



**LYNPARZA® (OLAPARYB, TABLETKI POWLEKANE)
W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM PACJENTEK
Z NOWO ZDIAGNOZOWANYM, ZAAWANSOWANYM RAKIEM
JAJNIKA O WYSOKIM STOPNIU ZŁOŚLIWOŚCI, RAKIEM
JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ,
Z DEFICYTEM REKOMBINACJI HOMOLOGICZNEJ**

UZUPEŁNIENIE

Kraków, kwiecień 2022

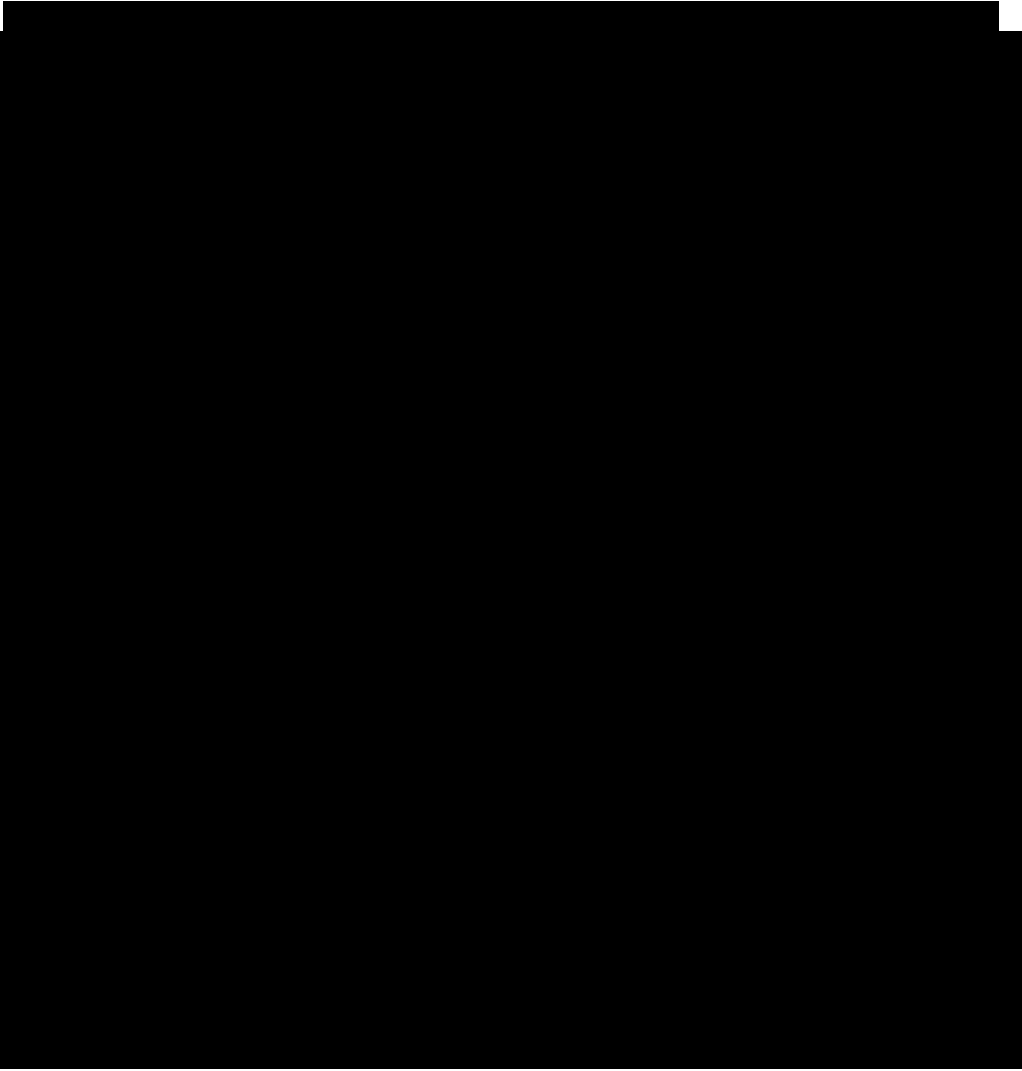
Odpowiedzi na uwagi do przedłożonych analiz w zakresie niespełnienia minimalnych wymagań stawianym raportom oceny technologii medycznych w Polsce (sygnatura pisma OT.4231.8.2022.MC.3) dla wniosku o objęcie refundacją dla produktu leczniczego:

- **Lynparza, Olaparibum, Tabletki powlekane, 100 mg, 56, tabl., kod GTIN: 05000456031325,**
- **Lynparza, Olaparibum, Tabletki powlekane, 150 mg, 56, tabl., kod GTIN: 05000456031318;**

we wskazaniu: **nowo zdiagnozowany, zaawansowany rak jajnika o wysokim stopniu złośliwości, rak jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej, z deficytem rekombinacji homologicznej.**

Uwagi AOTMiT:

Uwaga 1

Treść: „1. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia). 

Odpowiedź:

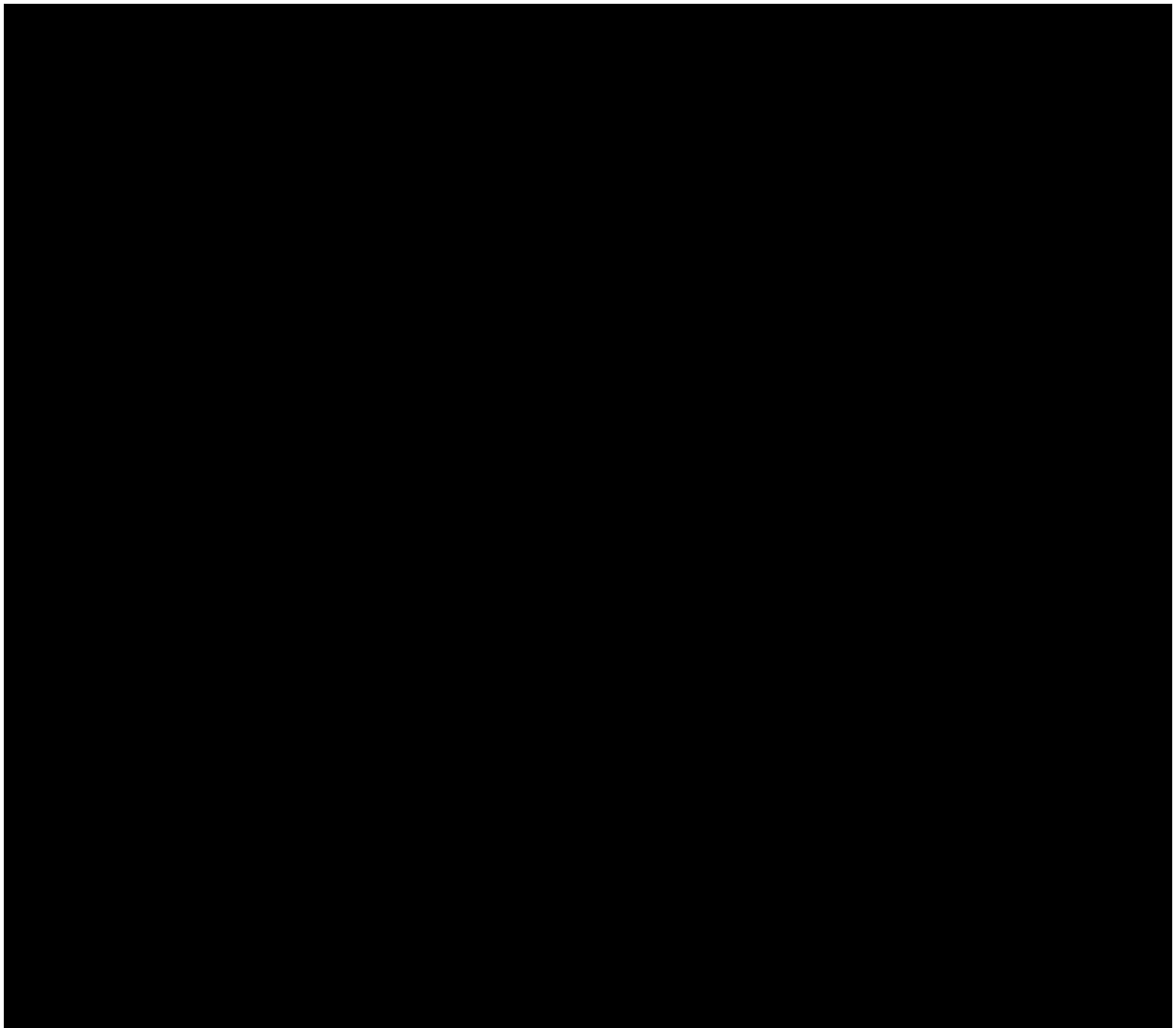
Na wstępie należy wyjaśnić jakie czynniki wpłynęły na kształt wnioskowanego programu lekowego:

1. Od 1 maja 2021 roku olaparyb w postaci tabletek został zrefundowany w leczeniu podtrzymującym dorosłych chorych z nowo zdiagnozowanym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA, po uprzedniej chemioterapii opartej o pochodne platyny.
2. Jednocześnie, pomimo powyższej refundacji olaparybu w monoterapii, chore z HRD innymi niż BRCA a także chore z mutacjami BRCA, które otrzymywały wcześniej chemioterapię w połączeniu z bewacyzumabem nie mogą korzystać z terapii bewacyzumabem w połączeniu z olaparybem, ponieważ fakt zastosowania bewacyzumabu na wcześniejszym etapie leczenia wyklucza obecnie możliwość dołączenia terapii olaparybem, zgodnie z zapisami programu lekowego B.50.

4. Dodatkowo, w drugiej połowie 2021 r. Ministerstwo Zdrowia (w oparciu o opinię Agencji¹) rozpoczęło proces przeniesienia bewacyzumabu do katalogu chemioterapii, który wg wiedzy Wnioskodawcy zaskutkuje przeniesieniem bewacyzumabu do katalogu chemioterapii od maja 2022 r.

1

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/protokoly/2021_RP/211206_protokol_RP_54_do_publicacji.pdf



Na potrzeby analiz HTA (w związku z zatwierdzonym programem lekowym) Wnioskodawca wziął pod uwagę i przeanalizował wszystkie możliwe dane dotyczące zastosowania inhibitorów PARP i przyjął następujące podejście:

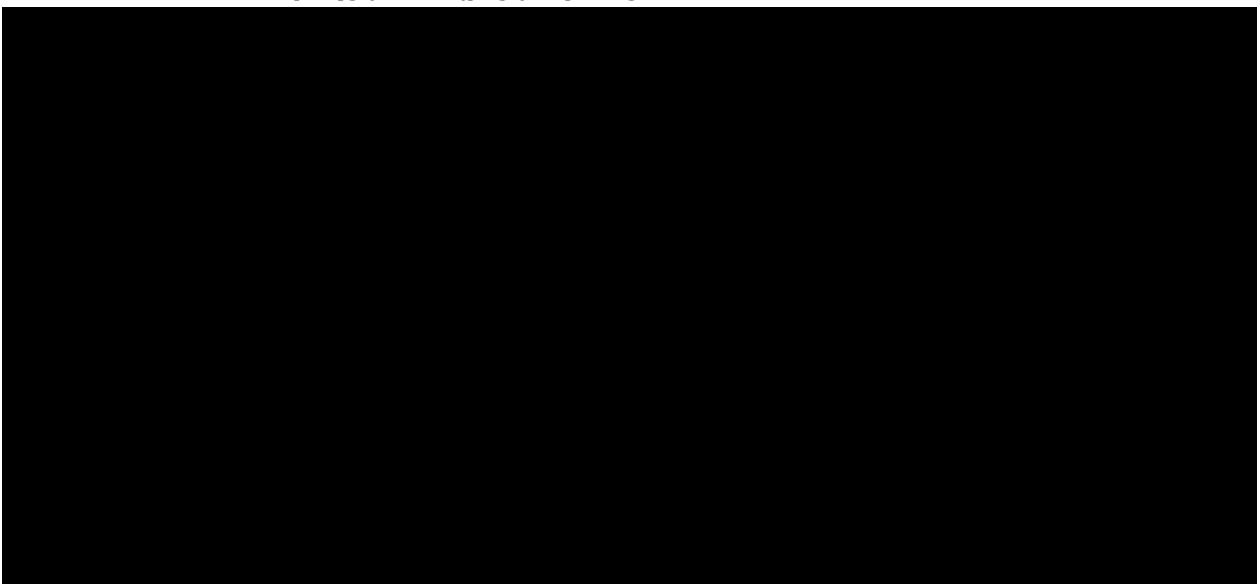
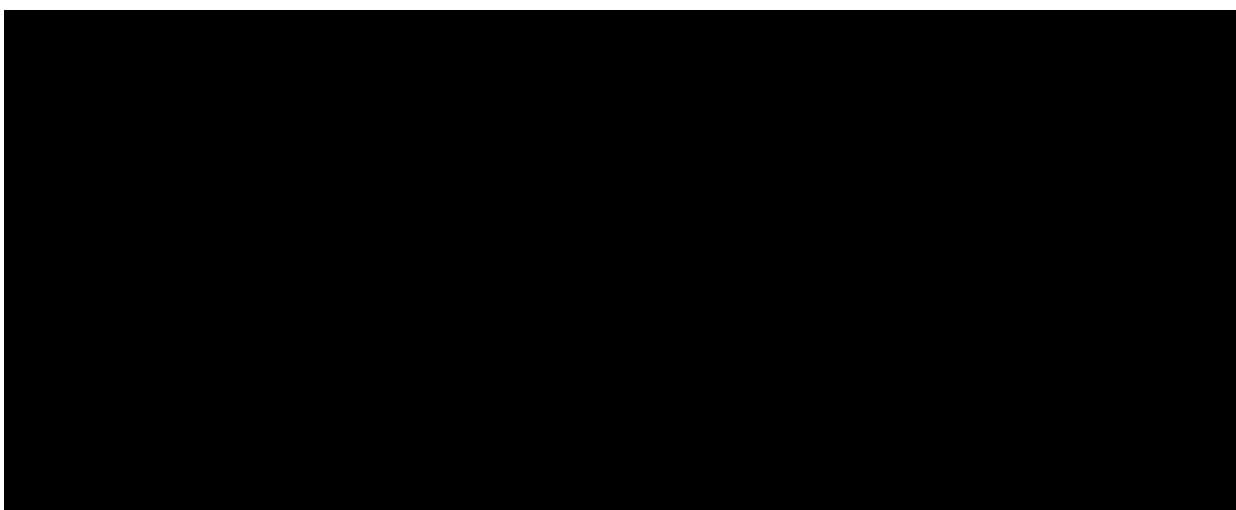


Tabela 1. Porównanie wyników inkrementalnych stosowania inhibitora PARP w analizowanych wskazaniach wg Analizy klinicznej.

Populacja	PAOLA-1 (Olaparyb+bewacyzumab)		PRIMA (niraparyb)	
	Różnica PFS vs grupa kontrolna	współczynnik HR	Różnica PFS vs grupa kontrolna	współczynnik HR
HRD	19,5	0,33	11,5	0,43
HRD [inne niż BRCA]	11,5	0,43	11,4	0,50
BRCA	15,5	0,31	11,2	0,50

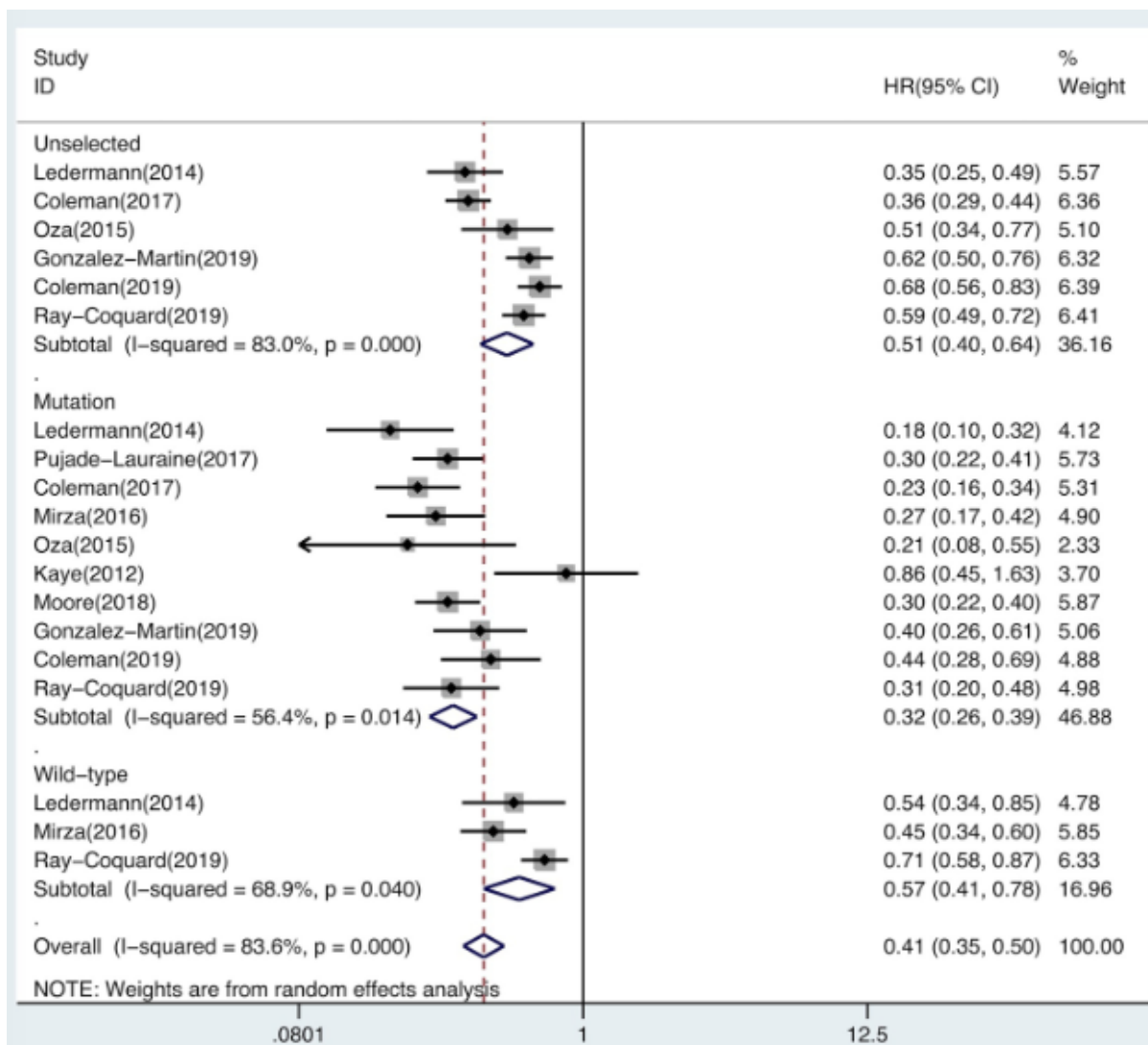


Dodatkowo, w przeglądzie systematycznym *Hao 2021* (opisanym w ramach analizy klinicznej) autorzy podobnie wskazują na występowanie efektu klasy inhibitorów PARP – skuteczność różnych inhibitorów PARP (w tym olaparybu i niraparybu) w leczeniu raka jajnika była podobna. Do przeglądu zostało włączonych 10 badań klinicznych, do analizy skuteczności włączono 4 241 chorych z zaawansowanym rakiem jajnika, zaś do oceny bezpieczeństwa włączono 4 553 chorych.

Efekt klasy inhibitorów PARP został zobrazowany na rycinie poniżej.

Pomimo istotnej heterogeniczności włączonych do przeglądu badań, metaanaliza badań wykazała istotną statystycznie poprawę PFS w porównaniu z grupą kontrolną (HR=0,41 [95%CI: 0,35-0,50]). Analizy w podgrupach wyodrębnionych ze względu na obecność mutacji BRCA wykazały istotną statystycznie poprawę PFS we wszystkich podgrupach:

- w grupie nieselekcjonowanej ze względu na obecność mutacji BRCA (HR=0,51 [95%CI: 0,40-0,64]);
- w grupie z obecnością mutacji BRCA (HR=0,32 [95%CI: 0,26-0,39]);
- w grupie bez mutacji BRCA (BRCA wild-type) (HR=0,57 [95%CI: 0,41-0,78]).



Co istotne **wytyczne ESMO Round Table² z 2021 roku wskazują, że** [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] **zaś dla chorych z mutacją BRCA leczonych bewacyzumabem standardem terapii powinno być przełączenie jej na terapię olaparybem (ang. switch).** Warto podkreślić, że w proponowanym programie lekowym test HRD należy wykonać certyfikowaną metodą.

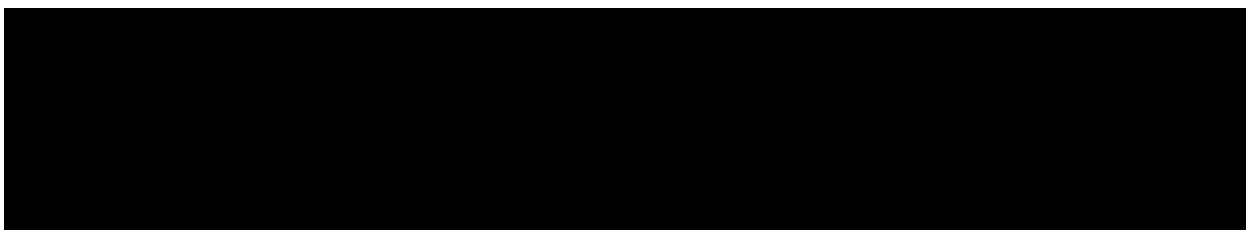
[REDACTED] Rada Przejrzystości wydała w dniu 6 kwietnia 2021 r. opinię³, w której uznano za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną olaparibum (lek Lynparza dostępny

² Banerjee S, Gonzalez-Martin A, Harter P, et al. First-line PARP inhibitors in ovarian cancer: summary of an ESMO Open - Cancer Horizons round-table discussion. ESMO Open 2020 5:e001110. doi:10.1136/esmoopen-2020-001110

³ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/059/ORP/U_15_101_06042021_o_54_olaparyb_off_label.pdf

jest w postaci tabletek oraz w postaci kapsułek), w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.:

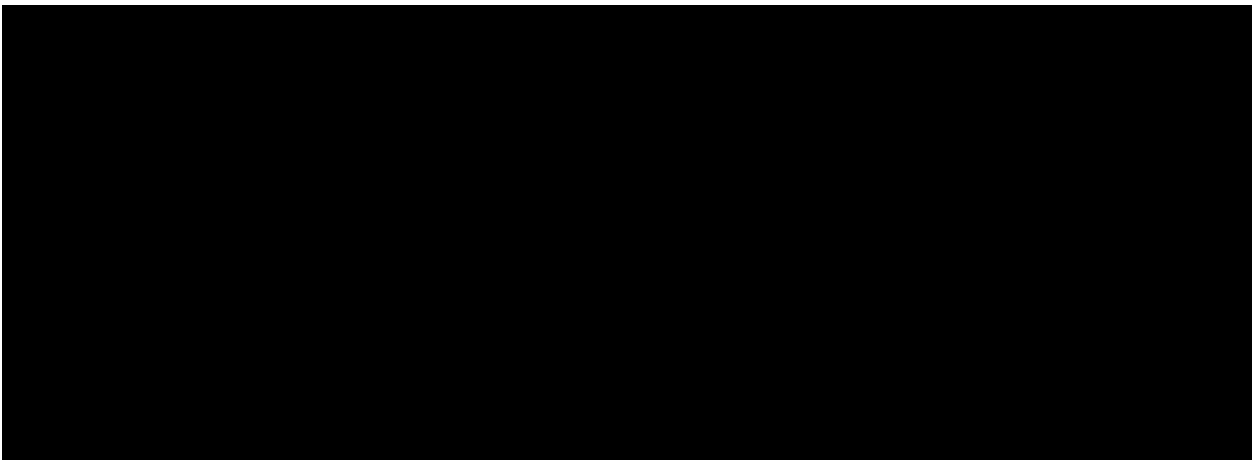
- leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z obecnością mutacji BRCA1/2 (dziedzicznej i (lub) somatycznej), u których uzyskano odpowiedź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



Należy także podkreślić, że podobnym podejściem wykazał się organ regulatorowy Unii Europejskiej – tj. EMA, co do rejestracji inhibitorów PARP w zakresie możliwości ekstrapolowania danych pochodzących z innych badań:

- w badaniu SOLO-2 uczestniczyły jedynie chore z nawrotowym rakiem jajnika z obecnością mutacji BRCA, które w grupie badanej otrzymywały olaparyb w postaci tabletek. Jednak EMA zdecydowała się zarejestrować olaparyb w postaci tabletek szerzej niż wynikało z badania SOLO-2 (rejestracja obejmuje chore niezależnie od obecności mutacji BRCA) opierając się na danych z badania Study-19 gdzie stosowany był olaparyb w postaci kapsułek niezależnie od mutacji BRCA. Zatem pomimo braku bezpośrednich dowodów na skuteczność olaparybu w postaci tabletek u chorych bez mutacji BRCA z nawrotowym rakiem jajnika EMA uznała za zasadne skorzystanie z możliwości ekstrapolacji dowodów skuteczności pochodzących z innych badań;
- w badaniu PRIMA (dla niraparybu) uczestniczyły jedynie chore z nowozdiagnozowanym rakiem jajnika z obecnością choroby resztkowej po operacji cytoredukcyjnej (zatem tylko chore wysokiego ryzyka). EMA jednak zdecydowała się na szerszą rejestrację niraparybu w leczeniu nowozdiagnozowanego raka jajnika (wskazanie rejestracyjne obejmuje bowiem także chore niskiego ryzyka nawrotu choroby) – opierając się na danych dla olaparybu z badania SOLO-1, gdzie uczestniczyły chore niskiego ryzyka nawrotu choroby (argumentowano to efektem klasy). Zatem ponownie, pomimo braku bezpośrednich dowodów na skuteczność niraparybu u chorych

z niskim ryzykiem nawrotu choroby, EMA uznała za zasadne korzystanie z możliwości ekstrapolacji dowodów skuteczności pochodzących z innych badań dla inhibitorów PARP.



Uwaga 2

Treść: „2. W analizie klinicznej, analizie ekonomicznej oraz analizie wpływu na budżet płatnika publicznego wnioskodawcy nie przedstawiono porównania z wszystkimi refundowanymi komparatorami (§ 4 ust. 3 pkt 1 oraz § 5, § 6 i § 7 Rozporządzenia). W szczególności nie uwzględniono:



- porównania terapii skojarzonej olaparyb + bewacyzumabem z komparatorem refundowanym w PL B.50: olaparybem w monoterapii.

Dodatkowo, w związku z wejściem do wykazu świadczeń refundowanych aktywnego komparatora w postaci niraparybu stosowanego w monoterapii wraz z obwieszczeniem z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r. zasadnym jest uwzględnienie w analizach porównania wnioskowanej technologii z niraparybem”

Odpowiedź:



2. Porównanie terapii skojarzonej olaparyb + bewacyzumab z komparatorem refundowanym w PL B.50: olaparybem w monoterapii

W chwili obecnej, tylko pacjentki z nowo zdiagnozowanym rakiem jajnika i pacjentki z nawrotowym rakiem jajnika mające mutację w genie BRCA mają możliwość stosowania refundowanego olaparybu w monoterapii.

Pacjentki z HRD spowodowanym innymi czynnikami niż mutacja BRCA, niezależnie od stosowania bewacyzumabu (HRD+ BRCA-) oraz pacjentki mające mutację BRCA, ale stosujące bewacyzumab z chemioterapią I linii oraz następnie bewacyzumab w leczeniu konsolidującym nie mają dostępu do olaparybu.

Porównanie terapii skojarzonej olaparyb + bewacyzumab (wyłącznie grupa wysokiego ryzyka nawrotu choroby) względem olaparybu w monoterapii dotyczyłoby teoretycznie wyłącznie chorych z mutacją w genie BRCA, czyli chorych z populacji, w której olaparyb w monoterapii jest obecnie refundowany.

Jednakże zastępowanie monoterapii olaparybem wśród chorych BRCA+ przez terapię skojarzoną olaparyb + bewacyzumab nie będzie obserwowane w praktyce klinicznej ze względu na **inny moment decyzyjny jeżeli chodzi o rozpoczęcie terapii**: rozpoczęcie leczenia bewacyzumabem ma bowiem miejsce przy rozpoczęciu chemioterapii (jeżeli chora ma zmiany resztkowe po operacji), natomiast rozpoczęcie terapii olaparybem ma miejsce po zakończonej chemioterapii, tylko wśród chorych z zadowalającą odpowiedzią. **Dlatego też olaparyb w monoterapii nie stanowi komparatora u chorych z mutacjami BRCA względem terapii olaparyb+bewacyzumab.**

Świadcza o tym także następujące aspekty:

- Jak pokazała praktyka kliniczna stosowanie olaparybu wśród chorych BRCA+ (olaparyb w monoterapii nie zastępuje terapii bewacyzumabem z połączeniu z chemioterapią) – ze względu właśnie na inny moment decyzyjny terapii;
- ocenione przez analityków AOTMiT założenia analiz dotyczących wyboru komparatora dla niraparybu w nowo zdiagnozowanym raku jajnika, gdzie w analizie problemu decyzyjnego wnioskodawcy także podkreślono inny moment decyzyjny terapii (str. 85, APD, zlecenie nr 71/2021 AOTMiT): *"Decyzja o zastosowaniu bewacyzumabu zapada przez to na wcześniejszym etapie (po operacji, przy decyzji o rodzaju chemioterapii I linii) niż będzie się to działo w przypadku wnioskowanej interwencji (po zakończeniu chemioterapii I linii i potwierdzeniu odpowiedzi całkowitej lub częściowej)".*
AOTM uznała to podejście (brak bewacyzumabu jako komparatora) za zasadne;
- zatwierdzone przez analityków AOTMiT założenia analiz dotyczących wyboru komparatora dla olaparybu w monoterapii u chorych z nowozdiagnozowanym rakiem jajnika i mutacją BRCA (zlecenie 48/2020), gdzie terapia bewacyzumabem także nie stanowiła odpowiedniego komparatora dla olaparybu w monoterapii (ze względu na inny moment decyzyjny, jeżeli chodzi o wybór terapii).

Podsumowując powyższe, **olaparyb w monoterapii nie stanowi komparatora u chorych z mutacjami BRCA względem terapii olaparyb+bewacyzumab ze względu na inny moment decyzji jeżeli chodzi o wybór terapii.**

3. Porównanie terapii skojarzonej olaparyb + bewacyzumab z komparatorem refundowanym od 1 stycznia 2022 roku w PL B.50: niraparybem w monoterapii

Od 1 stycznia 2022 roku monoterapia niraparybem jest refundowana w populacji chorych, wśród których również znajdują się pacjentki HRD+. Należy jednak podkreślić, iż na moment złożenia wniosku refundacyjnego niraparyb nie był technologią refundowaną ze środków publicznych, stąd analizy Wnioskodawcy były aktualne pod tym względem na dzień złożenia wniosku refundacyjnego.

Częścią wspólną populacji chorych dla których niraparyb jest obecnie dostępny oraz populacji chorych w których olaparyb będzie dostępny w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (rozszerzenie do HRD+) będą **pacjentki z grupy określonej w analizach jako grupy wysokiego ryzyka**. Niraparyb jest bowiem refundowany w populacji z chorobą resztkową po pierwotnym zabiegu cytoredukcyjnym, dla chorych, które nie stosowały uprzednio chemioterapii z bewacyzumabem, a jedynie chemioterapię opartą o platyny.

Wyniki porównania z niraparybem **pod względem klinicznym** przedstawiono z osobnym dokumencie „LYNPARZA® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z deficytem rekombinacji homologicznej – dodatkowe dane kliniczne”, który stanowi załącznik do pisma przewodniego.

Poniżej przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej i wpływu na budżet dla tego porównania.

Analiza ekonomiczna

Mając na uwadze wyniki porównania skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii z niraparybem w analizie ekonomicznej przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.

W obliczeniach wykorzystano następujące źródła:

- Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2022 r. (do oceny kosztu niraparybu z perspektywy NFZ oraz długości jego stosowania zgodnie z opisem programu B.50. – do 36 miesięcy);
- Informacje z wniosku o objęcie refundacją w Wielkiej Brytanii (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta673/documents/committee-papers>) i Polsce (https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/071/AW/71_AW_OT.4231.23.2021_Zej_ula_AE.pdf) przy ocenie względnej intensywności dawki (RDI) i czasu do dyskontynuacji (TTD) leczenia niraparybem.

Poczyniono następujące założenia:

- Niraparyb nie jest podawany łącznie z bewacyzumabem, natomiast wnioskowana technologia [REDAKTOWANE] stosowana jest w skojarzeniu z bewacyzumabem, którego stosowanie rozpoczyna się podczas chemioterapii. Tym samym kosztem różniącym porównywane schematy jest również koszt bewacyzumabu stosowanego w trakcie chemioterapii przed rozpoczęciem leczenia olaparybem – koszt ten uwzględniono w obliczeniach;

- uwzględniono analogiczne założenia dotyczące kosztów opieki jak w przypadku analizy ekonomicznej dla wnioskowanej technologii (rozdziały: 3.6.2.3. oraz 3.6.4. raportu z analizy ekonomicznej przedłożonego Agencji);
- PFS dla obydwu grup określono na podstawie wyników badania PAOLA-1 jak w przypadku analizy ekonomicznej dla wnioskowanej technologii;
- koszt bewacyzumabu w trakcie leczenia podtrzymującego określono na takim samym poziomie jak w przypadku analizy ekonomicznej dla wnioskowanej technologii (TTD, RDI dla grupy badanej PAOLA-1);
- koszt olaparybu w leczeniu podtrzymującym określono na takim samym poziomie jak w przypadku analizy ekonomicznej dla wnioskowanej technologii;
- niraparyb w Polsce dostępny jest w dwóch prezentacjach produktu Zejula, kaps. twarde, 100 mg różniących się liczbą kapsułek w opakowaniu (56 i 84). Niemniej jednak ze względu na liniową wycenę tych prezentacji (koszt tabletki taki sam w przypadku obydwu prezentacji) w opracowaniu uwzględniono wyłącznie opakowanie z 84 tabletkami;
- różnica w długości stosowania olaparybu i niraparybu wskazuje, że okres występowania różnic w kosztach obydwu technologii lekowych obejmuje cały okres trwania życia bez progresji choroby (np. różny odsetek pacjentek leczonych w stanie „PFS” w danym momencie – po 24 miesiącach większość pacjentek nie stosuje olaparybu, ale niraparyb może być nadal stosowany do końca 36 miesiąca leczenia);
- horyzont czasowy określono na poziomie 36 miesięcy – w tym okresie leczenie obydwoma inhibitorami będzie zakończone i nie będzie manifestować się różnica w kosztach pomiędzy tymi interwencjami (w modelu jest możliwość zmiany długości horyzontu czasowego od 0 do 61 miesięcy);
- uwzględniono dyskontowanie kosztów z 5% roczną stopą dyskontową;
- Odsetek stosowania poszczególnych leków w danym miesiącu określono na podstawie wyników badania PAOLA-1 (dane z modelu oryginalnego; uwzględniające stosowanie olaparybu po 24 miesiącu) i dostępnych wyników badania PRIMA dla niraparybu;
- Nie są dostępne dokładne informacje na temat RDI i TTD dla niraparybu z badania PRIMA. Zidentyfikowano wyłącznie informacje na temat: mediany TTD określonej metodą Kaplan-Meier (11,14 miesiąca) i najlepiej dopasowanego parametrycznego rozkładu danych przeżycia (Weibull). Do dostępnych informacji (przeżycie 50% po 11,14 miesiąca; przeżycie bliskie 100% w 0 miesiącu) dopasowano rozkład Weibull ($\lambda=0,262$; $\gamma= 0,403$), który wykorzystano w obliczeniach. Ze względu na brak danych dotyczących RDI oraz sposób wyceny wnioskowanej technologii w obliczeniach pominięto wpływ RDI na wyniki (przyjęto RDI=100%).

Przeprowadzono analizę w dwóch wariantach:



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki analizy przedstawiono poniżej.

Tabela 1. Wyniki analizy ekonomicznej dla porównania olaparybu z niraparybem. [REDACTED]

		Olaparyb + bewacyzumab	Niraparyb	Różnica
Uwzględnione dawkowanie		4 tabl./d	3 kaps. 100 mg/d	-
RDI leku		1,000	1,000	-
Liczba dni terapii 1 opakowaniem w Polsce		14,00	28,00	-
Okres stosowania olaparybu i niraparybu		24 miesiące u większości, zgodnie z TTD badania PAOLA-1	36 miesięcy zgodnie z programem B.50., TTD z PRIMA	-
Parametry krzywej przeżycia Weibull dla TTD niraparybu		-	0,2623	-
			0,4031	-
Koszt opakowania leku dla NFZ (cena hurtowa brutto)	[REDACTED]	[REDACTED]	33 263,42 PLN	-
Horyzont czasowy od rozpoczęcia stosowania inhibitorów PARP		36,0 mies.	36,0 mies.	-
Leczenie przed rozpoczęciem stosowania inhibitorów PARP, 6 pełnych cykli chemioterapii	Chemioterapia	nieróżniący	nieróżniący	0,00 PLN
	bewacyzumab	16 130,80 PLN	nie dotyczy	16 130,80 PLN
	Opis	6 cykli, RDI=1, dawka 7,5 mg/kg, masa ciała z badania PAOLA-1 (63,3 kg)	bewacyzumab jest nie stosowany	-
Koszt leczenia podtrzymującego	Olaparyb / niraparyb	[REDACTED]	585 631,60 PLN	[REDACTED]
	Bewacyzumab	[REDACTED]	0,00 PLN	[REDACTED]
	opis	bewacyzumab: RDI i TTD jak w badaniu PAOLA-1	-	-
Koszt opieki stanu PFS: w trakcie i po zakończeniu leczenia podtrzymującego	realizacja programu	[REDACTED]	6 015,33 PLN	[REDACTED]
	dodatkowe świadczenia	3 741,91 PLN	3 741,91 PLN	0,00 PLN
	opis	ocena do progresji, przy założeniu takiego samego PFS	ocena do progresji, przy założeniu takiego samego PFS	
Koszt opieki i leczenia po progresji	opis	nieróżniący	nieróżniący	0,00 PLN

	Olaparyb + bewacyzumab	Niraparyb	Różnica
Całkowity koszt różniący	██████████	595 388,83 PLN	██████████
Progowa cena Lynparza (cena zbytu netto)	██████████	-	-

Tabela 2. Wyniki analizy ekonomicznej dla porównania olaparybu z niraparybem ██████████

		Olaparyb + bewacyzumab	Niraparyb	Różnica
Uwzględnione dawkowanie		4 tabl./d	3 kaps. 100 mg/d	-
RDI leku		1,000	1,000	-
Liczba dni terapii 1 opakowaniem w Polsce		14,00	28,00	-
Okres stosowania olaparybu i niraparybu		24 miesiące u większości, zgodnie z TTD badania PAOLA-1	36 miesięcy zgodnie z programem B.50., TTD z PRIMA	-
Parametry krzywej przeżycia Weibull dla TTD niraparybu		-	0,2623	-
			0,4031	-
Koszt opakowania leku dla NFZ (cena hurtowa brutto)	██████████	██████████	brak danych (przyjęto 33 263,42 PLN)	-
Horyzont czasowy od rozpoczęcia stosowania inhibitorów PARP		36,0 mies.	36,0 mies.	-
Leczenie przed rozpoczęciem stosowania inhibitorów PARP, 6 pełnych cykli chemioterapii	Chemioterapia	nieróżniący	nieróżniący	0,00 PLN
	bewacyzumab	16 130,80 PLN	nie dotyczy	16 130,80 PLN
	Opis	6 cykli, RDI=1, dawka 7,5 mg/kg, masa ciała z badania PAOLA-1 (63,3 kg)	bewacyzumab jest nie stosowany	-
Koszt leczenia podtrzymującego	Olaparyb / niraparyb	██████████	585 631,60 PLN	██████████
	Bewacyzumab	██████████	0,00 PLN	██████████
	opis	bewacyzumab: RDI i TTD jak w badaniu PAOLA-1	-	-
realizacja programu		██████████	6 015,33 PLN	██████████

		Olaparyb + bewacyzumab	Niraparyb	Różnica
Koszt opieki stanu PFS: w trakcie i po zakończeniu leczenia podtrzymującego	dodatkowe świadczenia	3 741,91 PLN	3 741,91 PLN	0,00 PLN
	opis	ocena do progresji, przy założeniu takiego samego PFS	ocena do progresji, przy założeniu takiego samego PFS	
Koszt opieki i leczenia po progresji	opis	nieróżniący	nieróżniący	0,00 PLN
Całkowity koszt różniący		██████████	595 388,83 PLN	██████████
Progowa cena Lynparza (cena hurtowa brutto)		██████████	-	-

Wykazano, że przy uwzględnieniu oficjalnych cen porównywanych leków stosowanie wnioskowanej technologii w skojarzeniu z [REDACTED]

[REDACTED]

W modelu dołączonym do niniejszego pisma dodano dwa arkusze „ResultsVsNiraparib”, „CalcVsNiraparib”. W pierwszym znajdują się założenia, parametry (Użytkownik ma możliwość modyfikacji parametrów analizy) i wyniki analizy; w drugim – obliczenia tej analizy.

Analiza wpływu na budżet

Uwaga 3

Treść: „3. Przegląd analizy klinicznej nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań do przeglądu (§ 4 ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia). Odnaleziono badanie dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy i niewłączone do tego przeglądu:

- Zhaolun Cai, Chunyu Liu, et al., Comparative safety and tolerability of approved PARP inhibitors in cancer: A systematic review and network meta-analysis, Pharmacological Research, Volume 172, 2021,
- Lorusso Domenica, Lotz Jean-Pierre, et al., Maintenance olaparib plus bevacizumab (bev) after platinum-based chemotherapy plus bev in patients (pts) with newly diagnosed advanced high-grade ovarian cancer (HGOC): Efficacy by BRCA1 BRCA2 mutation in the phase III PAOLA-1 trial, Journal of Clinical Oncology, 2020
- Montegut C., Falandry C., et al., Safety and quality of life of first-line maintenance olaparyb plus bevacizumab in older patients with advanced ovarian cancer in the PAOLA-1 trial, 2021 DOI: 10.1136/ijgc-2021-ESGO.346;
- Pujade-Lauraine E., Brown J., et al., Homologous recombination repair mutation gene panels (excluding BRCA) are not predictive of maintenance olaparyb plus bevacizumab efficacy in the first-line PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial, 2021;

- Sabatier R., Rousseau, et al., Efficacy and safety of maintenance olaparib and bevacizumab (bev) in ovarian cancer (OC) patients (pts) aged \geq 65 years (y) from the PAOLA-1/ENGOT-ov25 first-line trial, 2021 <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.1181>;
- Saya N., Natsuko M., et al., Clinical outcomes of olaparib for ovarian cancer in our hospital, The 73rd Annual Congress of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology, 2021;
- Stemmer A., Shafran I., et al., Comparison of Poly(ADP-ribose) Polymerase Inhibitors (PARPis) as Maintenance Therapy for Platinum-Sensitive Ovarian Cancer: Systematic Review and Network Meta-Analysis, *Cancers*. 2020; 12(10):3026. <https://doi.org/10.3390/cancers12103026>;

Dodatkowo zasadnym wydaje się uwzględnienie w analizie badań, dotyczących wnioskowanej populacji, opublikowanych po dacie złożenia wniosku:

- Ignace Vergote, Isabelle Ray-Coquard, et al., Population-adjusted indirect treatment comparison of the SOLO1 and PAOLA-1/ENGOT-ov25 trials evaluating maintenance olaparib or bevacizumab or the combination of both in newly diagnosed, advanced BRCA-mutated ovarian cancer, *European Journal of Cancer*, Volume 157, 2021,
- Philipp Harter, Marie Ange Mouret-Reynier, et al., Efficacy of maintenance olaparib plus bevacizumab according to clinical risk in patients with newly diagnosed, advanced ovarian cancer in the phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial, *Gynecologic Oncology*, Volume 164, Issue 2, 2022"

Odpowiedź:

Spośród zidentyfikowanych przez Agencję pozycji bibliograficznych:

- Zhaloun Cai i wsp. 2021 - stanowi przegląd systematyczny, który został opublikowany pomiędzy datą przeszukania medycznych baz danych a datą złożenia wniosku,
- Lorusso i wsp. 2020 – jest abstraktem konferencyjnym do włączonego badania PAOLA-1; referencja ta była uwzględniona w Analizie klinicznej pod nr ref [10], w związku z czym odstąpiono od jej ponownego opisywania;
- Montegut i wsp. 2021, Pujade-Lauraine i wsp. 2021, Sabatier i wsp. 2021 - są dodatkowymi abstraktami konferencyjnymi do włączonego badania PAOLA-1, które zostały opublikowane pomiędzy datą przeszukania medycznych baz danych w ramach analizy klinicznej a datą złożenia wniosku,
- Saya i wsp. 2021 – jest abstraktem konferencyjnym stanowiącym opis serii przypadków pacjentów leczonych olaparybem, który został opublikowany pomiędzy datą przeszukania medycznych baz danych a datą złożenia wniosku; w badaniu spośród 16 pacjentek, 13 miało raka nawrotowego (populacja nie stanowiąca przedmiotu wniosku), a 3 raka pierwotnego; ponadto wszystkie pacjentki miały mutacje BRCA i nie podano informacji o jednoczesnym stosowaniu bevacizumabu,
- Stemmer A i wsp. 2020 - stanowi przegląd systematyczny, dotyczący zastosowania inhibitorów PARP, głównie w populacji pacjentek nie stanowiącej przedmiotu wniosku, tj. chorych z rakiem nawrotowym;

- Vergote i wsp. 2021 – stanowi publikację pełnotekstową do uwzględnionego w analizie klinicznej abstraktu Vergote i wsp. 2020 [ref. 49], opublikowaną po dacie złożenia wniosku;
- Harter i wsp. 2022 - dodatkową publikacją do włączonego badania PAOLA-1, opublikowaną po dacie złożenia wniosku.

Wszystkie ww. referencje zostały opisane w osobnym dokumencie: „LYNPARZA® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z deficytem rekombinacji homologicznej – dodatkowe dane kliniczne”.

Uwaga 4

Treść: „4. W analizie ekonomicznej wnioskodawcy nie przedstawiono oszacowań urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii zgodnie z zapisami obowiązującymi dla okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji (§ 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).

[Redacted text block]

Odpowiedź:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Uwaga 5

Treść: „5. W analizie ekonomicznej wnioskodawcy nie wyszczególniono założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia). [REDACTED]

Odpowiedź:

W rozdziale 2.4. analizy ekonomicznej wytłumaczono zasadność opisanego przez AOTMiT podejścia.

Zasadność takiego postępowania potwierdzają następujące aspekty:

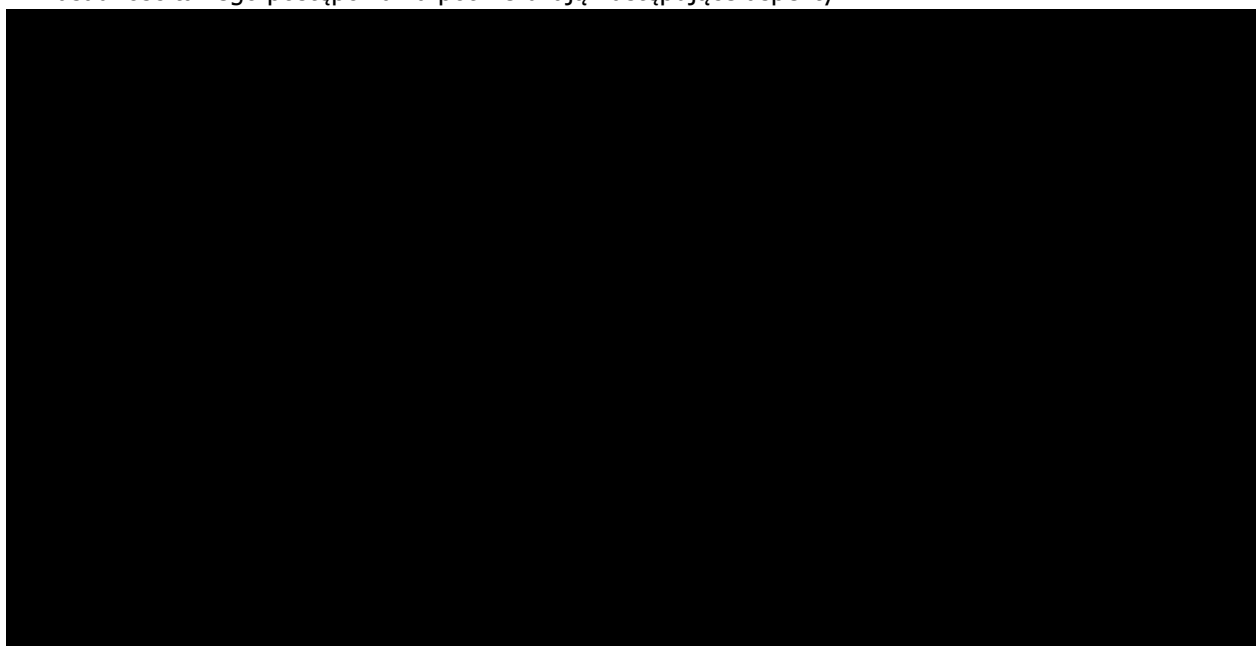


Tabela 3. Porównanie wyników inkrementalnych stosowania inhibitora PARP w analizowanych wskazaniach wg Analizy klinicznej.

Populacja	PAOLA-1 (Olaparyb+bewacyzumab)		PRIMA (niraparyb)	
	Różnica PFS vs grupa kontrolna	współczynnik HR	Różnica PFS vs grupa kontrolna	współczynnik HR
HRD	19,5	0,33	11,5	0,43
HRD [inne niż BRCA]	11,5	0,43	11,4	0,50

Populacja	PAOLA-1 (Olaparyb+bewacyzumab)		PRIMA (niraparyb)	
	Różnica PFS vs grupa kontrolna	współczynnik HR	Różnica PFS vs grupa kontrolna	współczynnik HR
<i>BRCA</i>	15,5	0,31	11,2	0,50

- biorąc pod uwagę, że populacje pacjentów w obu badaniach (PRIMA dla niraparybu i PAOLA-1 dla olaparybu) były porównywalne w zakresie występowania mutacji *BRCA1/2* (29% i 30%), jak również HRD+ (48% i 50%) a także pod względem definiowania niestabilności genomu, tj. GIS \geq 42 oraz to, że w obu badaniach wykorzystano ten sam test diagnostyczny *Myriad myChoice*, [REDACTED]
- wyniki randomizowanego badania klinicznego o akronimie SOLO-1 świadczą, że stosowanie olaparybu w monoterapii u chorych z mutacjami genu BRCA jest bardziej skuteczne od stosowania placebo (badanie dotyczy węższej populacji chorych niż dotyczy niniejszy wniosek – dotyczy około 63% pacjentek z analizowanej populacji wg analizy wpływu na budżet);

Uwaga 6

Treść: „6. W analizie wpływu na budżet nie wyszczególniono założeń, na podstawie których dokonano oszacowań populacji docelowej (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia). [REDACTED]

[REDACTED]

Odpowiedź:

Należy podkreślić, że

- ocena zapisów programu dla wnioskowanej technologii powinna odbywać się w kontekście zapisów programu dla bewacyzumabu i przy uwzględnieniu innego momentu i kryteriów zastosowania tego leczenia;
- [REDACTED]
- [REDACTED]

Oznacza to, że nie ma możliwości, aby populacja przedstawiona w analizie wpływu na budżet mogła być większa od populacji przedstawionych w obliczeniach.

Dodatkowy komentarz AOTMiT

Treść: „Dodatkowo, w związku z nową wartością progu opłacalności (166 758 zł) zwracam się z uprzejmą prośbą o uaktualnienie progu i jego implementację w analizach wnioskodawcy.”

Odpowiedź:

W dołączonym do niniejszego pisma skoroszytu MS Excel zawierającego modele analizy ekonomicznej, analizy wpływu na budżet oraz analizy racjonalizacyjnej uaktualniono próg opłacalności do poziomu 166 758 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość. Zmiana dotyczyła wartości komórki Settings!F26 i spowodowała zmianę raportowanych cen progowych i prawdopodobieństw wystąpienia opłacalności wnioskowanej technologii w ramach analizy ekonomicznej. Nie zaobserwowano zmiany wniosków z analizy podstawowej i analiz wrażliwości po modyfikacji wysokości progów opłacalności.

Zaktualizowane wyniki analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości (tylko te wartości, które uległy zmianie, tj. ceny progowe) przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 4. Wyniki analizy podstawowej: progowe ceny Lynparza® (opakowanie 56 tabletek po 150/100 mg).

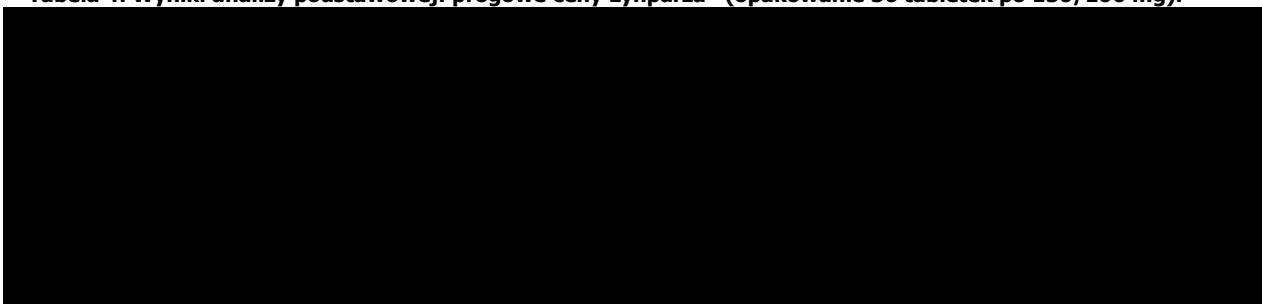
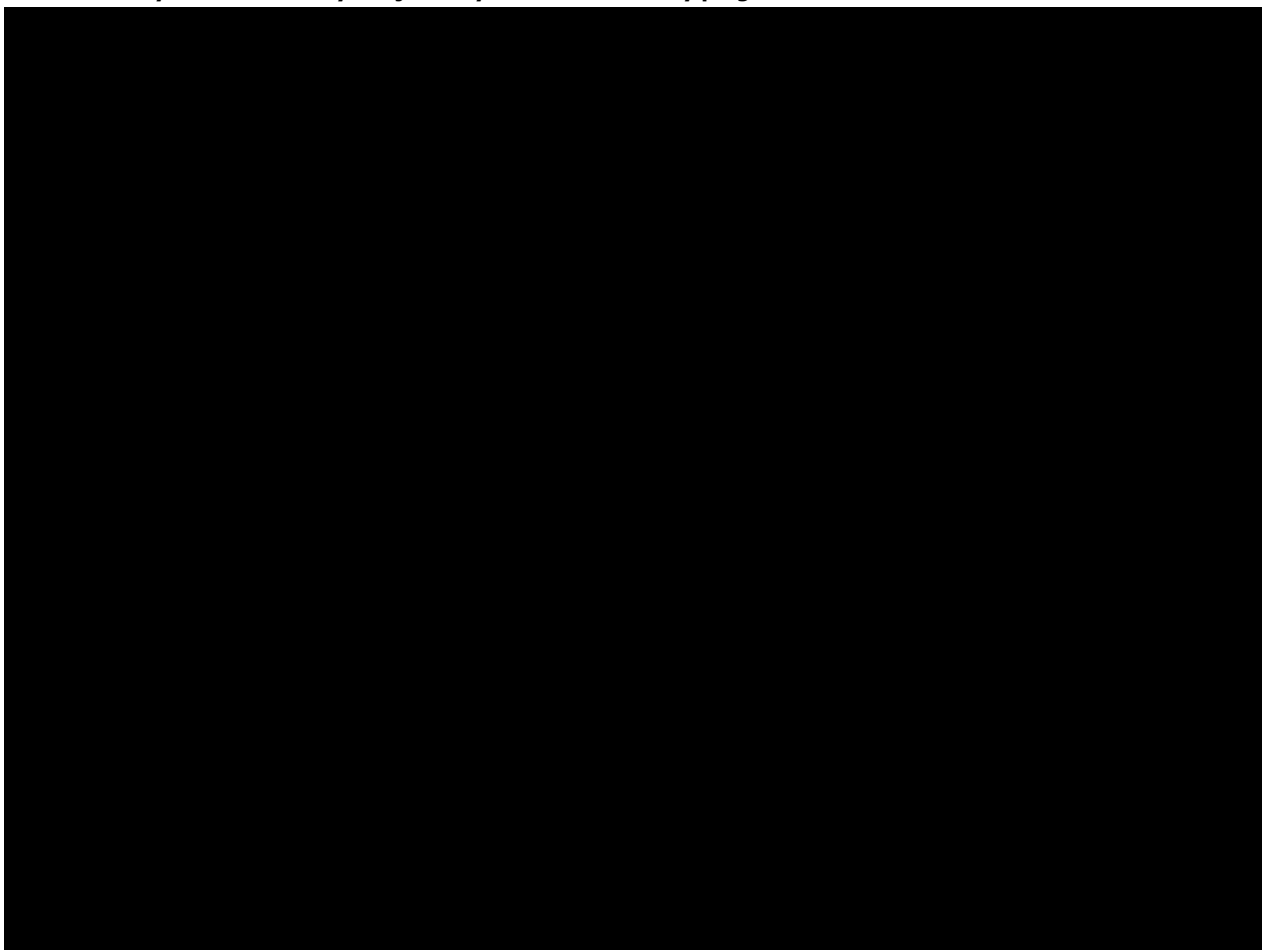
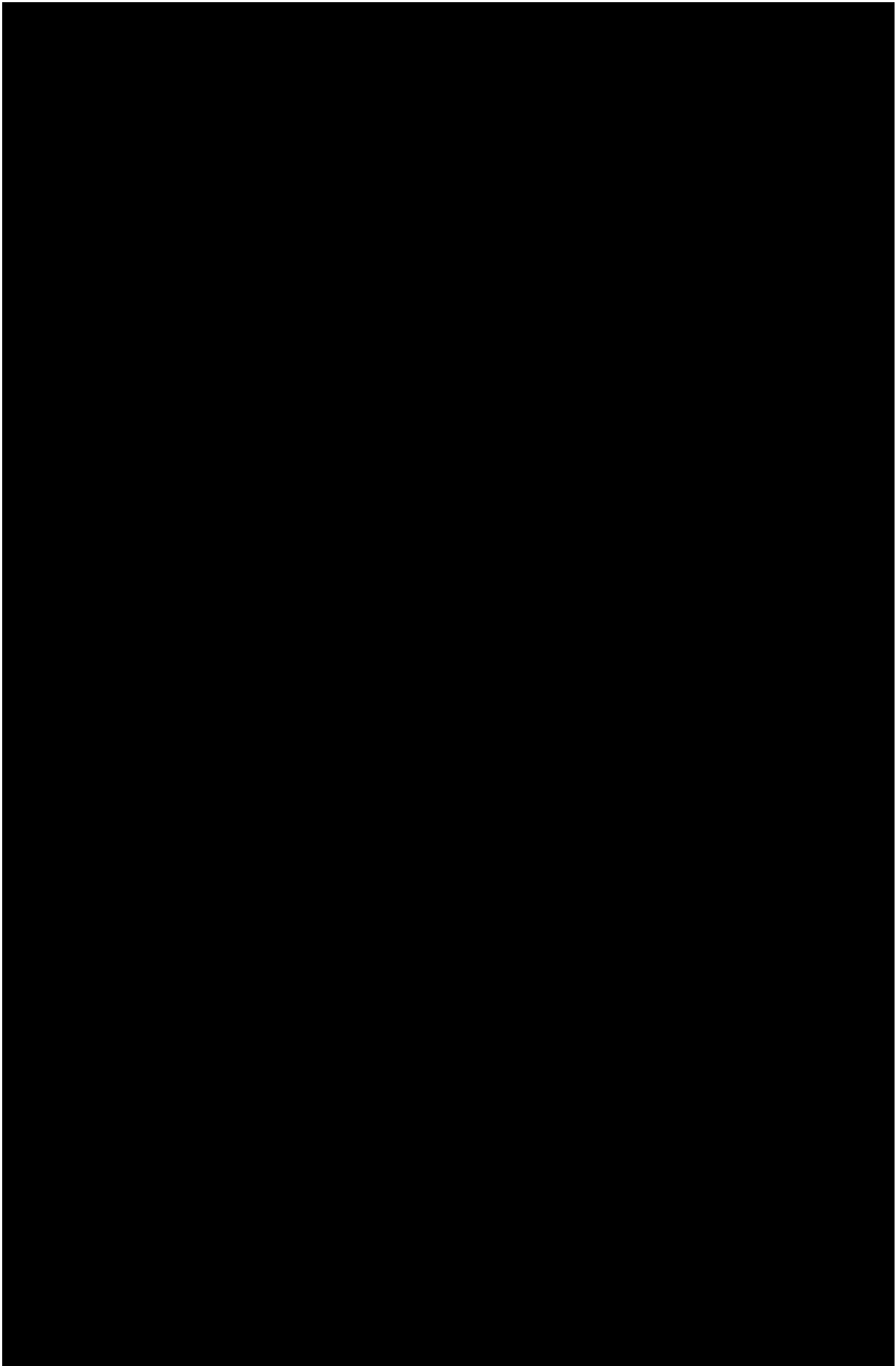
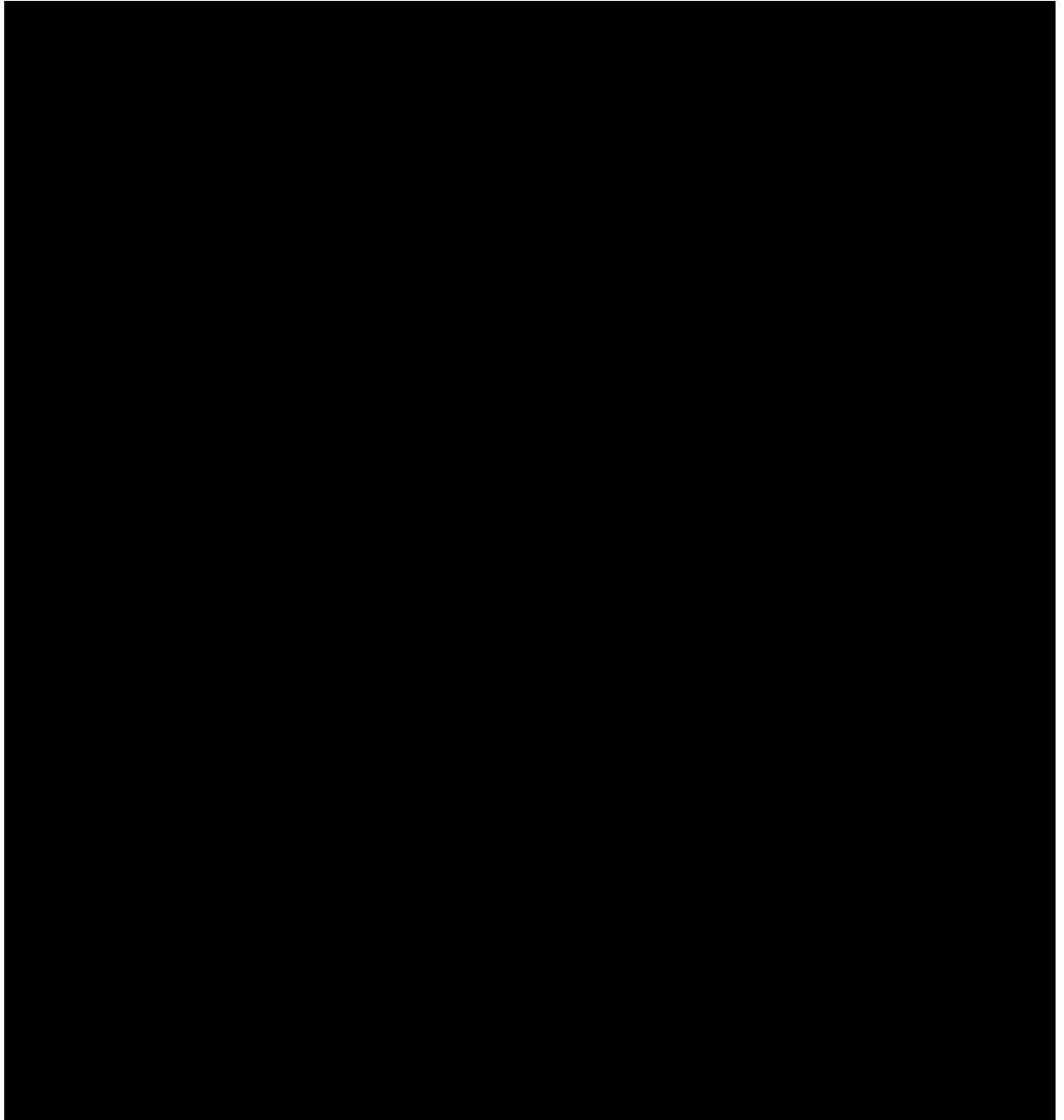
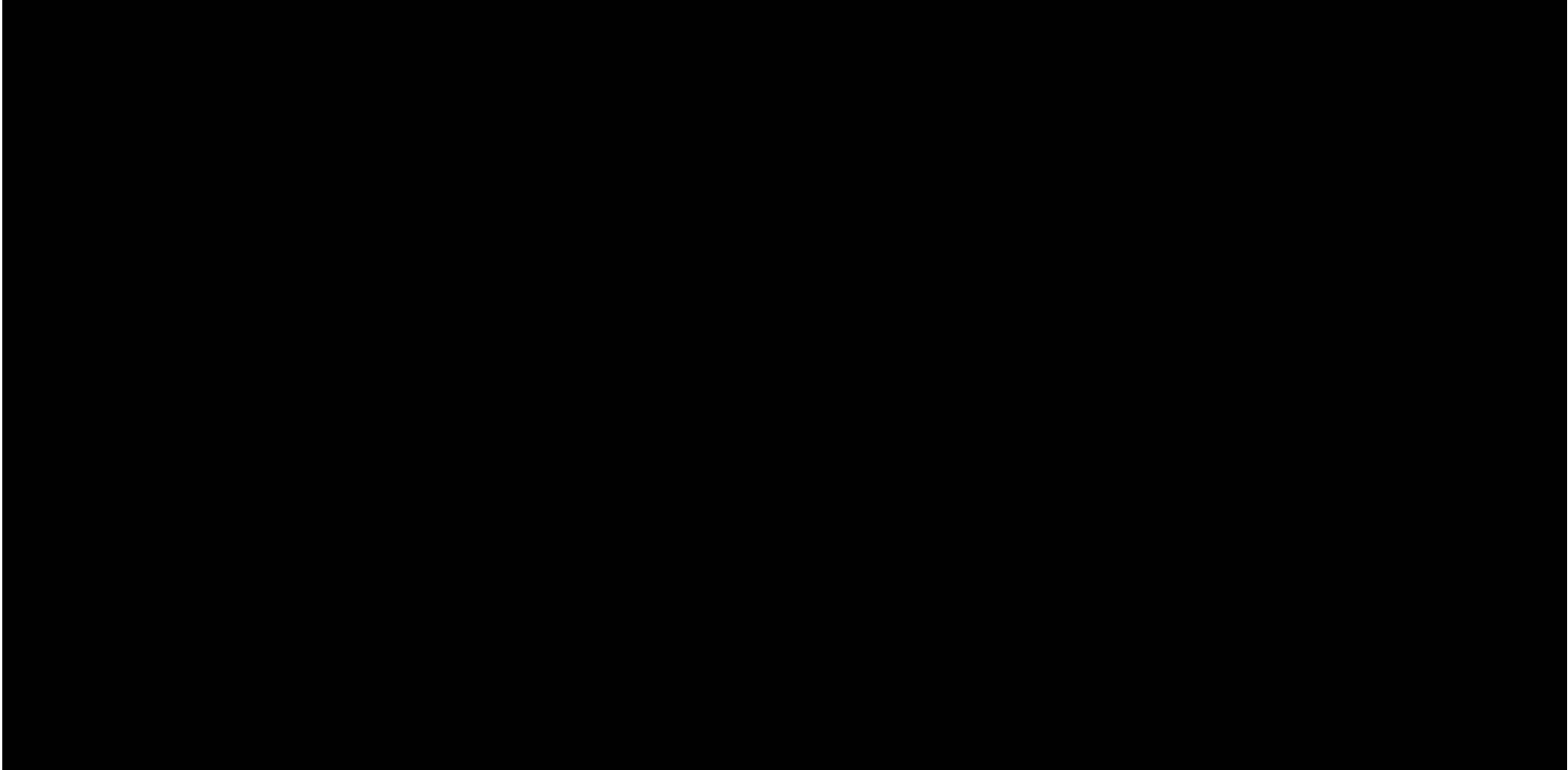
The content of this table is completely redacted with a solid black box.

Tabela 5. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – ceny progowe.

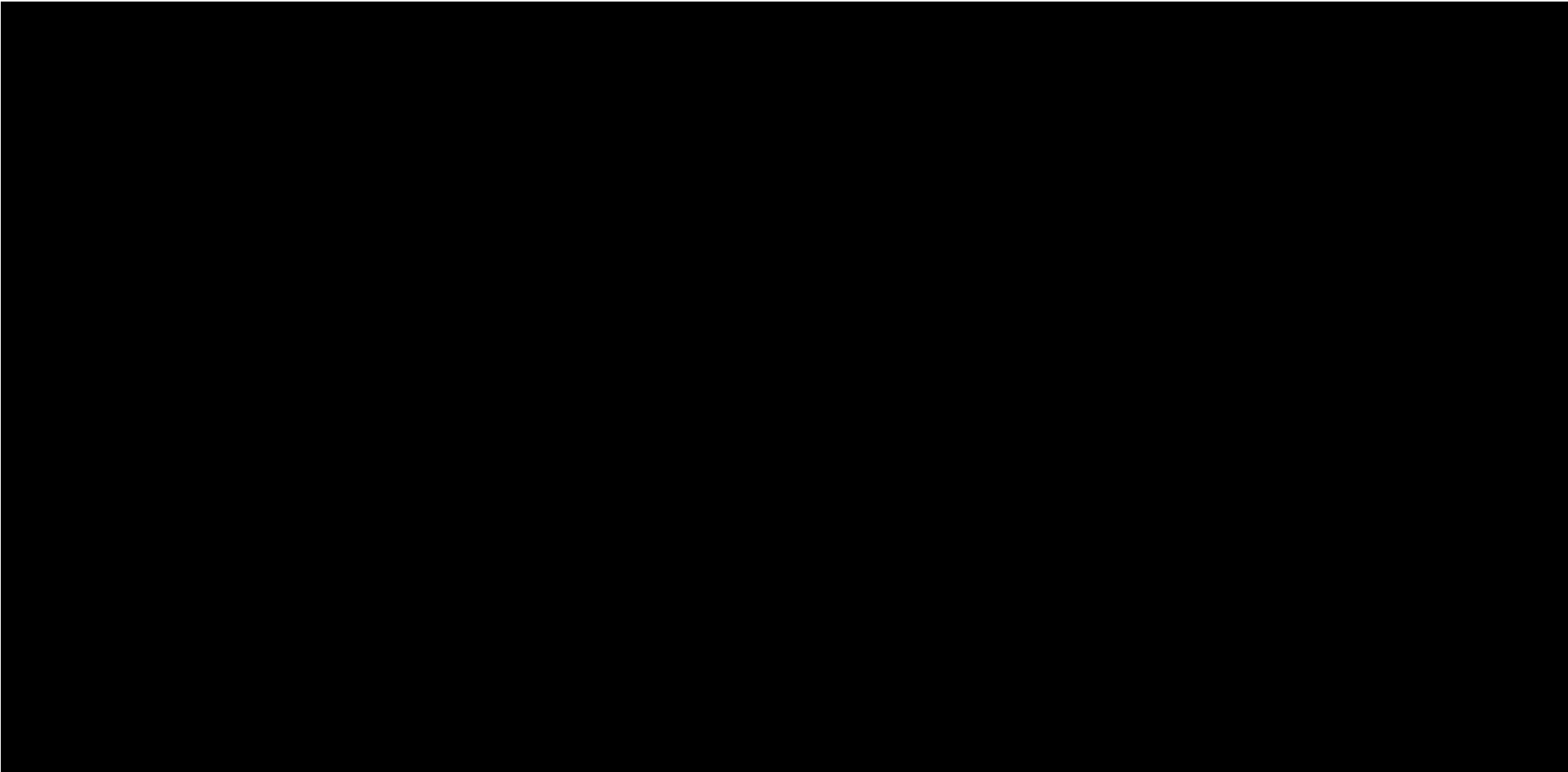
The content of this table is completely redacted with a solid black box.

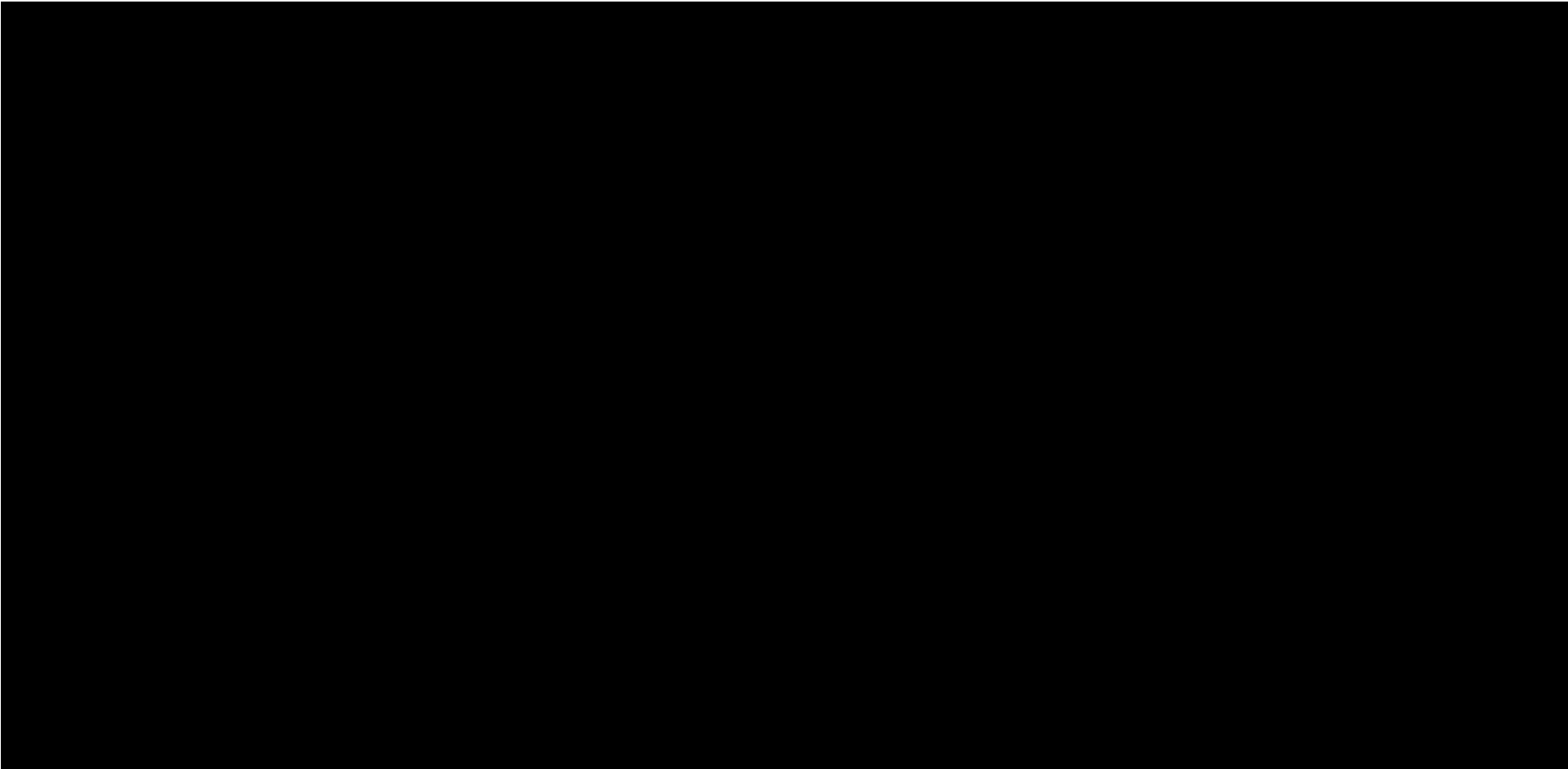


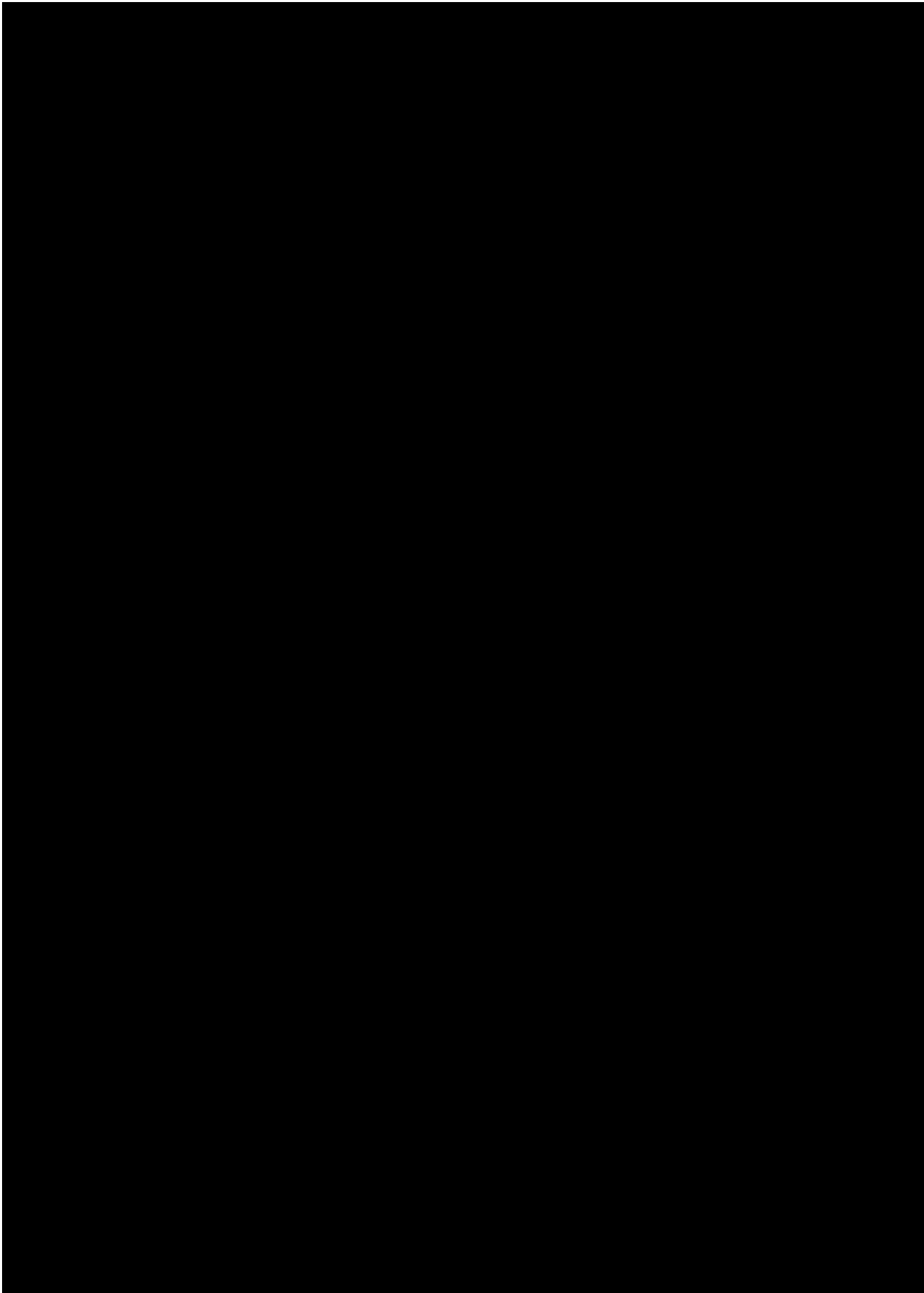


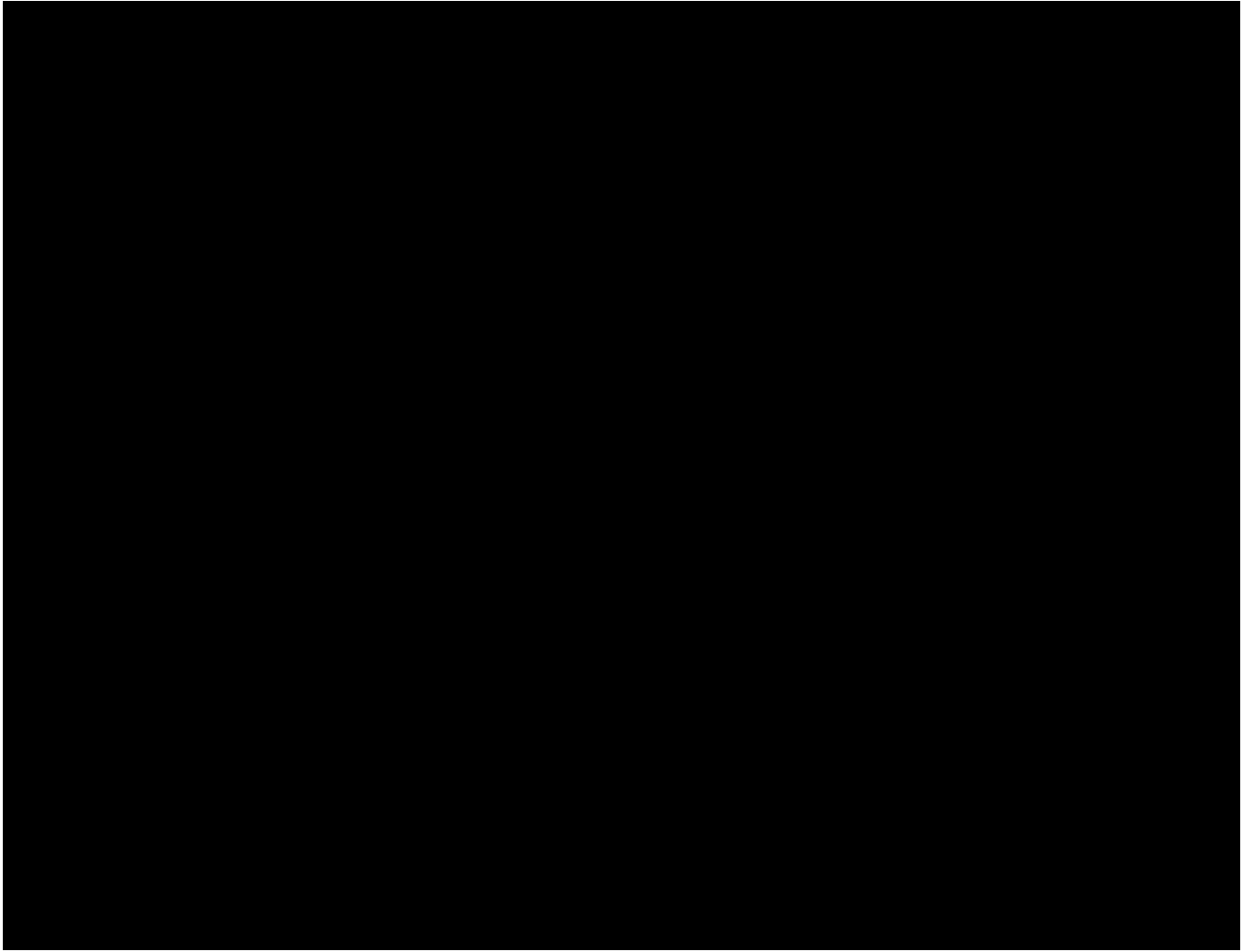












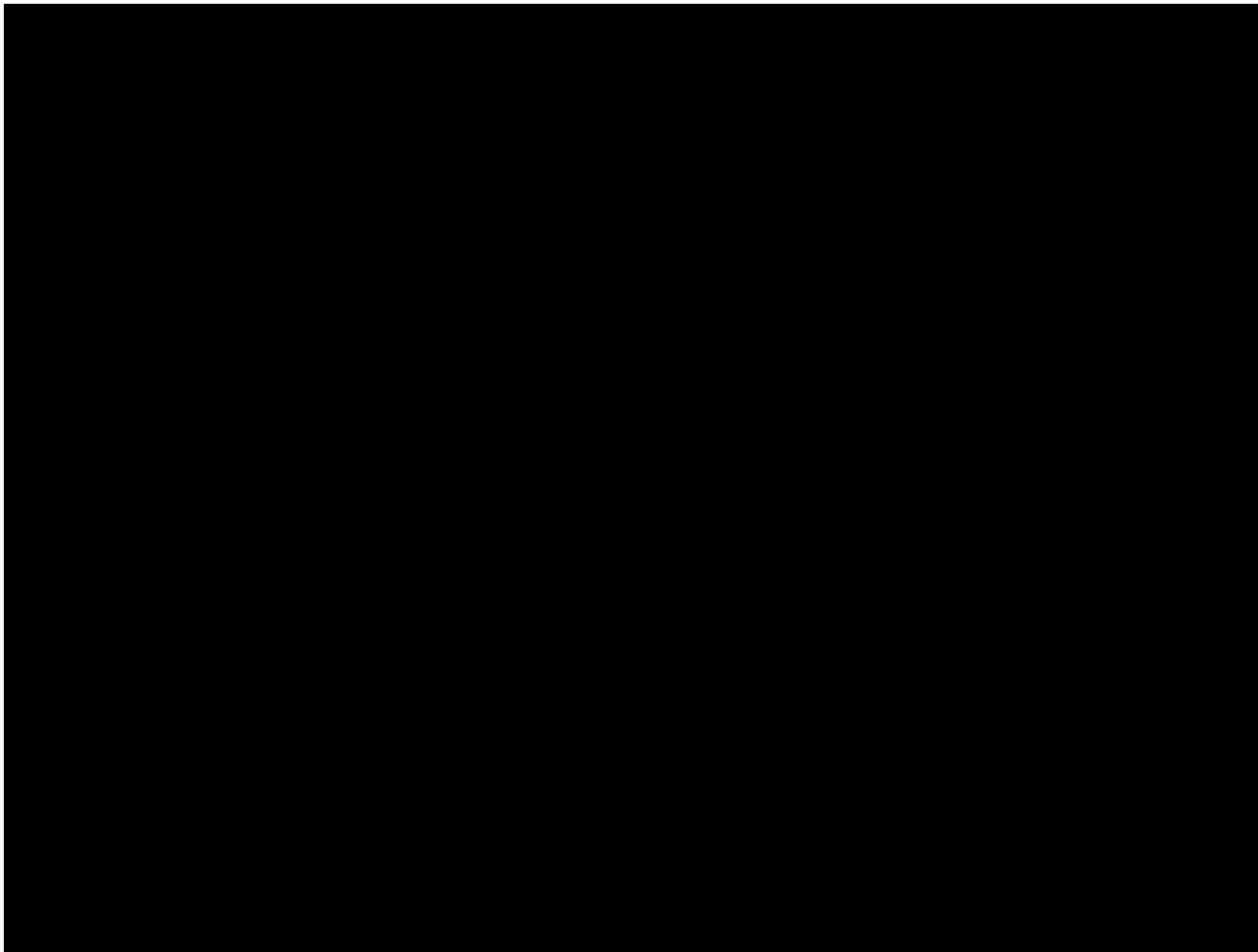


Tabela 6. Zakres zmienności podstawowych punktów końcowych analizy ekonomicznej (wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości).



W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wykazano, że prawdopodobieństwo kosztowej -użyteczności wnioskowanej technologii dodanej do bewacyzumabu wynosi:

[Redacted text block consisting of four horizontal black bars]