacjentek z mutacją BRCA, u których przeprowadzono 3 lub więcej chemioterapii z zastosowaniem platyny, olaparyb spełnia kryteria terapii końca życia. W tej grupie pacjentów jest on kosztowo efektywny i z tego względu rekomendowane jest stosowanie go rutynowo w ramach NHS.</p> <p>Dla pacjentek, które przeszły 2 linie leczenia olaparyb nie spełnia kryteriów terapii końca życia. W tej populacji oszacowania użyteczności kosztów są obarczone niepewnością, ze względu na brak danych dotyczących przeżycia całkowitego z badania. Olaparyb ma potencjał, aby być kosztowo efektywnym w tej populacji, w przypadku gdy nowe dane dotyczące przeżycia całkowitego wykażą korzyść z jego stosowania w zakresie przeżycia całkowitego.</p>	Pozytywna warunkowa
HAS, Francja, 2018	Terapia podtrzymująca dorosłych pacjentek z nawrotowym platynowrażliwym, niskozróżnicowanym, nabłonkowym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1/2, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny.	<p><u>Stanowisko:</u> Organizacja rekomenduje refundację leku Lynparza. Lek wydawany jest na receptę szpitalną, wydawaną przez lekarzy specjalistów w dziedzinie onkologii.</p> <p>Proponowany poziom refundacji: 100%</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rak jajnika jest chorobą zagrażającą życiu. Oceniany lek stanowi terapię podtrzymującą po co najmniej 2 liniach chemioterapii. Nie ma obecnie alternatywy dla leku w przypadku pacjentów z mutacją BRCA1/2.</p> <p>W świetle dostępnych danych wpływ leku na chorobowość i śmiertelność jest trudna do oszacowania. W związku z tym na chwilę obecną nie oczekuje się żadnych korzyści klinicznych związanych ze stosowaniem leku Lynparza.</p>	Pozytywna

Organizacja, kraj, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie	Ocena
		Podawanie olaparybu w formie tabletek (4 tabletki dziennie) jest bardziej odpowiednie niż w postaci kapsułek (16 kapsułek dziennie) w przypadku konieczności długotrwałego leczenia.	
GBA Niemcy 2018	Terapia podtrzymująca dorosłych pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym, niskozróżnicowanym, nabłonkowym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny.	<u>Stanowisko:</u> Pozytywne <u>Uzasadnienie:</u> Terapia wykazuje niewielką korzyść dodaną w porównaniu z obserwacją.	Pozytywna
NCPE Irlandia 2020	Terapia podtrzymująca pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym (PSR), nabłonkowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z mutacją BRCA, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny.	<u>Stanowisko:</u> NCPE nie rekomenduje refundacji olaparybu, chyba że poprawie ulegnie użyteczność kosztowa względem komparatorów. <u>Uzasadnienie:</u> Po analizie danych zaprezentowanych przez podmiot odpowiedzialny uznano, że olaparyb jest tak samo lub bardziej skuteczny od innych form leczenia stosowanych we wnioskowanym wskazaniu (niraparyb, strategia „watch and wait”). Jakkolwiek proponowana cena jest za wysoka w porównaniu z innymi terapiami.	Warunkowa
NCPE Irlandia 2019	Leczenie podtrzymujące pacjentów z platynowrażliwym (odpowiedź całkowita lub częściowa), nawrotowym rakiem jajnika, jajowodów lub pierwotnym rakiem otrzewnej z mutacją BRCA.	<u>Stanowisko:</u> Pełna ocena HTA nie jest rekomendowana. NCPE nie rekomenduje finansowania olaparybu po cenie wnioskowanej.	Negatywny

PFS – przeżycie wolne od progresji choroby

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 47. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria			
Belgia			
Bułgaria			
Chorwacja			
Cypr			
Czechy			
Dania			
Estonia			
Finlandia			
Francja			
Grecja			
Hiszpania			
Holandia			
Irlandia			
Islandia			
Liechtenstein			
Litwa			
Luksemburg			
Łotwa			
Malta			
Niemcy			
Norwegia			
Portugalia			
Rumunia			
Słowacja			
Słowenia			
Szwajcaria			
Szwecja			
Węgry			
Wielka Brytania			
Włochy			

Pogrubioną czcionką zaznaczono państwa o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita wg danych za 2018 rok (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>; dostęp: 9.06.2020)

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Lynparza jest

[Redacted text block]

[Redacted text block]

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 18.02.2020 r., znak PLR.4600.1380.2019.14.MO i PLR.4600.1379.2019.13.MO (data wpływu do AOTMiT: 18.02.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych: Lynparza (olaparibum), tabletki powlekane (100 i 150 mg) w ramach programu lekowego: „Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z obecnością mutacji w genach BRCA 1/2 (ICD10 C56, C57, C48)”. [REDAKTED]

Przedmiotowa technologia lekowa - olaparyb jest oceniana w Agencji w analizowanym lub w zbliżonym do analizowanego wskazania po raz trzeci. W 2016 r. ocenie podlegała zasadność finansowania ze środków publicznych leku Lynparza (olaparyb) – kapsułki 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)”, uzyskując negatywną Rekomendację Prezesa AOTMiT i stanowisko Rady Przejrzystości. Natomiast w 2019 r. zasadność finansowania leku Lynparza w ramach RDTL we wskazaniu zgodnym z obecnie analizowanym w ramach RDTL została oceniona pozytywnie.

Problem zdrowotny

Rak jajnika stanowi heterogenną grupę patologii, które klasyfikowane są ze względu na typ histologiczny i stopień zróżnicowania. Pierwotny surowiczy rak jest nowotworem o utkaniu identycznym z inwazyjnym nabłonkowym rakiem jajnika, który występuje prawie wyłącznie u kobiet. Natomiast pierwotny rak jajowodu stanowi rzadki nowotwór, o nie do końca znanej etiologii, histologicznie i klinicznie przypominający raka jajnika.

Obecnie obowiązująca klasyfikacja histopatologiczna wyróżnia ponad 70 typów guzów, które mogą występować w jajniku. Można je podzielić na dwie duże grupy: nowotwory nabłonkowe i nienabłonkowe. Najczęściej rozpoznawane są nowotwory nabłonkowe (ponad 95% nowotworów złośliwych jajnika), do których zaliczamy guzy wywodzące się z nabłonka pokrywającego jajnik oraz z jego podścieliska. Wyróżniamy nowotwory nabłonkowe: surowicze, śluzowe, endometrioidalne, jasnokomórkowe, guzy z komórek przejściowych, mieszane, niezróżnicowane, niesklasyfikowane. Typ surowiczy, jest najbardziej agresywnym typem histologicznym i stanowi ok. 70% (zakres 60%-80% przypadków raka jajnika).

Poza typem histologicznym, znaczenie prognostyczne w raku jajnika ma stopień zróżnicowania histologicznego (ang. grading - G), określane w zależności od przewagi elementów gruczołowych lub litych: dobrze zróżnicowane (G1), średnio (G2) lub źle zróżnicowane (G3).

W 2004 roku Kurman zaproponował nowy podział raków jajnika na typ I i typ II. Do typu II raka jajnika zalicza się guzy surowicze (G3), endometrioidalne (G3), raki niezróżnicowane i mięsakoraka.

Nowotwory typu II stanowią 75% nowotworów jajnika. Niskozróżnicowane raki surowicze i endometrialne są najczęstsze w tej grupie.

Nowotwory jajnika pod względem częstości występowania w Polsce w 2017 r. znajdowały się na 6. miejscu (około 3700 zachorowań rocznie) oraz stanowią 4. pod względem częstości przyczynę zgonów (około 2700 zgonów rocznie) kobiet. Zachorowalność na nowotwory złośliwe jajnika w 2015 roku wynosiła 11,2/ 1 mln mieszkańców.

Częstość występowania raka jajowodu szacuje się na 0,18–1,8% wszystkich nowotworów narządu rodne.

Według wytycznych PTGO 2015 nosicielstwo mutacji BRCA1/2 dotyczy do 13% wszystkich przypadków raka jajnika. U większości chorych z mutacją genu BRCA rozwijają się raki surowicze gruczołowe o wysokim stopniu złośliwości. Inaktywacja genów BRCA występuje w ponad 40-50% przypadków HG-SOC.

Zazwyczaj pierwotny rak otrzewnej jest klasyfikowany do grupy nowotworów złośliwych przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej (C48 według Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-10). W roku 2017 w Polsce postawiono takie rozpoznanie zaledwie u 101 kobiet, a u 114 nowotwór z omawianej grupy stanowił przyczynę zgonu.

Alternatywne technologie medyczne

Rak nowo zdiagnozowany

W analizach wnioskodawcy jako komparator uwzględniono brak aktywnej terapii (obserwacja/placebo). W chwili obecnej w Polsce brak jest dostępu do terapii podtrzymujących dla pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię 1. linii opartą na związkach platyny. Wnioskodawca rozważał możliwość uwzględnienia jako komparatora dla wnioskowanej technologii bewacyzumabu, jednakże zarówno opinie ekspertów oraz różnice w kryteriach włączenia do programów lekowych wykluczyły go jako potencjalną technologię alternatywną.

Wybór technologii alternatywnej uznano za zasadny.

Rak nawrotowy

W przypadku stosowania olaparybu we wskazaniu obejmującym platynowrażliwego, nawrotowego raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2, po ≥ 2 liniach leczenia, po uzyskaniu odpowiedzi na ostatnią chemioterapię opartą na związkach platyny jako komparator w analizach wnioskodawcy obrano olaparyb w postaci kapsułek, który stanowi technologię refundowaną we wskazaniu w znacznym stopniu zbliżonym do wnioskowanego. Różnica polega na tym, że olaparyb w postaci kapsułek twardych jest refundowany w subpopulacji pacjentek z rakiem o podtypie surowicznym, natomiast wnioskowana populacja w ramach niniejszej analizy nie zawiera ograniczenia do podtypu histologicznego – jest szersza (obejmuje chorych z rakiem surowicznym, endometrialnym i innymi). Warto zauważyć, iż populacja obejmująca pacjentki z niskozróżnicowanym rakiem endometrialnym i mutacją w genie BRCA1/2, która nie jest objęta leczeniem olaparybem w postaci kapsułek jest na tyle niewielka (ok. 2,5% wg. ██████████), że nieuzasadnione wydaje się przeprowadzenie porównania skuteczności i bezpieczeństwa olaparybu w postaci tabletek względem najlepszej terapii wspomagającej, która stanowi obecnie jedyną dostępną formę terapii w tej grupie chorych.

Wybór komparatora uznano za uzasadniony.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Rak nowo zdiagnozowany

W wyniku przeglądu odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne – SOLO1, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo olaparybu w postaci tabletek w porównaniu do placebo u dorosłych pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem surowicznym lub endometrialnym jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię 1. linii opartą na pochodnych platyny.

Mediana przeżycia całkowitego w analizie częściowej (ang. interim) w 3-letnim okresie obserwacji nie została osiągnięta zarówno w ramieniu olaparybu, jak i placebo. Nie wykazano również różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka zgonu. Wyniki analizy przeżycia całkowitego mogą być zaburzone przez niezamierzony crossover. W badaniu wykazano natomiast istotnie statystycznie niższe o 70% ryzyko progresji choroby lub zgonu oraz o 50% niższe ryzyko drugiej progresji choroby lub zgonu w grupie pacjentek stosujących olaparyb w porównaniu z placebo.

Analiza jakości życia w badaniu SOLO1 nie wykazała, istotnego klinicznie wpływu leczenia olaparybem na jakość życia.

Do ważnych ograniczeń przedstawionej analizy należy fakt, iż została ona oparta na jednym badaniu RCT, w którym analiza przeżycia całkowitego została przeprowadzona na danych niedojrzałych (21%).

Rak nawrotowy

W celu zaprezentowania wyników porównania olaparybu stosowanego w tabletkach względem wybranego komparatora – olaparybu w postaci kapsułek w populacji z nawrotowym niskozróżnicowanym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2, które otrzymały wcześniej co najmniej 2 linie leczenia oparte na chemioterapii zawierającej pochodne platyny w analizie przedstawiono zestawienie wyników badania Study 19 (subpopulacja z mutacją BRCA 1/2) i SOLO2.

Mediana czasu przeżycia całkowitego w badaniu SOLO2 (analiza końcowa) w grupie stosującej olaparyb wyniosła 51,7 mies., natomiast w grupie stosującej placebo 38,8 mies. W badaniu zaobserwowano różnicę na pograniczu istotności statystycznej w zakresie ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn (HR=0,74; 95% CI: 0,54; 1,00; p=0,0537). W przypadku przeprowadzenia analizy korygującej wpływ cross over – RPSFT mediana OS

uległa wydłużeniu o 16,3 mies. w przypadku stosowania olaparyby w porównaniu z placebo, a ryzyko zgonu z jakichkolwiek przyczyn uległo istotnej statystycznie redukcji o 44% (HR=0,56; 95% CI: 0,35; 0,97).

W grupie stosującej olaparyb w kapsułkach w badaniu Study 19 w subpopulacji pacjentek z mutacją w genie BRCA mediany czasu przeżycia całkowitego przy dojrzałości danych wynoszącej 79% wyniosły 34,9 mies. w grupie olaparybu w kapsułkach i 30,2 mies. w grupie placebo. W badaniu zaobserwowano istotną statystycznie różnicę między grupami w zakresie ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn HR=0,62 (0,42; 0,93); p=0,0214.

W badaniach stosowanie olaparybu w tabletkach i kapsułkach wiązało się z istotnie statystycznie niższym o odpowiednio 70% i 82% ryzykiem progresji choroby lub zgonu w porównaniu z placebo.

Jakość życia pacjentek warunkowana stanem zdrowia, oceniana za pomocą wskaźnika TOI na podstawie kwestionariusza FACT-O w badaniu SOLO2 i Study 19 nie różniła się istotnie w grupie badanej oraz grupie kontrolnej. Ponadto w populacji pacjentek SOLO2 przyjmujących olaparyb zaraportowano istotnie statystycznie dłuższe przeżycie dobrej jakości, wolne od progresji i dłuższe przeżycie bez progresji choroby oraz toksyczności leczenia w porównaniu z placebo.

Wyniki przeglądów systematycznych Ma 2019 i Guo 2018 oparte były m.in. na badaniu SOLO2. Wnioski płynące z przeglądów odnoszące się do stosowania olaparybu były spójne z wynikami badania SOLO2.

Jako ograniczenie badania SOLO2 należy wskazać znaczny crossover, pomimo braku jego akceptacji w badaniu, co zaburza wyniki podstawowej analizy przeżycia całkowitego. Natomiast ograniczeniem porównania SOLO2 i Study 19 jest brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego o wysokiej wiarygodności.

Analiza bezpieczeństwa

Rak nowo zdiagnozowany

Podczas leczenia i 30 dni od jego zakończenia nie zaraportowano żadnego działania/zdarzenia niepożądanego prowadzącego do zgonu.

W odniesieniu do analizy bezpieczeństwa olaparyb w porównaniu z placebo cechował się częstszym występowaniem: jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych ogółem, jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych o nasileniu 3-4 stopnia, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń prowadzących do wycofania z badania, zdarzeń prowadzących do redukcji dawki leku, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania dawkowania.

Rak nawrotowy

Obserwacje z badania SOLO2 oraz Study19 wskazują na podobny profil bezpieczeństwa olaparybu stosowanego w kapsułkach i tabletkach. W badaniu SOLO2 olaparyb w porównaniu z placebo cechował się częstszym występowaniem, ciężkich zdarzeń niepożądanych (ponad 3-krotnie), 5-krotnie większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń prowadzących do wycofania z badania, ponad 9-krotnie większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń prowadzących do redukcji dawki leku, 3-krotnie większym ryzykiem występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania dawkowania. W zakresie zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia w przypadku stosowania olaparybu w tabletkach występowało istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia zaparc i bólu pleców ale wyższe ryzyko wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia. Ponadto w analizie wnioskodawcy przedstawiono 4 przypadki wystąpienia ostrej białaczki szpikowej.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Przeprowadzono analizę użyteczności (CUA) kosztów w horyzoncie [redacted] porównując olaparyb w postaci tabletek z brakiem leczenia podtrzymującego (placebo) w terapii pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem jajnika. W przypadku populacji z rekiem nawrotowym przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA), w której olaparyb w postaci tabletek porównano z olaparybem w kapsułkach. Przyjęto, że stosowanie olaparybu pod postacią tabletek i olaparybu pod postacią kapsułek wiąże się z takimi samymi efektami zdrowotnymi.

Wyniki analizy CUA wskazują, że przy objęciu refundacją OLA TAB koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu wynosi z perspektywy NFZ [redacted]. Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Natomiast stosowanie olaparybu w postaci tabletek porównaniu z olaparybem w postaci kapsułek, w horyzoncie [redacted] analizy minimalizacji kosztów generuje [redacted].

W związku z wynikami CUA, [redacted]

W AE wnioskodawcy cenę zbytu netto produktu leczniczego Lynparza w postaci tabletek wyznaczono [REDACTED]

Głównym ograniczeniem analizy CUA jest niepewność odnośnie kluczowego parametru uwzględnionego w modelu ekonomicznym, tj. przeżycia całkowitego. Dojrzałość danych dotyczących OS wynosiła jedynie 21%. Mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta i nie wykazano różnic pomiędzy olaparybem a brakiem leczenia podtrzymującego w odniesieniu do tego punktu końcowego. Dodatkowo obserwowano przecięcie się krzywych Kaplana-Meiera dla OS w grupie olaparybu w tabletkach i placebo. [REDACTED]

[REDACTED] Należy jednak zwrócić uwagę, iż brak jest badań potwierdzających przewagę wnioskowanej technologii nad komparatorem w zakresie przeżycia wolnego od progresji w populacji z rakiem nowo zdiagnozowanym. Jednocześnie przyjęcie założenia o dodatkowym wpływie olaparybu na OS w znacznym stopniu wpływa na wzrost wartości oszacowanych efektów zdrowotnych, przy czym nie odpowiada faktycznym danym raportowanym w badaniu SOLO-1.

Kluczowym ograniczeniem analizy CMA jest brak badań bezpośrednio porównujących dwie postaci farmaceutyczne olaparybu, potwierdzających zasadność wyboru zastosowanej techniki analitycznej. Brak jest również badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego. Tym samym w przypadku, różnic w zakresie skuteczności i/lub bezpieczeństwa występujących praktyce klinicznej, koszty stosowania OLA TAB i OLA KAP będą się różnić.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia było oszacowanie wielkości wydatków płatnika publicznego związanych z refundacją produktu leczniczego Lynparza (olaparyb, tabletki) w leczeniu podtrzymującym dorosłych chorych z nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy dla wariantu podstawowego, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Lynparza w postaci tabletek w ramach proponowanego programu lekowego (łącznie wśród chorych po I linii i po kolejnych liniach chemioterapii) wydatki płatnika publicznego [REDACTED]

Założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów zostały zaczerpnięte z wielu źródeł, tj. danych KRN i NFZ, badań obserwacyjnych, danych wnioskodawcy, publikacji przeglądowych i innych opracowań. Szczególna niepewność wiąże się z danymi dotyczącymi odsetka pacjentek z mutacją w genach BRCA1 i BRCA oraz liczby pacjentek poddanych diagnostyce w jej kierunku. Dodatkowe ograniczenie stanowi również niepewność związana określeniem wpływu leczenia olaparybem po I linii chemioterapii na liczebność populacji pacjentek stosujących inhibitor PARP po progresji choroby. Wiarygodność tych oszacowań jest trudna do zweryfikowania, ze względu na brak pełnych danych epidemiologicznych dla populacji polskiej, brak szczegółowych danych NFZ dotyczących np. wykonywania testów na obecność BRCA oraz brak długoterminowych danych dotyczących wpływu stosowania olaparybu w leczeniu podtrzymującym po I-linii chemioterapii na dalszy przebieg terapii i liczebność populacji.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 rekomendacji dotyczących stosowania leku Lynparza po pierwszej linii leczenia oraz 5 (w tym 2 jednej organizacji) dotyczących leczenia podtrzymującego u pacjentów z chorobą nawrotową.

Rak nowo zdiagnozowany – terapia podtrzymująca

Cztery z 7 rekomendacji dotyczących stosowania olaparybu po I linii chemioterapii opartej na związkach platyny było pozytywnych, 2 pozytywne warunkowo, a 1 negatywna.

Jako uzasadnienie negatywnej rekomendacji australijska organizacja wskazała na niepewność związaną z oszacowaniami efektywności kosztowej olaparybu wynikającej z zastosowania zbyt skomplikowanego modelu i przyjęcia zbyt optymistycznych założeń dotyczących przeżycia całkowitego.

W rekomendacjach pozytywnych zwracano uwagę na znaczne wydłużenie PFS oraz niezaspokojone potrzeby pacjentów.

W wytycznych warunkowych wskazywano na konieczność poprawy wskaźnika użyteczności kosztów. Podobnie jak w negatywnej rekomendacji wskazywano na niepewność dotyczącą wpływu stosowania leku na przeżycie całkowite oraz niepewność oszacowań użyteczności kosztów wynikającą z założeń w zakresie skuteczności.

Rak nawrotowy – terapia podtrzymująca

W przypadku wytycznych dotyczących terapii podtrzymującej po kolejnych liniach chemioterapii 3 były pozytywne, 2 pozytywne warunkowo i 1 negatywna.

W pozytywnych rekomendacjach zwrócono uwagę na fakt, iż olaparyb w postaci tabletek zastąpi olaparyb w postaci kapsułek (mniejsze obciążenie dla pacjentów 4 tabletki vs 16 kapsułek), na brak terapii alternatywnych oraz wydłużenie czasu do progresji, aczkolwiek w pozytywnych rekomendacjach wskazywano również na brak trudny do oszacowania wpływ na chorobowość i śmiertelność.

W warunkowej rekomendacji NICE 2020 wskazano, że olaparyb ma potencjał, aby być kosztowo efektywnym w populacji pacjentek stosującej go po 2. linii chemioterapii, w przypadku gdy nowe dane dotyczące przeżycia całkowitego wykażą korzyść z jego stosowania w zakresie przeżycia całkowitego. Natomiast w najnowszych wytycznych NICE 2020, jako warunek wskazano poprawę użyteczności kosztowej.

Uwagi dodatkowe

Nie dotyczy.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

Tabela 48. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych. (§ 2 Rozporządzenia)</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Zgodnie ze złożonymi wnioskami o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla produktów Lynparza, [REDAKTED]</p> <p>Ponadto w ramach Analizy Klinicznej pominięto rekomendacje kliniczne NICE 2019 dotyczące stosowania olaparybu.</p>	TAK	Wnioskodawca poinformował o korekcie wniosku. Przedstawiono wyjaśnienie w zakresie przedstawienia rekomendacji NICE.
<p>Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Wnioskodawca w skróty sposób przedstawił dowody dotyczące skuteczności olaparybu stosowanego w postaci tabletek względem olaparybu stosowanego w postaci kapsułek. Niezbędne jest przeprowadzenie szerszej analizy porównawczej skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych produktów np.: w postaci jakościowego zestawienia i omówienia wyników.</p>	Częściowo	Wnioskodawca omówił badanie Study 19 w sposób bardzo skróty, w formie tabeli w opracowaniu stanowiącym odpowiedź na pismo Agencji, nie uzupełniając jednocześnie głównego dokumentu analizy klinicznej.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Analiza problemu decyzyjnego:

- Brak uwag.

Analiza kliniczna

- Część punktów kocowych np.: dotyczące jakości życia, lub dane dychotomiczne nie zostały zaprezentowane w formie tabel

Analiza ekonomiczna:

- Zgodnie z Wytycznymi HTA, model powinien zawierać analizę wrażliwości kluczowych parametrów. W analizie wrażliwości wnioskodawcy nie przetestowano alternatywnego wariantu uwzględniającego przebieg przeżycia w horyzoncie czasu trwania badania SOLO-1 czy też np. założenia o takim samym przebiegu OS w grupie OLA i PLC po dacie analizy danych (cut-off), mimo że najbardziej aktualne dane wskazują na brak istotnej statystycznie różnicy w odniesieniu do przeżycia całkowitego wyrażonego parametrem HR.

Analiza wpływu na budżet:

- Brak uwag.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Moore 2018	Moore K, Colombo N, Scambia G, i wsp. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. <i>N Engl J Med.</i> 2018;379(26):2495-2505.
Moore 2018 (1)	Moore KN, Colombo N, Scambia G i wsp. Maintenance olaparib following platinum-based chemotherapy in newly diagnosed patients (pts) with advanced ovarian cancer (OC) and a BRCA1/2 mutation (BRCAm): Phase III SOLO1 trial. <i>Annals of Oncology</i> 2018; 29: Supplement 8. https://www.esmo.org/Press-Office/Press-Releases/SOLO-FIGO-olaparib-ovarian-cancer-brca-Moore (wrzesień 2019).
Wu 2019	Wu L, Zhu J, Yin R, i wsp. Olaparib maintenance therapy in patients (pts) with a BRCA1 and/or BRCA2 mutation (BRCAm) and newly diagnosed advanced ovarian cancer (OC): SOLO1 China cohort. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2019; 37 Supplement 15. (suppl; abstr 5554).
Mathews 2019	Mathews CA, Moore KN, Colombo N, i wsp. Maintenance olaparib after platinum-based chemotherapy in patients (pts) with newly diagnosed advanced ovarian cancer (OC) and a BRCA mutation (BRCAm): Efficacy by surgical and tumor status in the Phase III SOLO1 trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2019; 37; Supplement 15. (suppl; abstr 5541).
Friedlander 2019	Friedlander M, Moore KN, Colombo N, i wsp. Efficacy of maintenance olaparib for newly diagnosed, advanced ovarian cancer patients (pts) by BRCA1 or BRCA2 mutation in the phase III SOLO1 trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2019; 37: Supplement 15. (suppl; abstr 5551).
Colombo 2019	Colombo N, Moore KN, Scambia G, i wsp. Adverse events (AEs) with maintenance olaparib in newly diagnosed patients (pts) with advanced ovarian cancer (OC) and a BRCA mutation (BRCAm): Phase III SOLO1 trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2019; 37: Supplement 15. (suppl; abstr 5539)
Pujade-Lauraine 2017	Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, i wsp. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2017;18(9):1274-1284.
Friedlander 2018	Friedlander M, GebSKI V, Gibbs E, i wsp. Health-related quality of life and patient-centred outcomes with olaparib maintenance after chemotherapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT Ov-21): a placebo-controlled, phase 3 randomised trial. <i>The Lancet Oncology</i> 2018; 19:8 (1126-1134).
Liu 2018	Liu J, Yin R, Wu L, i wsp. Olaparib maintenance monotherapy improves progression-free survival (PFS) in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (PSROC): Solo2 study-China cohort. <i>Int. J. Gynecol. Cancer</i> 2018; 28 Supplement 2 (49-50).
Penson 2017	Penson R, Kaminsky-Forrett M-C, Ledermann J, i wsp. Efficacy of olaparib maintenance therapy in patients (pts) with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (PSROC) by lines of prior chemotherapy: Phase III SOLO2 trial (ENGOT Ov-21). <i>Annals of Oncology</i> 2017; 28 Supplement 5 (v331-).
Oza 2017	Oza AM, Combe P, Ledermann J, i wsp. Evaluation of tumour responses and olaparib efficacy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (PSROC) patients (pts) with or without measurable disease in the SOLO2 trial (ENGOT Ov-21). <i>Annals of Oncology</i> 2017; 28 Supplement 5 (v344-).
Friedlander 2017	Friedlander M, Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, i wsp. Treatment with maintenance olaparib significantly improves progression-free survival in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer: results of SOLO2 study. <i>Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology</i> 2017; 13 Supplement 2 (51-).
Pujade-Lauraine 2017(1)	Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Penson RT, i wsp. Treatment with olaparib monotherapy in the maintenance setting significantly improves progression-free survival in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer: Results from the phase III SOLO2 study. <i>Gynecologic Oncology</i> 2017; 145 Supplement 1 (219-220).
Hanker 2018	Hanker LC, Heitz F, Park-Simon TW, i wsp. Tolerability of olaparib tablets as maintenance therapy in patients with BRCA-mutated (BRCAm) platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC): Phase III SOLO2/AGO-OVAR2.23 trial, AGO Study Group & GINECO. <i>Geburtshilfe und Frauenheilkunde</i> 2018; 78(10):93.
Ledermann 2017	Ledermann JA, Lortholary A, Penson RT, i wsp. Adverse events (AEs) with maintenance olaparib tablets in patients (pts) with BRCA-mutated (BRCAm) platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC): Phase III SOLO2 trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2017; 35:15 Supplement 1. http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.5518 (lut 2019).
Hasenburg 2018	Hasenburg A, Harter P, Park-Simon T-W, i wsp. Health-related quality of life (HRQOL) and patient-centered outcomes with maintenance olaparib compared with placebo following chemotherapy in patients with germline BRCAmutated platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: SOLO2 Phase III. <i>Oncology Research and Treatment</i> 2018; 41 Supplement 1 (88-89).
Friedlander 2017 (2)	Friedlander M, GebSKI V, Gibbs E, i wsp. Health-related quality of life (HRQOL) and patient-centred outcomes with olaparib maintenance post-chemotherapy in patients with germline BRCA-mutated platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC). <i>International Journal of Gynecological Cancer</i> 2017; 27 Supplement 4 (1941-).
Friedlander 2017 (3)	Friedlander M, GebSKI V, Gibbs E i wsp. Health-related quality of life (HRQOL) and patient-centered outcomes with maintenance olaparib compared with placebo following chemotherapy in patients with germline (g) BRCA-mutated (m) platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC): SOLO2 phase III trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2017;35:15 Supplement 1. http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.5507 (lut 2019).

Ledermann 2012	Ledermann J, Harter P, Gourley C, i wsp. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. <i>N Engl J Med.</i> 2012 Apr 12;366(15):1382-92.
Ledermann 2014	Ledermann J, Harter P, Gourley C, i wsp. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2014 Jul;15(8):852-61.
Friedlander 2018	Friedlander M, Matulonis U, Gourley C, i wsp. Long-term efficacy, tolerability and overall survival in patients with platinum-sensitive, recurrent high-grade serous ovarian cancer treated with maintenance olaparib capsules following response to chemotherapy. <i>British Journal of Cancer</i> 2018; 119(9): 1075-1085.
Blecharz 2019	Blecharz P, Mądry R. The real-world effect of olaparib in <i>BRCA</i> -dependent platinum-sensitive recurrent ovarian cancer patients in Poland. <i>ESGO's 21st European Congress on Gynaecological Oncology.</i> Athens, November 2-5, 2019
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
PTGO 2017	Basta A, Bidziński M, Bienkiewicz A i wsp. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka jajnika. <i>Curr Gynecol Oncol</i> 2017; 15(1): 5-23.
PTG 2016	PTG, Polskie Towarzystwo Ginekologiczne. Zasady postępowania z chorymi z podejrzeniem i rozpoznaniem raka jajnika — rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego. <i>Ginekologia i Perinatologia Praktyczna</i> 2016; 1(3): 127–129.
SIGN 2018	SIGN 135. Management of epithelial ovarian cancer - A national clinical guideline. SIGN November 2013. Revised 2018
NCCN 2019	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Ovarian cancer – Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. NCCN version 3.2019., November 26.2019
NCI	NCI, National Cancer Institute, https://www.cancer.gov/types/ovarian/hp/ovarian-epithelial-treatment-pdq#section/_677 (marzec 2020).
ASCO 2016	ASCO, American Society of Clinical Oncology, http://ascopubs.org/doi/pdfdirect/10.1200/JCO.2016.68.6907 (wrzesień 2019).
CCO 2017	CCO, Cancer Care Ontario. Francis J, Coakley N, Elit E i wsp. Systemic Therapy for Recurrent Epithelial Ovarian Cancer. 2017, version 4.
BGCS 2017	Fotopoulou C, Hall M, Cruickshank D i wsp. British Gynaecological Cancer Society (BGCS). Epithelial Ovarian / Fallopian Tube / Primary Peritoneal Cancer Guidelines: Recommendations for Practice. 2017.
ESMO-ESGO 2018	Colombo N, Sessa C, du Bois A i wsp. ESMO–ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. <i>Annals of Oncology</i> 2019; 30: 672–705.
FIGO 2018	Berek JS, Kehoe ST, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. <i>Int J Gynaecol Obstet.</i> 2018 Oct;143 Suppl 2:59-78.
NCPE 2019	http://www.ncpe.ie/drugs/olaparib-lynparza-tablets-for-brca-mutated-platinum-sensitive-relapsed-ovarian-fallopian-tube-or-primary-peritoneal-cancer/ (grudzień 2019)
NCPE 2020	http://www.ncpe.ie/drugs/olaparib-lynparza-for-platinum-sensitive-relapsed-ovarian-cancer/ (luty 2020)
Zorginstituut Nederland 2020	Zorginstituut Nederland, https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2020/02/07/acp-advies-over-olaparib-lynparza
GBA 2020	Gemeinsamen Bundesausschusses, https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4133/2020-01-16_AM-RL-XII_Olaparib_D-464_BAnz.pdf , https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6286/2020-01-16_AM-RL-XII_Olaparib_D-464_TrG.pdf (styczeń 2020)
pCORD 2019	https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_olaparib_lynparza_resub_fn_rec.pdf (grudzień 2019)
NICE 2019	https://www.nice.org.uk/guidance/ta598/chapter/1-Recommendations (sierpień 2019)
HAS 2019	https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17990_LYNPARZA_ovaire_PIC_EI_Avis3_CT17990.pdf (grudzień 2020)
HAS 2018	https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17075_LYNPARZA_comp_PIS_INS_Avis3_CT17075.pdf (grudzień 2018)
SMC 2019	https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4940/olaparib-lynparza-final-november-2019-for-website.pdf (listopad 2019)
NICE 2020	https://www.nice.org.uk/guidance/ta620/chapter/1-Recommendations (styczeń 2020)
GBA 2018	https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-369/2018-12-06_Geltende-Fassung_Olaparib_D-360.pdf ; https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5560/2018-12-06_AM-RL-XII_Olaparib_D-360_TrG.pdf (grudzień 2018)
PBAC 2018	Public Summary Document – March 2018 PBAC, https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-03/Olaparib-psd-march-2018 (czerwiec 2018)

PBAC 2019	Public Summary Document – November 2019 PBAC Meeting, https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-11/olaparib-tablet-100-mg-tablet-150-mg-lynparza (marzec 2020)
Pozostałe publikacje	
ChPL Lynparza	Charakterystyka Produktu leczniczego Lynparza
Ciemiński 2013	Ciemiński A, Lewandowski J, Emerich J, Rak jajowodu – obraz kliniczny, diagnostyka, leczenie. Opis przypadku, Curr. Gynecol. Oncol. 2013, 11 (3), p. 217–228
Jelovac 2011	Jelovac D, Armstrong D. K, Najnowsze osiągnięcia w rozpoznawaniu i leczeniu chorych na raka jajnika, CA Cancer J Clin 2011, 61: 183-203
Kujawa 2015	Kujawa K. A, Lisowska K. M, Rak jajnika – od biologii do klinik, Postepy Hig Med Dosw (online), 2015; 69: 1275-1290 e-ISSN 1732-2693
Miedzińska 2007	Miedzińska M, Bodnar L, Bobkiewicz P, Bidziński M, Pierwotny surowiczy rak otrzewnej – diagnoza, leczenie i rokowanie, Gin. Onkol. 2007, 5 (1), p. 15-21
Nowak-Markwitz 2012	Nowak-Markwitz E, Spaczyński M, Rak jajnika – nowe spojrzenie na pochodzenie i histogenezę, Ginekol. Pol. 2012, 83, 454-457

