



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Lynparza (olaparyb)
w ramach programu lekowego
Leczenie olaparybem opornego na kastrację raka
gruczołu krokowego (ICD-10 C61)
Analiza weryfikacyjna

nr OT.4231.4.2022

Data ukończenia: 1 kwietnia 2022

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 2016 poz. 1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AstraZeneca AB

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz. 1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016, poz. 922 z późn. zm.).

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

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

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz. 1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
ADT	terapia antyandrogenowa (androgen deprivation therapy)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AQA	kwestionariusz Analgesic Quantification Algorithm
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BICR	zaślepiiony niezależny komitet oceniający (blinded independent review committee)
BRCAm	mutacje w genach BRCA
BSC	najlepsze leczenie objawowe (best supportive care)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CPRP	oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (castration-resistant prostate cancer)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EAU	European Association of Urology
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HRR	naprawa rekombinacji homologicznej (Homologous Recombination Repair)
HSPC	hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego (hormone-sensitive prostate cancer)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
mCRPC	rozsiały oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (metastatic castration-resistant prostate cancer)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NHA	leki hormonalne nowej generacji (new hormonal agents)

NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
ORR	Odsetek obiektywnych odpowiedzi (objective response rate)
OS	przeżycie całkowite (overall survival)
PARP	polimeraza poli ADP-rybozy (poly(ADP-ribose) polymerase)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
p.p.	punkty procentowe
PSA	swoisty antygen gruczołu krokowego (prostate-specific antigen)
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
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 odpowiedni ka refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
rPFS	przeżycie wolne od progresji radiologicznej (radiographic progression-free survival)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RWE	ang. real world evidence
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SEOM	Spanish Society of Medical Oncology
SMC	Scottish Medicines Consortium
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
TTPP	Czas do progresji bólu (ang. time to pain progression)
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 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
WDS	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	19
3.5. Refundowane technologie medyczne	20
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	21
4. Ocena analizy klinicznej	22
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	22
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	22
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	23
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	26
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	27
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	27
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	27
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	33
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	35
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	35

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	35
4.3.	Komentarz Agencji	37
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	39
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	39
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	39
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	40
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	41
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	41
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	41
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	41
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	47
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	48
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	50
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	50
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	51
5.4.	Komentarz Agencji	51
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	54
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	54
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	54
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	54
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	58
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	59
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	61
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	63
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	64
6.4.	Komentarz Agencji	64
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	65
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	67
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	69
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	72
11.	Kluczowe informacje i wnioski	75
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	80
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	90
14.	Źródła.....	91
15.	Załączniki.....	93

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 28.01.2022; PLR.4500.3753.2021.16.MKO, PLR.4500.3754.2021.16.MKO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Lynparza (olaparyb), Tabletki powlekane, 100 mg, 56, tabl., kod GTIN: 05000456031325
 - Lynparza (olaparyb), Tabletki powlekane, 150 mg, 56, tabl., kod GTIN: 05000456031318
 - Wnioskowane wskazanie:
W ramach programu lekowego „Leczenie olaparybem opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”
-

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:

- 
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?



Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

Wnioskodawca

AstraZeneca AB
S151 85, Södertälje
Szwecja

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 28.01.2022, znak PLR.4500.3753.2021.16.MKO, PLR.4500.3754.2021.16.MKO (data wpływu do AOTMiT 28.01.2022), 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 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

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

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 09.03.2022, znak OT.4231.4.2022.TG.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 25.03.2022 pismem nr PLR.4500.3753.2021.20.KKO, PLR.4500.3754.2021.21.KKO z dnia 25.03.2022 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Lynparza stosowanego w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, [REDACTED], Warszawa 2021
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Lynparza stosowanego w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, [REDACTED], Warszawa 2021
- Analiza ekonomiczna dla leku Lynparza stosowanego w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, [REDACTED], Warszawa 2021
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Lynparza stosowanego w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, [REDACTED], Warszawa 2021
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Lynparza stosowanego w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, [REDACTED], Warszawa 2021
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Lynparza zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie OT.4231.4.2022.TG.2

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	Lynparza, tabletki powlekane, 100 mg – 56 tabl. – kod GTIN: 05000456031325 Lynparza, tabletki powlekane, 150 mg – 56 tabl. – kod GTIN: 05000456031318
Kod ATC	L01XK01
Substancja czynna	olaparyb
Wnioskowane wskazanie	Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego w ramach programu lekowego „Leczenie olaparybem opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”
Dawkowanie	<p>Produkt Lynparza jest dostępny w postaci tabletek 100 mg i 150 mg.</p> <p>Zalecana dawka produktu Lynparza w monoterapii 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.</p> <p><u>Czas trwania leczenia</u></p> <p>Zaleca się kontynuowanie leczenia do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. U pacjentów niepoddanych kastracji chirurgicznej podczas leczenia należy kontynuować kastrację farmakologiczną analogiem hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH).</p> <p><u>Pominięcie dawki leku</u></p> <p>Jeżeli pacjent pominięciem dawki produktu Lynparza, powinien przyjąć kolejną dawkę o zaplanowanej porze.</p> <p><u>Dostosowanie dawkowania z powodu działań niepożądanych</u></p> <p>Stosowanie leku można przerwać w celu opanowania działań niepożądanych takich jak nudności, wymioty, biegunka i niedokrwistość; można również rozważyć zmniejszenie dawki leku.</p> <p>Zalecana dawka zredukowana wynosi 250 mg (jedna tabletki 150 mg i jedna tabletki 100 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 500 mg).</p> <p>W przypadku, gdy konieczna jest dalsza redukcja dawki, zalecane jest jej zmniejszenie do 200 mg (dwie tabletki po 100 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 400 mg).</p> <p><u>Szczególne grupy pacjentów</u></p> <p><u>Osoby w podeszłym wieku</u></p> <p>U pacjentów w podeszłym wieku nie jest wymagane dostosowywanie dawki początkowej leku.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek</u></p> <p>U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 31 do 50 ml/min) zalecana dawka produktu leczniczego Lynparza to 200 mg (dwie tabletki po 100 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 400 mg).</p> <p>Produkt leczniczy Lynparza może być podawany u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 51 do 80 ml/min) bez zmiany dawki.</p> <p>Produkt leczniczy Lynparza nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek (klirens kreatyniny \leq 30 ml/min), ponieważ bezpieczeństwo stosowania i farmakokinetyka nie były badane u tych pacjentów. Produkt leczniczy Lynparza może być zastosowany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, jedynie, jeżeli korzyści przewyższają ryzyko, a wtedy pacjent musi być uważnie obserwowany w zakresie czynności nerek i występowania objawów niepożądanych.</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u></p> <p>Produkt leczniczy Lynparza może być stosowany u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (A lub B w skali Child-Pugh) bez zmiany dawki. Produkt leczniczy Lynparza nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (C w skali Child-Pugh), jako że bezpieczeństwo stosowania i farmakokinetyka leku w tej grupie nie zostały określone.</p> <p><u>Pacjenci rasy niekawkaskiej</u></p> <p>Dostępne są jedynie ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania produktu u pacjentów rasy niekawkaskiej. Jednakże, nie jest wymagane dostosowanie dawki produktu ze względu na przynależność etniczną.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Lynparza u dzieci i młodzieży nie zostały określone. Nie są dostępne żadne dane na ten temat.</p>
Droga podania	doustne

<p>Mechanizm działania na podstawie ChPL</p>	<p>Olaparyb jest silnym inhibitorem ludzkich enzymów określanych mianem polimeraz poli-ADP-rybozy (ang. poly-ADP-ribose polymerase, PARP-1, PARP-2 i PARP-3) i wykazano, że hamuje on wzrost niektórych nowotworowych linii komórkowych w warunkach in vitro oraz wzrost guzów in vivo, stosowany jako jedyny lek (w monoterapii) lub w skojarzeniu z uznanymi chemioterapeutykami.</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 widełki replikacyjne napotyka 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 podatność na raka jajnika i innych nowotworach złośliwych. 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>
---	---

Do obrotu dopuszczona jest również inna postać i opakowania produktu Lynparza, tj.:

- Lynparza, 50 mg, kapsułka twarda, 448 (4 x 112) kapsułek – EU/1/14/959/001;
- Lynparza, 100 mg, tabletki powlekane, 112 (2 x 56) tabletek (opakowanie zbiorcze) – EU/1/14/959/003;
- Lynparza, 150 mg, tabletki powlekane, 112 (2 x 56) tabletek (opakowanie zbiorcze) – EU/1/14/959/005.

Źródło: ChPL Lynparza

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<p>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</p>	<p>Data pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 grudnia 2014; data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 1 października 2019, EMA (nr pozwoleń: EU/1/14/959/002, EU/1/14/959/004)</p>
<p>Zarejestrowane wskazania do stosowania</p>	<p><u>Rak jajnika</u> Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w monoterapii w:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z obecnością mutacji BRCA1/2 (dziedzicznej i (lub) somatycznej), u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny. • leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z podatnym na platynę nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. high grade), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny. <p>Produkt Lynparza w skojarzeniu z bewacyzumabem jest wskazany w:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości (ang. high grade), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny w skojarzeniu z bewacyzumabem i u których nowotwór złośliwy charakteryzuje się zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej (ang. homologous recombination deficiency, HRD), definiowanymi na podstawie obecności mutacji BRCA1/2 i (lub) niestabilności genomu <p><u>Rak piersi</u> Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w 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.</p> <p>U pacjentów z rakiem piersi z obecnością receptorów hormonalnych (HR-dodatni) powinna również wystąpić progresja podczas lub po wcześniejszej terapii hormonalnej lub nie można u tych pacjentów zastosować terapii hormonalnej.</p> <p><u>Gruczolakorak trzustki</u></p>

	<p>Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki z obecnością dziedzicznych mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.</p> <p>Rak gruczołu krokowego</p> <p>Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z obecnością mutacji BRCA1/2 (dziedzicznych i/lub somatycznych), u których po wcześniej zastosowanej terapii z użyciem nowego leku o działaniu hormonalnym wystąpiła progresja choroby.</p>
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	<p>Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs) <p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP) <p>Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu <p>Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:</p> <p>Badanie skuteczności po wprowadzeniu do obrotu (PAES): W celu dalszego potwierdzenia skuteczności olaparybu w leczeniu podtrzymującym po pierwszej linii chemioterapii zawierającej związki platyny u pacjentów z surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania z mutacją w BRCA1/2, podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinien przedłożyć zaktualizowane wyniki PFS2, zaktualizowane wyniki OS i ostateczne wyniki OS uzyskane w badaniu D0818C00001 (SOLO1), randomizowanym, wielośrodkowym badaniu III fazy kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby.</p> <p>Raport z tego badania klinicznego należy przedłożyć do: grudzień 2023</p>

Źródło: ChPL Lynparza

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii w mCRPC

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
Opinia Rady Przejrzystości nr 28/2021 z dnia 8 lutego 2021 r.	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Lynparza (olaparibum), kapsułki twarde 50 mg, we wskazaniu: rak gruczołu krokowego oporny na kastrację u pacjenta z mutacją genu BRCA.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Olaparib (inh bitor PARP), bywa skuteczny w rozsiewie raka stercza u pacjentów z mutacją BRCA2. Leczenie takie nie jest aktualnie refundowane przez NFZ.</p> <p>W RCT III fazy PROfound oceniano olaparyb względem enzalutamidu lub abirateronu (nowych leków hormonalnych) u chorych z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem prostaty. Do jednej kohorty włączano chorych z mutacjami w genach BRCA1, BRCA2 lub ATM a do drugiej z mutacjami w innych genach.</p> <p>W kohorcie z mutacjami BRCA1 i BRCA2 wykazano statystycznie znamienne przewagę olaparybu nad lekiem hormonalnym. Mediana okresu wolnego od progresji (PFS) w grupie olaparybu wyniosła 9,8 miesiąca, zaś w ramieniu komparatora 3,0 miesiąca. Leczenie olaparybem wiązało się z 37% redukcją ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (OS) w stosunku do terapii lekami hormonalnymi (HR=0,63; 95%CI=0,42 do 0,95). Mediana OS wyniosła odpowiednio 20,1 i 14,4 miesiąca. W publikacji Hussain 2020 przedstawiono wyniki dla OS u chorych z mutacją w genie BRCA2. Były one zbliżone do omówionych powyżej, gdyż HR wyniósł 0,59 (95%CI=0,37 do 0,95).</p> <p>Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie stanowił 44% w grupie olaparybu i 0% w ramieniu kontrolnym.</p>
Opinia Prezesa AOTMiT nr 13/2021 z dnia 12 lutego 2021 r.	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 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 2020 poz. 357) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Lynparza (olaparyb) we wskazaniu: rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C61) z mutacją BRCA2 po niepowodzenie dwóch linii leczenia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Lynparza (olaparyb) we wskazaniu: rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C61), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	<p>Pod uwagę wzięto wyniki analizy klinicznej, do której włączono jedno wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie III fazy PROfound. W badaniu tym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo olaparybu względem leku z grupy nowych leków hormonalnych (enzalutamid lub octan abirateronu) według wyboru lekarza. Zgodnie z wynikami badania w podgrupie chorych z mutacją BRCA1/2 wykazano istotnie statystycznie wydłużenie przeżycia całkowitego o 5,7 msc (20,1 msc vs 14,4 msc) oraz czasu wolnego od progresji radiologicznej o 6,8 msc (9,8 msc vs 3,0 msc). Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wyniósł 44% w grupie olaparybu oraz 0% w ramieniu kontrolnym.</p> <p>Ponadto, olaparyb jest zalecany przez europejskie wytyczne u pacjentów z przerzutowym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (mCRPC, ang. metastatic castration-resistant prostate cancer) ze zmianami w BRCA1 lub BRCA2 po zastosowaniu nowych leków hormonalnych (enzalutamid lub octan abirateronu).</p> <p>Mając na uwadze powyższe przesłanki oraz charakterystykę wnioskowanej populacji (rak gruczołu krokowego oporny na kastrację z mutacją BRCA2, po niepowodzeniu enzalutamidu oraz kabazytakselu) w ocenie Prezesa Agencji finansowanie ocenianej technologii w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej ze środków publicznych jest uzasadnione.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa: 1149.0, Olaparyb
[redacted]	[redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W ramach programu lekowego we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego „Leczenie olaparybem opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>Do leczenia olaparybem w ramach programu kwalifikują się chorzy na raka gruczołu krokowego z przerzutami spełniający poniższe kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne rozpoznanie raka gruczołu krokowego; 2) progresja choroby podczas terapii lekami hormonalnymi nowej generacji; 3) obecność patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji w genie BRCA1 i/lub w BRCA2; 4) stadium oporności na kastrację, określone na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej (tj. wynoszącego 1,7 nmol/l lub mniej), 5) stan sprawności ogólnej w stopniach 0-2 według klasyfikacji ECOG; 6) wiek powyżej 18. roku życia. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Ponadto do programu lekowego, w celu zapewnienia kontynuacji terapii, kwalifikowani są pacjenci z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, leczeni olaparybem w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że przed rozpoczęciem terapii spełniali kryteria włączenia oraz nie spełniali kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu.</p>
Określenie czasu leczenia w programie	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.

Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu	1) nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 2) zespół mielodysplastyczny/ostra białaczka szpikowa (MDS/AML); 3) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem uniemożliwiający leczenie olaparybem zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego ; 4) wskaźniki czynności wątroby i nerek uniemożliwiające leczenie olaparybem zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; oraz zgodnie z przeciwwskazaniami wymienionymi w ChPL.
Kryteria wyłączenia z programu	1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na olaparyb lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 2) progresja choroby w trakcie stosowania leku, definiowana według następujących kryteriów: a) wystąpienie łącznie przynajmniej 2 z 3 następujących rodzajów progresji: <ul style="list-style-type: none"> • progresja kliniczna: <ul style="list-style-type: none"> ○ progresja bólu nowotworowego związana z koniecznością zastosowania przeciwbólowego leku opioidowego przez okres dłuższy niż 2 tygodnie lub istotne zwiększenie jego dawki lub ○ wystąpienie SRE (skeletal related events – zdarzeń kostnych) lub ○ pogorszenie stanu sprawności ogólnej chorego (wg klasyfikacji ECOG) do co najmniej stopnia 3, utrzymujące się min. 2 tygodnie, • progresja PSA określona jako trzy kolejne wzrosty PSA, oznaczone w co najmniej tygodniowych odstępach, z udowodnionymi wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowej, przy nominalnej wartości stężenia PSA >2ng/ml, • progresja radiologiczna określona jako pojawienie się co najmniej dwóch nowych ognisk, potwierdzona badaniem obrazowym lub b) progresja zgodnie z kryteriami RECIST; 3) wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia zgodnie z wytycznymi zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego; 4) rezygnacja świadczeniobiorcy.

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Zasadność wnioskowanych warunków objęcia refundacją:

- wnioskowane wskazanie – zgodnie z treścią projektu programu lekowego uzgodnionego z wnioskodawcą przekazany w piśmie zlecającym do leczenia olaparybem mają być kwalifikowani dorośli pacjenci chorzy na raka gruczołu krokowego z przerzutami, po progresji choroby podczas terapii lekami hormonalnymi nowej generacji, z obecnością patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji w genie BRCA1 i/lub BRCA2. Zapisy programu lekowego są zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Treść analiz zawartych we wniosku jest zgodna z zapisami programu lekowego i wskazaniem rejestracyjnym, poza predefiniowanymi przez wnioskodawcę kryteriami przeglądu dot. populacji, gdzie populacja docelowa przeglądu jest szersza od populacji, w której technologia wnioskowana ma być refundowana – nie uwzględniono opisanych w projekcie programu lekowego kryteriów dot. m.in. wieku czy obecności u chorych mutacji w genie BRCA1 i/lub w BRCA2. Jednakże charakterystyka populacji dla której przedstawiono wyniki w ramach AKL jest zgodna z wnioskowanym wskazaniem (treścią proponowanego programu lekowego).
- kategoria refundacyjna – lek stosowany w ramach programu lekowego – propozycja zgodna z zapisami art. 14 ustawy o refundacji;
- przynależności do grupy limitowej – Istniejąca grupa limitowa 1149.0, Olaparyb – propozycja zgodna z zapisami art. 15 ust. 2 i 3 ustawy o refundacji;
- poziomu odpłatności – bezpłatnie (lek wydawany w ramach programu lekowego) – na podstawie art. 14 ust. 1 pkt 1 ustawy o refundacji;

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 rak gruczołu krokowego przypisany jest do kodu C61 nowotwór złośliwy gruczołu krokowego.

Rak gruczołu krokowego (rak stercza) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się pierwotnie z obwodowej strefy gruczołu krokowego.

Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (CRPC, ang. *castration-resistant prostate cancer*) to typ raka prostaty, który zwykle rozwija się w trakcie leczenia uogólnionej (z przerzutami) choroby nowotworowej. Rak ten występuje, gdy kastracyjny poziom testosteronu w surowicy wynosi <50 ng/ml (lub 1,7 nmol/l) z progresją choroby potwierdzoną na podstawie:

- wyników badań laboratoryjnych – trzy następujące po sobie wzrosty stężenia PSA (ang. *prostate-specific antigen* – antygen gruczołu krokowego) z 1-tyg. przerwą, przy czym dwa wzrosty stężenia PSA o $>50\%$ ponad nadir (wartość wyjściową), gdzie PSA >2 ng/ml
lub
- badań radiologicznych – pojawienie się dwóch lub więcej zmian w scyntygrafii kości lub zajęcie tkanek miękkich przez zmianę wg kryteriów RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe).

Źródło: AWA nr OT.4331.69.2019

Klasyfikacja

Po ustaleniu zaawansowania klinicznego z uwzględnieniem badań dodatkowych można wyróżnić następujące grupy:

- dużego ryzyka – PSA >20 ng/ml, ocena w skali Gleasona >8 pkt., zaawansowanie kliniczne T2c/T3 (naciek obejmuje oba płaty lub wykracza poza torebkę gruczołu)
- małego ryzyka – PSA <10 ng/ml, ocena w skali Gleasona <6 pkt., zaawansowanie kliniczne T1c lub T2a (naciek zajmuje nie więcej niż połowę jednego płata)
- pośredniego ryzyka – pozostali chorzy.

Źródło: AWA nr OT.4331.69.2019

Epidemiologia

Rak gruczołu krokowego stanowi 13% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn w Polsce. W 2014 roku standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosił 39/100 000 (2. miejsce wśród zachorowań na nowotwory złośliwe; 12 343 przypadki), a współczynnik umieralności 12,63/100 000 (4 440 zgonów). Rozpoznawany jest głównie u mężczyzn >50 r.ż. W Europie Zachodniej i Stanach Zjednoczonych jest najczęstszym nowotworem złośliwym u mężczyzn i stanowi 20% wszystkich nowotworów.

Źródło: AWA nr OT.4331.69.2019

W publikacji z badania klinicznego mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego (nie selekcjonowano pacjentów pod kątem choroby przerzutowej) poddawanych testom wielogenowym. Opisano, że 15,6% mężczyzn z chorobą ma patogenne warianty zidentyfikowane w badanych genach (BRCA1, BRCA2, HOXB13, MLH1, MSH2, PMS2, MSH6, EPCAM, ATM, CHEK2, NBN i TP53), a 10,9% mężczyzn ma patogenne warianty linii zarodkowej w genach naprawy DNA. Najczęściej identyfikowanymi wariantami patogennymi były mutacje w BRCA2 (4,5%), CHEK2 (2,2%), ATM (1,8%) i BRCA1 (1,1%).

Źródło: EAU 2022

Rokowanie

Przeżycie chorych zależy od zaawansowania choroby i zastosowanej formy leczenia. Po leczeniu radykalnym 5 lat przeżywa 70-85% chorych, a odsetek przeżyć 10-letnich wynosi 50-75%. U chorych niekwalifikujących się do leczenia radyklanego progresję choroby stwierdza się w różnym okresie od włączenia terapii hormonalnej, ale zwykle po 18-36 miesiącach. Chorzy z nowotworem zaawansowanym miejscowo leczeni zachowawczo przeżywają średnio 4,5 roku, a chorzy z rozsiewem 1-3 lata.

W wytycznych NCCN 2022 opisano, iż wielu raportach mutacje germinalne BRCA1 lub BRCA2 wiązano ze zwiększonym ryzykiem raka prostaty. W szczególności mutacje BRCA2 powiązano z 2 do 6-krotnym wzrostem ryzyka raka prostaty, podczas gdy powiązanie mutacji BRCA1 ze zwiększonym ryzykiem raka prostaty jest mniej spójne. Ponadto rak gruczołu krokowego u osób z mutacjami BRCA w linii zarodkowej wydaje się występować wcześniej, mieć bardziej agresywny fenotyp i wiązać się ze znacznie krótszym czasem przeżycia niż u pacjentów bez nosicielstwa.

Źródło: AWA nr OT.4231.15.2021, NCCN 2022

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Opinia ekspertów

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac AWA otrzymano opinię od jednego eksperta, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Liczebność populacji w ramach proponowanego programu lekowego na podstawie opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Piotr Potemski, Konsultant Wojewódzki w dz. onkologii klinicznej
Obecna liczba chorych w Polsce	„Nie mam takich danych, ale liczba chorych otrzymujących nowy lek hormonalny jest dostępna u płatnika publicznego (do końca lutego 2022 abirateron i enzalutamid w programie B.56 mogły być stosowane wyłącznie u chorych z opornym na kastrację, przerzutowym nowotworem)”
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	„Dane z Krajowego Rejestru Nowotworów (Wojciechowska U, Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy. Dostępne na stronie http://onkologia.org.pl/raporty/ dostęp 21.03.2022) wskazują, że w latach 2015-2019 średnia roczna liczba zachorowań wyniosła ok. 16 tys. W tym samym czasie średnia roczna liczba zgonów wyniosła ok. 5,3 tysiąca. Dane dotyczące zgonów są jednak prawdopodobnie zawyżone z uwagi na możliwość przypisywania kodu C61 osobom zmarłym z innych powodów u których kiedykolwiek wcześniej rozpoznano raka gruczołu krokowego.”
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	„Zgodnie z danymi przedstawionymi w N Engl J Med 2020; 382:2091-2102 (DOI: 10.1056/NEJMoa1911440) częstość występowania co najmniej 1 z 15 ocenianych mutacji wyniosła 28%. Mutacje BRCA 1 i 2 dotyczyły 41% chorych włączonych do badania (dane z Tabeli S2) co oznacza, że ich częstość w niewyselekcjonowanej populacji wynosi około 12%. 1. Uwzględniając dane z Krajowego Rejestru Nowotworów i przyjmując, że niemal wszyscy pacjenci umierający na raka gruczołu krokowego umierają w fazie przerzutowej choroby i oporności na kastrację MAKSYMALNA liczba chorych z mutacjami wyniosłaby około 600 osób rocznie. Jednak dane te są moim zdaniem zawyżone. 2. Znacznie bardziej wiarygodne byłyby dane pochodzące od płatnika publicznego tj. roczna liczba nowych chorych rozpoczynających leczenie w Programie lekowym MZ i otrzymujących enzalutamid a bo abirateron do końca lutego 2022. Zakładając, że wszyscy Ci chorzy mieli by skutecznie oznaczone mutacje BRCA1 i 2 (wydaje się to nieprawdopodobne, ponieważ w dużej mierze oznaczenia będą wykonywane z archiwalnego materiału z możliwą degradacją DNA i w badaniu rejestracyjnym ocena możliwa była u 69% pacjentów, dla których dostępny był materiał histopatologiczny) oczekiwana maksymalna liczba osób, u których byłaby stosowana oceniana technologia to 12% liczby nowych chorych leczonych abirateronem albo enzalutamidem w ciągu roku.”
Źródło	informacje w treści opinii

Dane NFZ

Wg zapisu proponowanego programu lekowego do leczenia olaparybem mają kwalifikować się pacjenci z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami po progresji choroby podczas terapii lekami hormonalnymi nowej generacji (NHA). Leczenie NHA z użyciem enzalutamidu lub abirateronu jest dostępne w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego”. Na podstawie danych Statystyk NFZ w programie lekowym liczba pacjentów leczonych wyniosła:

- w 2020 r. 3 646, w tym leczonych: enzalutamidem – 2 339 pacjentów, abirateronem – 1 170 pacjentów,
- w 2019 r. 2 801, w tym leczonych enzalutamidem – 1 258 pacjentów, abirateronem – 1 423 pacjentów,
- w 2018 r. 2 112, w tym leczonych enzalutamidem – 552 pacjentów, abirateronem – 1 499 pacjentów,
- w 2017 r. 1 395, w tym leczonych enzalutamidem – 44 pacjentów, abirateronem – 1 352 pacjentów.

Biorąc pod uwagę najnowsze dostępne dane, tj. za 2020 rok, liczba pacjentów stosujących NHA wyniosła 3 509 osób. Nie ma dostępnych informacji ilu z tych pacjentów doświadczyło progresji choroby podczas terapii tymi lekami, jak również brak jest danych dot. obecności mutacji genów BRCA1/2 wśród tych pacjentów.

Według opinii eksperta, prof. dr hab. n. med. Piotra Potemskiego, Konsultanta Wojewódzkiego w dz. onkologii klinicznej, którą przedstawiono w tabeli powyżej „oczekiwana maksymalna liczba osób, u których byłaby stosowana oceniana technologia to 12% liczby nowych chorych leczonych abirateronem albo enzalutamidem w ciągu roku.”

Na podstawie powyższych informacji ze Statystyk NFZ za 2020 rok oraz opinii eksperta, maksymalna liczba osób u których mógłby być zastosowany olaparyb wynosi ok. 421 osób.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- American Society of Clinical Oncology (ASCO), <https://www.asco.org/practice-patients/guidelines>
- European Association of Urology (EAU), <https://uroweb.org/guidelines>
- European Society for Medical Oncology (ESMO), <https://www.esmo.org/guidelines>
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), https://www.nccn.org/guidelines/category_1
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk/>
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), <https://ptok.pl/aktualne-zalecenia-i-standardy>
- European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), <https://www.eortc.org/guidelines/>
- Guidelines International Network (GIN), <https://guidelines.ebmportal.com/>
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), <https://www.sign.ac.uk/our-guidelines/>
- Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU), <https://www.pturol.org.pl/guidelines-rekomendacje-ptu/>
- Spanish Society of Medical Oncology (SEOM), <https://seom.org/publicaciones/guias-clinicas>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 21.03.2022. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Ze względu na rejestrację leku we wnioskowanym wskazaniu w 2020 roku, w ślad za analizą wnioskodawcy ograniczono wyszukiwanie do wytycznych nie starszych niż 5 lat (na dzień złożenia wniosku).

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG (EAU 2022, europejskie)</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia systemowego mCRPC</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenia pierwszego rzutu powinny być wybrane na podstawie stanu sprawności, objawów, obecności chorób współistniejących, umiejscowienia i rozległości nowotworu oraz prowadzonej wcześniej terapii hormonalnej. Do zalecanych leków należą: abirateron, kabazytaksel, docetaksel, enzalutamid, olaparyb, rad-223 oraz sipuleucel-T. • Pacjentom z mCRPC którzy kwalifikują się do terapii cytotoksycznej i nie byli leczeni wcześniej chemioterapią można zaoferować docetaksel 75 mg/m² co 3 tyg. • Należy zaoferować pacjentom z mCRPC i progresją po chemioterapii docetakselem dalsze opcje leczenia przedłużające życie, w tym octan abirateronu, kabazytaksel, enzalutamid, rad-223 i olaparyb w przypadku mutacji genów HRR (silna rekomendacja). • Dalsze decyzję dotyczące leczenia mCRPC należy oprzeć na stanie sprawności pacjenta, wcześniejszym leczeniu, objawach, chorobach współistniejących, profilu genowym, nasileniu choroby i preferencjach chorego (silna rekomendacja). • Należy zaoferować abirateron a bo enzalutamid pacjentom wcześniej leczonym jedną lub dwoma liniami chemoterapii (silna rekomendacja). • Należy unikać stosowania po sobie leków nakierowanych na receptor androgenowy (słaba rekomendacja). • Należy zaproponować chemioterapię pacjentom wcześniej leczonym abirateronem lub enzalutamidem. (silna rekomendacja) • Należy zaproponować kabazytaksel pacjentom wcześniej leczonym docetakselem. (silna rekomendacja) • Należy zaoferować kabazytaksel pacjentom wcześniej leczonym docetakselem, u których wystąpiła progresja w ciągu 12 miesięcy leczenia octanem abirateronu lub enzalutamidem (silna rekomendacja). <p>Nowe terapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy zaoferować inhibitory PARP wcześniej leczonym pacjentom z mCRPC, u których jest obecna odpowiednia mutacja genów naprawy DNA. • Należy zaproponować ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 wcześniej leczonym pacjentom z mCRPC z co najmniej jedną zmianą przerzutową, z wysoką ekspresją PSMA (przewyższającą wychwyty w wątrobie) w diagnostycznym skanie PET/CT PSMA ze znakowanym radioizotopem. <p><i>Siła rekomendacji: siłę rekomendacji określono przy użyciu dwóch słów „silna” i „słaba” i jest ona zależna m.in. od równowagi między jakością dowodów (w tym od pewności szacunków), charakteru i zmienności wartości i preferencji pacjentów. Formularze oceny siły rekomendacji są dostępne online na stronie www: https://uroweb.org/guidelines/</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>Poziom dowodów naukowych:</i></p> <p><i>I – dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędu) lub meta-analiz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności</i></p> <p><i>II - Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy tych badań lub badań z wykazaną heterogenicznością</i></p> <p><u><i>Siła rekomendacji:</i></u></p> <p><i>A – mocne dowody na skuteczność przy znacznych korzyściach klinicznych, zdecydowanie zalecane;</i></p> <p><i>B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane;</i></p> <p><i>C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem wad opcjonalne;</i></p> <p><i>D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, ogólnie nie zalecane;</i></p> <p><i>E – silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, nigdy nie zalecane</i></p>
<p>NCCN 2022 (USA)</p>	<p>Wytyczne dotyczące M1 CRPC:</p> <p><u>Po wcześniejszym leczeniu docetaksem oraz NHA*</u>: (wszystkie terapie systemowe mają kategorię 2B jeśli są obecne przerzuty trzewne)</p> <p>Preferowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kabazytaksel (kategoria 1) • ponownie docetaksel <p>Przydatne w pewnych okolicznościach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • olaparyb w przypadku HRRm (kategoria 1); • kabazytaksel/karboplatyna • pembrolizumab w przypadku MSI-H, dMMR lub TMB\geq10 mut/Mb; • mitoksantron w terapii paliatywnej u objawowych pacjentów, którzy nie tolerują innych terapii; • rad-223 w przypadku objawowych przerzutów do kości (kategoria 1); • rucaparib w przypadku BRCAm. <p>Inne zalecane terapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • octan abirateronu • enzalutamidu • inna drugorzędowa terapia hormonalna. <p><u>Po wcześniejszym leczeniu NHA*, bez leczenia docetaksem:</u></p> <p>Preferowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • docetaksel (kategoria 1) • sipuleucel-T <p>Przydatne w pewnych okolicznościach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • olaparyb w przypadku HRRm (kategoria 1); • kabazytaksel/karboplatyna • pembrolizumab w przypadku MSI-H, dMMR lub TMB\geq10 mut/Mb; • rad-223 w przypadku objawowych przerzutów do kości (kategoria 1); • rucaparib w przypadku BRCAm <p>Inne zalecane terapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • octan abirateronu • octan abirateronu + deksametazon • enzalutamidu • inna drugorzędowa terapia hormonalna. <p>* NHA (leki hormonalne nowej generacji) obejmują abirateron, enzalutamid, daralutamid lub apalutamid otrzymywany w leczeniu M0 CRPC albo we wcześniejszych liniach leczenia M1 CRPC</p> <p><i>wszystkie zalecenia mają kategorię 2A chyba że wskazano inaczej</i></p> <p><u><i>Siła zaleceń:</i></u></p> <p><i>Kategoria 1: na podstawie dowodów wysokiej jakości, jednorodny konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna</i></p> <p><i>Kategoria 2A: na podstawie dowodów niższej jakości, jednorodny konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna</i></p> <p><i>Kategoria 2B: na podstawie dowodów niższej jakości, konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna</i></p> <p><i>Kategoria 3: na podstawie dowodów jakiegokolwiek jakości, duża niezgodność NCCN, że interwencja jest poprawna</i></p>
<p>NICE 2021b (Wielka Brytania)</p>	<p>Wytyczne dotyczące mCRPC</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Docetaksel jest zalecany, w ramach zarejestrowanych wskazań jako opcja leczenia dla osób z hormonoopornym rakiem prostaty tylko wtedy, gdy wskaźnik Karnofskiego, określający stan sprawności, wynosi 60% lub więcej. W przypadku nawrotu choroby po zakończeniu planowanego przebiegu chemioterapii nie zaleca się powtarzania cykli leczenia docetakselem. • Kortykosteroid, taki jak deksametazon (0,5 mg dziennie) może być zaproponowany jako terapia hormonalna trzeciego rzutu po terapii deprywacji androgenów i terapii antyandrogenowej osobom z nawrotowym rakiem gruczołu krokowego • MRI kręgosłupa można zaproponować osobom z nawrotowym rakiem gruczołu krokowego, u których stwierdzono rozległe przerzuty w kręgosłupie (na przykład w badaniu kości), jeśli wystąpią u nich jakiegokolwiek objawy związane z kręgosłupem. Nie należy rutynowo stosować rezonansu magnetycznego kręgosłupa u wszystkich osób mCRPC i przerzutami do kości. • Porady dot. leczenia mCRPC uprzednio leczonego docetakselem, w tym porady dotyczące leczenia opartego na biomarkerach genomowych, można znaleźć w wytycznych oceny poszczególnych technologii NICE dla gruczołu krokowego. Nie ma pewności co do momentu, w którym należy zastosować terapię opartą na biomarkerach genomowych w schematach leczenia guzów litych. <p>Brak informacji dot. siły zaleceń i poziomu dowodów.</p>
<p>ESMO 2020 (europejskie)</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia raka gruczołu krokowego</p> <p>Leczenia raka gruczołu krokowego odpornego na kastrację (pierwsza linia): abirateron, docetaxel, enzalutamid, Rad-223 (dla pacjentów z przerzutami tylko do kości), druga linia: abirateron, kabazytaksel, enzalutamid, rad-223.</p> <p>Zalecenia dla <i>mCRPC</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Octan abirateronu lub enzalutamid [ESMO-MCBS v1.1 wynik 4] są rekomendowane u bezobjawowych / łagodnie objawowych mężczyzn z mCRPC, niestosujących uprzednio chemioterapii [I, A]. • Docetaksel [ESMO-MCBS v1.1 wynik 4] jest rekomendowany dla mężczyzn z mCRPC [I, A] • U pacjentów z mCRPC po podaniu docetakselu, opcjami rekomendowanymi są: octan abirateronu [ESMO-MCBS v1.1 wyn k 4], enzalutamid [ESMO-MCBS v1.1 wynik 4] oraz kabazytaksel [punktacja ESMOMCBS v1.1: 3] [I, A]. • U pacjentów z przerzutami do kości z powodu CRPC z ryzykiem wystąpienia klinicznie istotnych SRE rekomenduje się stosowanie bisfosfonianów lub denosumabu [I, B]. • Rad-223 [ESMO-MCBS v1.1 wynik 5] jest rekomendowany u mężczyzn z objawowym mCRPC z przewagą zajęcia kości bez przerzutów do trzewi [I, B]. • Rad-223 nie jest rekomendowany w skojarzeniu z octanem abirateronu i prednizonem [I, E]. • Zastosowanie drugiego inhibitora AR (octanu abirateronu po enzalutamidzie lub odwrotnie) nie jest rekomendowane [II, D]. <p>Leczenie celowane (medycyna precyzyjna)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Badanie linii zarodkowej w kierunku mutacji BRCA2 i innych genów DDR związanych z zespołami predyspozycji do raka jest zalecane u pacjentów z pozytywnym wywiadem rodzinnym w kierunku raka i powinno być rozważone u wszystkich pacjentów z przerzutowym rakiem prostaty [III, B] • U pacjentów z mCRPC należy rozważyć badanie guza pod kątem mutacji genów naprawy DNA (lub niestabilności mikrosatelitarnej) [III, B]. • Pacjenci z patogennymi mutacjami zidentyfikowanymi w badaniach nowotworowych powinni być kierowani na badania linii zarodkowej do poradnictwa genetycznego [IV, A]. • Olaparyb można rozważyć po NHA u pacjentów z mCRPC z mutacjami BRCA1 lub BRCA2 [I, B]
<p>SEOM 2020 (Hiszpania)</p>	<p>Wytyczne dotyczące mCRPC</p> <ul style="list-style-type: none"> • Docetaksel + prednizon powinny być pierwszą opcją u pacjentów z objawami, którzy otrzymywali wyłącznie ADT. U pacjentów bezobjawowych lub z łagodnymi objawami zaleca się docetaksel, abirateron-prednizon lub enzalutamid (I, A). • U pacjentów z mCRPC, u których nastąpiła progresja choroby po docetakselu, zaleca się abirateron-prednizon, enzalutamid lub kabazytaksel (I, A). • U pacjentów z mCRPC, u których nastąpiła progresja choroby po zastosowaniu terapii antyandrogenowej nowej generacji, zaleca się stosowanie docetakselu-prednizonu (I, B). • Kabazytaksel jest wskazany jako lek trzeciej linii po sekwencji docetakselu i inhibitora ukierunkowanego na sygnalizację androgenową (I, A). • U pacjentów z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości i przeciwwskazaniami lub progresją po docetakselu można rozważyć zastosowanie radu-223 (I, B). • Chemioterapia oparta na platynie powinna być traktowana jako pierwsza opcja w mCRPC z kliniczno-patologicznymi cechami agresywnego wariantu raka gruczołu krokowego (II, B). <p><u>Nowe terapie w leczeniu przerzutowej choroby:</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Olaparyb jest zalecany u chorych mCRPC z mutacją BRCA1/BRCA2 po progresji po zastosowaniu co najmniej jednej terapii nowej generacji celowanej na receptory androgenowe (AR) [I, A]. • Inhibitory punktów kontrolnych układu immunologicznego mogą być rozważane u pacjentów z niestabilnością m krosatelitarną lub niedoborem naprawy niedopasowania [II, B]. • Obecnie nie ma wystarczających dowodów, aby zalecać stosowanie inhibitorów Akt (kinaza) [I, C] lub terapii radioligandowej w mCRPC [II, B]. <p><u>Jakość dowodów naukowych:</u></p> <p><i>I: dowody pochodzą z co najmniej jednego, poprawnie randomizowanego badania kontrolowanego badania</i></p> <p><i>II: Dowody pochodzące z co najmniej 1 dobrze zaprojektowanego badania klinicznego bez randomizacji, z badań kohortowych lub kontrolowanych przypadków badań analitycznych; (najlepiej z więcej niż jednego ośrodka), lub z wielu serii czasowych lub istotnych wyników niekontrolowanych eksperymentów</i></p> <p><i>III: Dowody pochodzące z opinii uznanych autorytetów opartych na doświadczeniu klinicznym; Doświadczenia, badania opisowe lub raporty komitetów ekspertów</i></p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p><i>A – mocne dowody na skuteczność przy znacznych korzyściach klinicznych, zdecydowanie zalecane;</i></p> <p><i>B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane;</i></p> <p><i>C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem wad opcjonalne;</i></p> <p><i>D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, ogólnie nie zalecane;</i></p> <p><i>E – silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, nigdy nie zalecane</i></p>

W większości opisanych wytycznych olaparyb jest wymieniany jako opcja leczenia mCRPC w przypadku występowania odpowiednich mutacji w genach naprawy DNA (NCCN 2022, EAU 2022), w szczególności w genach BRCA1/BRCA2 (SEOM 2020, ESMO 2020). Wytyczne NICE 2021b nie wymieniają olaparybu w leczeniu mCRPC.

Dokument EAU 2022 opisuje, że pacjentom z mCRPC, którzy nie byli wcześniej leczeni chemioterapią, a którzy kwalifikują się do leczenia cytotoksycznego, można zaoferować terapię docetakselem, a następnie po progresji tego leczenia wymieniany jest olaparyb. W dokumencie ESMO 2020 w mCRPC rekomendowane jest stosowanie docetakselu, a po jego niepowodzeniu w kolejnej linii kabazytakselu, octanu abirateronu lub enzalutamidu, jednak po wcześniejszym zastosowaniu inhibitora AR (octanu abirateronu lub enzalutamidu) nie jest rekomendowane zastosowanie drugiego leku tego typu. Wytyczne NCCN 2022 wymieniają olaparyb jako lek do stosowania w specjalnych okolicznościach (mutacje genów), w sytuacji po wcześniejszym leczeniu NHA i po ewentualnym leczeniu docetakselem. W wytycznych SEOM 2020 zaleca się stosowanie docetakselu-prednizonu po niepowodzeniu terapii antyandrogenowej nowej generacji, a w trzeciej linii kabazytakselu, natomiast olaparyb zalecany jest po niepowodzeniu co najmniej jednej terapii celowanej na receptory androgenowe.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do sześciu ekspertów klinicznych. Otrzymano jedną odpowiedź, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

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

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Piotr Potemski Konsultant Wojewódzki w dz. onkologii klinicznej
Aktualnie stosowane technologie medyczne	Docetaksel (chorzy nieleczeni wcześniej docetakselem), Abirateron (nierefundowane) Enzalutamid (nierefundowane), Rad 223, Kabazytaksel (nierefundowane; chorzy wcześniej leczeni docetakselem)
Technologia najtańsza	Docetaksel
Technologia najskuteczniejsza	Docetaksel, kabazytaksel

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21.02.2022 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 18), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w ramach refundacji aptecznej:
 - agoniści/analogi GnRH – goserelina, leuprorelina, tryptorelina;
- w programie lekowym B.56. „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”:
 - enzalutamid;
 - octan abirateronu;
 - dichlorek radu Rad-223
- w ramach katalogu chemioterapii:
 - bikalutamid
 - karboplatyna
 - cisplatyna
 - cyklofosfamid
 - dakarbazyna
 - docetaksel
 - doksorubicyna
 - etopozyd
 - gemcitabina
 - ifosfamid
 - winkrystyna
 - winorelbina.

Szczegółowe dane przedstawia tabela zamieszczona w załączniku 1.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

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

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
BSC / ponowna terapia NHA	<p>„W przypadku pacjentów z obecnymi przerzutami, u których doszło do progresji po leczeniu lekami hormonalnymi nowej generacji dopuszcza się najlepsze leczenie objawowe (ang. best supportive care, BSC).</p> <p>W badaniu rejestracyjnym dla olaparybu (badanie PROfound) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u chorych z mutacjami w genach naprawy rekombinacji homologicznej grupę kontrolną dla olaparybu stanowiła ponowna terapia NHA. Postępowanie takie było zalecane w wytycznych obowiązujących w momencie rozpoczęcia rekrutacji do badania PROfound (np. NCCN z 2016 r.) i jest nadal zalecane w niektórych wytycznych (np. NCCN z 2021 r.). Ponieważ ponowna terapia NHA po uprzedniej terapii NHA nie jest w Polsce refundowana przyjęto, że skuteczności ponownej terapii NHA nie przekracza skuteczności najlepszego leczenia wspomagającego (BSC). Jest to podejście zasadne, biorąc pod uwagę, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> niektóre wytyczne kliniczne (np. NCCN 2021) zalecają w przypadku progresji na terapii NHA jej powtórzenie (które nie jest w Polsce refundowane); odsetek obiektywnych odpowiedzi w badaniu rejestracyjnym dla olaparybu w przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z mutacjami w genach BRCA1/2 (PROfound) wyniósł w grupie kontrolnej, która otrzymywała leczenie NHA po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia NHA 0%, co z dużym prawdopodobieństwem odpowiada sytuacji, kiedy pacjent nie otrzymuje celowanego leczenia przeciwnowotworowego, a jedynie najlepsze leczenie wspomagające (BSC). <p>Dlatego też na potrzeby analiz HTA, biorąc pod uwagę odmienny przebieg raka gruczołu krokowego u chorych nosicieli mutacji genów BRCA1/2 (w tym chorobę o agresywniejszym przebiegu, występującą w młodszym wieku czy większe narażenie na wystąpienie choroby pośredniego lub wysokiego ryzyka) oraz fakt, że pacjenci z przerzutowym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego stanowią grupę chorych intensywnie przeleczonych (ang. heavily-pretreated patients) jako technologie alternatywną do wnioskowanej wybrano najlepsze leczenie wspomagające (BSC).”</p>	Komentarz pod tabelą

Kwestią dyskusyjną jest pominięcie jako komparatora docetakselu, który potencjalnie mógłby stanowić komparator w grupie pacjentów z progresją choroby podczas terapii lekami hormonalnymi nowej generacji i jednocześnie przed stosowaniem chemioterapii z uwagi na:

- wytyczne kliniczne, które wskazują na możliwe stosowania docetakselu po terapii NHA,
- opinię eksperta klinicznego prof. dr hab. n. med. Piotra Potemskiego, Konsultanta Wojewódzkiego w dz. onkologii klinicznej, który wskazał, że komparator w badaniu rejestracyjnym jest nieoptymalny: „[...] u pacjentów, którzy wcześniej nie otrzymali docetakselu (powinien być nim docetaksel, a nie inny lek hormonalny) [...]”, jednocześnie wskazując docetaksel jako opcję leczenia (najtańszą i najskuteczniejszą),
- wskazanie w APD wnioskodawcy (str. 44) na podstawie danych [redacted] pacjentów korzystających z programu B.56 przyjmowało wcześniej docetaksel.

Jednocześnie, uwzględniając docetaksel jako komparator należałoby mieć świadomość o związanych z tym ograniczeniach, tj. braku badań bezpośrednio porównujących olaparyb z docetakselem (informacja pochodząca z rekomendacji refundacyjnych włączonych do niniejszej AWA), stąd źródłem dowodów o skuteczności tego porównania byłoby porównanie pośrednie. Ponadto problemem może być dostępność badań na skuteczność docetakselu wśród pacjentów z mutacjami w genie BRCA1 i/lub w BRCA2.

Biorąc pod uwagę powyższe, w opinii Agencji jako dodatkowy komparator powinien zostać przyjęty docetaksel dla populacji pacjentów, u których nie był on wcześniej stosowany, a których stan zdrowia pozwala na taką terapię.

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

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	chorzy na rozlanego opornego na kastrację raka gruczołu krokowego	-	Określona populacja docelowa przeglądu jest szersza od populacji, w której technologia wnioskowana ma być refundowana, nie uwzględniono opisanych w projekcie programu lekowego kryteriów dot. m.in. wieku czy obecności u chorych mutacji w genie BRCA1 i/lub w BRCA2. Ponadto, jak wynika z opisu w odpowiedzi na wezwanie do uzupełnienia niezgodności przedłożonych analiz, zastosowano odmienne kryteria dot. populacji na różnych etapach przeglądu, zawiązując je na etapie analizy pełnych tekstów w stosunku do opisanych kryteriów włączania do przeglądu. (Szczegółowy opis w rozdz. 12 niniejszej analizy)
Interwencja	olaparyb	-	Brak uwag
Komparatory	abirateron, enzalutamid, placebo, brak komparatora lub BSC	-	Nie uwzględniono docetakselu jako dodatkowy komparator (patrz rozdz 3.6. niniejszej AWA)
Punkty końcowe	Analiza co najmniej jeden z następujących punktów końcowych: <ul style="list-style-type: none"> • skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> ○ przeżycie wolne od progresji, ○ odpowiedź na leczenie, ○ przeżycie całkowite, ○ czas do wystąpienia progresji bólu; • bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> ○ zdarzenie niepożądane, ○ ciężkie zdarzenie niepożądane, ○ zgon z powodu zdarzenia niepożądanego, ○ zgon z dowolnej przyczyny, ○ przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego, ○ przerwanie leczenia z powodu ciężkiego zdarzenia niepożądanego 	-	Brak uwag
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • opublikowane randomizowane kontrolowane badania kliniczne, badania pragmatyczne z randomizacją, kliniczne badania kontrolne bez randomizacji, badania jednoramienne, badania obserwacyjne lub opisowe: <ul style="list-style-type: none"> ○ do eksperymentalnej analizy skuteczności włączano wyłącznie randomizowane kontrolowane badania kliniczne, 	<ul style="list-style-type: none"> • artykuły przeglądowe i poglądowe, • listy do redakcji, • badania dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych, • opisy przypadków, serie przypadków – które uwzględniono jedynie w analizie bezpieczeństwa, 	Brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> o do praktycznej analizy skuteczności włączano wyłącznie badania pragmatyczne z randomizacją, obserwacyjne badania kliniczne oraz badania opisowe, o do analizy bezpieczeństwa włączono kontrolowane badania kliniczne, badania pragmatyczne z randomizacją, kliniczne badania kontrolne bez randomizacji, badania jednoramienne, badania obserwacyjne lub opisowe 	<ul style="list-style-type: none"> • punkty końcowe – doniesienia dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych oraz prace, których celem było badanie mechanizmów choroby i leczenia; 	
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • nie ograniczono horyzontu czasowego obserwacji; • publikacja w języku polskim lub angielskim 	typ publikacji: <ul style="list-style-type: none"> • opracowania wtórne, • protokoły z badań klinicznych (które uwzględniano jedynie w przypadku braku dostępności wyników z badania). 	Brak uwag

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w bazach Pubmed, Embase i Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 01.07.2021.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Pubmed, Embase i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących populacji oraz interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 07.03.2022.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy. Jednakże, zidentyfikowano publikacje dotyczące badania PROfound uwzględnionego w analizie wnioskodawcy, wskazane w piśmie ws. wymagań minimalnych, które spełniały predefiniowane kryteria włączenia/wykluczenia do opracowania opisane w rozdz. 3.1.3. oraz 3.1.4. AKL wnioskodawcy (jak wskazano w rozdziale 4.1.1. niniejszej analizy, określona przez wnioskodawcę populacja docelowa przeglądu jest szersza od populacji, w której technologia wnioskowana ma być refundowana). Szczegóły przedstawiono w rozdz. 12 niniejszej analizy weryfikacyjnej.

Ze względu na to, że powyższe publikacje nie opisywały dodatkowych istotnych danych dla analizy, Agencja nie przedstawiała ich wyników (należy mieć na uwadze, że określone przez wnioskodawcę kryteria włączenia i wykluczenia do przeglądu nie uwzględniały zawężenia dotyczącego dodatkowych wyników względem publikacji pełnotekstowych).

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy w ramach analizy skuteczności eksperymentalnej włączono jedno badanie pierwotne z randomizacją, porównujące olaparyb z ponowną terapią NHA (enzalutamid lub abirateron), (badanie PROfound).

Do analizy skuteczności praktycznej włączono jednoramienne badanie obserwacyjne RWE – Marshall 2019.

W analizie bezpieczeństwa uwzględniono w sumie cztery badania – dwa ww. badania PROfound i Marshall 2019, oraz dodatkowo dwa jednoramienne badania TOPARP-A i TOPARP-B.

Ponadto w AKL wnioskodawcy opisano cztery opracowania wtórne – Antonarakis 2020, Mahyuddin 2020, Ratta 2020, Yi 2019.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

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

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>PROfound (de Bono 2020, NCT02987543, dane wnioskodawcy)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> AstraZeneca i Merck Sharp & Dohme</p>	<p>Badanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wielośrodkowe - liczba ramion: 2 - randomizowane III fazy - zaślepienie: brak - typ hipotezy: superiority <p><u>Okres obserwacji:</u> Okres trwania badania – do 4 lat dla OS i do 3 lat dla PFS;</p> <p>Pacjentów podzielono na dwie kohorty:</p> <ul style="list-style-type: none"> - kohortę A: pacjenci z obecnością mutacji w genach BRCA1/2 lub ATM (niezależnie od współwystępowania innych mutacji); - kohortę B: pacjenci z mutacjami w innych genach. <p>Następnie pacjentów randomizowano do grupy badanej lub kontrolnej.</p> <p><u>Interwencja (randomizacja 2:1):</u> Grupa badana: olaparyb (300 mg [2 x 150 mg w tabletkach] 2 razy na dobę); Grupa kontrolna: enzalutamid (160 mg raz dziennie) lub abirateron (1000 mg raz na dobę plus prednizon 5 mg dwa razy dziennie).</p> <p>Pacjenci zrandomizowani do grupy przyjmującej komparator mieli możliwość zmiany leku na olaparyb po potwierdzeniu progresji radiologicznej wg BICR.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥18 lat; • rak gruczołu krokowego oporny na kastrację z przerzutami; • progresja podczas leczenia z zastosowaniem enzalutamidu lub abirateronu, podawanymi z powodu raka gruczołu krokowego z przerzutami lub bez przerzutów lub raka gruczołu krokowego hormonowrażliwego z przerzutami; • dopuszczalna była wcześniejsza chemioterapia z zastosowaniem taksanu; • pacjenci bez wcześniejszej kastracji chirurgicznej byli zobowiązani do kontynuowania leczenia analogiem LHRH; • prawidłowe funkcjonowanie narządów i szpiku kostnego; • obecność kwalifikującej mutacji HRR w tkance nowotworowej. <p><u>Liczba pacjentów (N=387)</u> Kohorta A: 245 pacjentów (162 olaparyb i 83 komparator) Kohorta B: 142 pacjentów (94 olaparyb i 48 komparator)</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> czas wolny od progresji radiologicznej (rPFS) w Kohorcie A określony przez niezależny zaślepiiony komitet (BICR, ang. blinded independent review committee) na podstawie kryteriów RECIST 1.1 (tkanki miękkie) i Prostate Cancer Working Group (PCWG3) (kości) lub śmierci</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - odsetek potwierdzonych obiektywnych odpowiedzi (ORR) według BICR, - czas do progresji bólu (TTPP) i - czas przeżycia całkowitego (OS), - zdarzenia niepożądane - odpowiedź PSA₅₀ – ≥50% spadku poziomu antygenu specyficznego dla prostaty - odsetek pacjentów ze spadkiem liczby krążących komórek nowotworowych (CTC), - czas do wystąpienia pierwszego niepożądanego zdarzenia kostnego (SSRE), DCO1

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 23. AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziałach 3.2.3 i 23. AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca ocenił ryzyko błędu wg Cochrane w badaniu PROfound na wysokie, ze względu na wysokie ryzyko błędu w domenach zaślepienia badaczy i pacjentów oraz zaślepienia oceny efektów. Pozostałe badania ze względu na jednoramienny charakter oceniono przy użyciu narzędzie NICE, wszystkie oceniono na 7 punktów na 8 możliwych do uzyskania.

Tabela 12. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania PROfound wg zaleceń Cochrane (przeprowadzona przez Wnioskodawcę)

Domena	Badanie PROfound
Randomizacja	Niskie
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Wysokie*
Zaślepienie oceny wyników badania	Wysokie*
Niekompletne dane na temat wyników	Niskie

Domena	Badanie PROfound
Selektywne raportowanie	Niskie
Ogólne ryzyko błędu	Wysokie
*W badaniu oceniono skuteczność na podstawie zaślepionego, niezależnego przeglądu centralnego dla przeżycia wolnego od progresji w oparciu o obrazowanie u pacjentów ze zmianami w BRCA1, BRCA2 lub ATM.	

Tabela 13. Ocena jakości badań jednoramiennych włączonych do przeglądu wnioskodawcy (przeprowadzona przez Wnioskodawcę)

Badanie	Ocena jakości badania
TOPARP-A	Skala NICE: 7/8 *
TOPARP-B	Skala NICE: 7/8 *
Marshall 2019	Skala NICE: 7/8 **
* Utrata punktu ze względu na brak konsekwentnej rekrutacji do badania	
** utrata punktu ze względu na retrospektywne zbieranie danych w badaniu	

Ponadto włączone do AKL opracowania wtórne wnioskodawca ocenił przy wykorzystaniu skali AMSTAR II, wszystkie otrzymały krytycznie niską ocenę (szczegóły w rozdz. 2.2.3. oraz rozdz. 18 AKL wnioskodawcy).

Agencja zweryfikowała ocenę wiarygodności przeprowadzoną przez wnioskodawcę i nie stwierdziła rozbieżności w ocenie.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (AKL wnioskodawcy rozdz. 9):

- „Ograniczeniem badania PROfound jest brak zaślepienia badaczy.

Należy jednak wziąć pod uwagę, że brak zaślepienia w badaniu ProFound wynikał z zastosowania wielu różnych interwencji, podawanych doustnie w różnej postaci (tabletki oraz kapsułki) i z konieczności komedycacji w przypadku tylko jednej z interwencji – w przypadku leczenia abirateronem dodatkowo podawany był prednizon. Zaślepienie badania nie było możliwe ze względu na postać i schemat dawkowania leków w poszczególnych grupach. W grupie badanej pacjenci otrzymywali dwa razy dziennie po dwie tabletki powlekane olaparybu. W grupie kontrolnej część chorych otrzymywała enzalutamid w postaci kapsułek lub tabletek (4 kapsułki lub 4 tabletki raz na dobę), natomiast pozostali chorzy otrzymywali abirateron w postaci tabletek (4 tabletki po 250 mg lub 2 tabletki po 500 mg raz na dobę) oraz dodatkowo prednizon doustnie dwa razy na dobę. Liczba i zróżnicowanie postaci terapii otrzymywanych przez pacjentów wpłynęło na brak możliwości przeprowadzenia zaślepienia, co zostało podkreślone również przez Europejską Agencję Leków w dokumencie EPAR. [EMA 2020]

Ze względu na brak zaślepienia pierwszym punktem końcowym wybranym do oceny skuteczności był rPFS w ocenie zaślepionego niezależnego komitetu oceniającego (BICR ang. blinded independent review committee), a nie w ocenie badacza. Taka decyzja pozwoliła na zminimalizowanie ryzyka błędu systematycznego.

Ponieważ w sytuacji braku możliwości wykonania badania z zaślepieniem do oceny efektów leczenia wybrano ocenę niezależnej komisji BICR, ryzyko błędu związanego z zaślepieniem badaczy należałoby uznać za zmniejszone. Dodatkowo należy zauważyć, że brak zaślepienia nie wpływa na zmianę częstości raportowania wystąpienia takich obiektywnych punktów końcowych jak np. zgon.”

- „Pacjenci z grupy kontrolnej badania PROfound mieli ponadto możliwość przejścia na terapię olaparybem w przypadku stwierdzonej progresji w oparciu o obrazowanie. Taki zapis w protokole badania podyktowany był względami etycznymi i uwzględniał stopień zaawansowania choroby i stan pacjentów w badanej populacji. Pomimo pozwolenia na takie przejście i wysokiego odsetka pacjentów z grupy kontrolnej, którzy skorzystali z tej możliwości (66% pacjentów), wyniki dotyczące OS w kohorcie A osiągnęły istotność statystyczną. Dodatkowo zastosowano metodę korygowania wyników o fakt cross-over, której wyniki wykazały jeszcze większą przewagę terapii olaparybem nad terapią NHA.”
- „W analizie bezpieczeństwa dane z badania PROfound dotyczyły wszystkich pacjentów z kohort A i B. Braku wyróżnienia wyników dla węższej populacji BRCAm nie należy uważać za ograniczenie, ponieważ obecność poszczególnych mutacji ma raczej znaczenie w ocenie skuteczności (pacjenci z populacji

BRCAM wykazywali lepszą odpowiedź na leczenie niż cała kohorta A lub populacja ogólna), nie zaś w ocenie bezpieczeństwa.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Ankietowany przez Agencję ekspert kliniczny, prof. dr hab. n. med. Piotr Potemski, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej, zwrócił uwagę w swojej opinii na badanie rejestracyjne PROfound: „Nieoptymalny komparator w badaniu rejestracyjnym u pacjentów, którzy wcześniej nie otrzymali docetakselu (powinien być nim docetaksel, a nie inny lek hormonalny) oraz u chorych, którzy otrzymali wcześniej docetaksel (powinien być nim kabazytaksel, a nie nowy lek hormonalny).” Warto nadmienić, że komparator zastosowany w badaniu rejestracyjnym (ponowne leczenie NHA) nie jest refundowany w warunkach polskich.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (AKL wnioskodawcy rozdz. 9):

- „Ograniczeniem niniejszej analizy jest mała liczba badań dotyczących oceny skuteczności olaparybu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami – zidentyfikowano jedno randomizowane kontrolowane badanie. Obejmowało ono jednak liczną populację – 387 osób. Dodatkowo zidentyfikowano jedno badanie (Marshall 2019), które umożliwiło przeprowadzenie analizy skuteczności praktycznej. Należy pamiętać, że dla leków onkologicznych w danym wskazaniu zazwyczaj przeprowadzane jest jedno RCT, a brak dużej liczby badań skuteczności praktycznej wynika z niedawnej daty rejestracji.”
- „Do ograniczeń niniejszej analizy można zaliczyć również różne schematy dawkowania olaparybu w uwzględnionych badaniach. Niemniej w głównym badaniu RCT (PROfound) oraz w badaniu uwzględnionym w analizie skuteczności praktycznej (Marshall 2019) pacjenci stosowali olaparyb w dawce 300 mg dwa razy dziennie, tj. zgodnej z informacjami zawartymi w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz zapisami wnioskowanego programu lekowego. Natomiast w badaniach jednoramiennych uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa pacjenci byli leczeni olaparybem w dawce 400 mg dwa razy dziennie. Jednak ze względu na małą liczbę badań olaparybu we wnioskowanym wskazaniu oraz na fakt, że badania jednoramienne zostały włączone jedynie do analizy bezpieczeństwa, to zostały one włączone do niniejszego przeglądu systematycznego. Dane z badań jednoramiennych, w których pacjenci stosowali olaparyb w dawce 400 mg dwa razy dziennie należy traktować jako poszerzoną analizę bezpieczeństwa.”
- „W analizie przyjęto, że skuteczność ponownej terapii NHA odpowiada skuteczności BSC, co jest założeniem konserwatywnym. Niektóre wytyczne towarzystw naukowych, m.in. NCCN 2021 i ASCO 2019 dopuszczają ponowne stosowanie NHA, taka terapia była również dopuszczana w momencie rozpoczęcia badania przez wytyczne NCCN 2016. Z kolei zapisy programu lekowego B.56 wykluczają refundację ponownej terapii NHA, w związku z czym przyjęto założenie o takiej samej skuteczności BSC.”
- „W odniesieniu do analizy bezpieczeństwa ocenianej interwencji nie zidentyfikowano istotnych ograniczeń. Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o odnalezione randomizowane kontrolowane badanie, jak również w oparciu o badania jednoramienne i obserwacyjne badanie RWE.”
- „Wszystkie badania były sponsorowane przez producentów, jednak fakt wykorzystywania w nich obiektywnych punktów końcowych powoduje, że wyniki należy uznać za wiarygodne.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Warto podkreślić, że zawarte w AKL dane dotyczące bezpieczeństwa przedstawione są dla pełnej populacji badania (szerszej niż wnioskowana), podczas gdy wyniki dotyczące skuteczności prezentowano dla węższej populacji – kohorty A z mutacjami BRCAM lub ATM, oraz dalej zawężonej subpopulacji z mutacjami w obrębie genów BRCAM.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Poniżej przedstawiono wyniki dla punktów końcowych predefiniowanych w określonych przez wnioskodawcę kryteriach włączenia do przeglądu. Wyniki dla pozostałych punktów końcowych (tj. punkty: odpowiedź PSA₅₀, odsetek pacjentów ze spadkiem liczby krążących komórek nowotworowych, czas do kolejnej progresji choroby lub zgonu, czas do wystąpienia pierwszego niepożądanego zdarzenia kostnego, punkty końcowe raportowane przez pacjentów) opisanych na podstawie włączonych publikacji znajdują się w rozdz. 6.2.5. – 6.2.9. AKL wnioskodawcy oraz rozdz. 2.2 aneksu do odpowiedzi na minimalne wymagania wnioskodawcy.

Wyniki AKL wnioskodawcy przedstawiono dla dwóch subpopulacji – kohorty A z badania głównego (pacjenci z mutacjami BRCA1, BRCA2 i/lub ATM) oraz w subpopulacji BRCAm (pacjenci z mutacjami BRCA1 i/lub BRCA2) dla której wyniki zaczerpnięto z danych wnioskodawcy.

Analiza skuteczności eksperymentalnej

Przeżycie całkowite (OS)

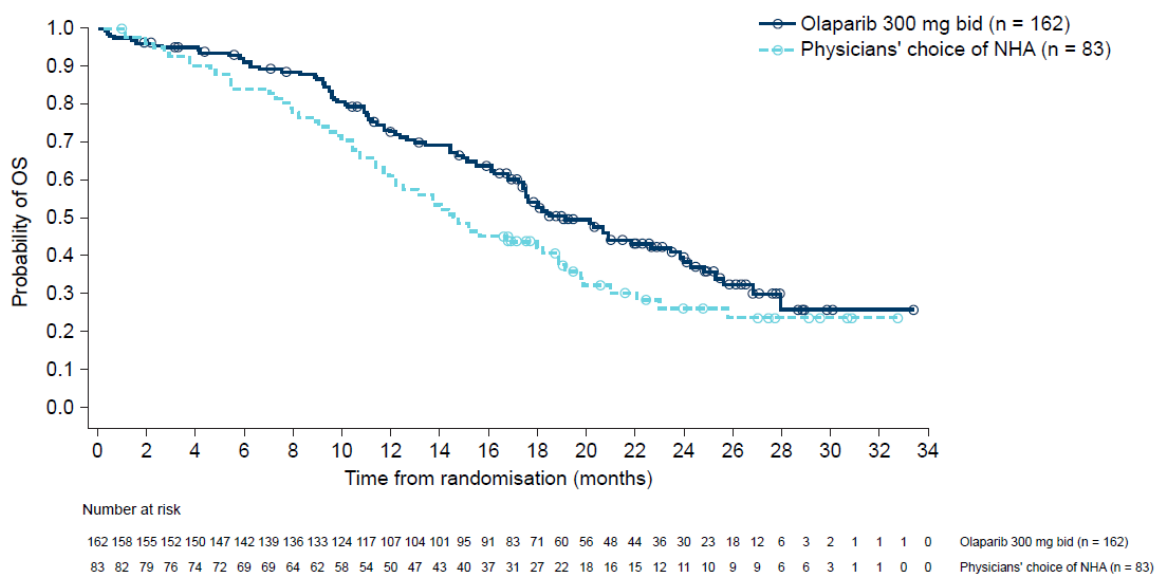
W kohorcie A olaparyb był związany ze statystycznie istotnym wydłużeniem OS o 4,4 miesiąca w porównaniu z ramieniem NHA [19,1 miesiąca vs 14,7 miesiąca; HR=0,69 95% CI=(0,50; 0,97); p = 0,0175]. Należy mieć na uwadze, że ok. dwóch trzecich pacjentów (68%) z ramienia NHA przeszło na terapię olaparybem po progresji choroby.

W populacji BRCAm stosowanie olaparybu wiązało się z 5,7-miesięcznym dłuższym OS w porównaniu z NHA [20,1 miesiąca 95% CI=(17,4; 26,8) vs 14,4 miesiąca 95% CI=(10,7; 18,9); HR=0,63 95% CI=(0,42; 0,95)].

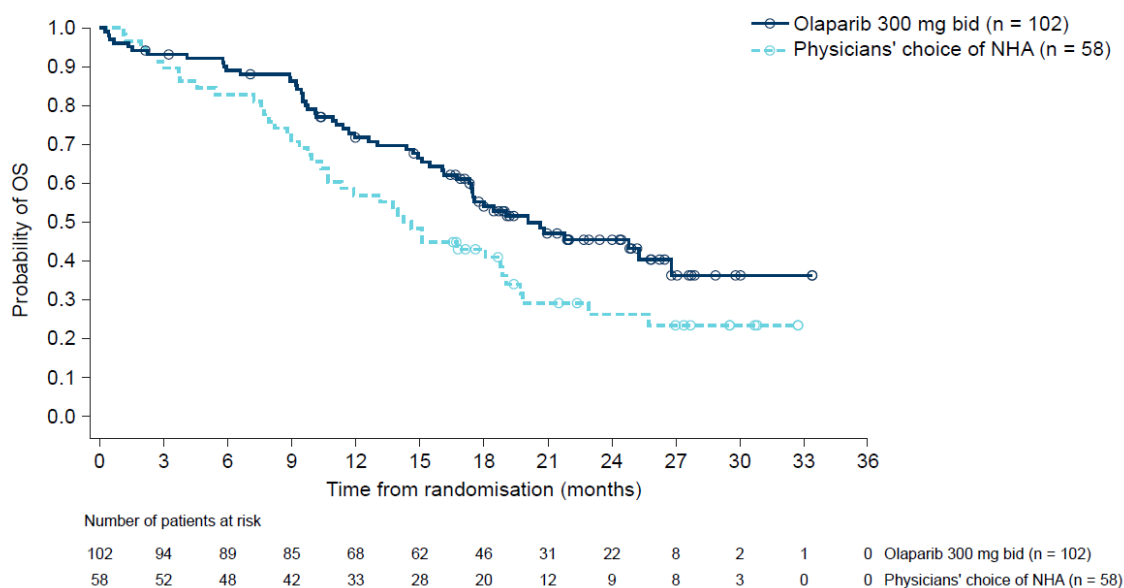
Tabela 14. Przeżycie całkowite (OS) – Olaparyb vs NHA – badanie PROfound

rPFS* oceniane przez BICR	Kohorta A		Populacja BRCAm	
	Olaparyb (n=162)	NHA (n=83)	Olaparyb (n=102)	NHA (n=58)
Liczba zdarzeń, n (%)	91 (56,2)	57 (68,7)	53 (52,0)	41 (70,7)
Mediana OS, miesiące (95% CI)	19,09 (17,35–23,43)	14,69 (11,93–18,79)	20,1 (17,4–26,8)	14,4 (10,7–18,9)
HR (95% CI)	0,69 (0,50–0,97); p = 0,0175		0,63 (0,42–0,95)	

Skróty: 95% CI – 95% przedział ufności (ang. 95% confidence interval); HR – współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio); N – całkowita liczba pacjentów analizowanych w danej grupie; NHA – Leki hormonalne nowej generacji (ang. new hormonal agents)



Rysunek 1. OS w kohorcie A



Rysunek 2. OS w populacji BRCAm (Opracowanie autorów AKL na podstawie danych wnioskodawcy)

Analiza OS po korekcie cross-over

W ramach oceny OS dokonano dodatkowo analizy po korekcie ze względu na zmianę leczenia. Spośród 58 pacjentów z ramienia NHA populacji BRCAm po progresji choroby na olaparyb przeszło 40 (69%) pacjentów. Mediana OS dla pacjentów leczonych NHA w populacji BRCAm po korekcie cross-over, wyniosła od 9,15 miesiąca do 10,16 miesiąca w zależności od testu i zastosowania recenzorowania (HR dla OS olaparybu vs NHA było równe 0,27–0,40). Szacowane przeżycie całkowite w grupie chorych leczonych NHA w kohorcie A, po uwzględnieniu korekty cross-over, wahało się od 11,73 miesiąca do 12,63 miesiąca w zależności od zastosowanego modelu i recenzorowania (HR dla OS olaparybu vs NHA był równy 0,42–0,52).

Terapia olaparybem po uwzględnieniu efektu cross-over była związana z wydłużeniem OS w porównaniu z NHA, a szacowane wydłużenie mediany OS (zysk kliniczny) po uwzględnieniu tej korekty wyniosło:

- w populacji BRCAm: od 9,9 do 11,0 miesięcy;
- w kohorcie A: od 6,5 do 7,4 miesiąca.

Szczegółowe dane przedstawiono w AKL wnioskodawcy na str. 53-54.

Przeżycie wolne od progresji radiologicznej (rPFS)

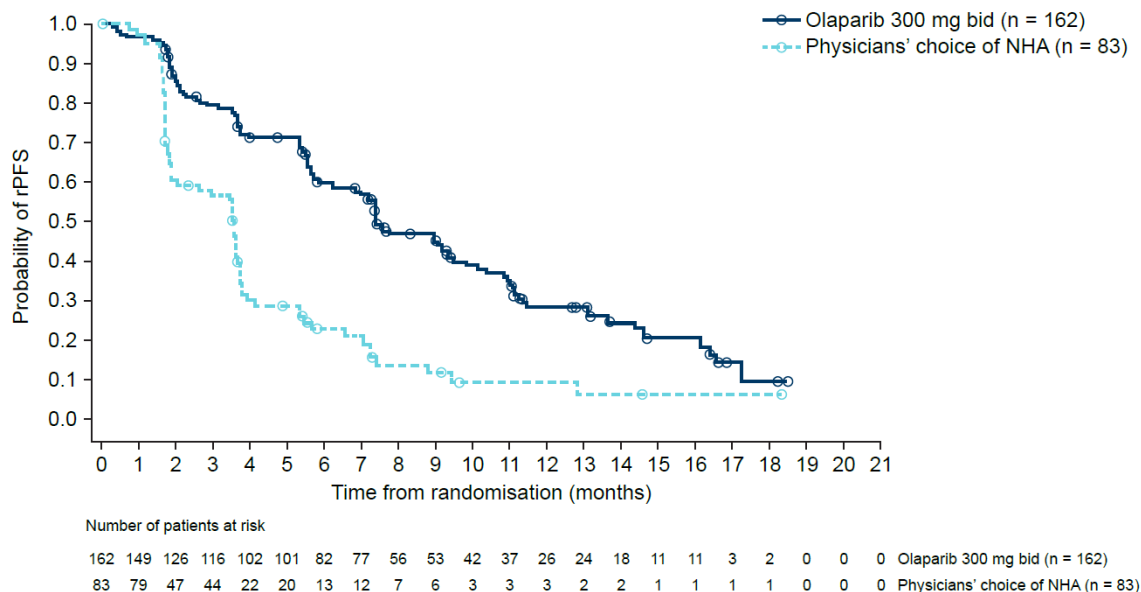
W badaniu PROfound w subpopulacji BRCAm leczenie olaparybem wiązało się z 78% redukcją ryzyka rPFS w ocenie BICR, natomiast rPFS było dłuższe o 6,8 miesiąca w grupie badanej w porównaniu z NHA (9,8 miesiąca vs 3,0 miesiąca, HR=0,22, 95% CI=(0,15; 0,32), (data odcięcia danych – 04.06.2019 dojrzałość danych 71%).

Dla pełnej kohorty A z badania, leczenie olaparybem również wykazało istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka progresji o 66% w ocenie BICR, gdzie rPFS było dłuższe o 3,8 mies. w porównaniu z NHA (7,4 miesiąca vs 3,6 miesiąca; HR=0,34, 95% CI=(0,25; 0,47), $p < 0,0001$).

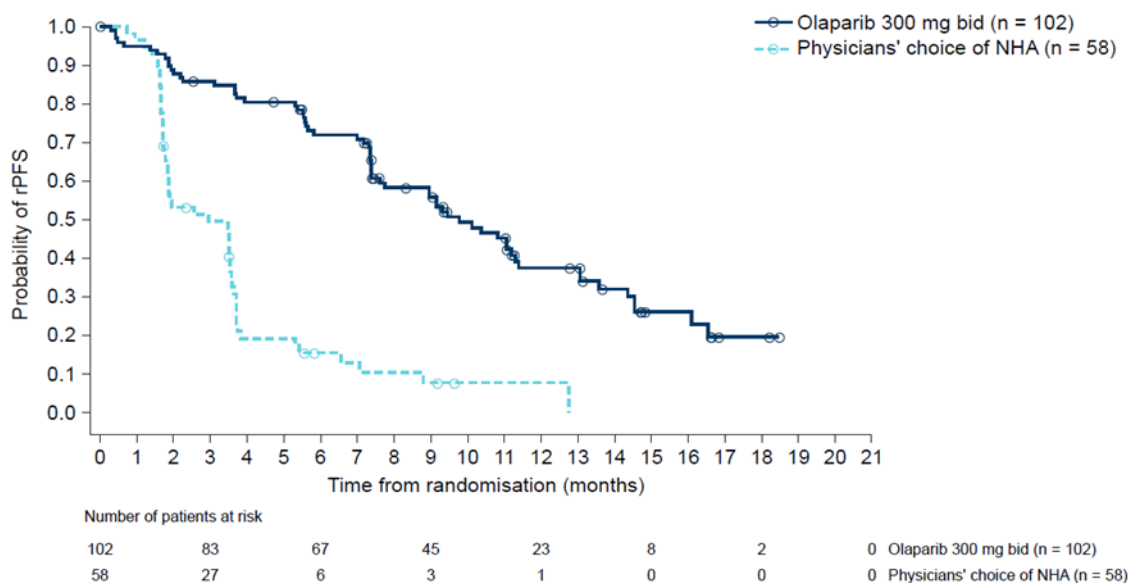
Tabela 15. Przeżycie bez progresji w oparciu o obrazowanie – Olaparyb vs NHA – badanie PROfound

rPFS* oceniane przez BICR	Kohorta A		Populacja BRCAm	
	Olaparyb (n=162)	NHA (n=83)	Olaparyb (n=102)	NHA (n=58)
Liczba zdarzeń, n (%)	106 (65,4)	68 (81,9)	62 (60,8)	51 (87,9)
Mediana rPFS, miesiące (95% CI)	7,39 (6,24–9,33)	3,55 (1,91–3,71)	9,79 (7,62–11,30)	2,96 (1,81–3,55)
HR (95% CI)	0,34 (0,25–0,47); $p < 0,0001$		0,22 (0,15–0,32)	

rPFS* oceniane przez BICR	Kohorta A		Populacja BRCAm	
	Olaparyb (n=162)	NHA (n=83)	Olaparyb (n=102)	NHA (n=58)
Skróty: 95% CI – 95% przedział ufności (ang. 95% confidence interval); HR – współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio); N – całkowita liczba pacjentów analizowanych w danej grupie; NHA – Leki hormonalne nowej generacji (ang. new hormonal agents)				
*Progresja choroby zdefiniowana przez RECIST (Kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych) wersja 1.1 i/lub PCWG3 (Grupa Robocza Badań Klinicznych dot. Raka Prostaty, ang. Prostate Cancer Clinical Trials. Working Group) lub zgon (z dowolnej przyczyny przy braku progresji) niezależnie od tego, czy pacjent wycofał się z randomizowanej terapii, czy otrzymał inną terapię przeciwnowotworową przed progresją.				



Rysunek 3. rPFS oceniane przez BICR w kohorcie A



Rysunek 4. rPFS oceniane przez BICR w populacji BRCAm (Opracowanie autorów AKL na podstawie danych wnioskodawcy)

W analizie wrażliwości rPFS, w ocenie badacza wykazano, że leczenie olaparybem było związane z 7,9-miesięcznym wzrostem rPFS w porównaniu z NHA (9,8 miesiąca] vs 1,9 miesiąca, HR 0,17 95% CI=[0,11–0,27]) dla subpopulacji BRCAm, oraz dla całej kohorty A odpowiednio wzrostem rPFS o 6,2 miesiąca w porównaniu z terapią NHA (9,8 miesiąca vs 3,6 miesiąca, HR=0,24 95% CI=(0,17; 0,34), p < 0,0001).

Tabela 16. Analiza wrażliwości: rPFS w ocenie badacza – Olaparyb vs NHA – badanie PROfound

rPFS * w ocenie badacza	Kohorta A		Populacja BRCAm	
	Olaparyb (n=162)	NHA (n=83)	Olaparyb (n=102)	NHA (n=58)
Liczba zdarzeń, n (%)	95 (58,6)	66 (79,5)	61 (59,8)	49 (84,5)
Mediana rPFS, miesiące (95% CI)	9,79 (8,74–12,65)	3,55 (1,87–3,71)	9,79 (8,57–12,65)	1,91 (1,74–3,61)
HR (95% CI)	0,24 (0,17–0,34); p < 0,0001		0,172 (0,111–0,267)	
rPFS po 6 miesiącach %	70,49	24,49	73,36	18,85
rPFS po 12 miesiącach %	42,39	2,76	41,33	0,00
Skróty: 95% CI – 95% przedział ufności (ang. 95% confidence interval); HR – współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio); N – całkowita liczba pacjentów analizowanych w danej grupie; NHA – Leki hormonalne nowej generacji (ang. new hormonal agents)				
*Progresja choroby zdefiniowana przez RECIST (Kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych) wersja 1.1 i/lub PCWG3 (Grupa Robocza Badań Klinicznych dot. Raka Prostaty, ang. Prostate Cancer Clinical Trials. Working Group) lub zgon (z dowolnej przyczyny przy braku progresji) niezależnie od tego, czy pacjent wycofał się z randomizowanej terapii, czy otrzymał inną terapię przeciwnowotworową przed progresją.				

W celu oceny spójności efektu leczenia u pacjentów o różnej charakterystyce wyjściowej, przeprowadzono analizę rPFS ocenianego przez BICR w populacji BRCAm dla ośmiu wstępnie określonych podgrup. Wyniki były spójne we wszystkich predefiniowanych podgrupach i zasadniczo podobne do równoważnych wyników w kohorcie A. Szczegółowe wyniki przedstawiono w AKL wnioskodawcy na str. 46-47.

Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR)

W badaniu PROfound w ramieniu olaparybu w subpopulacji z mutacjami BRCA, 25 pacjentów (43,9%, w tym jedna odpowiedź pełna) osiągnęło obiektywną odpowiedź w porównaniu do braku pacjentów z odpowiedzią w ramieniu NHA (obliczenie OR i 95% CI nie było możliwe).

W pełnej kohorcie A obiektywną odpowiedź osiągnęło 28 pacjentów (33,3%) w ramieniu olaparybu w porównaniu do jednego pacjenta z częściową odpowiedzią (2,3%) w ramieniu NHA (OR=20,86 95% CI=(4,18; 379,18), p < 0,0001).

Tabela 17. Odsetek obiektywnych odpowiedzi w kohorcie A i populacji BRCAm – Olaparyb vs NHA – badanie PROfound

ORR*	Kohorta A		Populacja BRCAm	
	Olaparyb	NHA	Olaparyb	NHA
Liczba pacjentów, N	84	43	57	33
Liczba odpowiedzi, n (%)	28 (33,3)	1 (2,3)	25 (43,9)	0
Odpowiedź częściowa	27 (32,1)	1 (2,3)	24 (42,1)	0
Odpowiedź pełna	1 (1,2)	–	1 (1,8)	0
OR (95% CI)	20,86 (4,18; 379,18); p < 0,0001		–	
Stabilizacja choroby, %	45,3	53,5	22 (38,6)	17 (51,5)
Skróty: 95% CI – 95% przedział ufności (ang. 95% confidence interval); OR – iloraz szans (ang. odds ratio); NHA – Leki hormonalne nowej generacji (ang. new hormonal agents)				
* Radiologiczny odsetek obiektywnych odpowiedzi oparty na ocenie BICR RECIST wersja 1.1 i danych ze skanów kości (z wykorzystaniem wszystkich skanów, niezależnie od tego, czy były zaplanowane czy nie) u pacjentów z mierzalną chorobą. Progresja choroby zdefiniowana przez RECIST (Kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych) wersja 1.1 i/lub PCWG3 (Grupa Robocza Badań Klinicznych dot. Raka Prostaty, ang. Prostate Cancer Clinical Trials. Working Group) lub zgon (z dowolnej przyczyny przy braku progresji) niezależnie od tego, czy pacjent wycofał się z randomizowanej terapii, czy otrzymał inną terapię przeciwnowotworową przed progresją.				

Czas do progresji bólu (TTPP)

W badaniu PROfound w zakresie TTPP w kohorcie A (mutacje ATM oraz BRCA 1/2) w grupie leczonej olaparybem wykazano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka progresji bólu w porównaniu z grupą kontrolną – 9,9 miesiąca vs nc (ang. non-calculable), HR= 0,44, 95% CI=(0,22; 0,91); p=0,0192 [ocena w oparciu o Krótki Inwentarz Bólu (ang. Brief Pain Inventory – Short Form) oraz kwestionariusz AQA (ang. Analgesic Quantification Algorithm)].

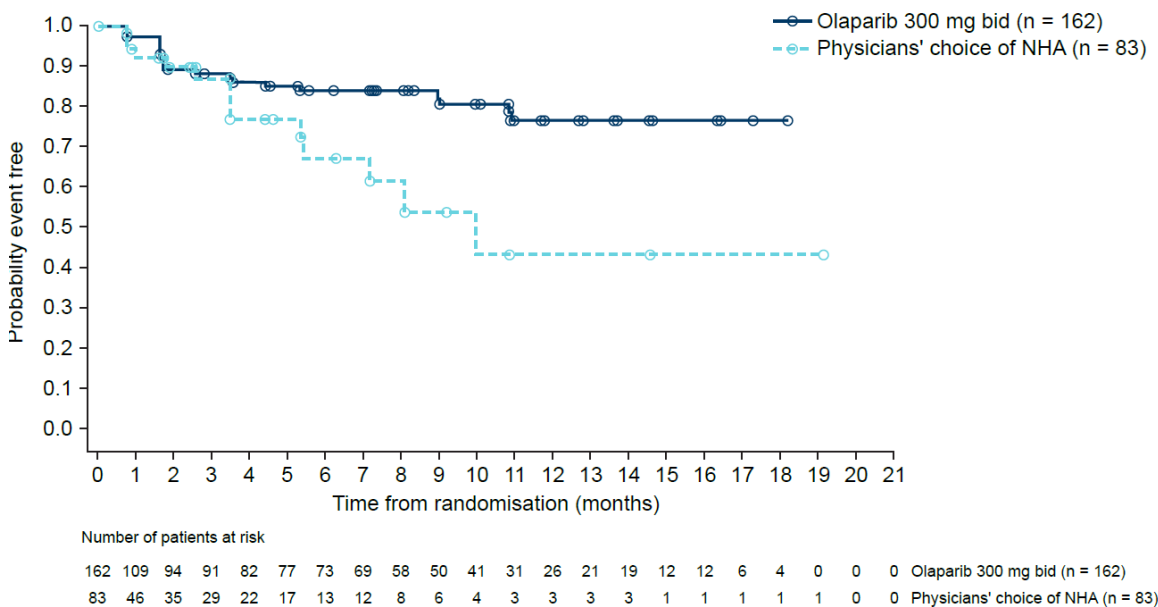
Wyniki w subpopulacji z mutacjami BRCA1/2 również wskazywały na istotnie statystycznie zmniejszenie ryzyka progresji bólu o 68% w grupie leczonej olaparybem w porównaniu z grupą kontrolną. W grupie olaparybu niższy odsetek chorych doznał progresji bólu w porównaniu do grupy kontrolnej (odpowiednio: 8,8% vs 17,2%), jednakże mediana czasu do progresji bólu nie została osiągnięta w żadnym z ramion badania [HR=0,32, 95% CI=(0,12; 0,81)].

Tabela 18. Czas do progresji bólu (TTPP) – Olaparyb vs NHA – badanie PROfound

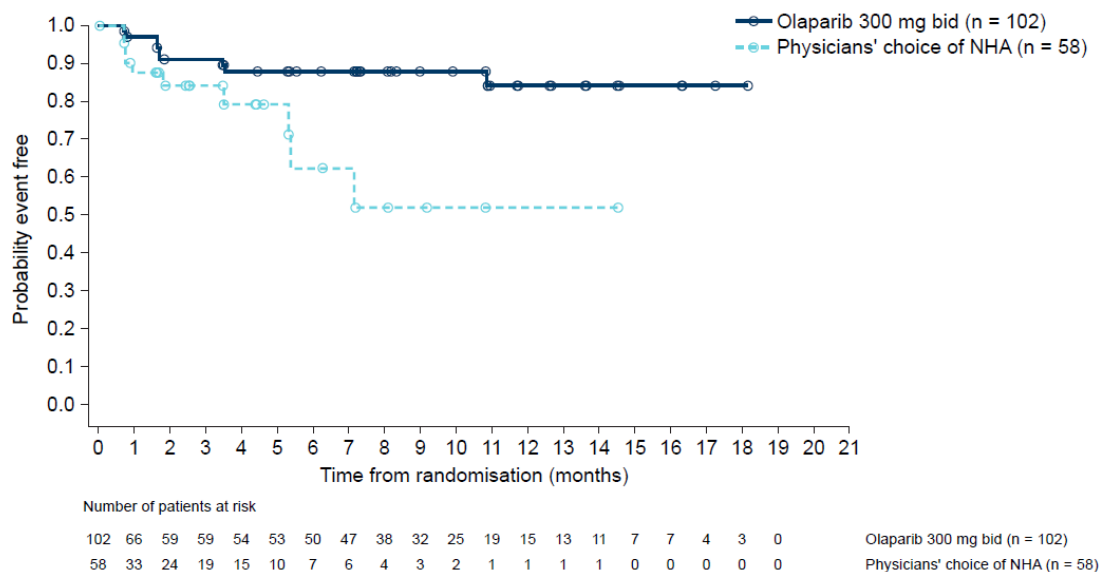
TTPP	Kohorta A		Populacja BRCAm	
	Olaparyb	NHA	Olaparyb	NHA
Liczba pacjentów, N	162	83	102	58
Liczba zdarzeń, n (%)	21 (13,0)	14 (16,9)	9 (8,8)	10 (17,2)
Mediana TTPP, miesiące	NR	9,92	NR	NR
HR (95% CI)	0,44 (0,22–0,91); p = 0,0192		0,32 (0,12–0,81)	
Brak progresji bólu w 6 miesiącu, %	84,09	67,14	87,97	62,39
Brak progresji bólu w 12 miesiącu, %	76,48	43,08	84,14	51,99

Skróty: 95% CI – 95% przedział ufności (ang. 95% confidence interval); HR – iloraz ryzyka (ang. hazard ratio); NHA – Leki hormonalne nowej generacji (ang. new hormonal agents); TTPP – czas do progresji bólu

W subpopulacji BRCAm w 6 miesiącu 88,0% pacjentów w grupie leczonej olaparybem nie doświadczyło progresji bólu w porównaniu z 62,4% chorych w grupie kontrolnej, odpowiednio w 12 miesiącu 84,1% vs 52,0% pacjentów było wolnych od progresji bólu.



Rysunek 5. TTPP w kohorcie A



Rysunek 6. TTPP w populacji BRCAm (Opracowanie autorów AKL na podstawie danych wnioskodawcy)

W analizie wrażliwości dla TTPP w kohorcie A uwzględniono śmierć jako zdarzenie przy braku progresji bólu, wyniki były podobne do analizy głównej.

Tabela 19. Analiza wrażliwości dla TTPP – olaparyb vs NHA – badanie PROfound

ORR*	Kohorta A	
	Olaparyb	NHA
Liczba pacjentów, N	162	83
Mediana TTPP, miesiące	17,2	5,5
HR (95% CI)	0,501 (0,303; 0,849); p=0,0068	
Skróty: 95% CI – 95% przedział ufności (ang. 95% confidence interval); HR – iloraz ryzyka (ang. hazard ratio); NHA – Leki hormonalne nowej generacji (ang. new hormonal agents)		

Analiza efektywności praktycznej

Do analizy skuteczności praktycznej włączono jednoramienne badanie obserwacyjne Marshall 2019. Poniżej przedstawiono wyniki dla punktów PFS oraz OS, natomiast dane dla odpowiedzi PSA₅₀ znajdują się w rozdz. 7.1 AKL wnioskodawcy.

Przeżycie wolne od progresji (PFS)

W badaniu obserwacyjnym Marshall 2019 mediana PFS wyniosła 12,3 miesiąca w grupie pacjentów z mutacją BRCA1/2 oraz 2,4 miesiąca w grupie pacjentów z mutacją ATM. Oszacowana miara efektu – iloraz ryzyka HR=0,17, 95% CI=0,05; 0,57, wskazuje na istotnie statystycznie dłuższą medianę przeżycia wolnego od progresji wśród pacjentów z mutacją BRCA1/2 niż wśród pacjentów z mutacją ATM, różnica między grupami wyniosła 9,9 miesiąca.

Tabela 20. Przeżycie wole od progresji – badanie Marshall 2019

Horyzont, mies.	mutacje ATM, mediana PFS (miesiące)	mutacje BRCA1/2, mediana PFS (miesiące)	HR (95%CI), p
całkowity okres badania	2,4 miesiąca	12,3 miesiąca	0,17 (0,05; 0,57), p=0,004
Skróty: 95% CI – 95% przedział ufności (ang. 95% confidence interval); HR – współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio)			

Dodatkowo wnioskodawca opisuje, że „wyniki badania skuteczności praktycznej wskazują na wyższą skuteczność olaparybu u chorych z mutacją BRCA1/2 niż w badaniu eksperymentalnym, gdzie mediana wyniosła 9,8 miesiąca” (rozdz. 7.2 AKL wnioskodawcy).

Przeżycie całkowite (OS)

Mediana przeżycia całkowitego w badaniu Marshall 2019 wyniosła 29,8 mies. w grupie pacjentów z mutacją BRCA1/2 w porównaniu do pacjentów z mutacją ATM, gdzie OS wyniósł 4,1 mies. Dla różnicy 25,7 mies. między tymi grupami HR wyniósł 0,14 (95% CI= 0,02; 0,88) i wskazywał na istotnie statystycznie dłuższe przeżycie wśród pacjentów z mutacją BRCA1/2 niż wśród pacjentów z mutacją ATM.

Tabela 21. Przeżycie wole od progresji – badanie Marshall 2019

Horyzont, mies.	mutacje ATM, mediana OS (miesiące)	mutacje BRCA1/2, mediana OS (miesiące)	HR (95%CI), p
całkowity okres badania	4,1 miesiąca	29,8 miesiące	0,14 (0,02; 0,88), p=0,04
Skróty: 95% CI – 95% przedział ufności (ang. 95% confidence interval); HR – współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio)			

Dodatkowo wnioskodawca opisuje, że „wyniki badania skuteczności praktycznej wskazują na wyższą skuteczność olaparybu u chorych z mutacją BRCA1/2 niż w badaniu eksperymentalnym, w którym mediana wynosiła 20 miesięcy.” (rozd. 7.3 AKL wnioskodawcy).

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa badania eksperymentalnego

W badaniu klinicznym PROfound dowolnego zdarzenia niepożądanego (AE) doświadczyło istotnie statystycznie więcej pacjentów w grupie olaparybu, niż w grupie kontrolnej, tj. 96,1% vs 88,5% (OR=3,21, p=0,0059; oraz RD=7,63 p.p., p=0,0124). Najczęstszymi zdarzeniami dowolnego stopnia które występowały istotnie częściej w grupie olaparybu niż w grupie NHA były niedokrwistość, nudności, zmniejszony apetyt i biegunka.

Ciężkie AEs ogółem wystąpiły u 36,7% pacjentów leczonych olaparybem i 30% pacjentów leczonych NHA, różnica między grupami nie była istotna statystycznie (OR=1,35, p=0,19; RD=6,72 p.p., p=0,18). Najczęstszymi ciężkimi AEs w grupie olaparybu były niedokrwistość, zapalenie płuc, zmęczenie lub astenia, zakażenie dróg moczowych czy zator tętnicy płucnej. Jedynie w przypadku niedokrwistości wykazano istotnie częstsze występowanie w grupie olaparybu niż w grupie kontrolnej.

W badaniu PROfound wyniki wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania dowolnego zdarzenia niepożądanego stopnia ≥ 3 oraz niedokrwistości stopnia ≥ 3 w grupie stosującej olaparyb niż w grupie stosującej NHA.

W AKL wnioskodawcy w powołaniu na wytyczne AOTMiT jako działania niepożądane zdefiniowano każde zdarzenie niepożądane, w odniesieniu do którego zachodzą przesłanki pozwalające przypuszczać, że istnieje związek przyczynowo-skutkowy między zastosowanym produktem a tym zdarzeniem. Wyniki badania wskazują na istotnie statystycznie częstsze występowanie dowolnego działania niepożądanego oraz niedokrwistości w grupie stosującej olaparyb niż w grupie kontrolnej.

Ponadto, w badaniu PROfound odsetek pacjentów, u których nastąpiła przerwa w leczeniu z powodu zdarzenia niepożądanego wyniósł 46,5% w grupie stosującej olaparyb i 19,2% w grupie NHA, różnica ta była istotna statystycznie [OR=3,65, 95% CI=(2,21; 6,02), oraz RD=27,25 p.p., 95% CI=(18,13; 36,38)].

Nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy grupami w zakresie ilości zgonów, które nastąpiły w powodu AEs, w grupie olaparybu było to 10 pacjentów (3,9%) oraz w grupie NHA 6 (4,6%) pacjentów.

Szczegółowe informacje znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 22. Analiza bezpieczeństwa – badanie PROfound

Punkt końcowy	olaparyb, n/N (%)	NHA, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
Zgon z powodu AEs	10/256 (3,9%)	6/130 (4,6%)	0,84 (0,30; 2,36), 0,7414	-0,71 (-5,03; 3,61), 0,7475	141,02 NNT (27,71 NNH; 19,89 NNT)
Przerwa w leczeniu z powodu AE	119/256 (46,5%)	25/130 (19,2%)	3,65 (2,21; 6,02), 0,0000	27,25 (18,13; 36,38), 0,0000	3,67 NNH (2,75; 5,52) NNH
AEs (występujące >20% pacj. w którejkolwiek grupie)					
Dowolne AEs	246/256 (96,1%)	115/130 (88,5%)	3,21 (1,40; 7,36), 0,0059	7,63 (1,65; 13,62), 0,0124	13,10 NNH (7,34; 60,63) NNH
- niedokrwistość	127/256 (49,6%)	20/130 (15,4%)	5,41 (3,17; 9,25), 0,0000	34,22 (25,51; 42,94), 0,0000	2,92 NNH (2,33; 3,92) NNH
- nudności	110/256 (43,0%)	27/130 (20,8%)	2,87 (1,76; 4,69), 0,0000	22,20 (12,96; 31,44), 0,0000	4,50 NNH (3,18; 7,72) NNH

Punkt końcowy	olaparyb, n/N (%)	NHA, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
- zmęczenie lub astenia	107/256 (41,8%)	43/130 (33,1%)	1,45 (0,93; 2,26), 0,0974	8,72 (-1,38; 18,82), 0,0905	11,47 NNH (5,31 NNH; 72,70 NNT)
- zmniejszony apetyt	80/256 (31,3%)	24/130 (18,5%)	2,01 (1,20; 3,36), 0,0081	12,79 (4,03; 21,55), 0,0042	7,82 NNH (4,64; 24,82) NNH
- biegunka	55/256 (21,5%)	9/130 (6,9%)	3,68 (1,76; 7,71), 0,0006	14,56 (7,90; 21,22), 0,0000	6,87 NNH (4,71; 12,66) NNH
Ciężkie AEs (występujące ≥2 % pacj. w którejkolwiek grupie)					
Dowolne ciężkie AEs	94/256 (36,7%)	39/130 (30,0%)	1,35 (0,86; 2,13), 0,1900	6,72 (-3,13; 16,56), 0,1810	14,88 NNH (6,04 NNH; 31,99 NNT)
- niedokrwistość	23/256 (9,0%)	0/130 (0,0%)	26,27 (1,58; 436,03), 0,0226	8,98 (5,31; 12,66), 0,0000	11,13 NNH (7,90; 18,85) NNH
- zapalenie płuc	11/256 (4,3%)	3/130 (2,3%)	1,90 (0,52; 6,94), 0,3309	1,99 (-1,59; 5,57), 0,2764	50,27 NNH (17,95 NNH; 62,77 NNT)
- zmęczenie lub astenia	6/256 (2,3%)	1/130 (0,8%)	3,10 (0,37; 25,99), 0,2979	1,57 (-0,81; 3,96), 0,1958	63,51 NNH (25,25 NNH; 123,32 NNT)
- zakażenie dróg moczowych	5/256 (2,0%)	4/130 (3,1%)	0,63 (0,17; 2,38), 0,4929	-1,12 (-4,54; 2,29), 0,5194	88,98 NNT (43,58 NNH; 22,02 NNT)
- zator tętnicy płucnej	5/256 (2,0%)	1/130 (0,8%)	2,57 (0,30; 22,23), 0,3912	1,18 (-1,08; 3,45), 0,3056	84,47 NNH (29,00 NNH; 92,52 NNT)
- sepsa	3/256 (1,2%)	3/130 (2,3%)	0,50 (0,10; 2,52), 0,4028	-1,14 (-4,03; 1,76), 0,4424	88,04 NNT (56,74 NNH; 24,79 NNT)
- odwodnienie	0/256 (0,0%)	3/130 (2,3%)	0,07 (0,00; 1,39), 0,0810	-2,31 (-5,12; 0,51), 0,1079	43,33 NNT (197,70 NNH; 19,53 NNT)
AEs stopnia ≥3 (występujące ≥2% pacj. w którejkolwiek grupie)					
Dowolne AEs stopnia ≥3	133/256 (52,0%)	52/130 (40,0%)	1,62 (1,06; 2,49), 0,0268	11,95 (1,54; 22,36), 0,0244	8,37 NNH (4,47; 64,83) NNH
- niedokrwistość	58/256 (22,7%)	7/130 (5,4%)	5,15 (2,28; 11,64), 0,0001	17,27 (10,84; 23,70), 0,0000	5,79 NNH (4,22; 9,22) NNH
- zmęczenie lub astenia	8/256 (3,1%)	7/130 (5,4%)	0,57 (0,20; 1,60), 0,2833	-2,26 (-6,69; 2,17), 0,3171	44,26 NNT (46,14 NNH; 14,96 NNT)
- wymioty	6/256 (2,3%)	1/130 (0,8%)	3,10 (0,37; 25,99), 0,2979	1,57 (-0,81; 3,96), 0,1958	63,51 NNH (25,25 NNH; 123,32 NNT)
- duszności	6/256 (2,3%)	0/130 (0,0%)	6,77 (0,38; 121,16), 0,1936	2,34 (0,15; 4,53), 0,0360	42,67 NNH (22,05; 654,17) NNH
- zakażenie dróg moczowych	5/256 (2,0%)	5/130 (3,8%)	0,50 (0,14; 1,75), 0,2774	-1,89 (-5,61; 1,82), 0,3179	52,83 NNT (54,88 NNH; 17,83 NNT)
Działania niepożądane (występujące ≥2% pacj. w którejkolwiek grupie)					
Dowolne działanie niepożądane*	35/256 (13,7%)	6/130 (4,6%)	3,27 (1,34; 8,00), 0,0093	9,06 (3,51; 14,60), 0,0014	11,04 NNH (6,85; 28,46) NNH
- niedokrwistość	17/256 (6,6%)	0/130 (0,0%)	19,07 (1,14; 319,71), 0,0404	6,64 (3,38; 9,90), 0,0001	15,06 NNH (10,10; 29,54) NNH
- zmęczenie lub astenia	3/256 (1,2%)	3/130 (2,3%)	0,50 (0,10; 2,52), 0,4028	-1,14 (-4,03; 1,76), 0,4424	88,04 NNT (56,74 NNH; 24,79 NNT)
Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych. Skróty: 95% CI – 95% przedział ufności (ang. 95% confidence interval); AEs – zdarzenie niepożądane; n – liczba zdarzeń, N – całkowita liczba pacjentów analizowanych w danej grupie; NHA – Leki hormonalne nowej generacji (ang. new hormonal agents); NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka * w AKL wnioskodawcy powołano się na wytyczne AOTMiT, gdzie o działaniu niepożądanym mówi się w odniesieniu do każdego zdarzenia niepożądanego, w odniesieniu do którego zachodzą przesłanki pozwalające przypuszczać, że istnieje związek przyczynowo-skutkowy między zastosowanym produktem a tym zdarzeniem.					

W tabeli powyżej przedstawiono najczęstsze AEs i działania niepożądane, szczegółowe wyniki znajdują się w rozdz. 8.10 – 8.13 w AKL wnioskodawcy.

Analiza bezpieczeństwa na podstawie pozostałych badań

W jednoramiennym badaniu efektywności praktycznej Marshall 2019 zgon nastąpił u 39% pacjentów w populacji ogólnej przyjmujących olaparyb w dawce 400 mg dwa razy dziennie, w tym u 3/6 (50%) pacjentów z mutacją ATM

oraz u 6/17 (35%) pacjentów z mutacją BRCA1/2. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym we wszystkich badaniach jednoramiennych była niedokrwistość.

W badaniu TOPARP-A u uczestników często występowało zmęczenie (58%), nudności (36%), bóle stawów (30%), anoreksja (28%) oraz duszności (28%). W badaniu TOPARP-B wśród uczestników stosujących olaparyb w dawce 400 mg dwa razy dziennie często występowało zmęczenie (63%), zmniejszenie liczby płytek krwi (30%), wymioty (30%), zmniejszenie masy ciała (30%), ból pleców (28%) i nudności (26%); natomiast wśród pacjentów stosujących olaparyb w dawce 300 mg dwa razy dziennie najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi było zmęczenie (44%), nudności (36%), ból pleców (34%) oraz zmniejszony apetyt (30%).

Szczegółowy opis znajduje się w rozdz. 8.14 AKL wnioskodawcy.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwania własnego, analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań spełniających kryteria włączenia.

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

Charakterystyka Produktu Leczniczego Lynparza:

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Działania niepożądane stopnia ≥ 3 , występujące u $> 2\%$ pacjentów obejmowały niedokrwistość (16%), neutropenię (5%), uczucie zmęczenia/astenię (5%), małopłytkowość (3%) i leukopenię (2%).

Działaniami niepożądanymi, które najczęściej prowadziły do przerwania podawania leku i (lub) zmniejszenia dawki były: niedokrwistość (17%), uczucie zmęczenia/astenia (6%), wymioty (6%), nudności (6%) i neutropenia (6%). Działaniami niepożądanymi, które najczęściej prowadziły do zakończenia leczenia były: niedokrwistość (1,8%), małopłytkowość (0,8%), uczucie zmęczenia/astenia (0,7%), nudności (0,6%), neutropenia (0,5%) i wymioty (0,5%).

Najważniejsze specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Toksyczność hematologiczna

U pacjentów leczonych produktem Lynparza zgłaszano występowanie toksyczności hematologicznej, w tym klinicznych rozpoznań i (lub) oznak laboratoryjnych zasadniczo łagodnej lub umiarkowanej (stopnia 1 lub 2 CTCAE) niedokrwistości, neutropenii, małopłytkowości oraz limfopenii. Pacjenci nie powinni rozpoczynać leczenia produktem Lynparza do czasu ustąpienia toksyczności hematologicznej spowodowanej terapią przeciwnowotworową stosowaną wcześniej (stężenie hemoglobiny, liczba płytek krwi oraz neutrofilii powinny odpowiadać \leq stopniowi 1. wg CTCAE). Zalecane jest wykonanie badania pełnej morfologii krwi wyjściowo, a następnie powtarzanie go w odstępach miesięcznych przez pierwsze 12 miesięcy leczenia oraz okresowo po tym czasie, w celu monitorowania wystąpienia klinicznie istotnych zmian parametrów hematologicznych w toku leczenia.

W przypadku wystąpienia u pacjenta ciężkiej toksyczności hematologicznej lub zależności od transfuzji krwi, leczenie produktem Lynparza należy przerwać i wykonać odpowiednie badania hematologiczne. Jeżeli klinicznie nieprawidłowe wartości parametrów hematologicznych będą utrzymywać się po 4 tygodniach od przerwania przyjmowania produktu Lynparza, zalecane jest wykonanie badania szpiku kostnego i (lub) analizy cytogenetycznej krwi.

Zespół mielodysplastyczny/Ostra białaczka szpikowa

Całkowita częstość występowania zespołu mielodysplastycznego/ostrej białaczki szpikowej (MDS/AML) u pacjentów otrzymujących produkt Lynparza w monoterapii w ramach badań klinicznych, z uwzględnieniem długookresowej obserwacji przeżycia, wyniosła $<1,5\%$, przy czym częstość występowania była większa

u pacjentów z płatynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika z BRCAm, którzy wcześniej otrzymywali co najmniej dwie linie chemioterapii opartej na związkach platyny i byli poddani obserwacji przez okres do 5 lat. Większość zdarzeń zakończyła się zgonem. Czas trwania terapii olaparybem u pacjentów, u których doszło do rozwoju MDS/AML wahał się od < 6 miesięcy do > 4 lat.

W przypadku podejrzenia MDS/AML pacjenta należy skierować do hematologa w celu wykonania dalszych badań, w tym analizy szpiku kostnego i pobrania krwi do badań cytogenetycznych. Jeśli po wykonaniu badań w kierunku długotrwałej toksyczności hematologicznej diagnoza MDS/AML zostanie potwierdzona, zaleca się zakończenie terapii produktem Lynparza i wdrożenie u pacjenta odpowiedniego leczenia.

Zapalenie płuc

Występowanie zapalenia płuc, w tym przypadków zakończonych zgonem, zgłaszano u <1,0% pacjentów leczonych produktem Lynparza w badaniach klinicznych. Zgłoszenia zapalenia płuc nie miały spójnej charakterystyki klinicznej i pozostawały pod wpływem szeregu czynników predysponujących (rak i (lub) przerzuty nowotworowe w płucach; istniejąca uprzednio u pacjenta podstawowa choroba płuc; palenie tytoniu w wywiadzie; a także (lub) uprzednia chemioterapia i radioterapia). 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.

Interakcje

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.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Lynparza z silnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A. W przypadku, gdy pacjent już przyjmujący produkt Lynparza wymaga leczenia silnym lub umiarkowanym induktorem CYP3A, lekarz przepisujący produkt leczniczy powinien zdawać sobie sprawę z tego, że skuteczność produktu Lynparza może być znacznie zmniejszona.

Komunikaty bezpieczeństwa

URPL

W analizie wnioskodawcy opisano komunikat URPL do pracowników ochrony zdrowia, dotyczący preparatu Lynparza. W dokumencie zawarto informacje dla osób wykonujących zawód medyczny o dopuszczeniu leku w postaci tabletek i informację że forma ta nie może być używana zamiennie z lekiem w postaci kapsułek z uwagi na różnice dawkowaniu i biodostępności każdej z tych postaci farmaceutycznych oraz opisano działania, które mają zapobiec błędom medycznym (m.in. dotyczące opisu recept, czy przekazaniu pacjentowi instrukcji i informacji o różnicach w dawkowaniu).

EMA

Na stornie EMA odnaleziono komunikat do pracowników ochrony zdrowia, dotyczący preparatu Lynparza, z ostrzeżeniem, że tabletki są stosowane w innych dawkach niż kapsułki. W komunikacie zawarto informacje o różnicach w dawkowaniu dla formacji i istnieniu zwiększonego ryzyka, że lek spowoduje działania niepożądane lub nie będzie działał prawidłowo, jeśli pacjenci niewłaściwie przyjmą jedną postać zamiast drugiej. Podobnie jak w komunikacie URPL wskazano działania, które mają zapobiec błędom medycznym (m.in. dotyczące opisu recept, czy przekazaniu pacjentowi instrukcji i informacji o różnicach w dawkowaniu).

Ponadto, w AKL wnioskodawca zawarł informacje na podstawie bazy EudraVigilance, według których do 15 grudnia 2020 roku odnotowano ogółem 3 221 doniesień o zdarzeniach niepożądanych dla produktu Lynparza. Najwięcej zdarzeń wystąpiło w populacji pacjentów w wieku od 18 do 64 lat. Wśród mężczyzn odnotowano 116 doniesień o zdarzeniach niepożądanych, spośród których najczęściej występującymi były zranienia i zatrucia, zaburzenia ogólne i dolegliwości w miejscu podania, nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego.

W aneksie zawierającym uzupełnienie analiz opisano w kontekście powyższych komunikatów, że dotyczą one głównie leczenia innych dopuszczonych dla Lynparzy wskazań, dla których zarejestrowane są obie postaci leku, natomiast dla raka prostaty zarejestrowane są jedynie tabletki, stąd ryzyko opisanego wcześniej błędu jest niewielkie. Ponadto, zawarto informację: „Zgodnie z komunikatem z dnia 3 listopada 2021 r. firma AstraZeneca planuje zaprzestać wprowadzania do obrotu produktu Lynparza w postaci kapsułek, co przyczyni się do wyeliminowania tego ryzyka w przyszłości.”

Źródło: <https://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Komunikat%20LYNPARZA%2050mg%2003.11.2021.pdf>

Poza ww. komunikatami, wnioskodawca opisuje, że na stronie FDA/MedWatch, oraz dodatkowo na stronach DrugLib oraz WHO/ Uppsala Monitoring Centre nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania preparatu Lynparza.

Szczegółowe informacje dot. komunikatów bezpieczeństwa znajdują się w rozdz. 16 AKL wnioskodawcy oraz rozdz. 2.3 Aneksu do odpowiedzi na minimalne wymagania.

4.3. Komentarz Agencji

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej wnioskodawca odnalazł cztery opracowania wtórne – Antonarakis 2020, Mahyuddin 2020, Ratta 2020, Yi 2019. Jakość wszystkich została oceniona na krytycznie niską. W tabeli poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę tych opracowań.

Tabela 23. Skrócona charakterystyka badań wtórnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (na podstawie AKL wnioskodawcy)

Badanie	Metodyka
Antonarakis 2020	<p>Cel przeglądu: podsumowanie roli inhibitorów polimerazy poli ADP-rybozy (PARP) jako spersonalizowanej opcji leczenia raka prostaty</p> <p>Populacja: pacjenci z rakiem prostaty, ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów z mCRPC, z obecnością mutacji genów naprawy rekombinacji homologicznej (HRR, ang. homologous recombination repair)</p> <p>Źródła informacji: PubMed/Medline (data odcięcia: 1 marca 2020 r.)</p> <p>Włączone badania: 18 badań, w tym dla olaparybu w mCRPC: TOPARP-A, TOPARP-B i PROfound</p> <p>Interwencje oceniane: inhibitory PARP</p>
Mahyuddin 2020	<p>Cel przeglądu: określenie skuteczności inhibitorów PARP u pacjentów z somatycznymi mutacjami BRCA.</p> <p>Populacja: pacjenci z somatycznymi mutacjami BRCA</p> <p>Źródła informacji: PubMed/Medline, Embase, Cochrane Register of Controlled Trials oraz Web of Science Core Collection (data odcięcia: 15 listopada 2019 r)</p> <p>Włączone badania: 18 badań, w tym dla olaparybu w mCRPC: TOPARP-A</p> <p>Interwencje oceniane: inhibitory PARP</p>
Ratta 2020	<p>Cel przeglądu: określenie skuteczności inhibitorów PARP u pacjentów chorych na mCRPC</p> <p>Populacja: chorzy z mCRPC</p> <p>Źródła informacji: PubMed/Medline (data przeglądu: styczeń 2020)</p> <p>Włączone badania: 25 badań, w tym dla olaparybu w mCRPC: TOPARP-A, TOPARP-B i PROfound</p> <p>Interwencje oceniane: inhibitory PARP</p>
Yi 2019	<p>Cel przeglądu: oceny korzyści klinicznych inhibitorów PARP, skupionych głównie na: (1) porównaniu różnic w skuteczności inhibitorów PARP w populacji z niedoborem rekombinacji homologicznej w porównaniu z populacją bez tego niedoboru; (2) analizując zróżnicowane korzyści kliniczne inhibitorów PARP w subpopulacjach z niedoborem rekombinacji homologicznej z mutacją BRCA w porównaniu z subpopulacją z niedoborem rekombinacji homologicznej BRCA typu dzikiego.</p> <p>Populacja: pacjenci z nowotworami</p> <p>Źródła informacji: PubMed, Embase, Cochrane, Web of Science (data wyszukiwania: 20 kwietnia 2018 r)</p> <p>Włączone badania: 13 badań, w tym dla olaparybu w mCRPC: TOPARP-A</p> <p>Interwencje oceniane: inhibitory PARP</p>

Ponieważ do wszystkich opisanych badań wtórnych dla olaparybu w populacji mCRPC włączono te same badania, które uwzględnione zostały w ramach przeglądu badań pierwotnych w AKL wnioskodawcy (badanie TOPARP-A w opracowaniach Yi 2019 i Mahyuddin 2020, oraz badania PROfound, TOPARP-A i TOPARP-B w opracowaniach Antonarakis 2020 i Ratta 2020) opisane w nich wyniki są spójne z wnioskami przedstawionymi w AKL wnioskodawcy.

Najważniejszym ograniczeniem analizy klinicznej jest dostępność tylko jednego badania randomizowanego – badania PROfound, oraz brak jego zaślepienia, wynikającego ze stosowania kilku różnych interwencji w badaniu. Aby zminimalizować ryzyko błędu z tym związanego, efekty leczenia oceniała niezależna komisja BICR. Dodatkowo, pacjenci z grupy leczonej NHA po progresji choroby mieli możliwość przejścia na terapię olaparybem, w związku z czym wyniki dla OS zaprezentowano również z uwzględnieniem korekty dla cross-over.

Analizując wyniki AKL należy zwrócić uwagę, że dane dotyczące bezpieczeństwa przedstawione są dla pełnej populacji badania (szerszej niż wnioskowana), podczas gdy wyniki dotyczące skuteczności prezentowano dla

węższej populacji – kohorty A z mutacjami BRCAm lub ATM, oraz dalej zawężonej subpopulacji z mutacjami w obrębie genów BRCAm.

Jako komparator w analizie wybrano BSC, jednak ze względu na brak badań porównujących olaparybu do BSC jako komparator uwzględniono również ponowną terapię NHA zakładając, że skuteczność NHA w tym przypadku odpowiada skuteczności najlepszej opieki wspomagającej. Ponadto, jak opisano w rozdziale 3.6. niniejszej AWA, dyskusyjne jest nieuwzględnienie jako dodatkowego komparatora docetakselu.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelu wnioskodawcy

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy: określenie ekonomicznej zasadności objęcia leku Lynparza (olaparyb) finansowaniem ze środków publicznych w leczeniu pacjentów z rozszianym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (mCRPC, ang. metastatic castration-resistant prostate cancer) z obecnymi mutacjami w genach BRCA1 i BRCA2 odpowiedzialnych za naprawę DNA w mechanizmie rekombinacji homologicznej, u których doszło do progresji po uprzednim leczeniu lekami hormonalnymi nowej generacji. Podmiot odpowiedzialny wnioskuję o refundację leku w ramach nowo utworzonego programu lekowego pt. „Leczenie olaparybem opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”.

Porównywane interwencje: olaparyb vs najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care, BSC). Wnioskodawca założył, że skuteczność BSC nie przekracza skuteczności ponownej terapii lekami hormonalnymi nowej generacji (NHA) — octanem abirateronu lub enzalutamidem zgodnie z wyborem lekarza, które stosowano w ramieniu kontrolnym w badaniu PROfound. W związku z faktem, że ponowna terapia NHA po uprzedniej terapii NHA nie jest w Polsce refundowana przyjęto, że skuteczność ponownej terapii NHA nie przekracza skuteczności najlepszego leczenia wspomagającego (BSC), co można uznać za założenie konserwatywne.

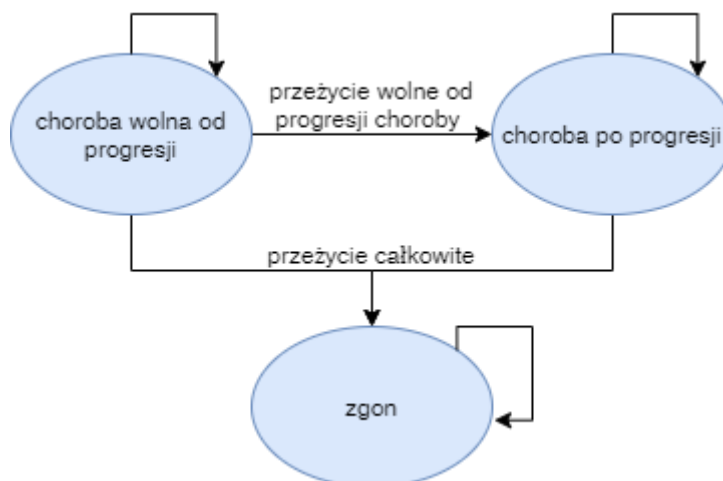
Perspektywa: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ i pacjent).

Technika analityczna: analiza kosztów-użyteczności (CUA) oraz dodatkowo analiza kosztów-efektywności (CEA).

Typ modelu: zastosowano model typu AUC/PSM (AUC = area under curve, PSM = partitioned survival model), tj. model szacujący uzyskiwane efekty bezpośrednio na podstawie struktury czasu życia w danym stanie określonej krzywą przeżycia. Estymacji funkcji przeżycia dokonano metodą Kaplana-Meiera (KM).

Konstrukcja modelu: w analizie uwzględniono trzy stany zdrowia:

- stan wolny od progresji (PF, ang. progression free): stan ten obejmuje pacjentów żyjących bez progresji choroby. Na koniec każdego cyklu pacjenci mogą pozostać w tym stanie lub przejść do jednego z dwóch pozostałych stanów zdrowia (choroba po progresji lub zgon);
- stan po progresji (PD, ang. progressed disease): stan ten obejmuje pacjentów żyjących z postępującą postacią choroby, którzy mogą pozostać w tym stanie lub umrzeć;
- zgon: stan obejmujący pacjentów, którzy przechodzą z pozostałych dwóch stanów zdrowia po zgonie z dowolnej przyczyny. Pacjenci pozostają w tym stanie do końca horyzontu czasowego.



Rysunek 7. Schemat modelu

Pacjenci rozpoczynają leczenie w każdej z rozważanych terapii w stanie zdrowia PF. Krzywe przeżycia (rPFS i OS) są oszacowane odrębnie dla ramienia olaparybu i dla ramienia komparatora i zastosowane w celu przypisania pacjentów znajdujących się w poszczególnych stanach zdrowia (PF, PD i zgon) w czasie. Krzywa rPFS wskazuje, jaki odsetek pacjentów pozostaje w stanie PF, natomiast krzywa OS określa odsetek pacjentów pozostających przy życiu. Udział pacjentów żyjących w stanie PD oszacowano jako różnicę między krzywą OS i krzywą rPFS. Do każdego stanu zdrowia przypisane są zarówno koszty, jak i wartości użyteczności.

Definicję progresji choroby lub zgonu przyjęto zgodnie z protokołem badania PROfound.

Model wykorzystuje miesięczne cykle, tj. przebieg krzywych jest analizowany z dokładnością miesięczną. Długość cyklu wydaje się adekwatna, ponieważ jest wystarczająca, aby dokładnie uchwycić różnice w kosztach i efektach zdrowotnych między kolejnymi cyklami, a dodatkowo odpowiada częstotliwości raportowania danych w randomizowanym badaniu klinicznym PROfound. Aby zapobiec potencjalnemu błędowi związanemu z niedoszacowaniem lub przeszacowaniem kosztów i lat życia skorygowanych o jakość (QALY, ang. *quality adjusted life years*), zastosowano korektę połowy cyklu. Natomiast aby odzwierciedlić rzeczywiste mechanizmy generowania kosztów, korekty połowy cyklu nie zastosowano do składników kosztów poniesionych na początku cyklu, tj. bezpośrednich kosztów zakupu i administracji leku.

Horyzont czasowy analizy: w analizie podstawowej przyjęto 10-letni horyzont czasowy, który należy interpretować jako horyzont dożywności.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

W modelu uwzględniono następujące zdarzenia kliniczne: progresja choroby, zgon, zakończenie leczenia oraz zdarzenia niepożądane. Opisywany model CUA dla BRCAm wykorzystuje dane z badania klinicznego PROfound zarówno dla grupy olaparybu, jak i dla BSC (dane z datą odcięcia 4 czerwca 2019 r. dla punktów końcowych rPFS, PFS2, ORR i TTP oraz dane z datą odcięcia 20 marca 2020 r. dla OS). Dojrzałość danych dla rPFS wynosiła 71% (174 zdarzenia), natomiast dla OS 60% (148 zdarzeń). Z uwagi na względnie krótki horyzont czasowy badania PROfound zdecydowano się na ekstrapolację krzywych parametrycznych (rPFS, OS i TTD) w celu oszacowania długoterminowych wyników wykraczających poza czas trwania badania klinicznego do 10 lat. W celu oceny krzywych przeżycia całkowitego, w modelu wykorzystano także dane z obserwacyjnego badania TOPARP-B.

Uwzględnione koszty

W celu przedstawienia całkowitych kosztów leczenia pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z perspektywy płatnika publicznego w niniejszej analizie oprócz kosztów wnioskowanego leku oraz technologii opcjonalnych uwzględniono:

- koszty podania leków w ramach programu lekowego,
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty leczenia kolejnymi liniami terapeutycznymi.

Założono, że po objęciu refundacją olaparybu w ramach nowo utworzonego PL wycena diagnostyki i monitorowania będzie taka sama jak obowiązująca dla istniejącego PL leczenia CRPC.

Użyteczności stanów zdrowia



Dyskontowanie

W analizie podstawowej wykorzystano stopy dyskontowe: 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów, zaś w analizie wrażliwości wykorzystano dodatkowo stopy 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 24. Wyniki analizy kosztów-użyteczności – perspektywa NFZ, [redacted]

	[redacted]			[redacted]		
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
QALY, lata	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR, PLN	[redacted]			[redacted]		



5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, [redacted]



W związku z istnieniem badania RCT (PROfound), gdzie wykazano przewagę olaparybu nad BSC, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził następujące analizy wrażliwości:

- scenariuszowa
- jednokierunkowa deterministyczna
- probabilistyczna

¹ 166 758 zł/QALY

W niniejszej AWA zamieszczano jedynie wyniki odnoszące się do parametru QALY i ICUR. Wyniki odnoszące się do parametrów LY i ICER znajdują się w rozdziale 3 AE wnioskodawcy.

Scenariuszowa analiza wrażliwości

Scenariuszowa analiza wrażliwości obejmowała ocenę wpływu zmian kluczowych parametrów modelu na jego wyniki. Scenariuszowa analiza wrażliwości obejmowała testowanie takich parametrów jak horyzont czasowy czy stopy dyskontowania).

Szczegóły scenariuszowej analizy wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 25. Szczegóły scenariuszowej analizy wrażliwości

Parametr		Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości
horyzont czasowy		10 lat	5 lat
perspektywa		NFZ	wspólna
ocena rPFS dla olaparybu		BICR	ocena badacza
ocena rPFS dla BSC		BICR	ocena badacza
stopa dyskontowania	kosztów	5%	0%
	efektów zdrowotnych	3,5%	0%

Tabela 26. Dopasowania krzywych testowane w ramach analizy wrażliwości

Scenariuszową analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych.

Wnioskowanie we wszystkich scenariuszach było identyczne jak w analizie podstawowej.

Tabela 27. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości –

Scenariusz			

Scenariusz			

Jednokierunkowa deterministyczna analiza wrażliwości

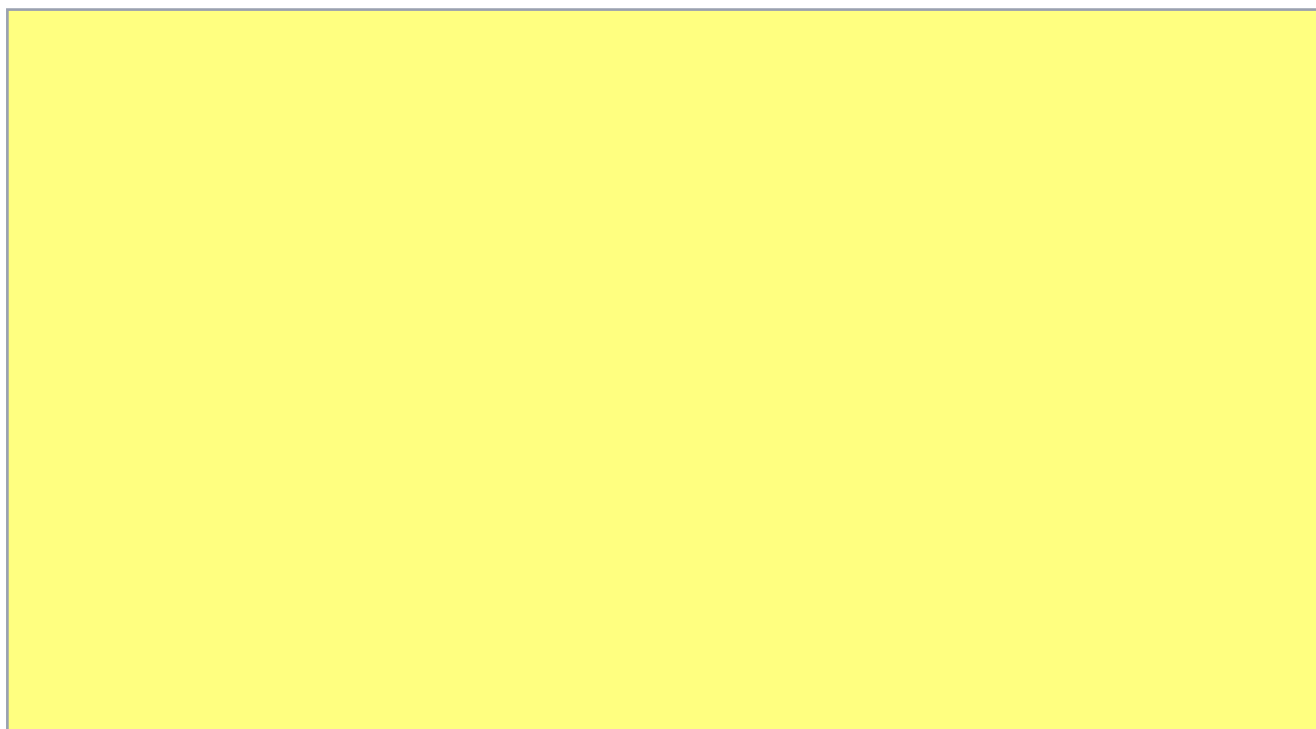
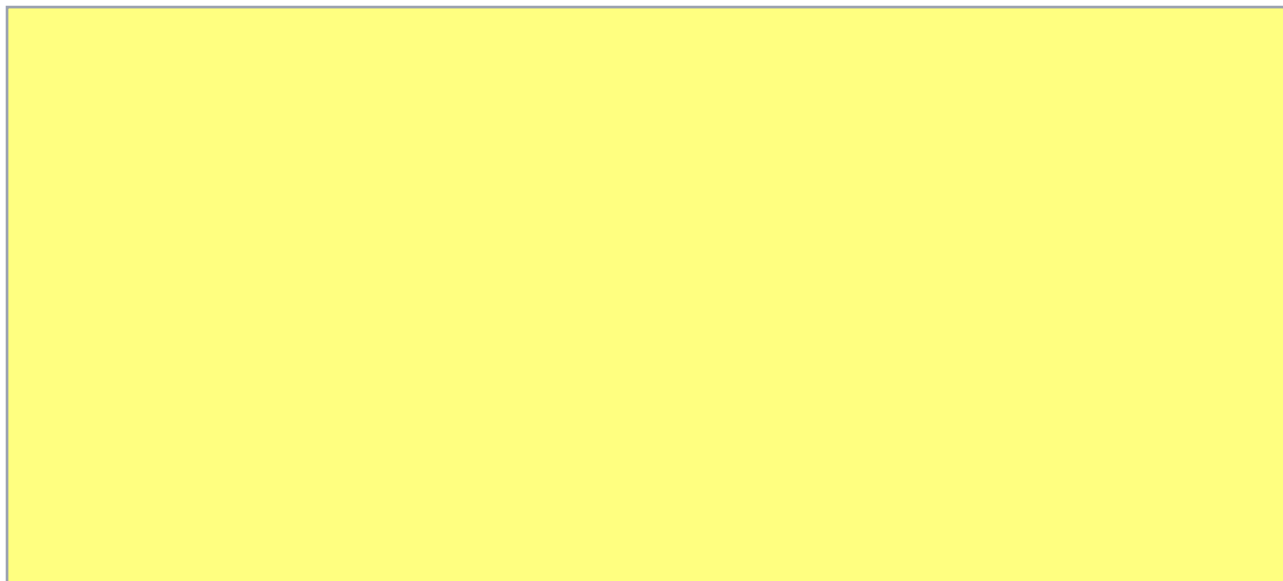
Przeprowadzono jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości (DSA, ang. deterministic sensitivity analysis) dla wszystkich głównych danych wejściowych modelu w celu zidentyfikowania ich wpływu na model oraz zbadania kluczowych obszarów niepewności.

Podczas tych analiz każda zmienna była systematycznie zwiększana i zmniejszana z wynikami generowanymi dla wyższych i niższych wartości. Wyższe i niższe wartości oparto na przedziałach ufności lub opublikowanych zakresach. W przypadku braku takich danych, wyższe i niższe wartości obliczono jako $\pm 10\%$ średniej wartości z wariantu podstawowego. Dane wejściowe dla DSA zamieszczono w Tabeli 75 AE wnioskodawcy. W wyniku DSA otrzymano inkrement LY, inkrement QALY, inkrement kosztów i INMB (ang. incremental net monetary benefit).

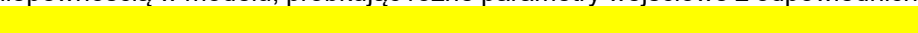
Model wykorzystuje INMB do wyników DSA, które mierzą korzyści pieniężne netto między alternatywnymi interwencjami. Dodatni wskaźnik INMB wskazuje, że leczenie jest opłacalne w porównaniu z alternatywą przy określonym progu opłacalności kosztowej (WTP, ang. willingness-to-pay). INMB oblicza się jako: (dodatkowe świadczenie x próg WTP) - koszt inkrementalny.

Po wygenerowaniu wyników są one uszeregowane według ich wpływu na wyniki inkrementalne na wykresie tornado. Wpływ jest określany przez bezwzględną różnicę między wartościami wyników o najniższych i najwyższych wartościach parametrów.

Jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości zaimplementowano w modelu dla wskaźnika INMB (ang. *incremental net monetary benefit*) (koszt/QALY). Dodatni wskaźnik INMB wskazuje, że leczenie jest opłacalne w porównaniu z alternatywą przy określonym progu opłacalności kosztowej.



Probabilistyczna analiza wrażliwości

Przeprowadzono również probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA, ang. probabilistic sensitivity analysis) w celu oceny wpływu niepewności oszacowań parametrów na wyniki modelu. W ramach analizy PSA jednocześnie zmieniano wszystkie parametry z niepewnością w modelu, próbując różne parametry wejściowe z odpowiednich rozkładów prawdopodobieństwa. 

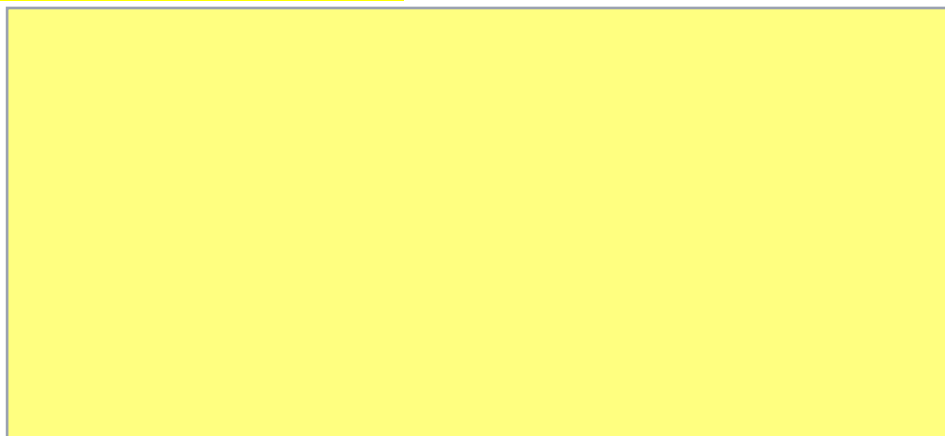


[Redacted text block]

Na poniższych wykresach przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, przeprowadzonej w celu oceny wpływu niepewności oszacowań parametrów na wyniki modelu.

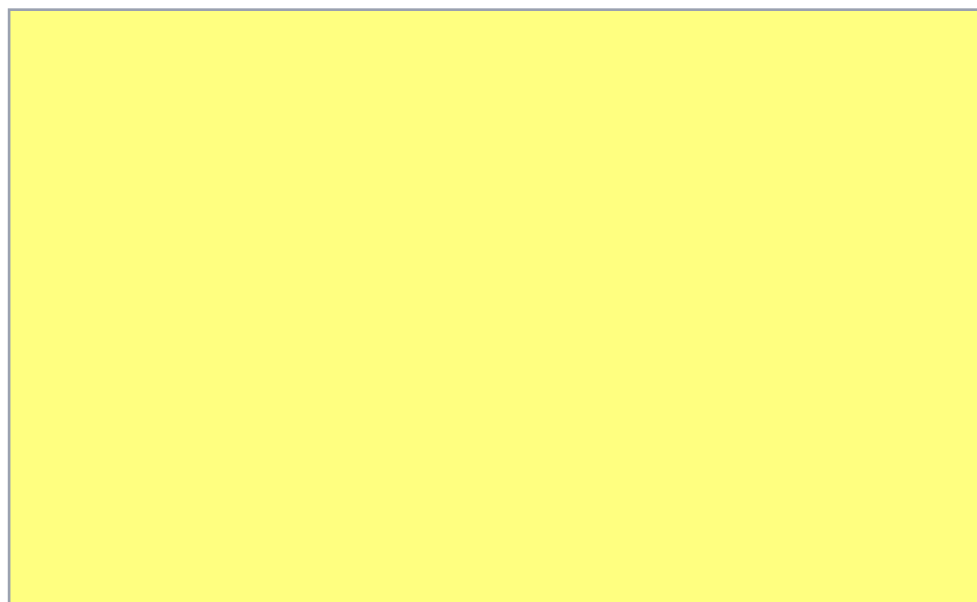
[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

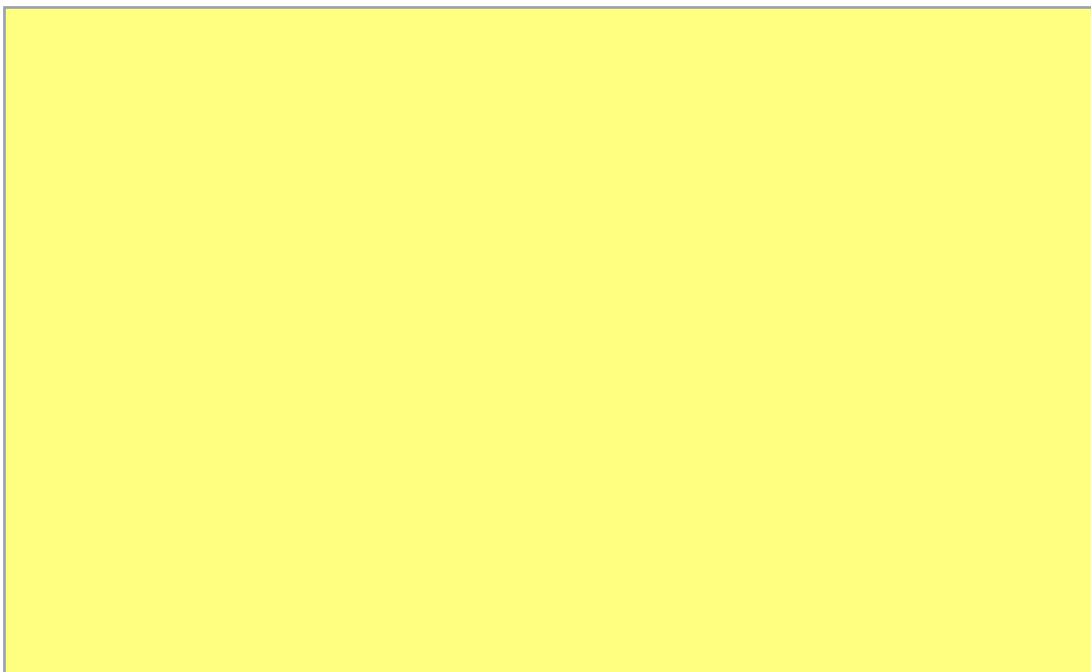
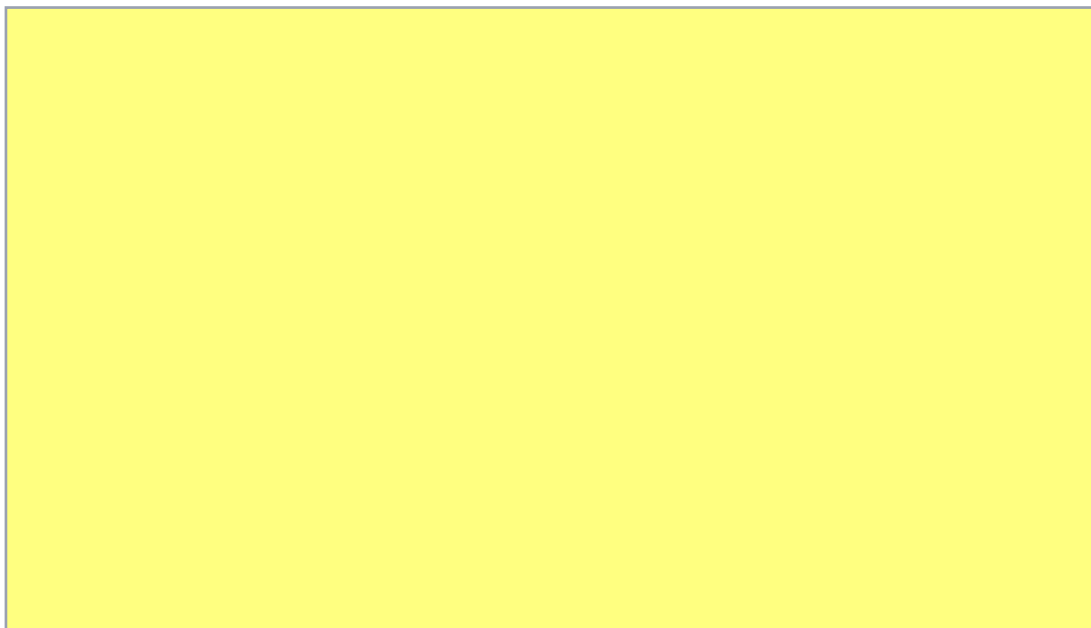
[Redacted text block]



[Redacted text block]


[Redacted text block]

[Redacted text block]



5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 28. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/?	Za komparator uznano najlepsze leczenie wspomagające (BSC), przy założeniu, że skuteczność BSC nie przekracza skuteczności ponownej terapii lekami hormonalnymi nowej generacji (icNHA, ang. investigator's choice of new hormonal agent) - octanem abirateronu lub enzalutamidem (zgodnie z wyborem lekarza, oceny dokonano wykorzystując porównanie olaparybu do tych leków na podstawie randomizowanego badania klinicznego). W badaniu rejestracyjnym dla olaparybu (ProFound) grupę kontrolną dla olaparybu stanowiła ponowna terapia NHA. Ponieważ ponowna terapia NHA po uprzedniej terapii NHA nie jest w Polsce refundowana przyjęto, że skuteczność ponownej terapii NHA nie przekracza skuteczności najlepszego leczenia wspomagającego (BSC). Jest to założenie konserwatywne. Patrz rozdział 3.6.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywności (10-letni) Założono, że jest to okres wystarczający do uchwycenia pozostałego czasu życia pacjentów z mCRPC oraz uchwycenia efektu leczenia i korzyści stosowania olaparybu po niepowodzeniu leczeniem lekami hormonalnymi nowej generacji (dane dotyczące przeżycia z badań PROfound wskazują, że mediana OS wynosi 20,1 mies. w grupie olaparybu i 14,4 mies. w grupie leków hormonalnych nowej generacji w grupie pacjentów z mutacjami BRCA1 i BRCA2).
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	<ul style="list-style-type: none"> • scenariuszowa • jednokierunkowa deterministyczna • probabilistyczna

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W toku wyszukiwania zidentyfikowano 4 analizy ekonomiczne złożone w ramach wniosków refundacyjnych w agencjach: PBAC, CADTH, NICE oraz SMC.

Należy mieć na uwadze, że w niżej opisanych analizach ekonomicznych składanych w ramach poszczególnych wniosków refundacyjnych komparatorami były kabazytaksel (nierefundowany w Polsce w analizowanym wskazaniu) i/lub docetaksel (lek nieuwzględniony w analizach wnioskodawcy jako komparator).

Najważniejsze uwagi i ograniczenia tych analiz podsumowano poniżej.

PBAC 2021

- Kluczową zmianą w ponownie przedłożonym wniosku w listopadzie 2021 roku było wyznaczenie opieki standardowej (SoC) składającej się z najlepszej opieki wspomagającej (BSC) i kabazytakselu (w stosunku 75:25) jako komparatorów zamiast wyboru przez lekarza nowego leku hormonalnego (NHA) wyznaczonego jako komparator we wniosku z marca 2021 roku. W ponownie złożonym wniosku uwzględniono także szereg wcześniejszych zastrzeżeń dotyczących modelu ekonomicznego.
- PBAC uprzednio zalecił, aby przy ponownym składaniu wniosku uwzględnić istotną niepewność dotyczącą efektu leczenia w odniesieniu do przeżycia całkowitego (OS), zastosowaną w modelu. W modelu przedstawionym w poprzednim zgłoszeniu zastosowano HR dla OS o wartości znacznie niższej niż po korekcie (HR=0,28 vs. HR=0,37). Wartość ta pozostała niezmienną dla porównania z BSC (75% chorych), z kolei w porównaniu z kabazytakselem (25% chorych) zastosowano HR równy 0,34. Uznając niepewność związaną z porównaniem olaparybu i kabazytakselu, w odpowiedzi udzielonej przed PBAC zaproponowano zastosowanie ważonego HR wynoszącego 0,30 dla całego ramienia SoC.
- Większość wyników analizy CUA załączonych we wnioskach pozostaje niejawna, jednak jak raportowano w listopadowej odpowiedzi udzielonej przed PBAC ICER dla scenariusza uwzględniającego zalecane zmiany w modelu ekonomicznym oraz przy obniżonej cenie olaparybu wynosił 45 000 USD/QALY do <55 000 USD/QALY. PBAC zauważył, że zastosowanie HR równego 0,37 dla całego ramienia SoC zwiększyło wartość ICER od mniej niż 55 000 USD/QALY do <75 000 USD/QALY. Poprzednio PBAC uznał, iż właściwym horyzontem czasowym dla analizy jest okres 5 lat. W ponownej analizie zaprezentowano zaś wyniki dla okresu 7,5 roku. Zauważono jednak, że ICER dla horyzontu 5-letniego jest podobny do ICER dla horyzontu 7,5-letniego [PBAC 2021b].
- PBAC uznał, że w ocenie ekonomicznej wniosku uwzględniono szereg uprzednio zidentyfikowanych obszarów niepewności oraz że przy obniżonej cenie, ICER mieści się w akceptowalnym zakresie opłacalności. Nadal istnieje niepewność w zakresie przyrostu OS oraz założeń dotyczących diagnostyki BRCA, jednak ICER mieścił się w akceptowalnym zakresie dla wszystkich przedłożonych analiz wrażliwości dla tych danych wejściowych.

CADTH 2021b

- OS dla wybranego przez badaczy ARAT/NHA jest niepewny ze względu na metody stosowane w celu uwzględnienia zmiany leczenia, która miała miejsce w badaniu PROfound. W szczególności założenie, że osoby, które zmieniły leczenie, uzyskałyby taki sam efekt leczenia jak osoby, którym początkowo podawano olaparyb, może nie być właściwe z klinicznego punktu widzenia. Ze względu na brak danych klinicznych dotyczących przeżycia całkowitego chorych, którzy nie zmienili leczenia w trakcie badania PROfound (z NHA/ARAT na leczenie olaparybem), prawdziwa korzyść w zakresie OS dla pacjentów otrzymujących ARAT/NHA wyłącznie według wyboru badaczy pozostaje nieznana;
- W przeglądzie klinicznym CADTH stwierdzono, że szacunkowa porównywalna skuteczność olaparybu w porównaniu z kabazytakselem i docetakselem jest wysoce niepewna z powodu niejednorodności klinicznej między badaniami;
- Istnieje niepewność dotycząca długoterminowej parametrycznej ekstrapolacji OS i rPFS poza obserwowany okres badania dla olaparybu oraz wybranego przez badaczy ARAT/NHA;
- Użyteczności stanu zdrowia zostały skorygowane w celu uwzględnienia dodatkowego obniżenia wartości użyteczności w zależności od czasu do zgonu w ostatnim roku przed zgonem, co mogło spowodować podwójne uwzględnienie obniżonych wartości użyteczności w stanie przeżycia po progresji;
- Całkowite koszty nabycia olaparybu i ARAT/NHA były prawdopodobnie niedoszacowane ze względu na wykorzystanie przez sponsora danych dotyczących rPFS do modelowania prawdopodobieństwa przerwania leczenia;
- Koszt docetakselu został przeszacowany, ponieważ dostępna jest postać generyczna leku.

W związku z powyższymi wątpliwościami, CADTH przeprowadziło deterministyczną reanalizę modelu ekonomicznego, poprzez:

- wyeliminowanie niektórych z ograniczeń,
- uwzględnienie bardziej wiarygodnych klinicznie ekstrapolacji dla OS, rPFS i czasu do przerwania leczenia,
- wykorzystanie opartych na badaniach szacunkowych użyteczności tylko w zależności od progresji.

Jak zauważyli eksperci kliniczni CADTH, nie ma przekonujących dowodów pozwalających stwierdzić, który z leków (tj. olaparyb, docetaksel, kabazytaksel czy rad-223) ma wyższą skuteczność. Ze względu na wysoki stopień niepewności klinicznej, aby zapewnić efektywność kosztową przy każdym prognozie efektywności kosztowej (ang. willingness to pay), może być konieczne dalsze obniżenie ceny, tak aby olaparyb kosztował nie więcej niż najtańszy komparator.

Dodatkowo w ramach przetestowania scenariuszy dotyczących wdrożenia i wpływu na budżet badanego preparatu CADTH w wariantach podstawowym wzięto pod uwagę korektę udziału olaparybu i komparatorów w rynku oraz zmniejszenie kosztu docetakselu, co spowodowało szacunkowy wzrost budżetu o 29 030 654 USD w ciągu trzech lat.

SMC 2021

- Istnieje niepewność w odniesieniu do wpływu olaparybu na OS (co wskazano w uwagach do analizy klinicznej złożonej w SMC), stąd wnioskodawca przedstawił dodatkową analizę badającą wpływ zróżnicowania korzyści z OS o 10%. Spowodowało to wzrost ICER o 23 771 GBP w porównaniu z kabazytakselem i 70 044 GBP w porównaniu z docetakselem po cenach katalogowych.
- Istnieje również pewna niepewność związana z wyborem rozkładu stosowanego do ekstrapolacji OS w modelu. Wnioskodawca przedstawiła dodatkowe scenariusze badające alternatywne rozkłady dla OS. Zastosowanie rozkładu Weibulla zwiększyło ICER do 27 264 GBP w porównaniu z kabazytakselem i 70 044 GBP w porównaniu z docetakselem. Wyniki uzyskane przy użyciu rozkładu Gomperta, które według firmy były niewiarygodne, dały ICER w wysokości odpowiednio 35 080 GBP i 106 698 GBP.
- Wybór metod korygowania wyników o fakt cross-over może mieć wpływ na wyniki, jednak nie były badane alternatywne podejścia. Wnioskodawca dostarczył jednak dalsze dane odnośnie do współczynników HR, które uzyskano na drodze alternatywnych metod korygowania ze względu na cross-over, co można uznać za właściwe podejście.

NICE 2021 [NICE 2021c]

W przypadku analizy ekonomicznej, NICE zwraca uwagę na podobne ograniczenia jak inne agencje. Należy mieć na uwadze, że w analizie ekonomicznej złożonej w NICE komparatorem był kabazytaksel, który nie jest refundowany w Polsce w analizowanym wskazaniu.

Decyzje wnioskodawcy co do wyboru techniki analitycznej, długości horyzontu czasowego, typu i struktury modelu, rodzaju oraz zakresu uwzględnionych w modelu danych można uznać za właściwe.

Konstrukcję modelu uznano za prawidłową.

Natomiast kwestią dyskusyjną jest pominięcie jako komparatora docetakselu, który potencjalnie mógłby stanowić komparator w grupie pacjentów z progresją choroby podczas terapii lekami hormonalnymi nowej generacji i jednocześnie przed stosowaniem chemioterapii.

Jako jeden z argumentów wnioskodawcy na odstępnie od przyjęcia docetakselu jako komparatora są dane otrzymane z NFZ, na które powołuje się wnioskodawca, wskazujące, że [redacted] korzystających z programu B.56 w 2020 roku stosowało już wcześniej docetaksel.

Docetaksel jako opcję leczenia (najtańszą i najskuteczniejszą) wskazuje Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej, prof. Piotr Potemski, ale z zastrzeżeniem, że będą to chorzy nieleczeni wcześniej docetakselem

Jednocześnie, uwzględniając docetaksel jako komparator należy mieć świadomość, że brak jest badań bezpośrednio porównujących olaparyb z docetakselem (informacja pochodząca z rekomendacji refundacyjnych włączonych do niniejszej AWA), stąd źródłem dowodów o skuteczności tego porównania byłoby porównanie pośrednie (na co wskazują również materiały analityczne dotyczące analizowanego problemu decyzyjnego udostępnione przez inne agencje HTA). Ponadto problemem może być dostępność badań na skuteczność docetakselu wśród pacjentów z mutacjami w genie BRCA1 i/lub w BRCA2.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

[REDACTED]

W opinii Agencji przyjęte przez wnioskodawcę wartości dla kluczowych założeń modelu (różnica efektu klinicznego, użyteczności stanów zdrowia czy najważniejsze koszty) można uznać za poprawne. Ograniczenia dotyczące danych klinicznych będą miały również wpływ na wyniki analizy ekonomicznej.

Najbardziej wrażliwe wartości danych wejściowych dotyczą zakresu terapii stosowanych w ramach najlepszej dostępnej opieki (BSC) z perspektywy NFZ, gdyż pozyskano je na drodze badania ankietowego przeprowadzonego wśród jedynie dwóch ekspertów klinicznych.

[REDACTED]

Agencja nie zidentyfikowała alternatywnych danych. Nie pominięto innych istotnych czynników mogących mieć wpływ na wyniki.

Agencja nie zidentyfikowała istotnych zmian w obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, które miały miejsce po złożeniu wniosku refundacyjnego. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

[REDACTED]

W związku z brakiem raportu z walidacji, analitycy Agencji nie mogą zweryfikować przedstawionych przez wnioskodawcę informacji.

Nie zidentyfikowano błędów w obliczeniach wnioskodawcy.

Walidacja konwergencji

Opis innych modeli i analiz ekonomicznych zamieszczono w rozdziale 5.3.1 niniejszej AWA.

Wnioskodawca nie przeprowadził walidacji zewnętrznej modelu.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Ponadto nie zidentyfikowano istotnych zmian w obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, które miały miejsce po złożeniu wniosku refundacyjnego. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

W toku wyszukiwania zidentyfikowano 4 analizy ekonomiczne złożone w ramach wniosków refundacyjnych w agencjach: PBAC, CADTH, NICE oraz SMC.

Należy mieć na uwadze, że w niżej opisanych analizach ekonomicznych składanych w ramach poszczególnych wniosków refundacyjnych komparatorami były kabazytaksel (nierefundowany w Polsce w analizowanym wskazaniu) i/lub docetaksel (lek nieuwzględniony w analizach wnioskodawcy jako komparator).

Najważniejsze informacje z tych analiz podsumowano poniżej. Interpretując poniższe informacje należy mieć na uwadze uwagi i ograniczenia wymienione w rozdziale 5.3.1

PBAC 2021

Pierwszy wniosek został rozpatrzony przez PBAC i MSAC w marcu 2021 roku, podstawie m.in. analizy kosztów-użyteczności (CUA) w porównaniu z abirateronem lub enzalutamidem jako nowymi lekami hormonalnymi (NHA) [PBAC 2021a].

Ponownie przedłożony wniosek (listopad 2021) zawierał modyfikację polegającą na wyznaczeniu opieki standardowej (SoC) składającej się z najlepszej opieki wspomagającej (BSC) i kabazytakselu (w stosunku 75:25) jako komparatorów zamiast wyboru przez lekarza nowego leku hormonalnego (NHA) wyznaczonego jako komparator we wniosku z marca 2021 roku. W ponownie złożonym wniosku uwzględniono także szereg wcześniejszych zastrzeżeń dotyczących modelu ekonomicznego.

PBAC uprzednio zalecił, aby przy ponownym składaniu wniosku uwzględnić istotną niepewność dotyczącą efektu leczenia w odniesieniu do przeżycia całkowitego (OS), zastosowaną w modelu. W modelu przedstawionym w poprzednim zgłoszeniu zastosowano HR dla OS o wartości znacznie niższej niż po korekcie (HR=0,28 vs. HR=0,37). Wartość ta pozostała niezmienną dla porównania z BSC (75% chorych), z kolei w porównaniu z kabazytakselem (25% chorych) zastosowano HR równy 0,34. Uznając niepewność związaną z porównaniem olaparybu i kabazytakselu, w odpowiedzi udzielonej przed PBAC zaproponowano zastosowanie ważonego HR wynoszącego 0,30 dla całego ramienia SoC.

Większość wyników analizy CUA załączonych we wnioskach pozostaje niejawna, jednak jak raportowano w listopadowej odpowiedzi udzielonej przed PBAC ICER dla scenariusza uwzględniającego zalecane zmiany w modelu ekonomicznym oraz przy obniżonej cenie olaparybu wynosił 45 000 USD/QALY do <55 000 USD/QALY. PBAC zauważył, że zastosowanie HR równego 0,37 dla całego ramienia SoC zwiększyło wartość ICER od mniej niż 55 000 USD/QALY do <75 000 USD/QALY. Poprzednio PBAC uznał, iż właściwym horyzontem czasowym dla analizy jest okres 5 lat. W ponownej analizie zaprezentowano zaś wyniki dla okresu 7,5 roku. Zauważono jednak, że ICER dla horyzontu 5-letniego jest podobny do ICER dla horyzontu 7,5-letniego [PBAC 2021b].

CADTH 2021b

W oparciu o ponowną analizę CADTH, ICER dla porównania olaparybu z docetakselem wynosił 459 527 USD/QALY. Z analizy wynika, że w celu uzyskania wartości ICER poniżej 50 000 USD/QALY, konieczne jest obniżenie ceny olaparybu o 71%. Analiza podstawowa zaprezentowana przez CADTH opiera się na szacunkach sponsora dotyczących pośredniego porównania leczenia w stosunku do porównywalnej skuteczności z docetakselem i kabazytakselem. Jak zauważyli eksperci kliniczni CADTH, nie ma przekonujących dowodów pozwalających stwierdzić, który z leków (tj. olaparyb, docetaksel, kabazytaksel czy rad-223) ma wyższą

skuteczność. Ze względu na wysoki stopień niepewności klinicznej, aby zapewnić efektywność kosztową przy każdym progu efektywności kosztowej (ang. willingness to pay), może być konieczne dalsze obniżenie ceny, tak aby olaparyb kosztował nie więcej niż najtańszy komparator.

Dodatkowo w ramach przetestowania scenariuszy dotyczących wdrożenia i wpływu na budżet badanego preparatu CADTH w wariantach podstawowym wzięto pod uwagę korektę udziału olaparybu i komparatorów w rynku oraz zmniejszenie kosztu docetakselu, co spowodowało szacunkowy wzrost budżetu o 29 030 654 USD w ciągu trzech lat.

SMC 2021

Wnioskodawca przedstawił analizę oceniającą stosowanie olaparybu w ramach pełnego rejestracyjnego wskazania. W ramach porównania pośredniego porównano olaparyb z kabazytaksem i docetaksem. Ze względu na brak danych dotyczących docetakselu założono jednakową skuteczność dla obu komparatorów (docetakselu i kabazytakselu). W analizie zastosowano model wykorzystujący trzy stany zdrowia: choroba stabilna (wolna od progresji), choroba postępująca i zgon. Wszyscy pacjenci weszli do modelu w stanie choroby stabilnej. Długość cyklu w modelu wynosiła 1 miesiąc z korektą połowy cyklu w horyzoncie czasowym 15 lat. Dane do modelowania liczby pacjentów w modelu pochodziły z badania PROfound — w przypadku interwencji oraz z badania CARD w przypadku komparatorów. W analizie podstawowej wykorzystano statystycznie najlepiej dopasowaną krzywą rPFS (rozkład Gompertza) oraz OS (rozkład wykładniczy — najlepiej odzwierciedlający klinicznie wiarygodny wynik). W scenariuszu podstawowym przyjęto średnią względną intensywność dawki (RDI) zgodną z danymi z badania PROfound. W analizie uwzględniono koszty nabycia olaparybu i komparatorów, koszty podania, premedykacji oraz późniejszego leczenia, a także jednorazowy koszt związany z leczeniem zdarzeń niepożądanych uwzględniony przy wprowadzaniu do modelu. Uwzględniono również koszty badania mutacji genetycznych.

Poniżej zaprezentowano przeprowadzone w scenariuszu podstawowym analizy porównanie olaparybu z docetaksem (odstąpiono od prezentacji wyników porównania z kabazytaksem, gdyż jest to opcja nier refundowana w Polsce w analizowanym wskazaniu)

Tabela 29. Porównanie w scenariuszu podstawowym z docetaksem w cenach katalogowych

Preparat	Wyniki		ICER, GBP olaparyb vs. komparator (wszystkie ceny katalogowe)
	Koszt, GBP (ceny katalogowe)	QALY	
Olaparyb	63 666	1,61	-
Docetaksel	14 552	0,73	55 957

ICER — inkrementalny współczynnik kosztów efektywności; QALY — lata życia skorygowane o jakość

Dodatkowo w celu przetestowania niepewności kluczowych parametrów analizy przeprowadzono scenariuszową analizę wrażliwości, w której uwzględniono zmiany w podejściu do takich parametrów jak: ekstrapolacja danych dotyczących OS, PFS czy RDI (tabela poniżej).

Tab. 1. Porównanie w scenariuszu podstawowym z docetaksem w cenach katalogowych

Scenariusz analizy wrażliwości	ICER Olaparyb vs. Docetaksel
Rozkład OS (Weibull) dla olaparybu	72 052
Rozkład rPFS (Weibull) dla olaparybu	59 913
Czas trwania leczenia dla komparatorów obejmujący 10 cykli	57 655
Wykluczenie utraty użyteczności związanej z dożylnym podawaniem leków	56 701
100% RDI dla interwencji i komparatorów	61 399
Koszty późniejszego leczenia, w tym leczenia hormonalnego nowej generacji	57 395
Założenie, że kolejne leczenie po docetakselu jest takie samo jak po olaparybie	57 763

ICER — inkrementalny współczynnik kosztów efektywności; OS — przeżycie całkowite; PFS — przeżycie wolne od progresji; QALY — lata życia skorygowane o jakość; RDI — względna intensywność dawki;

NICE 2021c

W analizie ekonomicznej [NICE 2021c] w aplikacji złożonej w NICE, komparator stanowił kabazytaksel, czyli lek nier refundowany w analizowanym wskazaniu w Polsce, stąd odstąpiono od prezentacji wyników tej analizy w niniejszej AWA.

Ograniczenia analizy ekonomicznej wskazane przez wnioskodawcę:

- Modelowanie zarówno dla grupy olaparybu, jak i BSC przeprowadzono z użyciem danych pochodzących wyłącznie z jednego badania PROfound (badanie rejestracyjne).
- W analizie podstawowej przyjęto 10-letni horyzont czasowy. W związku ze względnie krótkim horyzontem czasowym badania konieczna była ekstrapolacja krzywych parametrycznych (rPFS, OS i TTD) w celu oszacowania długoterminowych wyników wykraczających poza czas trwania badania klinicznego. Modelowanie efektów i kosztów w analizie ekonomicznej wymagało wyjścia poza okres obserwacji w badaniu. Z ekstrapolacją wiązały się wątpliwości metodologiczne, częściowo wynikające z protokołu badania.
- Pacjenci z grupy kontrolnej badania PROfound mieli możliwość przejścia na terapię olaparybem w przypadku stwierdzonej progresji w oparciu o obrazowanie. Taki zapis w protokole badania podyktowany był względami etycznymi i uwzględniał stopień zaawansowania choroby i stan pacjentów w badanej populacji. Pomimo pozwolenia na takie przejście i wysokiego odsetka pacjentów z grupy kontrolnej, którzy skorzystali z tej możliwości (66% pacjentów), wyniki dotyczące OS w kohorcie A osiągnęły istotność statystyczną. Dodatkowo zastosowano metodę korygowania wyników o fakt cross-over, której wyniki wykazały jeszcze większą przewagę terapii olaparybem nad terapią NHA.
- W analizie przyjęto, że skuteczność ponownej terapii NHA odpowiada skuteczności BSC, co jest założeniem konserwatywnym. Niektóre wytyczne towarzystw naukowych, m.in. NCCN 2021 i ASCO 2019 dopuszczają ponowne stosowanie NHA, taka terapia była również dopuszczana w momencie rozpoczęcia badania przez wytyczne NCCN 2016. Z kolei zapisy programu lekowego B.56 wykluczają refundację ponownej terapii NHA, w związku z czym przyjęto założenie o takiej samej skuteczności BSC

Agencja przychyliła się do istotności ograniczeń wskazanych przez wnioskodawcę.

W Agencji nie oceniano innych leków zgodnych z rozpatrywanym wskazaniem.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy było oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego objęcia preparatu Lynparza (olaparyb) finansowaniem w ramach nowo utworzonego programu lekowego pt. „Leczenie olaparybem opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” w populacji pacjentów z rozszianym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z obecnymi mutacjami w genach BRCA1 i BRCA2 odpowiedzialnych za naprawę DNA w mechanizmie rekombinacji homologicznej, u których to pacjentów doszło do progresji po uprzednim leczeniu lekami hormonalnymi nowej generacji (ang. new hormonal agents, NHA). (AE wnioskodawcy rozdz. 1)

Horizont czasowy

2-letni horyzont obserwacji.

Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Perspektywa NFZ jest tożsama z perspektywą wspólną

Kluczowe założenia

W analizie rozważano dwa scenariusze:

- scenariusz istniejący – zakłada brak finansowania olaparybu we wnioskowanym wskazaniu.
- scenariusz nowy – przedstawia sytuację, w której oceniana interwencja jest objęta refundacją w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Szczegółowe założenia wraz z opisem najważniejszych parametrów przedstawiono w rozdziale poniżej.

Grupa limitowa

Przyjęto, że produkt leczniczy Lynparza finansowany będzie w ramach istniejącej grupy limitowej 1149.0, olaparyb.

Analiza wrażliwości

Przeprowadzono analizę wrażliwości (patrz rozdz. 6.3.2 niniejszej analizy oraz BIA wnioskodawcy rozdz. 3.3 i 3.4).

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową stanowią chorzy na rozszianego opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (mCRPC ang. metastatic castration-resistant prostate cancer) z obecnymi mutacjami w genach BRCA1 i BRCA2 odpowiedzialnych za naprawę DNA w mechanizmie rekombinacji homologicznej, u których doszło do progresji po uprzednim leczeniu NHA (BIA Wnioskodawcy rozdz. 2.1).

Autorzy BIA wnioskodawcy oszacowali wielkość populacji docelowej w oparciu o:

- dane NFZ dotyczące liczby pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego stosujących leczenie w ramach programu lekowego B.56. w latach 2016-2020,
- odpowiedzi na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych,
- danych na podstawie badania PROfound dotyczących odsetka pacjentów z mutacjami genów BRCA 1/2.

Koszty

Uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszt wnioskowanego leku;
- koszt technologii opcjonalnych;
- koszt podania leków w ramach programu lekowego;
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia.

W analizie pominięto natomiast koszty leczenia zdarzeń niepożądanych ze względu na ich znikomy udział w ogólnych kosztach oraz trudność wiarygodnego sparametryzowania ze względu na brak odpowiedniego badania klinicznego porównującego stosowanie olaparybu ze stosowaniem leczenia standardowego odpowiadającego polskiej praktyce klinicznej. (BIA Wnioskodawcy rozdz. 2.6).

Koszt podania leków

Koszt wnioskowanego leku

źródło: BIA Wnioskodawcy rozdz. 2.6.2.; skróty: CHB - cena hurtowa brutto; CZN - cena zbytu netto; UCZ - urzędowa cena zbytu; WLF - wysokość limitu finansowania.

Koszt kwalifikacji do programu lekowego

Całkowity koszt kwalifikacji pacjentów do programu lekowego wynosi 7 344,33 zł. Koszt badań diagnostycznych wynosi 854,33 zł. Szczegółowe dane na temat kosztów badań i źródeł, z jakich zostały zaczerpnięte, znajdują się w BIA Wnioskodawcy w rozdz. 2.6.3.

Tabela 32. Koszt badań diagnostycznych, zł

Procedura	Koszt
Średni koszt badania tomografii komputerowej (TK), rezonansu magnetycznego (RM) i rentgenografii	391,33
Scyntygrafia całego ciała (układ kostny)	388,00
Morfologia krwi z rozmazem, oznaczenie kreatyniny, bilirubiny, AspAT, AlAT, testosteron, antygen swoisty stercza (PSA) całkowity	75,00
Łącznie	854,33

źródło: BIA Wnioskodawcy rozdz. 2.6.3.

Koszt związany z wykonaniem testu potwierdzającego obecność mutacji BRCA1/2 wynosi 649 zł i został określony na podstawie Zarządzenia Nr 72/2021/DGL z dnia 21 kwietnia 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. Koszt testowania przypadający na jednego włączanego pacjenta wyceniono na 6 490 zł, zakładając, że z 10 testowanych pacjentów średnio tylko 1 pacjent posiada mutację BRCA 1/2 i może zostać włączony do programu.

Koszty monitorowania choroby

Średni koszt wizyty co 3 miesiące oszacowano na 502,25 zł. W analizie przyjęto średnią kosztów wizyt odbywanych co 3 miesiące i co 6 miesięcy jako cenę wizyty odbywającej się co 3 miesiące. Szczegółowe dane na temat kosztów badań i źródeł, z jakich zostały zaczerpnięte, znajdują się w BIA Wnioskodawcy w rozdz. 2.6.4.

Tabela 33. Koszt monitorowania choroby, zł

Procedura	Koszt
Wizyta odbywana co 6 miesięcy	
Antygen swoisty stercza (PSA) całkowity	48,00
Średni koszt badania tomografii komputerowej (TK) i rezonansu magnetycznego (RM)	520,50
Scyntygrafia całego ciała (układ kostny)	388,00
Łącznie	956,50
Wizyta odbywana co 3 miesiące	
Antygen swoisty stercza (PSA) całkowity	48,00
Łącznie	48,00
Średni koszt wizyty przyjęty w analizie	502,25

źródło: BIA Wnioskodawcy rozdz. 2.6.4.

Koszt BSC

Odsetki pacjentów stosujących leczenie BSC i średni czas stosowania, wnioskodawca uzyskał na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród 2 ekspertów klinicznych.

Schemat terapii BSC przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34. Schemat terapii BSC na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych

Kategoria	Produkt leczniczy, substancja czynna*	Odsetek pacjentów stosujących leczenie		Średni czas stosowania	
		Ankieta I	Ankieta II	Ankieta I	Ankieta II
Bisfosfoniary	Kwas zoledronowy	■	■	■	■
	Denosumab	■	■	■	■
Sterydoterapia	Encorton	■	■	■	■
	Pabidexamethason	■	■	■	■
Radioterapia paliatywna	n.d.	■	■	■	■
Antybiotykoterapia	Ciprofloksacyna	■	■	■	■
	Augmentyna	■	■	■	■
Leki przeciwbólowe	NLPZ	■	■	■	■
	Paracetamol	■	■	■	■
	Oxycontin	■	■	■	■
	Targin	■	■	■	■
	Transtec	■	■	■	■
Hormonoterapia	Diphereline	■	■	■	■
	Eligard	■	■	■	■
	Reseligo	■	■	■	■
Inne	Bikalutamid	■	■	■	■
	Kabazytaksel RDTL	■	■	■	■

źródło: BIA Wnioskodawcy rozdz. 2.6.5; skrót: NLPZ - niesteroidowe leki przeciwzapalne. *Komentarz analityka: W ankietach stosowano wymienne nazwy produktów leczniczych i/lub substancji czynnych.

Oszacowano miesięczny koszt stosowania każdego preparatu BSC, a następnie zważono go udziałami na podstawie danych ankietowych ekspertów w zakresie przyjętego odsetka pacjentów przyjmujących poszczególne leki BSC. Oszacowano, iż miesięczny koszt terapii z zastosowaniem BSC wynosi ■■■■■, a roczny koszt wynosi ■■■■■. Szczegółowe dane na temat kosztów BSC i źródeł z jakich zostały zaczerpnięte, znajdują się w BIA Wnioskodawcy w rozdz. 2.6.5.

Tabela 35. Łączny koszt stosowania terapii BSC - perspektywa NFZ, zł

Kategoria leku	Substancja czynna*	Odsetek pacjentów przyjmujących lek	Koszt miesięczny	Koszt miesięczny z uwzględnieniem udziału w leczeniu,	Koszt roczny	Roczny koszt z uwzględnieniem udziału w leczeniu
Bisfosfoniary	Kwas zoledronowy	50%	■	■	■	■
	Denosumab	5%	■	■	■	■
Sterydoterapia	Prednizon	40%	■	■	■	■
	Deksametazon	5%	■	■	■	■
Radioterapia paliatywna	n.d.	48%	■	■	■	■
Antybiotykoterapia	Cyprofloksacyna	5%	■	■	■	■
	Amoksycylina z kwasem klawulanowym		■	■	■	■
Leki przeciwbólowe	NLPZ	20%	■	■	■	■
	oksykodon	30%	■	■	■	■
	oksykodon + nalokson		■	■	■	■
	buprenorfina	10%	■	■	■	■
	fentanyl		■	■	■	■
Hormonoterapia	Triptorelina	93%	■	■	■	■
	Leuprorelina		■	■	■	■
	Goserelina		■	■	■	■
Łączny koszt leczenia z zastosowaniem BSC			■	■	■	■

źródło: BIA Wnioskodawcy rozdz. 2.6.5; skrót: NLPZ - niesteroidowe leki przeciwzapalne; *Komentarz analityka: W ankietach stosowano wymiennie nazwy produktów leczniczych i/lub substancji czynnych.

Czas trwania leczenia

Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego olaparybem”

(AE Wnioskodawcy rozdz.2.3.1.3).

Wnioskodawca przyjął, że „zaprzestanie stosowania olaparybu w scenariuszu nowym u większości pacjentów oznacza, że pacjent musi być objęty innym leczeniem w ramach najlepszej dostępnej opieki”. (BIA Wnioskodawcy rozdz. 2.5).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	■	■
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	3*	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	■	■

* w programie wczesnego dostępu do olaparybu EAP (ang. early access program) - 2 pacjentów w 2 ośrodkach oraz w ramach procedury RDTL (Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych) - 1 pacjent.

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

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

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wykazały, iż objęcie finansowaniem produktu leczniczego Lynparza będzie związane z [REDACTED]

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 38. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Oszacowano wielkość populacji docelowej w oparciu o dane NFZ dotyczące liczby pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego stosujących leczenie w ramach programu lekowego B.56. w latach 2016-2020, odpowiedzi na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych, danych na podstawie badania PROfound dotyczących odsetka pacjentów z mutacjami genów BRCA 1/2. Patrz rozdz. 6.3.1. oraz rozdz. 12.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	<u>Uzasadnienie Wnioskodawcy:</u> „W analizie przyjęto dwuletni horyzont obserwacji. Przyjęty horyzont analizy wynika z okresu obowiązywania decyzji refundacyjnej. Za horyzont można przyjąć lata 2022 (pierwszy rok analizy) i 2023 (drugi rok analizy), natomiast ew. ki kukwartalne przesunięcie tego okresu z uwagi na czas wydawania decyzji refundacyjnej nie ma istotnego wpływu na wyniki. Mimo że w analizie uwzględniono roczny wzrost liczby pacjentów, to z dużym prawdopodobieństwem można przyjąć, że wzrost ten będzie się zmniejszał, więc przesunięcie decyzji w czasie nie spowoduje odpowiedniego wzrostu samej populacji..”

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
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/?	„W analizie uwzględniono przejęcie rynku od schematu BSC poprzez założenie o częstotliwości wykonywania diagnostyki BRCA - odpowiednio [] w kolejnych latach analizy. Oznacza to, że pozostali chorzy po progresji na NHA, u których nie zostanie wykonane badanie diagnostyczne w kierunku mutacji BRCA (odpowiednio []) będą stosować najlepsze leczenie wspomagające (BSC), ponieważ warunkiem koniecznym do rozpoczęcia terapii olaparybem jest potwierdzenie obecności mutacji BRCA.” (pismo Wnioskodawcy z dnia 25.03.2022 r.) Kwestią dyskusyjną jest pominięcie jako komparatora docetakselu, który potencjalnie mógłby stanowić komparator w grupie pacjentów z progresją choroby podczas terapii lekami hormonalnymi nowej generacji i jednocześnie przed stosowaniem chemioterapii. Patrz rozdz. 6.3.1.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK/?	Komparatorem przyjętym przez wnioskodawcę jest najlepsze leczenie wspomagające BSC. Kwestią dyskusyjną jest pominięcie jako komparatora docetakselu, który potencjalnie mógłby stanowić komparator w grupie pacjentów z progresją choroby podczas terapii lekami hormonalnymi nowej generacji i jednocześnie przed stosowaniem chemioterapii. Patrz rozdz. 6.3.1.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Na podstawie danych Statystyki NFZ* w programie lekowym „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego” liczba pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> w 2020 r. wyniosła 3 646 (enzalutamid: 2339 pacjentów, abirateron: 1170 pacjentów, Rad-223: 242 pacjentów), w 2019 r. wyniosła 2 801 (enzalutamid: 1258 pacjentów, abirateron: 1423 pacjentów, Rad-223: 227 pacjentów). w 2018 r. wyniosła 2 112 (enzalutamid: 552 pacjentów, abirateron: 1499 pacjentów, Rad-223: 130 pacjentów). w 2017 r. wyniosła 1 395 (enzalutamid: 44 pacjentów, abirateron: 1352 pacjentów, Rad-223: 1 pacjent). Podane przez wnioskodawcę liczby pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego stosujących leczenie w ramach programu lekowego B.56. (BIA Wnioskodawcy rozdz. 2.1) są zbliżone do danych uzyskanych ze strony Statystyki NFZ.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK/?	Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Lynparza, wnioskodawca określił roczną wielkość dostaw <ul style="list-style-type: none"> leku 150 mg w 1 roku na [] opakowań, w 2 roku na [] opakowań; leku 100 mg w 1 roku na [] opakowań, w 2 roku na [] opakowań. W wyniku oszacowania wnioskodawcy, roczna liczba sprzedanych opakowań w scenariuszu nowym w 1 roku wynosi [] opakowań, w 2 roku wynosi [] opakowań. W powyższych oszacowaniach wnioskodawcy nie zamieszczono informacji odnośnie rocznej liczby sprzedanych poszczególnych opakowań leku w dawkach 100 mg i 150 mg (BIA Wnioskodawcy rozdz. 3.2.2). Należy mieć na uwadze, że zgodnie z ChPL Lynparza zalecana dawka olaparybu w monoterapii 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. Zalecana dawka zredukowana w przypadku wystąpienia działań niepożądanych wynosi 250 mg (jedna tabletki 150 mg i jedna tabletki 100 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 500 mg). W przypadku, gdy konieczna jest dalsza redukcja dawki, zalecane jest jej zmniejszenie do 200 mg (dwie tabletki po 100 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 400 mg).

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Brak uwag.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Brak uwag.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, której wynki zostały opisane w rozdziale 6.3.2 niniejszej analizy. Patrz rozdz. 6.3.1. niniejszej analizy.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”); * strona: <https://statystyki.nfz.gov.pl/> (dostęp: 30.03.2022 r.)

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej modelu elektronicznego wnioskodawcy, nie zidentyfikowano błędów wpływających na wyniki analizy wpływu na budżet.

Populacja

Populację docelową stanowią chorzy na rozlanego opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (mCRPC ang. metastatic castration-resistant prostate cancer) z obecnymi mutacjami w genach BRCA1 i BRCA2 odpowiedzialnych za naprawę DNA w mechanizmie rekombinacji homologicznej, u których doszło do progresji po uprzednim leczeniu NHA. Należy podkreślić, że w definicji populacji docelowej

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy liczba pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym

Autorzy BIA wnioskodawcy oszacowali wielkość populacji docelowej w oparciu o dane NFZ dotyczące liczby pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego stosujących leczenie w ramach programu lekowego B.56 w latach 2016-2020, odpowiedzi na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych, danych na podstawie badania PROfound dotyczących odsetka pacjentów z mutacjami genów BRCA 1/2. Zdaniem wnioskodawcy „[w] literaturze brakuje danych dotyczących wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku odnoszących się do polskiej populacji. Brakuje ponadto precyzyjnych danych epidemiologicznych odnoszących się bezpośrednio do sytuacji klinicznej pacjentów, którzy mogliby rozpocząć terapię olaparybem po niepowodzeniu leczenia NHA”. (pismo Wnioskodawcy z dnia 25.03.2022 r.)

Zdaniem ankietowanego przez Agencję eksperta prof. Potemskiego, „uwzględniając dane z Krajowego Rejestru Nowotworów i przyjmując, że niemal wszyscy pacjenci umierający na raka gruczołu krokowego umierają w fazie przerzutowej choroby i oporności na kastrację maksymalna liczba chorych z mutacjami wyniosłaby około 600 osób rocznie. Jednak dane te są moim zdaniem zawyżone”, natomiast „oczekiwana maksymalna liczba osób, u których byłaby stosowana oceniana technologia to 12% liczby nowych chorych leczonych abirateronem albo enzalutamidem w ciągu roku”.

Perspektywa

Przyjęta perspektywa analizy oraz horyzont czasowy są zgodne z wytycznymi AOTMiT. Wnioskodawca w dokumencie BIA przedstawia wyniki jedynie z perspektywy NFZ, która jest tożsama z perspektywą wspólną (załączony model nie uwzględnia opcji generowania wyników z perspektywy wspólnej).

Komparator

Komparatorem przyjętym przez wnioskodawcę jest najlepsze leczenie wspomagające BSC. W analizie wnioskodawcy odsetki pacjentów przyjmujących określone preparaty BSC (bisfosfoniary, sterydoterapia, antybiotykoterapia, leki przeciwbólowe) uwzględniono na podstawie opinii tylko jednego eksperta w ankiecie II, pomijając odsetki podane przez eksperta w ankiecie I. Natomiast w przypadku pacjentów przyjmujących BSC w postaci radioterapii paliatywnej czy hormonoterapii przyjęto średnią arytmetyczną z ankiety I i ankiety II na podstawie opinii ekspertów. Zdaniem wnioskodawcy „W sytuacji, kiedy na podstawie obu ankiet możliwe było jednoznaczne oszacowanie średniej wartości dla danej kategorii - dokonywano tego zabiegu (...). Jedynie w kategorii: antybiotykoterapia odstąpiono od tej reguły i zastosowano dane pochodzące z ankiety II (...). (pismo Wnioskodawcy z dnia 25.03.2022 r.).

Kwestią dyskusyjną jest pominięcie jako komparatora docetakselu, który potencjalnie mógłby stanowić komparator w grupie pacjentów z progresją choroby podczas terapii lekami hormonalnymi nowej generacji i jednocześnie przed stosowaniem chemioterapii. Zdaniem ankietowanego przez Agencję eksperta prof. Potemskiego technologią najskuteczniejszą i najtańszą, aktualnie stosowaną w analizowanym wskazaniu jest docetaksel w populacji chorych wcześniej nieleczonych docetakselem. Ponadto wnioskodawca

Udział w rynku

„W analizie uwzględniono przejście rynku od schematu BSC poprzez założenie o częstotliwości wykonywania diagnostyki BRCA - odpowiednio [redacted] w kolejnych latach analizy. Oznacza to, że pozostali chorzy po progresji na NHA, u których nie zostanie wykonane badanie diagnostyczne w kierunku mutacji BRCA [redacted] będą stosować najlepsze leczenie wspomagające (BSC), ponieważ warunkiem koniecznym do rozpoczęcia terapii olaparybem jest potwierdzenie obecności mutacji BRCA”. (pismo Wnioskodawcy z dnia 25.03.2022 r.).

Czas leczenia

Na podstawie ChPL Lynparza u pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z obecnością mutacji BRCA1/2 zaleca się kontynuowanie leczenia olaparybem do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

Poziomu odpłatności

Wnioskodawca zakłada, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie, zatem nie uwzględniono odpłatności świadczeniobiorcy. Kategoria odpłatności w analizie jest zgodna z wnioskiem i spełnia kryteria ustawowe określone dla danej kategorii odpłatności (art. 14 ustawy o refundacji). Przyjęto, że lek Lynparza (olaparyb) zostanie włączony do istniejącej grupy limitowej „1149.0, olaparyb” co jest zasadne, biorąc pod uwagę przepisy art. 15 ustawy o refundacji.

Koszty

W oszacowanych w kosztach leczenia pominięto koszty działań niepożądanych, podając uzasadnienie: „[w] analizie pominięto natomiast koszty leczenia zdarzeń niepożądanych ze względu na ich znikomy udział w ogólnych kosztach”. (BIA Wnioskodawcy rozdz. 2.6). Natomiast w analizie ekonomicznej koszty zdarzeń niepożądanych zostały uwzględnione. W opinii Agencji takie podejście jest niekonsekwentne. Wnioskodawca oszacował, że

(pismo Wnioskodawcy z dnia 25.03.2022 r.)

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Zakres analizy wrażliwości przedstawiono w tabeli poniżej oraz w BIA wnioskodawcy w rozdz. 2.1.

źródło: BIA Wnioskodawcy rozdz. 2.1.3.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

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

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy było oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego objęcia preparatu Lynparza (olaparyb) finansowaniem w ramach nowo utworzonego programu lekowego pt. „Leczenie olaparybem opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” w populacji pacjentów z rozszanym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z obecnymi mutacjami w genach BRCA1 i BRCA2 odpowiedzialnymi za naprawę DNA w mechanizmie rekombinacji homologicznej, u których to pacjentów doszło do progresji po uprzednim leczeniu lekami hormonalnymi nowej generacji (ang. new hormonal agents, NHA).



7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

„Przedmiotem analizy jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów płatnika publicznego związanego z finansowaniem preparatu Lynparza w populacji pacjentów z rozsiałym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z obecnymi mutacjami w genach BRCA1 i BRCA2 odpowiedzialnych za naprawę DNA w mechanizmie rekombinacji homologicznej, u których to pacjentów doszło do progresji po uprzednim leczeniu lekami hormonalnymi nowej generacji (ang. new hormonal agents, NHA).”

Zdaniem Wnioskodawcy „problemem związanym z wykonaniem analizy racjonalizacyjnej jest ograniczona wielkość rynku, z którego można uwalniać środki publiczne, zarówno w aspekcie całkowitego rynku leków, jak i w aspekcie rynku poszczególnych grup terapeutycznych. W przypadku braku identyfikacji możliwości uwolnienia środków w obrębie rynku dla wskazania, w którym składany jest wniosek refundacyjny, należy zidentyfikować oszczędności w obrębie rynku innych grup terapeutycznych”.

Autorzy analizy racjonalizacyjnej wskazali na możliwość obniżenia limitu finansowania, który wynikać będzie z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanych substancji czynnych dazatynibu (Sprycel, grupa limitowa 1059.0, dazatynib) i omalizumabu (Xolair, grupa limitowa 1102.0, omalizumabum). Preparaty biopodobne dla dazatynibu i omalizumabu są w fazie badań [GaBI 2019a, GaBI 2019b]. Wybór leków wynika z terminu wygaśnięcia praw ochrony patentowej dla produktów Sprycel (dazatynib) i Xolair (omalizumab). W związku z tym oszczędności mogą być generowane od momentu wprowadzenia finansowania preparatu Lynparza w analizowanym wskazaniu [GABIONLI-NE 2017, GABIONLINE 2018].

Analizę racjonalizacyjną przeprowadzono dla horyzontu czasowego, analogicznego dla horyzontu analizy wpływu na system opieki zdrowotnej (BIA), tj. dla 2-letniego horyzontu czasowego.

W ramach AR przedstawiono kwoty refundacji obecnych preparatów zawierających rozważaną substancję czynną. Roczne koszty refundacji leków w ramach programów lekowych przyjęto zgodnie z komunikatem Departamentu Gospodarki Lekami (DGL) za okres 12 miesięcy, tj. styczeń-grudzień 2020 (dane NFZ).

Tabela 41. Wartość refundacji w ciągu 12 miesięcy, tj. w okresie od stycznia 2020 do grudnia 2020 - dane NFZ

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Wartość refundacji, zł
Dazatynib	Sprycel, tabl. powł., 100 mg	30 szt.	1059.0, Dazatynib	29 424 945,26
	Sprycel, tabl. powł., 140 mg	30 szt.	1059.0, Dazatynib	1 895 247,52
	Sprycel, tabl. powł., 20 mg	60 szt.	1059.0, Dazatynib	1 760 201,84
	Sprycel, tabl. powł., 50 mg	60 szt.	1059.0, Dazatynib	4 525 437,39
	Sprycel, tabl. powł., 80 mg	30 szt.	1059.0, Dazatynib	4 883 434,9
Omalizumab	Xolair, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg	1 amp.-strzyk. 1 ml	1102.0, Omalizumabum	27 699 348,35
	Xolair, roztwór do wstrzykiwań, 75 mg	1 amp.-strzyk. 0,5 ml	1102.0, Omalizumabum	642 828,79

Prognozę limitów refundacji odpowiedników analizowanej substancji czynnej w ciągu roku przy założeniu 50% redukcji ceny w stosunku do obecnych preparatów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42. Prognoza wartości refundacji nowych preparatów w ciągu 12 miesięcy

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Wartość refundacji po wprowadzeniu redukcji, zł
Dazatynib	XXX, tabl. powl., 100 mg	30 szt.	1059.0, Dazatyn b	[REDAKTED]
	XXX, tabl. powl., 140 mg	30 szt.	1059.0, Dazatynib	[REDAKTED]
	XXX, tabl. powl., 20 mg	60 szt.	1059.0, Dazatyn b	[REDAKTED]
	XXX, tabl. powl., 50 mg	60 szt.	1059.0, Dazatyn b	[REDAKTED]
	XXX, tabl. powl., 80 mg	30 szt.	1059.0, Dazatyn b	[REDAKTED]
Omalizumab	XXX, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg	1 amp.-strzyk. 1 ml	1102.0, Omalizumabum	[REDAKTED]
	XXX, roztwór do wstrzykiwań, 75 mg	1 amp.-strzyk. 0,5 ml	1102.0, Omalizumabum	[REDAKTED]

Roczne koszty refundacji obecnych preparatów dazatynibu i omalizumabu oraz prognozowane oszczędności przy założeniu 50% redukcji ceny odpowiedników przedstawiono w tabeli poniższej. Oszacowania przeprowadzono na podstawie komunikatów DGL za okres styczeń - grudzień 2020.

Tabela 43. Roczne koszty refundacji leków oraz prognozowane oszczędności

[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]

Według obliczeń wnioskodawcy wprowadzenie przedstawionych rozwiązań powoduje uwolnienie środków finansowych, które kompensują wydatki NFZ oszacowane w BIA wnioskodawcy. [REDAKTED]

[REDAKTED]. Natomiast uwolnione w tym horyzoncie zasoby, w związku z wprowadzeniem zaproponowanych w analizie racjonalizacyjnej rozwiązań, oszacowano na łącznie [REDAKTED]

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Tabela 44. Zestawienie wybranych zapisów programu lekowego

Część programu	Uwagi eksperta prof. dr hab. n. med. Piotr Potemskiego (konsultant wojewódzki w dz. onkologii klinicznej)	Komentarz Agencji na podstawie ChPL
Kryteria kwalifikacji	Brak uwag	Brak uwag
Określenie czasu leczenia w programie	Brak uwag	Brak uwag
Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu	<p>„Brzmienie tego punktu odsyła do ChPL, ale nie ma tam informacji o wartościach morfologii krwi umożliwiających terapię, a jedynie o czynności wątroby (konieczność oceny kategorii Child-Pugh) i nerek (klirens kreatyniny), a ocena tych parametrów nie jest wymagana podczas kwalifikacji.</p> <p>Proponuję następujące brzmienie:</p> <p>Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu</p> <p>1) nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą;</p> <p>2) zespół mielodysplastyczny/ostra białaczka szpikowa (MDS/AML);</p> <p>3) wyniki badania morfologii krwi oraz wskaźniki czynności nerek i wątroby uniemożliwiające w opinii lekarza prowadzącego leczenie olaparybem;</p> <p>4) obecność przeciwwskazań do podania olaparybu (w tym wymienionych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego).”</p>	<p>Zgodnie z ChPL produktu Lynparza nie podano informacji o wartościach morfologii krwi uniemożliwiających terapię olaparybem. Podobnie nie ma informacji o wskaźniki czynności nerek i wątroby, które uniemożliwiłyby terapię olaparybem. Należy kontynuować kurację tak długo, jak to zalecił lekarz, farmaceuta lub pielęgniarka. Przeciwwskazaniami do stosowania produktu Lynparza jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, a także karmienie piersią podczas leczenia oraz 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki leku.</p>
Kryteria wyłączenia z programu	<p>„Kryteria progresji są błędne i nie odpowiadają ani projektowi badania rejestracyjnego (kryterium wyłączenia była progresja radiologiczna), ani aktualnym zapisom w programie lekowym B.56 w jego części dotyczącej leczenia chorych na przerzutowego, opornego na kastrację raka prostaty (kryterium wyłączenia progresja radiologiczna lub biochemiczna.</p> <p>Proponuję następujące brzmienie punktu 1.4 podpunkt 2): progresja choroby w trakcie stosowania leku, definiowana według następujących kryteriów:</p> <p>a) wystąpienie progresji choroby ustalone na podstawie klasyfikacji RECIST; lub</p> <p>b) progresja PSA określona jako trzy kolejne wzrosty PSA, oznaczone w co najmniej tygodniowych odstępach, z udowodnionymi wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowej, przy nominalnej wartości stężenia PSA >2ng/ml;”</p>	<p>Zgodnie z ChPL produktu Lynparza zaleca się kontynuowanie leczenia do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. U pacjentów niepoddanych kastracji chirurgicznej podczas leczenia należy kontynuować kastrację farmakologiczną analogiem hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH).</p>
Schemat dawkowania leku w programie	<p>„Uważam, że praktycznie istotne jest zdefiniowanie najdłuższej możliwej przerwy w podawaniu olaparybu wynikającej z toksyczności lub ze zdarzeń losowych. W badaniu rejestracyjnym było to 4 tygodnie ale uważam, że w warunkach praktyki klinicznej rozsądną wartością jest 8 tygodni. W ChPL takich informacji nie ma.”</p>	<p>Zgodnie z ChPL produktu Lynparza stosowanie leku można przerwać w celu opanowania działań niepożądanych takich jak nudności, wymioty, biegunka i niedokrwistość; można również rozważyć zmniejszenie dawki leku.</p>
Badania przy kwalifikacji	<p>„Należy zmienić brzmienie punktu 1.2, ponieważ obecne umożliwia kwalifikację do leczenia chorych z nieaktualnym wynikiem scyntygrafii kości. Proponuję następujące brzmienie: Scyntygrafia kości (badanie wykonane w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do programu);”</p>	<p>W badaniach przy kwalifikacji brakuje wymogu odnośnie wykonania testu na mutację BRCA 1/2.</p>
Monitorowanie leczenia	<p>„Obecna treść jest nielogiczna ponieważ wszystkie wymienione badania mają być wykonywane „w przypadku wskazań klinicznych” co jest sprzeczne z wymogami wykonywania ich regularnie; ponadto podpunkt 4) dubluje się z punktem 2). Leczenie inhibitory PARP wymaga także kontrolowania morfologii krwi czego nie uwzględniono w ogóle.</p> <p>Proponuję następujące brzmienie punktu 1.1. Monitorowanie leczenia:</p> <p>1) Morfologia krwi nie rzadziej niż co miesiąc;</p>	<p>Zgodnie z ChPL produktu Lynparza 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, które mogą wymagać przerwania stosowania leku lub zmniejszenia dawkowania i (lub) dalszego leczenia.</p>

	<p>2) <i>Oznaczenie stężenia PSA, nie rzadziej niż co 3 miesiące;</i></p> <p>3) <i>Badania obrazowe (TK/RM) w zależności od badania wykonanego przy kwalifikacji, nie rzadziej niż co 6 miesięcy lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi;</i></p> <p>4) <i>Scyntygrafia nie rzadziej niż co 6 miesięcy lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi;</i></p> <p>5) <i>Inne badania w zależności od sytuacji klinicznej. Badania oceniające odpowiedź powinny być wykonywane zawsze przy klinicznym podejrzeniu progresji."</i></p>	
Monitorowanie programu	Brak uwag	Brak uwag

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Lynparza (olaparyb) we wskazaniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 28.03.2022 r. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne (HAS 2021, PBAC 2021, SMC 2021), 1 rekomendację pozytywnie warunkową (CADTH 2021a) i 2 rekomendacje negatywne (NICE 2021a, NCPE 2019) we wskazaniu w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem prostaty opornym na kastrację, z mutacją genów BRCA1/2 (germinalną/lub somatyczną), u których doszło do progresji po wcześniejszym leczeniu lekami hormonalnymi nowej generacji NHA. W rekomendacji CADTH 2021a wskazanie obejmuje też chorych z mutacjami ATM, a nie tylko BRCA1/2.

Dodatkowo odnaleziono rekomendację pozytywną niemiecką G-BA 2021, która nie została uwzględniona w wyniku aktualizacji wyszukiwania wnioskodawcy dnia 15.03.2022 r. W rekomendacji G-BA 2021 wskazano na znaczną dodatkową korzyść olaparybu w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą.

W rekomendacji pozytywnej szkockiej SMC 2021 wykazano wyższość olaparybu nad leczeniem hormonalnym w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby. W rekomendacji pozytywnej francuskiej HAS 2021 także wykazano wyższość olaparybu w porównaniu z enzalutamidem lub octanem abirateronu na podstawie badania PROfound. Podkreślono jednak, że Lynparza (olaparyb) zapewnia niewielką kliniczną wartość dodaną (ang. minor clinical added value) w porównaniu do terapii hormonalnej octanem abirateronu, enzalutamidu. W rekomendacji pozytywnej australijskiej PBAC 2021 uznano, że olaparyb u niektórych pacjentów zapewnia istotną poprawę skuteczności w porównaniu z leczeniem standardowym na podstawie wyników badania PROfound. Zauważono, że ponowne przedłożenie analiz rozwiązało szereg obaw i zastrzeżeń dotyczących modelu ekonomicznego. Uznano, że przy zmienionej cenie, ICER mieści się w zakresie opłacalności, pomimo utrzymującej się niepewności co do stopnia wydłużenia całkowitego czasu przeżycia oraz diagnostyki mutacji BRCA.

W rekomendacji warunkowo pozytywnej kanadyjskiej CADTH 2021 zaleca się refundację olaparybu, jeśli spełniony będzie warunek poprawy efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu. W opinii pERC olaparyb nie był opłacalny w porównaniu z dostępnymi lekami porównawczymi w Kanadzie, zatem wymagana byłaby obniżka ceny leku w celu poprawy jego opłacalności do akceptowalnego poziomu. Zauważono również, że oszacowania oparte są na porównaniu pośrednim, które jest wysoce niepewne.

W rekomendacji negatywnej brytyjskiej NICE 2021a podkreślono, że oszacowane koszty-efektywności dla olaparybu są wyższe niż te, które NICE uznaje za akceptowalne wykorzystanie zasobów NHS, dlatego też

olaparyb nie jest zalecany. W rekomendacji negatywnej irlandzkiej NCPE 2019 nie zaleca się, aby olaparyb był brany pod uwagę przy objęciu refundacją przy zaproponowanej cenie preparatu.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 45. Rekomendacje refundacyjne dla Lynparza (olaparyb)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2021a (Kanada)	Monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem prostaty opornym na kastrację, z mutacją genów BRCA1/2 (germinalną/lub somatyczną) lub ATM, u których doszło do progresji po wcześniejszym leczeniu lekami hormonalnymi nowej generacji	<p>W wytycznych warunkowo zaleca się refundację olaparybu w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego i mutacjami germinalnymi i/lub somatycznymi w genach BRCA lub ATM, u których wystąpiła progresja choroby po wcześniejszym leczeniu lekami hormonalnymi nowej generacji lub terapią celowaną w oś receptora androgenowego ARAT (ang. androgen receptor-axis-targeted therapy), jeśli spełniony jest warunek poprawy efektywności kosztowej do <u>akceptowalnego poziomu</u>.</p> <p>Zakwalifikowani pacjenci powinni być w dobrym stanie sprawności, a leczenie należy kontynuować do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.</p> <p>Biorąc pod uwagę brak solidnych bezpośrednich lub pośrednich danych porównawczych nie można wyciągnąć wniosków na temat względnej skuteczności i bezpieczeństwa olaparybu w porównaniu z innymi opcjami leczenia, takimi jak chemioterapia oparta na taksanach (tj. docetaksel, kabazytaksel) lub rad-223). Wskazano, że olaparyb opóźnia: progresję choroby, wystąpienie objawów, progresję bólu i zdarzenia związane z układem kostnym.</p> <p>W opinii pERC olaparyb nie był opłacalny w porównaniu z dostępnymi lekami porównawczymi w Kanadzie, zatem wymagana byłaby obniżka ceny leku w celu poprawy jego opłacalności do akceptowalnego poziomu. Zauważono również, że oszacowania oparte są na porównaniu pośrednim, które jest wysoce niepewne.</p> <p>Komentarz Wnioskodawcy: „należy podkreślić, że ocenione przez CADTH wskazanie jest szersze, ponieważ obejmuje też chorych z mutacjami ATM, a nie tylko BRCA1/2; stąd należy mieć na uwadze, iż nie wszystkie uwagi CADTH są adekwatne dla rozpatrywanego problemu”.</p>
G-BA 2021 (Niemcy)	Oporny na leczenie rak gruczołu krokowego z przerzutami, z mutacją genów BRCA1/2 (germinalną/lub somatyczną) u których doszło do progresji po wcześniejszym leczeniu abirateronem i/lub enzalutamidem.	<p>Olaparyb jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego i mutacją BRCA1/2 (germinalną i/lub somatyczną), u których wystąpiła progresja choroby po wcześniejszym leczeniu abirateronem i/lub enzalutamidem.</p> <p>W badaniu PROfound w odniesieniu do przeżycia całkowitego wykazano statystycznie istotną przewagę olaparybu nad abirateronem lub enzalutamidem, co można uznać za znaczną poprawę. <u>Wskazano na znaczną dodatkową korzyść olaparybu w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą.</u></p> <p>Zgodnie z wytycznymi krajowymi i międzynarodowymi pacjenci, którzy otrzymali leczenie ukierunkowane na receptor androgenowy (ang. androgen receptor-targeted treatment) w I linii, w drugiej linii mogą stosować abirateron, kabazytaksel, enzalutamid, docetaksel, a w przypadku przerzutów do kości dichlorek radu-223. W wytycznych nie ma zaleceń dotyczących preferowanej kolejności leczenia. Nie ma danych dotyczących optymalnej sekwencji leczenia. Obecnie nie ma także konkretnych zaleceń terapeutycznych w zależności od mutacji BRCA.</p>
HAS 2021 (Francja)	Monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem prostaty opornym na kastrację, z mutacją genów BRCA1/2 (germinalną i/lub somatyczną) i u których nastąpiła progresja po wcześniejszej terapii obejmującej nowy środek hormonalny	<p>Lynparza (olaparyb) ma pozytywną rekomendację jako lek trzeciej linii w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem prostaty opornym na kastrację, z mutacją genów BRCA1/2 (germinalną i/lub somatyczną), u których doszło do progresji po leczeniu enzalutamidem lub octanem abirateronu.</p> <p>Według Komitetu Onkologicznego Francuskiego Towarzystwa Urologicznego (CCAFU), w przerzutowym raku prostaty opornym na kastrację (mCRPC) leczenie opiera się na nowych środkach hormonalnych lub „NHA” (octan abirateronu i enzalutamid) lub chemioterapii opartej na taksanie (docetaksel lub kabazytaksel). Kabazytaksel w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem jest wskazany u pacjentów wcześniej leczonych docetaksem. Leczenie mCRPC we Francji polega na <u>przemienności dwóch opcji leczenia, tj. NHA i chemioterapii. Nie ma optymalnej sekwencji leczenia.</u> Wybór między różnymi terapiami jest dokonywany ze względu na: wcześniejsze terapie, reakcje pacjenta na leczenie, stan ogólny pacjenta, wiek, profil kliniczny i preferencje.</p> <p>Wykazano wyższość olaparybu w porównaniu z enzalutamidem lub octanem abirateronu w kohorcie A obejmującej trzy mutacje (BRCA 1, BRCA 2 i ATM) w otwartym badaniu fazy III PROFOUND z wydłużeniem mediany przeżycia bez progresji radiologicznej o 3,84 miesiąca (7,39 miesiąca w porównaniu z 3,55 miesiąca) i wydłużeniem przeżycia całkowitego o 4,40 miesiąca (19,09 miesiąca w porównaniu z 14,69 miesiąca).</p> <p><u>Komitet uważa, że Lynparza (olaparyb) zapewnia niewieką kliniczną wartość dodaną (ang. minor clinical added value) w porównaniu do terapii hormonalnej octanem abirateronu, enzalutamidu, w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem prostaty opornym na kastrację i mutacją BRCA1/2 (germinalną i/lub somatyczną), u których doszło do progresji po wcześniejszej terapii zawierającej nowy środek hormonalny.</u></p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2021a (Wielka Brytania)	Oporny na leczenie rak gruczołu krokowego z przerzutami po poprzednim leczeniu NHA	<p>Olaparyb nie jest zalecany, w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami oraz z mutacją BRCA1 lub BRCA2, u których wystąpiła progresja po zastosowaniu abirateronu lub enzalutamidu.</p> <p>Decyzja ta nie ma wpływu na leczenie olaparybem rozpoczęte w ramach NHS przed opublikowaniem niniejszych wytycznych. Pacjenci, którzy rozpoczęli wcześniej leczenie, mogą kontynuować przyjmowanie leku bez zmian dotyczących finansowania, do czasu podjęcia decyzji o przerwaniu leczenia.</p> <p>Leczenie po enzalutamidzie lub abirateronie, obejmuje docetaksel, kabazytaksel i dichlorek radu-223. Nie ma pewności w zakresie skuteczności olaparybu w porównaniu z docetakselem, kabazytakselem lub dichlorkiem radu-223, ponieważ nie ma dowodów na bezpośrednie ich porównanie.</p> <p>Firma ograniczyła populację leczoną do osób, które już otrzymały taksan (głównie docetaksel). W odpowiedzi na konsultacje, firma dostarczyła analizy eksploracyjne dla pacjentów nie stosujących taksanu. Na podstawie dowodów z badań klinicznych wskazano, że osoby przyjmujące olaparyb mają więcej czasu do progresji choroby i ogólnie żyją dłużej niż osoby, które ponownie są leczone abirateronem lub enzalutamidem. Ponowne leczenie nie jest uważane za skuteczne i nie jest standardową opieką w NHS.</p> <p><u>Oszacowane koszty-efektywności dla olaparybu są wyższe niż te, które NICE przeważnie uznaje za akceptowalne wykorzystanie zasobów NHS, dlatego też olaparyb nie jest zalecany.</u></p>
PBAC 2021 [PBAC 2021b] (Australia)	Monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem prostaty opornym na kastrację, z mutacją genów BRCA1/2 po poprzednim leczeniu NHA	<p>PBAC zaleca olaparyb w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem prostaty opornym na kastrację, z mutacją genów BRCA1/2.</p> <p>Na podstawie wyników badania PROfound, uznano, że olaparyb u niektórych pacjentów zapewnia istotną poprawę skuteczności w porównaniu z leczeniem standardowym. Uznano, że mieszana grupa porównawcza złożona z najlepszej opieki wspomagającej (BSC) i kabazytakselu, w wystarczającym stopniu odzwierciedla opiekę standardową w obecnej australijskiej praktyce klinicznej, natomiast ramie porównawcze z badania PROfound można wykorzystać jako przybliżenie dla BSC.</p> <p>Zauważono, że ponowne przedłożenie analiz rozwiązało szereg obaw i zastrzeżeń dotyczących modelu ekonomicznego. Uznano, że przy zmiennej cenie, ICER mieści się w zakresie opłacalności, pomimo utrzymującej się niepewności co do stopnia wydłużenia całkowitego czasu przeżycia oraz diagnostyki mutacji BRCA.</p>
NCPE 2019 (Irlandia)	Monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem prostaty opornym na kastrację, z mutacją genów BRCA1/2, u których nastąpiła progresja po wcześniejszym leczeniu, w tym leczeniu lekami hormonalnymi nowej generacji	<p>Pełna ocena HTA nie jest zalecana. NCPE zaleca, aby olaparyb przy zaproponowanej cenie preparatu, nie był brany pod uwagę przy objęciu refundacją.</p>
SMC 2021 (Szkocja)	Monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem prostaty opornym na kastrację, z mutacją genów BRCA1/2 (germinalną i/lub somatyczną), u których nastąpiła progresja po wcześniejszym leczeniu lekami hormonalnymi nowej generacji	<p>Olaparyb (Lynparza) jest dopuszczony do stosowania przez NHS Scotland jako monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacją BRCA1/2 (germinalną i/lub somatyczną), u których nastąpiła progresja choroby po wcześniejszym leczeniu lekami hormonalnymi nowej generacji.</p> <p>W badaniu III fazy w populacji mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, u których doszło do progresji choroby w trakcie przyjmowania leku hormonalnego nowej generacji i u których stwierdzono mutację BRCA1, BRCA2 lub ATM, wykazano wyższość olaparybu nad leczeniem hormonalnym w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby.</p> <p>Niniejsze zalecenie ma zastosowanie wyłącznie w kontekście zatwierdzonego przez NHS Scotland programu Patient Access Scheme (PAS), który zapewnia wynki efektywności kosztowej, na których oparto decyzję, lub równoważną lub niższą cenę w zakresie PAS lub ceny katalogowej. W zaleceniach uwzględniono opinie uzyskane podczas spotkania Patient and Clinician Engagement (PACE).</p>

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Lynparza jest finansowany [redacted] UE i EFTA dla leku o kodzie EAN 05000456031325 oraz w [redacted] UE i EFTA (na 31 wskazanych) dla leku o kodzie EAN 05000456031318. Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi [redacted]. W większości rozpatrywanych krajów [redacted]. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 28.01.2022, znak PLR.4500.3753.2021.16.MKO, PLR.4500.3754.2021.16.MKO (data wpływu do AOTMiT 28.01.2022), 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 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

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

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 09.03.2022, znak OT.4231.4.2022.TG.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 25.03.2022 pismem nr PLR.4500.3753.2021.20.KKO, PLR.4500.3754.2021.21.KKO z dnia 25.03.2022 r.

Problem zdrowotny

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 rak gruczołu krokowego przypisany jest do kodu C61 nowotwór złośliwy gruczołu krokowego.

Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (CRPC) to typ raka prostaty, który zwykle rozwija się w trakcie leczenia uogólnionej (z przerzutami) choroby nowotworowej. Rak ten występuje, gdy kastracyjny poziom testosteronu w surowicy wynosi <50 ng/ml (lub $1,7$ nmol/l) z progresją choroby potwierdzoną na podstawie:

- wyników badań laboratoryjnych – trzy następujące po sobie wzrosty stężenia PSA (antygen gruczołu krokowego) z 1-tyg. przerwą, przy czym dwa wzrosty stężenia PSA o $>50\%$ ponad nadir (wartość wyjściową), gdzie PSA >2 ng/ml lub
- badań radiologicznych – pojawienie się dwóch lub więcej zmian w scyntygrafii kości lub zajęcie tkanek miękkich przez zmianę wg kryteriów RECIST (kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe).

Przeżycie chorych zależy od zaawansowania choroby i zastosowanej formy leczenia. Po leczeniu radykalnym 5 lat przeżywa 70-85% chorych, a odsetek przeżyć 10-letnich wynosi 50-75%. U chorych niekwalifikujących się do leczenia radykalnego progresję choroby stwierdza się w różnym okresie od włączenia terapii hormonalnej, ale zwykle po 18-36 miesiącach. W wytycznych NCCN 2022 opisano, iż wielu raportach mutacje germinalne BRCA1 lub BRCA2 wiązano ze zwiększonym ryzykiem raka prostaty. W szczególności mutacje BRCA2 powiązano z 2 do 6-krotnym wzrostem ryzyka raka prostaty, podczas gdy powiązanie mutacji BRCA1 ze zwiększonym ryzykiem raka prostaty jest mniej spójne. Ponadto rak gruczołu krokowego u osób z mutacjami BRCA w linii zarodkowej wydaje się występować wcześniej, mieć bardziej agresywny fenotyp i wiązać się ze znacznie krótszym czasem przeżycia niż u pacjentów bez nosicielstwa.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparator wskazał BSC.

Kwestią dyskusyjną jest pominięcie jako komparatora docetakselu, który potencjalnie mógłby stanowić komparator w grupie pacjentów z progresją choroby podczas terapii lekami hormonalnymi nowej generacji i jednocześnie przed stosowaniem chemioterapii z uwagi na:

- wytyczne kliniczne, które wskazują na możliwe stosowania docetakselu po terapii NHA,
- opinię eksperta klinicznego prof. dr hab. n. med. Piotra Potemskiego, Konsultanta Wojewódzkiego w dz. onkologii klinicznej, który wskazał, że komparator w badaniu rejestracyjny jest nieoptymalny: „[...] u pacjentów, którzy wcześniej nie otrzymali docetakselu (powinien być nim docetaksel, a nie inny lek hormonalny) [...]”, jednocześnie wskazując docetaksel jako opcję leczenia (najtańszą i najskuteczniejszą),
- wskazanie w APD wnioskodawcy (str. 44) na podstawie danych [redacted] pacjentów korzystających z programu B.56 przyjmowało wcześniej docetaksel.

Jednocześnie, uwzględniając docetaksel jako komparator należałoby mieć świadomość o związanych z tym ograniczeniach, tj. braku badań bezpośrednio porównujących olaparyb z docetakselem (informacja pochodząca

z rekomendacji refundacyjnych włączonych do niniejszej AWA), stąd źródłem dowodów o skuteczności tego porównania byłoby porównanie pośrednie. Ponadto problemem może być dostępność badań na skuteczność docetakselu wśród pacjentów z mutacjami w genie BRCA1 i/lub w BRCA2.

Biorąc pod uwagę powyższe, w opinii Agencji jako dodatkowy komparator powinien zostać przyjęty docetaksel dla populacji pacjentów, u których nie był on wcześniej stosowany, a których stan zdrowia pozwala na taką terapię.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Analiza skuteczności eksperymentalnej

Przeżycie całkowite (OS)

W kohorcie A olaparyb był związany ze statystycznie istotnym wydłużeniem OS o 4,4 miesiąca w porównaniu z ramieniem NHA [19,1 miesiąca vs 14,7 miesiąca; HR=0,69 95% CI=(0,50; 0,97); p = 0,0175]. Należy mieć na uwadze, że ok. dwóch trzecich pacjentów (68%) z ramienia NHA przeszło na terapię olaparybem po progresji choroby.

W populacji BRCAm stosowanie olaparybu wiązało się z 5,7-miesięcznym dłuższym OS w porównaniu z NHA [20,1 miesiący 95% CI=(17,4; 26,8) vs 14,4 miesiący 95% CI=(10,7; 18,9); HR=0,63 95% CI=(0,42; 0,95)].

Mediana OS dla pacjentów leczonych NHA w populacji BRCAm po korekcie cross-over, wyniosła od 9,15 miesiąca do 10,16 miesiąca w zależności od testu i zastosowania recenzorowania (HR dla OS olaparybu vs NHA było równe 0,27–0,40). Szacowane przeżycie całkowite w grupie chorych leczonych NHA w kohorcie A, po uwzględnieniu korekty cross-over, wahało się od 11,73 miesiąca do 12,63 miesiąca w zależności od zastosowanego modelu i recenzorowania (HR dla OS olaparybu vs NHA był równy 0,42–0,52).

Terapia olaparybem po uwzględnieniu efektu cross-over była związana z wydłużeniem OS w porównaniu z NHA, a szacowane wydłużenie mediany OS (zysk kliniczny) po uwzględnieniu tej korekty wyniosło:

- w populacji BRCAm: od 9,9 do 11,0 miesięcy;
- w kohorcie A: od 6,5 do 7,4 miesiąca.

Przeżycie wolne od progresji radiologicznej (rPFS)

W badaniu PROfound w subpopulacji BRCAm leczenie olaparybem wiązało się z 78% redukcją ryzyka rPFS w ocenie BICR, natomiast rPFS było dłuższe o 6,8 miesiąca w grupie badanej w porównaniu z NHA (9,8 miesiąca vs 3,0 miesiąca, HR=0,22, 95% CI=(0,15; 0,32), (data odcięcia danych – 04.06.2019 dojrzałość danych 71%).

Dla pełnej kohorty A z badania, leczenie olaparybem również wykazało istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka progresji o 66% w ocenie BICR, gdzie rPFS było dłuższe o 3,8 mies. w porównaniu z NHA (7,4 miesiąca vs 3,6 miesiąca; HR=0,34, 95% CI=(0,25; 0,47), p < 0,0001).

Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR)

W badaniu PROfound w ramieniu olaparybu w subpopulacji z mutacjami BRCA, 25 pacjentów (43,9%, w tym jedna odpowiedź pełna) osiągnęło obiektywną odpowiedź w porównaniu do braku pacjentów z odpowiedzią w ramieniu NHA (obliczenie OR i 95% CI nie było możliwe).

W pełnej kohorcie A obiektywną odpowiedź osiągnęło 28 pacjentów (33,3%) w ramieniu olaparybu w porównaniu do jednego pacjenta z częściową odpowiedzią (2,3%) w ramieniu NHA (OR=20,86 95% CI=(4,18; 379,18), p < 0,0001).

Czas do progresji bólu (TTPP)

W badaniu PROfound w zakresie TTPP w kohorcie A (mutacje ATM oraz BRCA 1/2) w grupie leczonej olaparybem wykazano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka progresji bólu w porównaniu z grupą kontrolną – 9,9 miesiąca vs nc (ang. non-calculable), HR= 0,44, 95% CI=(0,22; 0,91); p=0,0192 [ocena w oparciu o Krótki Inwentarz Bólu (ang. Brief Pain Inventory – Short Form) oraz kwestionariusz AQA (ang. Analgesic Quantification Algorithm)].

Wyniki w subpopulacji z mutacjami BRCA1/2 również wskazywały na istotnie statystycznie zmniejszenie ryzyka progresji bólu o 68% w grupie leczonej olaparybem w porównaniu z grupą kontrolną. W grupie olaparybu niższy odsetek chorych doznał progresji bólu w porównaniu do grupy kontrolnej (odpowiednio: 8,8% vs 17,2%), jednakże mediana czasu do progresji bólu nie została osiągnięta w żadnym z ramion badania [HR=0,32, 95% CI=(0,12; 0,81)].

W subpopulacji BRCAm w 6 miesiącu 88,0% pacjentów w grupie leczonej olaparybem nie doświadczyło progresji bólu w porównaniu z 62,4% chorych w grupie kontrolnej, odpowiednio w 12 miesiącu 84,1% vs 52,0% pacjentów było wolnych od progresji bólu.

Analiza efektywności praktycznej

Przeżycie wolne od progresji (PFS)

W badaniu obserwacyjnym Marshall 2019 mediana PFS wyniosła 12,3 miesiąca w grupie pacjentów z mutacją BRCA1/2 oraz 2,4 miesiąca w grupie pacjentów z mutacją ATM. Oszacowana miara efektu – iloraz ryzyka HR=0,17, 95% CI=0,05; 0,57, wskazuje na istotnie statystycznie dłuższą medianę przeżycia wolnego od progresji wśród pacjentów z mutacją BRCA1/2 niż wśród pacjentów z mutacją ATM, różnica między grupami wyniosła 9,9 miesiąca.

Przeżycie całkowite (OS)

Mediana przeżycia całkowitego w badaniu Marshall 2019 wyniosła 29,8 mies. w grupie pacjentów z mutacją BRCA1/2 w porównaniu do pacjentów z mutacją ATM, gdzie OS wyniósł 4,1 mies. Dla różnicy 25,7 mies. między tymi grupami HR wyniósł 0,14 (95% CI= 0,02; 0,88) i wskazywał na istotnie statystycznie dłuższe przeżycie wśród pacjentów z mutacją BRCA1/2 niż wśród pacjentów z mutacją ATM.

Analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa badania eksperymentalnego

W badaniu klinicznym PROfound dowolnego zdarzenia niepożądanego (AE) doświadczyło istotnie statystycznie więcej pacjentów w grupie olaparybu, niż w grupie kontrolnej, tj. 96,1% vs 88,5% (OR=3,21, p=0,0059; oraz RD=7,63 p.p., p=0,0124). Najczęstszymi zdarzeniami dowolnego stopnia które występowały istotnie częściej w grupie olaparybu niż w grupie NHA były niedokrwistość, nudności, zmniejszony apetyt i biegunka.

Ciężkie AEs ogółem wystąpiły u 36,7% pacjentów leczonych olaparybem i 30% pacjentów leczonych NHA, różnica między grupami nie była istotna statystycznie (OR=1,35, p=0,19; RD=6,72 p.p., p=0,18). Najczęstszymi ciężkimi AEs w grupie olaparybu były niedokrwistość, zapalenie płuc, zmęczenie lub astenia, zakażenie dróg moczowych czy zator tętnicy płucnej. Jedynie w przypadku niedokrwistości wykazano istotnie częstsze występowanie w grupie olaparybu niż w grupie kontrolnej.

W badaniu PROfound wyniki wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania dowolnego zdarzenia niepożądanego stopnia ≥ 3 oraz niedokrwistości stopnia ≥ 3 w grupie stosującej olaparyb niż w grupie stosującej NHA.

W AKL wnioskodawcy w powołaniu na wytyczne AOTMiT jako działania niepożądane zdefiniowano każde zdarzenie niepożądane w odniesieniu do którego zachodzą przesłanki pozwalające przypuszczać, że istnieje związek przyczynowo-skutkowy między zastosowanym produktem a tym zdarzeniem. Wyniki badania wskazują na istotnie statystycznie częstsze występowanie dowolnego działania niepożądanego oraz niedokrwistości w grupie stosującej olaparyb niż w grupie kontrolnej.

Ponadto, w badaniu PROfound odsetek pacjentów, u których nastąpiła przerwa w leczeniu z powodu zdarzenia niepożądanego wyniósł 46,5% w grupie stosującej olaparyb i 19,2% w grupie NHA, różnica ta była istotna statystycznie [OR=3,65, 95% CI=(2,21; 6,02), oraz RD=27,25 p.p., 95% CI=(18,13; 36,38)].

Nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy grupami w zakresie ilości zgonów, które nastąpiły w powodu AEs, w grupie olaparybu było to 10 pacjentów (3,9%) oraz w grupie NHA 6 (4,6%) pacjentów.

Analiza bezpieczeństwa na podstawie pozostałych badań

W jednoramiennym badaniu efektywności praktycznej Marshall 2019 zgon nastąpił u 39% pacjentów w populacji ogólnej przyjmujących olaparyb w dawce 400 mg dwa razy dziennie, w tym u 3/6 (50%) pacjentów z mutacją ATM oraz u 6/17 (35%) pacjentów z mutacją BRCA1/2. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym we wszystkich badaniach jednoramiennych była niedokrwistość.

W badaniu TOPARP-A u uczestników często występowało zmęczenie (58%), nudności (36%), bóle stawów (30%), anoreksja (28%) oraz duszności (28%). W badaniu TOPARP-B wśród pacjentów stosujących olaparyb w dawce 300 mg dwa razy dziennie najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi było zmęczenie (44%), nudności (36%), ból pleców (34%) oraz zmniejszony apetyt (30%).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W związku z istnieniem badania RCT (PROfound), gdzie wykazano przewagę olaparybu nad BSC, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

Wpływ na budżet płatnika publicznego

„Celem analizy było oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego objęcia preparatu Lynparza (olaparyb) finansowaniem w ramach nowo utworzonego programu lekowego pt. „Leczenie olaparybem opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” w populacji pacjentów z rozszanym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z obecnymi mutacjami w genach BRCA1 i BRCA2 odpowiedzialnymi za naprawę DNA w mechanizmie rekombinacji homologicznej, u których to pacjentów doszło do progresji po uprzednim leczeniu lekami hormonalnymi nowej generacji (ang. new hormonal agents, NHA).”

Uwagi do zapisów programu lekowego

Szczegóły w rozdziale 8 niniejszej AWA

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne (HAS 2021, PBAC 2021, SMC 2021), 1 rekomendację pozytywnie warunkową (CADTH 2021a) i 2 rekomendacje negatywne (NICE 2021a, NCPE 2019) we wskazaniu w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem prostaty opornym na kastrację, z mutacją genów BRCA1/2 (germinalną/lub somatyczną), u których doszło do progresji po wcześniejszym leczeniu lekami hormonalnymi nowej generacji NHA. W rekomendacji CADTH 2021a wskazanie obejmuje też chorych z mutacjami ATM, a nie tylko BRCA1/2. Dodatkowo odnaleziono rekomendację pozytywną niemiecka G-BA 2021, która nie została uwzględniona w wyniku aktualizacji wyszukiwania wnioskodawcy dnia 15.03.2022 r. W rekomendacji G-BA 2021 wskazano na znaczną dodatkową korzyść olaparybu w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą.

W rekomendacji pozytywnej szkockiej SMC 2021 wykazano wyższość olaparybu nad leczeniem hormonalnym w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby. W rekomendacji pozytywnej francuskiej HAS 2021 także wykazano wyższość olaparybu w porównaniu z enzalutamidem lub octanem abirateronu na podstawie badania PROfound. Podkreślono jednak, że Lynparza (olaparyb) zapewnia niewielką kliniczną wartość dodaną (ang. minor clinical added value) w porównaniu do terapii hormonalnej octanem abirateronu, enzalutamidu. W rekomendacji pozytywnej australijskiej PBAC 2021 uznano, że olaparyb u niektórych pacjentów zapewnia istotną poprawę skuteczności w porównaniu z leczeniem standardowym na podstawie wyników badania PROfound, Zauważono, że ponowne przedłożenie analiz rozwiązało szereg obaw i zastrzeżeń dotyczących modelu ekonomicznego. Uznano, że przy zmienionej cenie, ICER mieści się w zakresie opłacalności, pomimo utrzymującej się niepewności co do stopnia wydłużenia całkowitego czasu przeżycia oraz diagnostyki mutacji BRCA. W rekomendacji warunkowo pozytywnej kanadyjskiej CADTH 2021a zaleca się refundację olaparybu, jeśli spełniony jest warunek poprawy efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu. W opinii pERC olaparyb nie był opłacalny w porównaniu z dostępnymi lekami porównawczymi w Kanadzie, zatem wymagana byłaby obniżka ceny leku w celu poprawy jego opłacalności do akceptowalnego poziomu. Zauważono również, że oszacowania oparte są na porównaniu pośrednim, które jest wysoce niepewne.

² 166 758 zł/QALY

W rekomendacji negatywnej brytyjskiej NICE 2021a podkreślono, że oszacowane koszty-efektywności dla olaparybu są wyższe niż te, które NICE uznaje za akceptowalne wykorzystanie zasobów NHS, dlatego też olaparyb nie jest zalecany. W rekomendacji negatywnej irlandzkiej NCPE 2019 nie zaleca się, aby olaparyb był brany pod uwagę przy objęciu refundacją przy zaproponowanej cenie preparatu.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 48. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Aktualność przedstawionej dokumentacji		
<p>1. 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></p> <ul style="list-style-type: none"> W analizie racjonalizacyjnej Obwieszczenie MZ z dnia 21 kwietnia 2021 r. nie było aktualne na dzień złożenia wniosku. Wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono na rok przed złożeniem wniosku, co skutkuje nieuwzględnieniem w APD rekomendacji wydanych w okresie między ostatnim wyszukiwaniem w czerwcu 2020 r. i złożeniem wniosku w listopadzie 2021 r. Ponadto opublikowane w tym okresie rekomendacje refundacyjne zawierają również analizy ekonomiczne, które należy opisać zgodnie z § 5. ust.1 pkt 3 Rozporządzenia. w ramach analizy klinicznej powołano się na nieaktualne na dzień złożenia wniosku Obwieszczenia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, tj. na Obwieszczenia z dnia z dnia 20 sierpnia 2021 r. oraz na Obwieszczenie z dnia 21 października 2020 r., podczas gdy na dzień złożenia wniosku dostępne było Obwieszczenie z dnia 21 października 2021 r. dla AKL odnaleziono publikację spełniająca kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy, opublikowaną po dacie zakończenia wyszukiwania, przed datą złożenia wniosku: <i>Fred Saad, Neal Shore, Susan Feyerabend, et al. PD34-09 Efficacy Of Physician's Choice Of Enzalutamide Or Abiraterone In The Control Arm Of Profound. The Journal of urology 2021; 206(SUPPL 3): e586. DOI: 10.1097/JU.0000000000002038.09</i>. Konieczna jest zatem weryfikacja przeglądu AKL pod kątem spełnienia tego wymogu dla przedziału czasu między ostatnim wyszukiwaniem a datą złożenia wniosku. 	?/NIE	<p><u>Odpowiedź wnioskodawcy:</u> „Dane dotyczące kosztów poszczególnych leków zostały zaktualizowane dla każdej z przeprowadzonych analiz przed jej zakończeniem (tj. przed złożeniem wniosku w dniu 24 listopada 2021 r.) i są zgodne z treścią aktualnego na dzień złożenia wniosku refundacyjnego Obwieszczenia, tj. Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2021 r. Pozostawienie w treści dokumentów oraz we wpisach bibliograficznych odniesień dotyczących nieaktualnego Obwieszczenia było wynikiem pomyłki edytorskiej.” „Wnioskodawca zgadza się z uwagą Agencji dotyczącą aktualności uwzględnionych w dokumencie APD rekomendacji refundacyjnych. Aktualizację wymaganych treści (z datą odcięcia: 15 marca 2022 r.) zaprezentowano w aneksie do odpowiedzi na minimalne wymagania: OT.4231.4.2022.TG.2 z dnia 9 marca 2022 dotyczącym wniosku: Olaparyb (Lynparza) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (por. Aneks, rozdz. 1.1)”</p> <p><u>Komentarz Agencji</u> Wnioskodawca nie uwzględnił wszystkich rekomendacji refundacyjnych w wyniku aktualizacji wyszukiwania przeprowadzonej dnia 15.03.2022 r. Analitycy Agencji odnaleźli rekomendację niemiecka G-BA 2021, która nie została uwzględniona w aneksie wnioskodawcy.</p> <p><u>Odpowiedź wnioskodawcy:</u> „Opublikowana po dacie ostatniej aktualizacji wyszukiwania (której dokonano 1 lipca 2021 r.) publikacja Saad 2021 spełnia predefiniowane kryteria wykluczenia z analizy badań pierwotnych, z uwagi na fakt, iż jest dostępna wyłącznie w formie abstraktu. Ponadto zaprezentowane w niej dane nie obejmują wyników dla populacji BRCAm stanowiącej populację docelową wskazaną we wniosku. Należy dodatkowo zauważyć, iż przedstawione wyniki przedłożone w raporcie AKL są spójne z zaprezentowanymi w powyższym abstrakcie danymi dotyczącymi kohorty A (chorzy z mutacjami BRCA1/2 lub ATM), co dodatkowo potwierdza aktualność danych zawartych w analizie. Dlatego w związku z faktem, iż aktualizacji przeglądu dokonano krótko przed złożeniem wniosku do Agencji (okres około 3 miesięcy) oraz z brakiem dodatkowych wyników istotnych w analizowanym wskazaniu Wnioskodawca nie przeprowadził ponownej weryfikacji przeglądu AKL pod kątem spełnienia</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
		<p>tego wymogu dla przedziału czasu między ostatnim wyszukiwaniem a datą złożenia wniosku.”</p> <p><u>Komentarz Agencji:</u> Wnioskodawca nie uwzględnił wskazanej publikacji Saad 2021 opisując, że spełnia kryteria predefiniowane kryterium wykluczenia „dostępna wyłącznie w formie abstraktu”, jednak jak opisano w rozdz. 3.1.4 AKL wnioskodawcy kryterium wykluczenia dotyczy badań („badania dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych”). Wskazana publikacja dotyczy analizowanego w AKL badania PROfound, więc nie jest ona dostępna jedynie w formie abstraktu. Dodatkowo, jak wskazano w rozdz. 13.2 w zestawieniu publikacji włączonych do przeglądu badań pierwotnych, znajdują się inne publikacje będące abstraktami, np. pozycja nr 1 z tabeli z ww. rozdziału – Agarwal 2020. Ponadto wnioskodawca wskazuje, że zaprezentowane w publikacji dane nie obejmują wyników dla populacji BRCAm stanowiącej populację docelową wskazaną we wniosku, jednakże określona predefiniowanymi kryteriami przeglądu (rozdz. 3.1.3 AKL wnioskodawcy) populacja jest szersza niż wskazana uzgodnionym programem lekowym z wniosku i obejmuje chorych mCRPC, bez zawężenia do występowania ww. mutacji (na którą to niezgodność również zwracano uwagę w piśmie dot. wymagań minimalnych). Dodatkowo, publikacja Saad 2021 zawiera wyniki dla tej samej populacji pacjentów – kohorty A, dla której wyniki znajdują się ww. włączonej w ramach przeglądu publikacji Agarwal 2020 będącej abstraktem, w żadnej z tych publikacji nie wyszczególniono wyników dla pacjentów jedynie z mutacją BRCAm. Biorąc pod uwagę powyższe, nieuwzględnienie publikacji Saad 2021 wydaje się być podejściem niekonsekwentnym.</p>
Analiza kliniczna (AKL)		
<p>1. AKL nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4 ust.1 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> w ramach AKL nie wyszczególniono sposobu i poziomu finansowania poszczególnych leków wchodzących w skład terapii BSC refundowanych w Polsce scharakteryzowanych w tabelach 14-30 w rozdz. 3.3.2 dokumentu APD.</p>	TAK	<p>Uzupełnienie treści zaprezentowano w aneksie załączonym do odpowiedzi na minimalne wymagania.</p>
<p>2. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> definicja populacji docelowej przeglądu jest szersza od populacji, w której technologia wnioskowana ma być refundowana, nie uwzględniono opisanych w projekcie programu lekowego kryteriów dot. m.in. wieku czy obecności u chorych mutacji w genie <i>BRCA1</i> i/lub w <i>BRCA2</i>.</p>	NIE	<p><u>Odpowiedź wnioskodawcy:</u> „W celu zapewnienia jak największej czułości wyszukiwania oraz odnalezienia wszystkich badań potencjalnie zawierających dane dotyczące skuteczności terapii olaparybem u dorosłych chorych z mCRPC i mutacjami BRCA1/2, na etapie przeglądu tytułów i abstraktów zrezygnowano z ograniczenia kryteriów wyszukiwania pod względem wieku pacjentów oraz obecności mutacji w genach BRCA1 i BRCA2. Dopiero na etapie przeglądu pełnych tekstów odnalezionych publikacji, mając na uwadze kryteria opisane w projekcie programu lekowego, jeżeli istniała taka możliwość, włączano już tyko badania, w których raportowano wyniki dla populacji BRCAm. Tym samym, w ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych włączono i opisano wszystkie odnalezione badania, które odpowiadają populacji docelowej określonej zapisami programu lekowego.”</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
		<p><u>Komentarz Agencji:</u> Nie skorygowano definicji populacji docelowej przeglądu (rozdz. 3.1.3 AKL wnioskodawcy), która jest szersza od populacji, w której technologia wnioskowana ma być refundowana zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego. Dodatkowo, wnioskodawca opisał, że przyjął różne kryteria na etapie przeglądu abstraktów i etapie przeglądu pełnych tekstów, które to na etapie przeglądu pełnych tekstów zawęził w stosunku do opisanych predefiniowanych kryteriów włączenia do opracowania.</p>
<p>3. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wszystkich badań spełniających kryteria włączenia (§ 4. ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia). <u>Wyjaśnienie:</u> W ramach przeglądu nie uwzględniono nw. publikacji, odnalezionych przez analityków Agencji:</p> <ul style="list-style-type: none"> publikacja Sandhu S, De Bono J, Mateo J, et al. <i>Final overall survival analysis of PROfound: olaparib vs physician's choice of enzalutamide or abiraterone in patients with metastatic castration resistant prostate cancer and homologous recombination repair (HRR) gene alterations Asia-Pacific journal of clinical oncology. 2020;16 (Supplement 9)</i> (pozycja nr 17 w Tab. 44 str. 98 AKL), którą wykluczono z analizy ze względu na „niewłaściwy typ publikacji – doniesienie dostępne jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego”, jednakże publikacja ta dotyczy badania PROfound włączonego do analizy klinicznej wnioskodawcy. 	NIE	<p><u>Odpowiedź wnioskodawcy:</u> „Podobnie jak w przypadku odpowiedzi na uwagę dotyczącą publikacji Saad 2021 (por. str. 2) w publikacji Sandhu 2020, mającej formę abstraktu, przedstawiono wyłącznie dane zaprezentowane już w analizie klinicznej. Dodatkowo dane raportowane w tej publikacji dotyczyły kohorty A badania PROfound (chorzy z mutacjami BRCA1/2 lub ATM), natomiast nie przedstawiono w niej osobno wyników dla populacji BRCAm, stanowiącej populację docelową analizy.”</p> <p><u>Komentarz Agencji:</u> Podobnie jak w przypadku ww. publikacji Saad 2021, wnioskodawca odrzucił publikację Sandhu 2020 podając jako powód wykluczenia: „doniesienie dostępne jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego”. Jednak jak opisano w rozdz. 3.1.4 AKL wnioskodawcy, kryterium wykluczenia dotyczy badań („badania dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych”), a wskazana publikacja dotyczy analizowanego w AKL badania PROfound, więc nie jest ona dostępna jedynie w formie abstraktu. Ponadto wnioskodawca wskazuje, że zaprezentowane w publikacji dane nie obejmują wyników dla populacji BRCAm stanowiącej populację docelową wskazaną we wniosku, jednakże określona predefiniowanymi kryteriami przeglądu (rozdz. 3.1.3 AKL wnioskodawcy) populacja jest szersza niż wskazana uzgodnionym programem lekowym z wniosku i obejmuje chorych mCRPC, bez zawężenia do występowania ww. mutacji (na którą to niezgodność również zwracano uwagę w piśmie dot. wymagań minimalnych). Dodatkowo, w predefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia nie zawarto zapisu, który dyskwalifikuje publikację ze względu na prezentowanie wyłącznie danych przedstawionych w innych publikacjach dot. badania.</p>
<p>4. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wszystkich wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej (§ 4. ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia). <u>Wyjaśnienie:</u> nie podano wyników w postaci tabelarycznej dla „punktów końcowych raportowanych przez pacjentów” w rozdz. 6.2.9 AKL. Konieczna jest zatem weryfikacja pod kątem spełnienia tego wymogu dla wszystkich badań włączonych do analizy w ramach przeglądu.</p>	TAK	<p>Uzupełnienie treści zaprezentowano w aneksie załączonym do odpowiedzi na minimalne wymagania.</p>
<p>5. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera informacji na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualnych na dzień złożenia wniosku,</p>	TAK	<p>Uzupełnienie treści zaprezentowano w aneksie załączonym do odpowiedzi na minimalne wymagania.</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>pochodzących w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (<i>European Medicines Agency</i>) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (<i>Food and Drug Administration</i>) (§ 4. ust. 3 pkt 7 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> na dzień złożenia wniosku dostępne były komunikaty których nie wskazano w AKL, tj: komunikat URPL http://urpl.gov.pl/sites/default/files/Komunikat%20Lynparza_3.pdf z 1 maja 2021 r., komunikat EMA https://www.ema.europa.eu/en/documents/medication-error/lynparza-warning-new-tablets-are-used-different-doses-capsules_en.pdf z dnia 23 kwietnia 2019 r.</p> <p>Konieczna jest zatem weryfikacja i aktualizacja AKL pod kątem spełnienia tego wymogu.</p>		
Analiza ekonomiczna		
<p>1. AE nie zawiera przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (§ 5. ust.1 pkt 3 Rozporządzenia)</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> zidentyfikowano opublikowane analizy ekonomiczne Agencji HTA (które wydały również rekomendacje refundacyjne dotyczące wnioskowanej technologii), a których nie opisano w AE (m. in. analizy opublikowane na stronach Agencji CADTH, SMC czy PBAC).</p>	?	<p>Wnioskodawca uzupełnił brak częściowo, opisując analizy opublikowane przez CADTH, SMC i PBAC. Brak jest natomiast opisu analizy przedłożonej w NICE. Agencja zwraca uwagę, że w wyjaśnieniu przedstawionym w treści pisma użyto zwrotu „m. in. analizy...”</p>
<p>2. Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5. ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia)</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> w oszacowaniach kosztu stosowania terapii BSC (bisfosfoniany, sterydoterapia, antybiotykoterapia, leki przeciwbólowe) uwzględniono odsetki pacjentów przyjmujących określone preparaty BSC na podstawie opinii ekspertów, jedynie na podstawie ankiety II, pomijając odsetki podane w ankiecie I. Natomiast w przypadku pacjentów przyjmujących BSC w postaci radioterapii paliatywnej czy hormonoterapii przyjęto średnią arytmetyczną z ankiety I i ankiety II na podstawie opinii ekspertów. W opinii Agencji takie podejście wydaje się niekonsekwentne.</p>	TAK	<p><u>Odpowiedź wnioskodawcy:</u> Jak zaznaczono w dokumencie analizy ekonomiczne (str. 30) oraz w analizie wpływu na budżet (str. 22):</p> <p style="background-color: yellow; padding: 5px;">[Redacted text]</p> <p>Posiadając tak szczegółowe dane, uznano za zasadne wykorzystanie ich w celu dokonania możliwie najdokładniejszych oszacowań kosztów związanych z zastosowaniem BSC. Dodatkowo, należy zauważyć, iż większość preparatów w każdej z zaprezentowanych kategorii leków dobieranych jest na poziomie pacjenta, ze względu na jego indywidualne potrzeby i tolerancję, dlatego nieuwzględnienie tak istotnych danych jak odsetki pacjentów przyjmujących poszczególne preparaty mogłoby negatywnie wpłynąć na oszacowania kosztów leczenia przyjmowanego w zakresie BSC.</p> <p>W sytuacji, kiedy na podstawie obu ankiet możliwe było jednoznaczne oszacowanie średniej wartości dla danej kategorii — dokonywano tego zabiegu, ponieważ w takim przypadku stanowiło to najwłaściwsze odzwierciedlenie rzeczywistej praktyki, jako</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
		<p>zebranie danych z więcej niż jednego ośrodka. Jedynie w kategorii: antybiotykoterapia odstąpiono od tej reguły i zastosowano dane pochodzące z ankiety II. [REDACTED]</p> <p>[REDACTED] Biorąc jednak pod uwagę częstotliwość z jaką pacjenci stosują ten typ terapii oraz znikome koszty z jakimi jest związana, założenie to w znikomym stopniu wpływa na ostateczne koszty terapii BSC. W opinii Wnioskodawcy zaprezentowane podejście stanowi możliwie najdokładniejsze wykorzystanie dostępnych danych, które pozwala na wykonanie oszacowań kosztów na poziomie indywidualnych potrzeb pacjenta. Daje to obraz kosztów o wiele bardziej realnych w praktyce klinicznej niż przy zastosowaniu odsetków obejmujących całe kategorie preparatów.</p>
<p>[REDACTED]</p>	TAK	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	TAK	<p>[REDACTED]</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>5. Analiza wrażliwości nie zawiera uzasadnienia zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1 (§ 5. ust. 9 pkt 2 Rozporządzenia)</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> nie przedstawiono uzasadnienia dla testowanych w analizie wrażliwości parametrów (tab. 52, tab. 77).</p>	TAK	<p><u>Odpowiedź wnioskodawcy:</u> Wybór zakresów zmienności ujętych w analizie wrażliwości wynikał bezpośrednio z wymagań minimalnych dotyczących uwzględnienia dyskontowania na poziomie 0%, prezentacji kosztów z perspektywy wspólnej, a także ze sposobu przedstawienia danych w badaniu PROfound.</p> <p>W scenariuszu dotyczącym krótszego horyzontu czasowego analizy przyjęto połowę horyzontu w analizie podstawowej, wynoszącą 5 lat. Horyzont analizy był jednym ze zidentyfikowanych obszarów niepewności w analizie ekonomicznej będącej podstawą do wydania przez PBAC rekomendacji dla Lynparza w analizowanym wskazaniu. PBAC uznało, że 5-letni horyzont czasowy jest bardziej odpowiedni dla leczenia w późniejszych liniach mCRPC niż wcześniej proponowany okres 10 lat. Dlatego w ponownie przedłożonej analizie w listopadzie 2021 r. zaprezentowano wyniki w skróconym horyzoncie równym 7,5 roku, jednak PBAC ponownie uznał, że właściwym horyzontem czasowym jest 5 lat [PBAC 2021a, PBAC 2021b]. Biorąc pod uwagę powyższe, Wnioskodawca uznał za wysoce zalecane wzięcie pod uwagę opinii PBAC, a zatem przetestowanie w jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości horyzontu uznanego przez PBAC za najlepiej odzwierciedlający długość leczenia pacjentów.</p>
<p>[Redacted]</p>	TAK	<p>[Redacted]</p>
Analiza wpływu na budżet		
<p>1. BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit a Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W ramach oszacowań rocznej liczby pacjentów, wnioskodawca uwzględnił jedynie pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.56. Natomiast zgodnie z ChPL produkt Lynparza (olaparyb) jest wskazany do stosowania w raku jajnika, raku piersi, gruczolakoraku trzustki, raku gruczołu krokowego. W związku z powyższym oszacowania populacji, u której wnioskowana technologia może być zastosowana muszą obejmować pacjentów we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach.</p>	NIE	<p><u>Odpowiedź wnioskodawcy:</u> (...) „Wnioskodawca uznał za zasadne pominięcie dodatkowych danych dotyczących wskazań nieuwjętych w przedłożonym wniosku. Ponadto w opinii Wnioskodawcy określenie „wnioskowana technologia” dotyczy leku w określonym, wnioskowanym wskazaniu (w tym przypadku jest to rak prostaty), nie zaś we wszystkich wskazaniach w których produkt jest wnioskowany, dlatego też przedstawiono oszacowania populacyjne odnoszące się wyłącznie do raka prostaty.”</p> <p>Komentarz Agencji: Agencja podtrzymuje stanowisko, że oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, muszą obejmować pacjentów we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach.</p>
<p>2. Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit b Rozporządzenia).</p>	NIE	<p><u>Odpowiedź wnioskodawcy:</u> „W literaturze brakuje danych dotyczących wskaźników epidemiologicznych, w tym</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p><u>Wyjaśnienie:</u> BIA nie zawiera wariantu, w którym liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych epidemiologicznych. Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMIT z 2016 r. w pierwszej kolejności należy korzystać z polskich danych epidemiologicznych. W przypadku niepewności danych epidemiologicznych w celu oszacowania liczebności populacji docelowej można wykorzystać dane sprzedażowe/refundacyjne. Dlatego zasadnym byłoby przedstawienie wariantu oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2 i 4, 5, 6 z uwzględnieniem danych epidemiologicznych w ramach analizy wrażliwości.</p>		<p>współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku odnoszących się do polskiej populacji. Brakują ponadto precyzyjnych danych epidemiologicznych odnoszących się bezpośrednio do sytuacji klinicznej pacjentów, którzy mogliby rozpocząć terapię olaparybem po niepowodzeniu leczenia NHA. (...)"</p>
<p>3. BIA nie zawiera zestawienia tabelarycznego wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7, oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6 ust. 1 pkt 8 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> BIA nie zawiera zestawienia tabelarycznego wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1 c.</p>	TAK	<p><u>Odpowiedź wnioskodawcy:</u> „Wnioskodawca zgadza się z uwagą Agencji, uzupełnienie wymaganych treści zaprezentowano w aneksie załączonym do odpowiedzi na minimalne wymagania (por. Aneks, rozdz. 5).”</p>
<p>4. BIA nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7, oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W analizie nie uwzględniono przejęcia rynku od schematu BSC, który został uwzględniony w analizie problemu decyzyjnego.</p> <p>W oszacowaniach kosztu stosowania terapii BSC (bisfosfoniary, sterydoterapia, antybiotykoterapia, leki przeciwbólowe) uwzględniono odsetki pacjentów przyjmujących określone preparaty BSC na podstawie opinii ekspertów, jedynie na podstawie ankiety II, pomijając odsetki podane w ankiecie I. Natomiast w przypadku pacjentów przyjmujących BSC w postaci radioterapii paliatywnej czy hormonoterapii przyjęto średnią arytmetyczną z ankiety I i ankiety II na podstawie opinii ekspertów. W opinii Agencji takie podejście wydaje się niekonsekwentne.</p> <p>W oszacowanych w BIA kosztach leczenia pominięto koszty działań niepożądanych, podając uzasadnienie - cytując: „W analizie pominięto natomiast koszty leczenia zdarzeń niepożądanych ze względu na ich znikomy udział w ogólnych kosztach.” Natomiast w analizie ekonomicznej koszty zdarzeń niepożądanych zostały uwzględnione. W opinii Agencji takie podejście wydaje się niekonsekwentne.</p>	NIE	<p><u>Odpowiedź wnioskodawcy:</u> a. „W analizie uwzględniono przejęcie rynku od schematu BSC poprzez założenie o częstotliwości wykonywania diagnostyki BRCA - odpowiednio [redacted] w kolejnych latach analizy. Oznacza to, że pozostali chorzy po progresji na NHA, u których nie zostanie wykonane badanie diagnostyczne w kierunku mutacji BRCA [redacted] będą stosować najlepsze leczenie wspomagające (BSC), ponieważ warunkiem koniecznym do rozpoczęcia terapii olaparybem jest potwierdzenie obecności mutacji BRCA.” b. „(...) [redacted] (...)” W sytuacji, kiedy na podstawie obu ankiet możliwe było jednoznaczne oszacowanie średniej wartości dla danej kategorii dokonywano tego zabiegu, ponieważ w takim przypadku stanowiło to najwłaściwsze odzwierciedlenie rzeczywistej praktyki, jako zebranie danych z więcej niż jednego ośrodka. Jedynie w kategorii: antybiotykoterapia odstąpiono od tej reguły i zastosowano dane pochodzące z ankiety II. [redacted] (...)” c. [redacted] (...)”</p> <p><u>Komentarz Agencji:</u> Agencja podtrzymuje stanowisko odnośnie niekonsekwentnego przyjmowania odsetków wskazanych przez ankietowanych ekspertów klinicznych. W analizie wnioskodawcy odsetki pacjentów przyjmujących określone preparaty BSC (bisfosfoniary, sterydoterapia, antybiotykoterapia, leki przeciwbólowe) uwzględniono na podstawie opinii tylko jednego eksperta w ankiecie II, pomijając odsetki podane</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
		<p>przez eksperta w ankiecie I. Natomiast w przypadku pacjentów przyjmujących BSC w postaci radioterapii paliatywnej czy hormonoterapii przyjęto średnią arytmetyczną z ankiety I i ankiety II na podstawie opinii ekspertów.</p> <p>Powyższe oszacowania odsetków pacjentów przyjmujących określone preparaty BSC są niekonsekwentne i w większości oparte na opinii tyko jednego eksperta.</p>
<p>[Redacted]</p>	NIE	<p><u>Odpowiedź wnioskodawcy:</u></p> <p>[Redacted]</p> <p><u>Komentarz Agencji:</u> W ramach analizy wrażliwości, nie przetestowano wartości odsetków przyjętych na podstawie opinii ankietowanych ekspertów w zakresie odsetka wyłączenia z programu z powodu progresji oraz odsetka pacjentów spełniających kryteria do leczenia olaparybem. W ramach analizy wrażliwości, nie przetestowano także wartości odsetka pacjentów z mutacjami genów BRCA 1/2 na podstawie badania ProFound.</p>
<p>6. BIA nie zawiera oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7, oraz prognoz, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane (§ 6. ust. 3 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> BIA nie zawiera wariantu, w którym liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych epidemiologicznych. Ponadto oszacowania populacji, u której wnioskowana technologia może być zastosowana nie obejmują pacjentów we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach. Zatem BIA nie zawiera oszacowań wydatków oraz prognoz na podstawie oszacowań populacji o których mowa w § 6. ust. 1 pkt 1 i 2 Rozporządzenia.</p>	NIE	<p><u>Odpowiedź wnioskodawcy:</u> „(...) w opinii Wnioskodawcy bezzasadne (obarczone znacznie większą niepewnością) jest prezentowanie w BIA wariantu, w którym liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie mniej dokładnych danych epidemiologicznych z literatury. (...) Należy podkreślić, że przedstawianie oszacowań wydatków na podstawie liczebności chorych we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach danego produktu leczniczego nie jest zasadne i celowe. Takie oszacowania przedstawiane byłyby bowiem dla wskazań, co do których podmiot odpowiedzialny nie planuje ubiegania się o refundację i/lub nie przygotował żadnej oferty cenowej.”</p> <p><u>Komentarz Agencji:</u> Agencja podtrzymuje stanowisko, że oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, muszą obejmować pacjentów we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach.</p>
Wskazanie źródeł danych		

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>1. Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8. pkt 1 Rozporządzenia)</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> w bibliografii analizy ekonomicznej jako źródło danych wskazano Obwieszczenie MZ z dnia 18 lutego 2020 r., tymczasem w treści analizy autorzy cytują Obwieszczenie MZ na 1 listopada 2021 r. w bibliografii APD jako źródło danych wskazano Obwieszczenie MZ z dnia 21 października 2020 r., tymczasem w treści analizy autorzy wskazują na Obwieszczenie MZ z dnia 20 sierpnia 2021 r. w tekście analizy ekonomicznej dla niektórych źródeł nie podano pełnych danych bibliograficznych, m. in.: Statystyki NFZ 2020 czy Ługowska 2011. w bibliografii analizy problemu decyzyjnego dla niektórych źródeł nie podano pełnych danych bibliograficznych, m. in.: CADTH 2021, HAS 2021, NICE 2021. W bibliografii APD nie uwzględniono również pozycji EAU 2017 (str. 14), „Rak prostaty” (str. 15), ChPL Lynparza, ChPL Osporil, ChPL Zoledronic Accord, ChPL Durogesic. w bibliografii AKL nie uwzględniono pozycji NCCN 2016 (str. 10, 84). 	TAK	Uzupełnienie wymaganych treści zaprezentowano w aneksie załączonym do odpowiedzi na minimalne wymagania.
<p>2. Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8. pkt 2 Rozporządzenia)</p> <ul style="list-style-type: none"> [redacted] 	TAK	

Tabela 4950. Szczegółowy wykaz uwag dodatkowych do analiz wnioskodawcy wraz z wyjaśnieniami

Uwaga	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Uwzględnienie kontynuacji leczenia w przypadku niepowodzenia leczenia olaparybem, bowiem pacjent musi wówczas być objęty leczeniem BSC. Dodatkowo zgodnie z zamieszczoną w analizach krzywą TTD można zauważyć, że w 24 miesiącu jest jedynie 4% pacjentów objętych leczeniem.</p>	TAK	<p>Odpowiedź wnioskodawcy:</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p>

Uwaga	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Uwzględnienie w analizach rekomendacji refundacyjnych Agencji HTA opublikowanych w okresie między 29.06.2020 r. (data wyszukiwania wskazana w APD), a 24.11.2021 r. (data złożenia wniosku refundacyjnego).	NIE	<u>Komentarz Agencji</u> Wnioskodawca nie uwzględnił wszystkich rekomendacji refundacyjnych w wyniku aktualizacji wyszukiwania przeprowadzonej dnia 15.03.2022 r. Analitycy Agencji odnaleźli rekomendację niemiecką G-BA 2021, która nie została uwzględniona w aneksie wnioskodawcy.
Przekazanie wyników ankiet przedstawiających opinie ekspertów klinicznych oraz materiałów, o których mowa w pkt V.2. niniejszego pisma.	TAK	<u>Komentarz Agencji</u> Wnioskodawca przekazał wszystkie wymagane dokumenty

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

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

Informacje wstępne: nie stwierdzono.

Analiza problemu decyzyjnego:

- Nie wskazano podmiotu odpowiedzialnego i/lub wnioskodawcy.
- Nie przeprowadzono dodatkowego porównania z innymi komparatorami (szczegóły w rozdz. 3.6. niniejszej AWA).

Analiza kliniczna:

- Z wyjaśnień zawartych w piśmie uzupełniającym ws. wymagań minimalnych opisano, że przyjęto różne kryteria na etapie przeglądu abstraktów i etapie przeglądu pełnych tekstów, które to na etapie przeglądu pełnych tekstów zawężono w stosunku do opisanych w rozdz. 3.1.3 i 3.1.4 AKL wnioskodawcy predefiniowanych kryteriów włączenia/wykluczenia do opracowania (rozdz. 12 niniejszej AWA, w tabeli 42. część dotycząca analizy klinicznej, pkt. 2).

Analiza ekonomiczna:

- Nie przeprowadzono walidacji zewnętrznej modelu.
- Nie przedstawiono danych wraz z miarami rozrzutu w formie tabelarycznej, wraz z podaniem ich źródła.
- W analizie probabilistycznej nie zdefiniowano i nie uzasadniono rozkład zmiennych wejściowych.

Analiza wpływu na budżet:

- W definicji populacji docelowej nie określono stanu sprawności pacjentów według klasyfikacji ECOG. Zgodnie z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego, dodatkowo pacjenci muszą mieć stan sprawności według klasyfikacji ECOG wynosi 0-2.
- W analizie wpływu na budżet w oszacowanych w kosztach leczenia pominięto koszty działań niepożądanych, podczas gdy w analizie ekonomicznej koszt ten został uwzględniony.
- Inkrementalny wpływ na budżet przedstawiono łącznie dla kosztów interwencji i komparatora BSC.
- Nie przedstawiono ograniczeń analizy wpływu na budżet.
- Nie omówiono aspektów etycznych, społecznych, prawnych, wpływu na organizację udzielania świadczeń.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Antonarakis 2020** Antonarakis ES, Gomella LG, Petrylak DP. When and How to Use PARP Inhibitors in Prostate cancer: A Systematic review of the Literature with an Up-date on On-Going Trials. *Eur Urol Oncol* 2020; 3(5):594-611.
- Marshall 2019** Marshall CH, et al. Differential Response to Olaparib Treatment Among Men with Metastatic Castration-resistant Prostate cancer Harboring BRCA1 or BRCA2 Versus ATM Mutations. *Eur Urol* 2019; 76(4):452-8.
- Mohyuddin 2020** Mohyuddin GR, et al. Similar response rates and survival with PARP inhibitors for patients with solid tumors harboring somatic versus Germline BRCA mutations: a Meta-analysis and systematic review. *BMC Cancer* 2020; 20:507
- NCT02987543 (PROfound)** <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02987543> (dostęp: 31.03.2022)
- PROfound (De Bono 2020)** de Bono J, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate cancer. *N Engl J Med* 2020; 382(22): 2091-102.
- Ratta 2020** Ratta R, et al. PARP inhibitors as a new therapeutic option in metastatic prostate cancer: a systematic review. *Prostate Cancer and Prostatic Dis* 2020; 23:549-60
- TOPAR-B (Mateo 2020)** Mateo J, et al. Olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair gene aberrations (TOPAR-B): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21: 162-74
- TOPARP-A (Mateo 2015)** Mateo J, et al. DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373(18): 1697-708.
- Dane wnioskodawcy** [Redacted]
- Yi 2019** Yi T, et al. Antitumor efficacy of PARP inhibitors in homologous recombination deficient carcinomas. *Int J Cancer* 2019; 145:1209-20

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- CADTH 2021a** Final Recommendation for Olaparib (Lynparza) Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer pERC Meeting: March 18, 2021; Early Conversion: April 21, 2021
- CADTH 2021b** CADTH DRUG REIMBURSEMENT REVIEW. Pharmacoeconomic Report. OLAPARIB (LYNPARZA) (AstraZeneca Canada Inc.). Indication: As monotherapy for the treatment of adult patients with mCRPC and deleterious or suspected deleterious germline and/or somatic mutations in the HRR genes BRCA or ATM who have progressed following prior treatment with a NHA. Publication Date: April 21, 2021 https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2021/10223OlaparibmCRPC_fnEGR_NOREDACT-ABBREV_EC21Apr2021_final.pdf (data dostępu: 28.03.2022 r.)
- EAU 2022** Mottet N, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Limited Update March 2022
- ESMO 2020** Parker C, et al, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020; 31(9):1119-34.
- G-BA 2021** Resolution of the Federal Joint Committee on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive (AM-RL): Annex XII - Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V: Olaparib (new therapeutic indication: Prostate cancer, BRCA1/2-mutations, progression after hormonal treatment). 3 June 2021
- HAS 2021** Medical and Economic Evaluation and Public Health Division, Olaparib, LYNPARZA (100 mg, 150 mg) tablets, New indication, TRANSPARENCY COMMITTEE SUMMARY 05 MAY 2021.
- NCCN 2022** Schaeffer EM, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer, Version 3.2022. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1459> (dostęp: 21.03.2022)
- NCPE 2019** <https://www.ncpe.ie/drugs/olaparib-lynparza-for-mcrpc-hta-id-21019/> (data dostępu: 28.03.2022 r.)
- NICE 2021a** NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, Appraisal consultation document, Olaparib for previously treated BRCA-mutation positive hormone-relapsed metastatic prostate cancer, October 2021
- NICE 2021b** NICE guideline. Prostate cancer: diagnosis and management (NG131). Published: 9 May 2019. Last updated 15 December 2021 www.nice.org.uk/guidance/ng131 (dostęp: 21.03.2022)
- NICE 2021c** Single Technology Appraisal. Olaparib for previously treated hormone relapsed metastatic prostate cancer [ID1640]. Committee Papers <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10584/documents/committee-papers> (data dostępu: 28.03.2022 r.)
- PBAC 2021a** OLAPARIB, Tablet 150 mg, Tablet 100 mg, Lynparza®, AstraZeneca Pty Ltd, Public Summary Document — March 2021 PBAC Meeting
- PBAC 2021b** OLAPARIB, Tablet 150 mg, Tablet 100 mg, Lynparza®, AstraZeneca Pty Ltd, Public Summary Document — November 2021 PBAC Meeting
- SEOM 2020** González del Alba A, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of advanced prostate cancer (2020). *Clinical and Translational Oncology* 2021; 23:969-79
- SMC 2021** The Scottish Medicines Consortium, Olaparib 100 mg and 150 mg film-coated tablets (Lynparza) AstraZeneca UK Ltd, 10 September 2021

Pozostałe publikacje

- ChPL Lynparza** Charakterystyka Produktu Leczniczego Lynparza (17.01.2022)

- Komunikat EMA** https://www.ema.europa.eu/en/documents/medication-error/lynparza-warning-new-tablets-are-used-different-doses-capsules_en.pdf z dnia 23 kwietnia 2019 r. (dostęp: 31.03.2021)
- Komunikat URPL** http://urpl.gov.pl/sites/default/files/Komunikat%20Lynparza_3.pdf z 1 maja 2021 r. (dostęp: 31.03.2021)
- AWA nr OT.4331.69.2019** Analiza Weryfikacyjna: Wniosek o objęcie refundacją leku Erleada (apalutamid) w ramach programu lekowego: „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” (nr w BIP: 297/2019)
<https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6477-297-2019-zlc>
- AWA nr OT.4231.15.2021** Analiza Weryfikacyjna: Wnioski o objęcie refundacją leków Xtandi (enzalutamid) w ramach programu lekowego: „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” (nr w BIP: 60/2021)
<https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7357-60-2021-zlc>
- Statystyki NFZ** <https://statystyki.nfz.gov.pl/> (dostęp: 30.03.2022 r.)

15. Załączniki

Zał. 1. Wykaz leków refundowanych we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka	Opak.	Numer GTIN lub inny identyfikujący produkt	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym							
129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę							
Goserelinum							
Reseligo, implant w amp.-strz., 10.8 mg	1 szt.	05909991256210	477,36	501,23	525,60	ryczałt	9,00
Reseligo, implant w amp.-strz., 3.6 mg	1 szt.	05909991256197	151,20	158,76	175,20	ryczałt	3,20
Xanderla, implant w amp.-strz., 3.6 mg	1 amp.-strzyk.	05909991335564	151,20	158,76	175,20	ryczałt	3,20
Xanderla LA, implant w amp.-strz., 10.8 mg	1 amp.-strzyk.	05909991335595	453,60	476,28	500,69	ryczałt	8,96
Zoladex, implant podskórny, 3.6 mg	1 amp.-strz.	05909990082315	208,98	219,43	175,20	ryczałt	63,87
Zoladex LA, implant podskórny, 10.8 mg	1 amp.-strz.	05909990783212	657,58	690,46	525,60	ryczałt	198,22
Leuprorelinum							
Eligard 22,5 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 22.5 mg	1 zest. (tacki)	05909990075751	596,67	626,50	563,14	ryczałt	98,22
Eligard 45 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 45 mg	1 zest. (2 strz.napel.)	05909990634057	1128,72	1185,16	1126,29	ryczałt	116,09
Eligard 7,5 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 7.5 mg	1 zest. (tacki)	05909990075768	254,98	267,73	187,71	ryczałt	99,97
Leuprostin, implant, 3.6 mg	1 implant	05909990836246	190,08	199,58	187,71	ryczałt	31,82
Leuprostin, implant, 5 mg	1 implant	05909990836277	517,21	543,07	563,14	ryczałt	14,79
Librexa, implant w amp.-strzyk., 11.25 mg	1 amp.-strzyk.	05906720536582	495,72	520,51	545,77	ryczałt	9,60
Triptorelinum							
Diphereline SR 11,25 mg, proszek i rozp. do sporz. zawiesiny o przedł. uwalnianiu do wstrzykiwań, 11.25 mg	1 fiol. + 1 amp.po 2 ml + 1 strz. + 2 igły	05909990894413	559,44	587,41	563,14	ryczałt	59,13
Diphereline SR 3,75, proszek i rozp. do sporz. zawiesiny o przedł. uwalnianiu do wstrzykiwań, 3.75 mg	1 fiol. + 1 amp.po 2 ml + 1 strz. + 2 igły	05909990486915	268,92	282,37	175,20	ryczałt	126,81
B. Leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w ramach programu lekowego							
1121.0, Octan abirateronu							
Zytiga, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05909991307080	13392,00	14061,60	14061,60	bezpłatny	0
1168.0, Enzalutamid							
Xtandi, kaps. miękkie, 40 mg	112 szt.	05909991080938	13296,96	13961,81	13961,81	bezpłatny	0
Xtandi, tabl. powł., 40 mg	112 szt.	05909991415242	13296,96	13961,81	13961,81	bezpłatny	0
1170.0, Dichlorek radu Ra-223							
Xofigo, roztwór do wstrzykiwań, 1100 kBq/mL	1 fiol. 6 ml	05908229300176	18662,40	19595,52	19595,52	bezpłatny	0
C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym							
1002.0, Bicalutamidum							
Bicalutamide Accord, tabl. powł., 50 mg	28 szt.	05909990851188	18,36	19,28	19,28	bezpłatny	0
Binabic, tabl. powł., 150 mg	28 szt.	05909990697427	156,71	164,55	161,61	bezpłatny	0
Binabic, tabl. powł., 50 mg	28 szt.	05909990696963	51,30	53,87	53,87	bezpłatny	0
1005.0, Carboplatinum							
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	05909990816194	257,04	269,89	269,89	bezpłatny	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990816163	39,96	41,96	41,96	bezpłatny	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990816170	102,06	107,16	107,16	bezpłatny	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990816156	18,25	19,16	19,16	bezpłatny	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990816187	170,64	179,17	179,17	bezpłatny	0

Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909990450015	24,62	25,85	25,85	bezpłatny	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990450022	45,90	48,20	48,20	bezpłatny	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	05909990450039	139,32	146,29	146,29	bezpłatny	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990662753	186,84	196,18	196,18	bezpłatny	0
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	05909990776733	36,72	38,56	38,56	bezpłatny	0
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	05909990776740	104,76	110,00	110,00	bezpłatny	0
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990776726	12,74	13,38	13,38	bezpłatny	0
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990851058	131,76	138,35	138,35	bezpłatny	0
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990477425	41,90	44,00	44,00	bezpłatny	0
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	05909990477432	102,06	107,16	107,16	bezpłatny	0
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990477418	24,84	26,08	26,08	bezpłatny	0
1008.0, Cisplatinum							
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	05909990958535	71,28	74,84	74,84	bezpłatny	0
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990958481	9,03	9,48	9,48	bezpłatny	0
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990958504	42,12	44,23	44,23	bezpłatny	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990838745	6,26	6,57	6,57	bezpłatny	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990894772	62,64	65,77	65,77	bezpłatny	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990838769	31,32	32,89	32,89	bezpłatny	0
1010.1, Cyclophosphamidum inj.							
Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol.	05909990241019	54,96	57,71	57,71	bezpłatny	0
Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.	05909990240913	14,58	15,31	11,54	bezpłatny	0
1010.2, Cyclophosphamidum p.o.							
Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990240814	72,52	76,15	76,15	bezpłatny	0
1012.0, Dacarbazinum							
Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol.po 100 mg	05909991029500	151,20	158,76	158,76	bezpłatny	0
Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 1000 mg	05909991029807	151,20	158,76	158,76	bezpłatny	0
Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol.po 200 mg	05909991029609	302,40	317,52	317,52	bezpłatny	0
Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 500 mg	05909991029708	75,60	79,38	79,38	bezpłatny	0
1013.0, Docetaxelum							
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 16 ml	05909990850280	432,00	453,60	453,60	bezpłatny	0
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990777006	54,00	56,70	56,70	bezpłatny	0
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	05909990777020	216,00	226,80	226,80	bezpłatny	0
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990994557	32,40	34,02	34,02	bezpłatny	0
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	05909990994564	129,60	136,08	136,08	bezpłatny	0

Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	05909990994601	259,20	272,16	272,16	bezpłatny	0
1014.1, Doxorubicinum							
Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990471027	36,72	38,56	38,56	bezpłatny	0
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990429011	8,64	9,07	9,07	bezpłatny	0
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	05909990614837	82,08	86,18	86,18	bezpłatny	0
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	05909990614844	164,16	172,37	172,37	bezpłatny	0
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	05909990429028	41,04	43,09	43,09	bezpłatny	0
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990851386	6,70	7,04	7,04	bezpłatny	0
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991141882	61,56	64,64	64,64	bezpłatny	0
Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990471010	10,93	11,48	11,48	bezpłatny	0
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990851393	30,24	31,75	31,75	bezpłatny	0
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990851409	120,96	127,01	127,01	bezpłatny	0
1016.0, Etoposidum							
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990776115	20,52	21,55	21,55	bezpłatny	0
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	05909990776214	41,04	43,09	43,09	bezpłatny	0
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.po 20 ml	05909990776313	82,08	86,18	86,18	bezpłatny	0
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml	05909990776016	12,31	12,93	12,93	bezpłatny	0
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991233297	30,13	31,64	31,64	bezpłatny	0
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909991233303	60,37	63,39	63,39	bezpłatny	0
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991198121	11,88	12,47	12,47	bezpłatny	0
1020.0, Gemcitabinum							
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990976089	81,00	85,05	85,05	bezpłatny	0
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990976096	118,80	124,74	124,74	bezpłatny	0
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990976072	17,82	18,71	18,71	bezpłatny	0
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990976102	162,00	170,10	170,10	bezpłatny	0
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990871032	102,60	107,73	107,73	bezpłatny	0
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990870998	27,00	28,35	28,35	bezpłatny	0
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990871049	205,20	215,46	215,46	bezpłatny	0
1023.0, Ifosfamidum							
Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	05909990241118	120,42	126,44	126,44	bezpłatny	0
Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	05909990241217	217,62	228,50	228,50	bezpłatny	0
1041.0, Vincristinum							
Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990669493	24,84	26,08	26,08	bezpłatny	0

Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990669523	124,20	130,41	130,41	bezpłatny	0
1042.1, Vinorelbinum inj							
Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 amp. 1 ml	05909990173617	486,86	511,20	226,80	bezpłatny	0
Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 amp. 5 ml	05909990173624	2434,32	2556,04	1134,00	bezpłatny	0
Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	05909990945016	174,59	183,32	136,08	bezpłatny	0
Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	05909990945115	261,88	274,97	204,12	bezpłatny	0
Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	05909990573325	216,00	226,80	226,80	bezpłatny	0
Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	05909990573349	1080,00	1134,00	1134,00	bezpłatny	0
Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	05909990668045	32,40	34,02	22,68	bezpłatny	0
Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	05909990668052	162,00	170,10	113,40	bezpłatny	0
Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 1 ml	05909991314439	21,60	22,68	22,68	bezpłatny	0
Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909991314446	108,00	113,40	113,40	bezpłatny	0
1042.2, Vinorelbinum p.o.							
Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	05909991402365	129,60	136,08	136,08	bezpłatny	0
Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	05909991402389	194,40	204,12	204,12	bezpłatny	0
Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 80 mg	1 kaps.	05909991402402	518,40	544,32	544,32	bezpłatny	0

Załącznik 2. Uzgodniony projekt programu lekowego

LECZENIE OLAPARYBEM OPORNEGO NA KASTRACJĘ RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO (ICD-10 C61)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Leczenie olaparybem opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami</p> <p>1.1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Do leczenia olaparybem w ramach programu kwalifikują się chorzy na raka gruczołu krokowego z przerzutami spełniający poniższe kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne rozpoznanie raka gruczołu krokowego; 2) progresja choroby podczas terapii lekami hormonalnymi nowej generacji; 3) obecność patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji w genie <i>BRCA1</i> i/lub w <i>BRCA2</i>; 4) stadium oporności na kastrację, określone na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej (tj. wynoszącego 1,7 nmol/l lub mniej), 5) stan sprawności ogólnej w stopniach 0-2 według klasyfikacji ECOG; 6) wiek powyżej 18. roku życia. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego, w celu zapewnienia kontynuacji terapii, kwalifikowani są pacjenci z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, leczeni olaparybem w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że przed rozpoczęciem terapii spełniali kryteria włączenia oraz nie spełniali kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu.</p> <p>1.2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.</p> <p>1.3. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu</p>	<p>Dawkowanie olaparybu w leczeniu przerzutowego opornego na kastrację raka gruczołu krokowego</p> <p>Leczenie olaparybem powinien rozpocząć i nadzorować lekarz doświadczony w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.</p> <p>Dawkowanie, modyfikacja dawkowania, sposób oraz rytm podawania zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.1 Obrazowanie (rentgenografia lub tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny) w zależności od sytuacji klinicznej; 1.2 Scyntygrafia kośćca (jeżeli nie była wykonana wcześniej); 1.3 Oznaczenie stężenia PSA i testosteronu; 1.4 Morfologia krwi z rozmazem; 1.5 Oznaczenie w surowicy stężenia: <ol style="list-style-type: none"> a) kreatyniny; b) bilirubiny; 1.6 Ocena aktywności aminotransferaz w surowicy. <p>1.1. Monitorowanie leczenia</p> <p>W przypadku wskazań klinicznych:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Oznaczenie stężenia PSA, nie rzadziej niż co 3 miesiące; 2) Badania obrazowe (TK/RM) w zależności od badania wykonanego przy kwalifikacji, nie rzadziej niż co 6 miesięcy lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi; 3) Scyntygrafia po 6 miesiącach od włączenia do programu lub wcześniej, w przypadku stwierdzenia progresji klinicznej, na podstawie kryteriów zawartych w kryteriach progresji. 4) Kolejne badania (TK/RM) i/lub scyntygrafia wykonywane nie rzadziej

<p>1) nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą;</p> <p>2) zespół mielodysplastyczny/ostra białaczka szpikowa (MDS/AML);</p> <p>3) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem uniemożliwiające leczenie olaparybem zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego ;</p> <p>4) wskaźniki czynności wątroby i nerek uniemożliwiające leczenie olaparybem zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego ; oraz zgodnie z przeciwwskazaniami wymienionymi w ChPL.</p> <p>1.4. Kryteria wyłączenia z programu</p> <p>1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na olaparyb lub którąkolwiek substancję pomocniczą;</p> <p>2) progresja choroby w trakcie stosowania leku, definiowana według następujących kryteriów:</p> <p>a) wystąpienie łącznie przynajmniej 2 z 3 następujących rodzajów progresji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • progresja kliniczna: <ul style="list-style-type: none"> ○ progresja bólu nowotworowego związana z koniecznością zastosowania przeciwbólowego leku opioidowego przez okres dłuższy niż 2 tygodnie lub istotne zwiększenie jego dawki <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ wystąpienie SRE (skeletal related events – zdarzeń kostnych) <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ pogorszenie stanu sprawności ogólnej chorego (wg klasyfikacji ECOG) do co najmniej stopnia 3, utrzymujące się min. 2 tygodnie, • progresja PSA określona jako trzy kolejne wzrosty PSA, oznaczone w co najmniej tygodniowych odstępach, z udowodnionymi wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowej, przy nominalnej wartości stężenia PSA >2ng/ml, • progresja radiologiczna określona jako pojawienie się co najmniej dwóch nowych ognisk, potwierdzona badaniem obrazowym <p>lub</p> <p>b) progresja zgodnie z kryteriami RECIST;</p> <p>3) wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia zgodnie z wytycznymi zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego;</p> <p>4) rezygnacja świadczeniobiorcy.</p>		<p>niż co 6 miesięcy lub według wskazań klinicznych;</p> <p>5) Inne badania w zależności od sytuacji klinicznej.</p> <p>2. Monitorowanie Programu</p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczorozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>
--	--	---