



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Lynparza (olaparyb)
w ramach programu lekowego:
„B.50 Leczenie chorych na raka jajnika, raka
jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”**
Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.8.2022

Data ukończenia: 28.04.2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nazwa wnioskodawcy) 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 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 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 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nazwa przedsiębiorców innych niż wnioskodawca) 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 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 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

ACI	Agency for Clinical Innovation
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHS	Alberta House Services
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
ASCO	american society of clinical oncology
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BEW	bewacyzumab
BGSC	British Gynaecological Cancer Society
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
ECOG	skala Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FIGO	Międzynarodowa Federacja Ginekologii i Położnictwa
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HGSC	typ surowiczy o niskim stopniu zróżnicowania (ang. high-grade serous carcinoma)
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HRD	deficyt homologiczny rekombinacji naprawy (ang. homologous recombination deficiency)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)

ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	intention to treat
KCE	Belgian Health Care Knowledge Centre
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIR	niraparyb
NNH	liczba pacjentów, których poddanie danej interwencji (np. leczeniu) przez określony czas, wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba osób, które trzeba leczyć, aby wystąpił pożądaný efekt u jednej
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OLA	olaparyb
OR	iloraz szans (odds ratio)
PARPi	inhibitor polimeraza poli-(ADP-ryboza)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PFS	czas do progresji (ang. progression free survival)
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTG	Polskie Towarzystwo Ginekologiczne
PTGO	Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)

Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 76)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
SEOM	sociedad española de oncología médica
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
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
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.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
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	15
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	15
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	15
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	20
3.2. Problem zdrowotny	21
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	24
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	26
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	26
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	31
3.5. Refundowane technologie medyczne	34
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	34
4. Ocena analizy klinicznej	36
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	36
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	36
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	39
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	39
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	40
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	47
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	49
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	50
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	50
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	50
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	55
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	57
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	57

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	58
4.3.	Komentarz Agencji	58
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	59
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	59
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	59
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	60
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	65
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	65
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	66
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	66
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	66
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	67
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	68
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	68
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	68
5.4.	Komentarz Agencji	68
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	70
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	70
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	70
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	71
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	72
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	73
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	74
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	74
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	74
6.4.	Komentarz Agencji	75
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	76
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	77
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	78
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	80
11.	Kluczowe informacje i wnioski	81
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	84
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	85
14.	Źródła.....	86
15.	Załączniki.....	88

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 22.02.2022
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.3428.2021.14.MKO
PLR.4500.3429.2021.14.MKO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

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



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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

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

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?



Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

AstraZeneca AB
Szwecja,
S151 85,
Södertälje,

Wnioskodawca

AstraZeneca AB
ul. Postępu 14
Warszawa, 02-676
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismami z dnia 22.02.2022 r., znak PLR.4500.3428.2021.14.MKO i PLR.4500.3429.2021.14.MKO (data wpływu do AOTMiT 22.02.2022 r. Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

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

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

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 24.03.2022 r., znak OT.4231.8.2022.MC.3 Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 13.04.2022 r. pismem znak PLR.4500.3428.2021.18.KKO z dnia 13.04.2022 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Lynparza stosowanego w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z deficytem rekombinacji homologicznej, ██████████ ██████████, Kraków, 2021
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Lynparza stosowanego w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z deficytem rekombinacji homologicznej, ██████████ ██████████, Kraków, 2021
- Analiza ekonomiczna dla leku Lynparza stosowanego w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z deficytem rekombinacji homologicznej, ██████████ ██████████, Kraków, 2021
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Lynparza stosowanego w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z deficytem rekombinacji homologicznej, ██████████ ██████████, Kraków, 2021
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Lynparza stosowanego w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z deficytem rekombinacji homologicznej, ██████████ ██████████, Kraków, 2021
- Dodatkowe dane kliniczne dla leku Lynparza w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z deficytem rekombinacji homologicznej, Kraków, 2022
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Lynparza zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie OT.4231.8.2022.MC.3

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> Lynparza, Olaparibum, Tabletki powlekane, 100 mg, 56, tabl., kod GTIN: 05000456031325, Lynparza, Olaparibum, Tabletki powlekane, 150 mg, 56, tabl., kod GTIN: 05000456031318
Kod ATC	L01XX46
Substancja czynna	olaparyb
Wnioskowane wskazanie	w ramach programu lekowego: Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu Lynparza w monoterapii lub w skojarzeniu z bewacyzumabem 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.
Droga podania	podawane doustnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Olaparyb jest silnym inhibitorem ludzkich enzymów określanych mianem polimeraz poli-ADP-rybozy (ang. poly-ADP-ribose polymerase, PARP-1, PARP-2 i PARP-3) i wykazano, że hamuje on wzrost niektórych nowotworowych linii komórkowych w warunkach in vitro oraz wzrost guzów in vivo, stosowany jako jedyny lek (w monoterapii) lub w skojarzeniu z uznanymi chemioterapeutykami

Źródło: ChPL Lynparza

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 grudnia 2014 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 1 października 2019
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Rak jajnika</p> <p>Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w monoterapii w:</p> <ul style="list-style-type: none"> leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z obecnością mutacji BRCA1/2 (dziedzicznej i (lub) somatycznej), u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny. leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. high grade), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny. <p>Produkt Lynparza w skojarzeniu z bewacyzumabem jest wskazany w:</p> <ul style="list-style-type: none"> leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości (ang. high grade), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny w skojarzeniu z bewacyzumabem i u których nowotwór złośliwy charakteryzuje się zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej (ang. homologous recombination deficiency, HRD), definiowanymi na podstawie obecności mutacji BRCA1/2 i (lub) niestabilności genomu <p>Rak piersi</p> <p>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</p>

	<p>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>Gruzołakorak trzustki</u></p> <p>Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym gruczołakorakiem trzustki z obecnością dziedzicznych mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.</p> <p><u>Rak gruczołu krokowego</u></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	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unjnych dat referencyjnych (wykaz EURD).

Źródło: ChPL Lynparza

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Lynparza (olaparyb) podlegał ocenie Agencji we wskazaniach obejmujących nisko różnicowane raki jajnika, raka gruczołu krokowego opornego na kastrację oraz raka trzustki.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Lek i oceniane wskazanie	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Opinia nr 13/2021 z dnia 12 lutego 2021 r.</p> <p>Opinia Rady Przejrzystości nr 28/2021 z dnia 8 lutego 2021 roku</p>	<p>Lynparza, olaparibum, kapsułki twarde á 50 mg w ramach dostępu do technologii lekowych we wskazaniu: rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C61)</p>	<p><u>Opinia AOTMiT:</u> AOTMiT biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 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:</u> 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> <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 wynkami badania w podgrupie chorych z mutacją BRCA1/2 wykazano istotne 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 castrationresistant 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 cabazytakselu) w ocenie Prezesa Agencji finansowanie ocenianej technologii w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej jest uzasadnione.</p> <p><u>Opinia Rady:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Lynparza (olaparibum), kapsułki twarde á 50 mg, we wskazaniu: rak gruczołu krokowego oporny na kastrację u pacjenta z mutacją genu BRCA.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> (...) Olaparib (Inhibitor 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</p>

Nr i data wydania	Lek i oceniane wskazanie	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		<p>olaparybu wyniosła 9,8 miesiąca, zaś w ramieniu komparatora 3,0 miesiące. 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). Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie stanowił 44% w grupie olaparybu i 0% w ramieniu kontrolnym. (...).</p>
<p>Opinia nr 169/2020 z dnia 23 grudnia 2020 r. AOTMiT Opinia Rady Przejrzystości nr 344/2020 z dnia 21 grudnia 2020 roku</p>	<p>Lynparza (olaparyb), 150 mg, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych we wskazaniu: trójjemny rak piersi z mutacją BRCA1 (ICD-10: C50)</p>	<p><u>Opinia AOTMiT:</u> AOTMiT, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 poz. 357) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Lynparza (olaparyb) we wskazaniu: trójjemny rak piersi z mutacją BRCA1+ (ICD-10:C50), w populacji pacjentów po zastosowaniu co najmniej 3 linii leczenia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku: Lynparza (olaparyb) we wskazaniu: trójjemny rak piersi z mutacją BRCA1+ (ICD-10:C50), w populacji pacjentów po zastosowaniu co najmniej 3 linii leczenia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p>Pod uwagę wzięto wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa olaparybu ocenione na podstawie randomizowanego badania III fazy OlympiAD. W badaniu tym olaparyb porównywano z terapią standardową, zdefiniowaną jako chemioterapia w postaci monoterapii z zastosowaniem jednej z trzech substancji: kapecytabiny, erybuliny lub winorebiny.</p> <p>W badaniu OlympiAD wykazano, iż stosowanie olaparybu wiąże się z istotnie statystycznym wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji w populacji ogólnej o 2,8 mies (7,0 mies vs 4,2 mies). Różnica była istotna statystycznie również w podgrupach z mutacją BRCA1 oraz z trójjemnym rakiem piersi. W subpopulacji z potrójnie ujemnym rakiem piersi ryzyko progresji lub zgonu było niższe o 57%, a w subpopulacji z obecnością mutacji BRCA1 o 46%.</p> <p>Końcowa analiza przeżycia całkowitego wykazała, że mediana przeżycia całkowitego w populacji ogólnej była dłuższa w grupie olaparybu w porównaniu do standardowej terapii (19,3 mies. vs. 17,1 mies.), przy czym różnica nie była istotna statystycznie. Istotnych statystycznie różnic w zakresie OS nie odnotowano także ani w subpopulacji chorych z trójjemnym rakiem piersi (mediana OS wyniosła 17,4 mies. w grupie badanej i 14,9 mies. w grupie kontrolnej), ani w podgrupie pacjentów z mutacją BRCA1.</p> <p>Ponadto, zgodnie z aktualnymi wytycznymi inhibitorów polimerazy poli(ADP-rybozy) (PARP – ang. poly (ADP-ribose) polymerase), do których należy olaparyb, są preferowaną opcją u pacjentów z trójjemnym zaawansowanym rakiem piersi z mutacjami germinacyjnymi w genach BRCA1/2.</p> <p>Mając na uwadze powyższe przesłanki oraz charakterystykę wnioskowanej populacji (trójjemny rak piersi z mutacją BRCA1, u których nastąpił nawrót po 3 liniach leczenia) w ocenie Prezesa Agencji finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych jest uzasadnione.</p> <p><u>Opinia Rady:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Lynparza (olaparyb) tabletki powlekane 150 mg, we wskazaniu: trójjemny rak piersi z mutacją BRCA1+ (ICD-10: C50).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> (...) W badaniu OlympiAD wykazano, iż stosowanie olaparybu wiąże się z istotnie statystycznym mniejszym ryzykiem progresji lub zgonu w porównaniu do chemioterapii, zarówno w populacji ogólnej badania, jak i w podgrupach z mutacją BRCA1 oraz z trójjemnym rakiem piersi. W subpopulacji z potrójnie ujemnym rakiem piersi ryzyko progresji lub zgonu było niższe o 57% a w subpopulacji z obecnością mutacji BRCA1 o 46%. Mediana przeżycia całkowitego w populacji ogólnej była dłuższa w grupie olaparybu w porównaniu do standardowej terapii (19,3 mies. vs. 17,1 mies.), przy czym różnica nie była istotna statystycznie. Odpowiedź na leczenie odnotowano u 59,9% chorych w ramieniu olaparybu oraz u 28,8% chorych w grupie terapii standardowej</p>
<p>Opinia nr 124/2020 z dnia 9 października 2020 r. AOTMiT Opinia Rady Przejrzystości nr 254/2020 z dnia 5 października 2020 roku</p>	<p>Lynparza (olaparyb), 150 mg, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych we wskazaniu: rak trzustki (ICD10:C25) z obecnością mutacji w genie BRCA2</p>	<p><u>Opinia AOTMiT:</u> AOTMiT, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 poz. 357) opiniuje negatywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Lynparza (olaparyb) we wskazaniu: rak trzustki (ICD10: C25) z obecnością mutacji w genie BRCA2, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p><u>Uzasadnienie opinii:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku: Lynparza (olaparyb), tabletki powlekane, 150 mg, 56 tabl. we wskazaniu: rak trzustki (ICD10: C25) z obecnością mutacji w genie BRCA2, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p>W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono m.in. badanie randomizowane POLO (Golan 2019, Hammel 2019) – będące badaniem rejestracyjnym dla wnioskowanego wskazania, w którym olaparyb porównano z placebo.</p> <p>Zgodnie z wynikami badania POLO w subpopulacji z mutacją BRCA2, a zatem zgodnej z wnioskowaną, raportowane różnice mediany czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) nie osiągnęły istotności statystycznej. Nie zaobserwowano również istotnych statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym (mediana OS wyniosła 18,9 mies. w grupie olaparybu vs 18,1 mies. w grupie PLC), a dane dotyczące OS były dostępne tylko dla populacji ogólnej.</p>

Nr i data wydania	Lek i oceniane wskazanie	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		<p>Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic między grupą przyjmującą olaparyb a grupą przyjmującą placebo w jakości życia pacjentów wg skali EORTC QLQ-C30 dla ogólnego poczucia zdrowia. Osiągnięto różnicę istotną statystycznie wyłącznie w przypadku oceny funkcjonowania fizycznego. W obu ww. aspektach nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w czasie do trwałego istotnego klinicznie pogorszenia.</p> <p>W badaniu POLO u pacjentów przyjmujących olaparyb najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi dowolnego stopnia były zmęczenie lub astenia obecne u 60%, nudności obecne u blisko połowy pacjentów i anemia występująca jednej czwartej pacjentów. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w stopniu 3. lub wyższym były anemia, zmęczenie lub astenia. Działania niepożądane w stopniu 3. lub wyższym wystąpiły u 40% chorych leczonych olaparybem i u 23% chorych otrzymujących placebo i prowadziły do zakończenia leczenia odpowiednio u 5,5% i 1,7% chorych.</p> <p>Mając na uwadze powyższe, dostępne dowody naukowe nie dostarczają jednoznacznych argumentów za finansowaniem w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Lynparza (olaparib), we wskazaniu: rak trzustki (ICD-10: C25) z obecnością mutacji w genie BRCA2 i w związku z tym istnieją wątpliwości, że korzyści z zastosowania produktu przewyższają ryzyko stosowania ww. technologii</p> <p><u>Opinia Rady:</u> Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Lynparza (olaparib), tabletki powlekane, 150 mg, 56 tabl. we wskazaniu: rak trzustki (ICD-10: C25) z obecnością mutacji w genie BRCA2.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> (...) Głównym argumentem przemawiającym za niezasadnością finansowania, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Lynparza (olaparib), we wskazaniu: rak trzustki (ICD-10: C25) z obecnością mutacji w genie BRCA2 jest brak jednoznacznych dowodów naukowych skuteczności.</p>
<p>Opinia nr 116/2019 z dnia 23 grudnia 2019 r. AOTMiT Opinia Rady Przejrzystości nr 422/2019 z dnia 23 grudnia 2019 r.</p>	<p>Lynparza (olaparyb), 150 mg, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych we wskazaniu: zaawansowany rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ICD-10: C56)</p>	<p><u>Opinia AOTMiT:</u> AOTMiT, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3- 6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844 z późn. zm.) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Lynparza (olaparyb) we wskazaniu: zaawansowany rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ICD-10: C56), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Lynparza (olaparyb), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) we wskazaniu: zaawansowany rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ICD-10: C56). Wyniki odnalezionego badania wskazują, że większy odsetek pacjentów nie doświadczał progresji choroby (ocenianej wg kryteriów RECIST) po 24 i 36 miesiącach w grupie olaparybu niż placebo. W chwili przeprowadzania analizy przeżycia bez progresji Lynparza (olaparyb) OT.4231.8.2020 Analiza weryfikacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji 12/117 Nr i data wydania Lek i oceniane wskazanie Stanowisko RP oraz rekomendacja Prezesa AOTMiT choroby, dane dotyczące przeżycia całkowitego były niedojrzałe (21% zdarzeń), w związku z czym niemożliwe jest wnioskowanie dot. wpływu zastosowania terapii olaparybem na wydłużenie przeżycia u pacjentek. Należy również podkreślić, że w niektórych sytuacjach wyniki dot. PFS nie korelują z rzeczywistą korzyścią dla chorego czy wydłużeniem czasu przeżycia całkowitego. Dodatkowo mając na uwadze, wyniki dot. profilu bezpieczeństwa i jakości życia, sugerujące przewagę placebo, istnieje ryzyko, że podanie leku w ramach RDTL nie przełoży się na poprawę ogólnego stanu zdrowia pacjentek.</p> <p><u>Opinia RP:</u> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Lynparza (olaparyb), tabletki powlekane, 150 mg we wskazaniu: zaawansowany rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ICD-10: C56).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> (...) Wnioskowane wskazanie mieści się we wskazaniu rejestracyjnym leku Lynparza wymienionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Wyniki randomizowanej próby klinicznej wskazują na istotne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) pod wpływem olaparybu. Wskazanie, którego dotyczy zlecenie, nie jest w pełni zgodne z kryteriami włączenia do programu lekowego, jednak różnica polegająca na przyjęciu przez pacjentkę odmiennej liczby cykli schematu z zastosowaniem platyny nie jest, zdaniem Rady, dostateczną przyczyną dla odmowy zastosowania leku, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Jednocześnie Rada zwraca uwagę na niepełną wiedzę dotyczącą przebiegu choroby. (...) We wspomnianym wyżej randomizowanym badaniu klinicznym poważne działania niepożądane (najczęściej niedokrwistość) występowały u około jednej piątej chorych. Nie raportowano zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu.</p> <p>Koszty leczenia preparatem Lynparza są wysokie, biorąc pod uwagę horyzont czasowy stosowania leku. Hipotetyczne wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem świadczeń u chorych o zbliżonej charakterystyce klinicznej są wysokie. Szacunki obarczone są jednak dużym marginesem niepewności</p>
<p>Rekomendacja nr 16/2016 z dnia 1 kwietnia 2016</p>	<p>Lynparza (olaparyb), kapsułki twarde, 50 mg, w ramach</p>	<p><u>Rekomendacja Prezesa Agencji:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa, za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Lynparza.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Za negatywną rekomendacją Prezesa przemawiają ograniczenia wynikające z przedłożonych analiz. Analiza efektywności klinicznej została oparta o 1 randomizowane badanie,</p>

Nr i data wydania	Lek i oceniane wskazanie	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>r. Prezesa AOTMiT Stanowisko Rady Przejrzystości nr 28/2016 z dnia 29 marca 2016 r.</p>	<p>programu lekowego „Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego płatynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)</p>	<p>które charakteryzuje się licznymi niepewnościami i ograniczeniami (m.in. włącznie do badania populacji szerszej niż wnioskowana, przedstawienie wyników mimo nieosiągnięcia zakładanych warunków do przeprowadzenia analizy statystycznej wyników dla punktów końcowych w zakresie przeżycia całkowitego, wystąpienie efektu cross over bias dla punktu końcowego przeżycia całkowitego). (...).</p> <p>Zgodnie z obliczeniami wnioskodawcy technologia jest efektywna kosztowo przy uwzględnieniu instrumentu podziału ryzyka. Jednakże analiza ekonomiczna przedstawiona przez wnioskodawcę cechuje się istotnymi ograniczeniami wiarygodności przyjętych założeń takimi jak: odsetek pacjentek stosujących terapię w stanie bez progresji, założenie odnośnie zróżnicowania użyteczności stanu zdrowia w zależności od przyjmowania leczenia, poziom uzyskanego efektu zdrowotnego w modelowaniu, które mają wpływ na uzyskiwane wyniki. Przedstawione wyniki są niepewne także z uwagi na: różnice w wartościach parametrów pomiędzy wykorzystanymi w modelu wnioskodawcy a wskazanymi w ramach uzupełnień do wniosku, różnice w efektach wykazanych w badaniu i uzyskanych z modelu, czy zróżnicowanie użyteczności stanu zdrowia dla pacjentek w stanie bez progresji w zależności od stosowania leczenia. Zgodnie z obliczeniami Agencji, uwzględniającymi zmiany wątpliwych parametrów, wnioskowana technologia jest nieefektywna kosztowo.</p> <p>Ocena wpływu na budżet płatnika budzi wątpliwości pod względem danych wejściowych, które oszacowano arbitralnie nie podając wiarygodnego źródła oraz przeprowadzonego oszacowania liczebności populacji docelowej. Przedstawione dane w odniesieniu do danych Narodowego Funduszu Zdrowia wydają się być zaniżone, co obniża wiarygodność przeprowadzonej analizy (...).</p> <p>Ze względu na brak aktywnego leczenia alternatywnego w ocenie Prezesa Agencji zasadne jest ponowne rozpatrzenie zasadności finansowania olaparybu w leczeniu podtrzymującym chorych na nawrotowego płatynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej w momencie ukazania się nowych doniesień naukowych.</p> <p><u>Stanowisko RP:</u> Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Lynparza (olaparyb), 50 mg, kapsułki twarde, w ramach programu lekowego „Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego płatynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rada uważa, że pozytywna rekomendacja o refundacji Lynparza (olaparyb –OLP) byłaby przedwczesna, z uwagi na wątpliwości dotyczące dowodów na kliniczną efektywność leku i bardzo duże prawdopodobieństwo braku efektywności kosztowej. Zdaniem Rady, należy poczekać na zakończenie obecnie trwających dwóch badań klinicznych, które mogą się przyczynić do wyjaśnienia tych niepewności.</p> <p>Skuteczność OLP w porównaniu z placebo (PLC) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej oceniano tyko w 1 badaniu RCT (STUDY 19). Jego wyniki (1) nie zostały dotąd potwierdzone w innych próbach klinicznych, (2) zostały częściowo opublikowane w opracowaniach wtórnych lub (3) są w ogóle nieopublikowane. W badaniu STUDY 19 wykazano statystycznie istotne wydłużenie mediany czasu przeżycia bez progresji (PFS) o 3,6 miesiąca w całej grupie i o 6,9 miesiąca u chorych z mutacją BRCA. W porównaniu z grupą PLC, w ramieniu pacjentek stosujących OLP zaobserwowano znaczne zmniejszenie ryzyka progresji z powodu raka jajnika o 86%. Dane z analizy interim (mediana wynosząca 37,3 miesiąca obserwacji), po spełnieniu w 58% kryterium dojrzałości danych, nie wykazały statystycznie istotnej różnicy w czasie przeżycia całkowitego. Badanie STUDY 19 zawiera szereg ograniczeń metodologicznych (m.in. cross-over bias, polegający na stosowaniu OLA poza protokołem oraz analiza typu interim), które zwiększają niepewność wnioskowania, a populacja RCT jest nieco inna niż opisana we wnioskowanym programie. W dostępnych przeglądach systematycznych oraz dokumentacji rejestracyjnej preparatu leczniczego Lynparza podkreśla się konieczność dalszych badań w ramach prób klinicznych III-fazy w celu weryfikacji niepewności związanych z analizą przeżywalności, profilem bezpieczeństwa oraz jakością życia pacjentów otrzymujących omawiany lek.</p> <p>Międzynarodowe rekomendacje FIGO 2015 wskazują, że w przypadku pacjentów bezobjawowych z nawrotowym rakiem jajnika właściwym postępowaniem jest opóźnienie rozpoczęcia chemioterapii. Autorzy rekomendacji zwrócili uwagę na fakt, że producent olaparybu przedstawił dane przemawiające za korzyścią ze stosowania OLP u pacjentów z rakiem jajnika i mutacją BRCA, którzy otrzymali 3 lub więcej linii chemioterapii oraz że trwają kolejne dwie próby III-iej fazy: SOLO2 (OLP vs PLC w terapii podtrzymującej) oraz SOLO3 (OLP vs chemioterapia standardowa nowotworów nawrotowych).</p> <p>Amerykańskie wytyczne NCCN 2015 nie udzieliły rekomendacji dla OLP w terapii podtrzymującej pacjentów z chorobą płatynowrażliwą, ze względu na niewystarczające dowody.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

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

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	<p>W ramach leczenia podtrzymującego, w następujących subpopulacjach nowo zdiagnozowanych, dorosłych pacjentów, z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości (ang. <i>high grade</i>), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową lub brak istnienia dowodów choroby) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w skojarzeniu z bewacyzumabem – u pacjentek z zaburzeniami rekombinacji homologicznej (ang. <i>homologous recombination deficiency</i>, HRD) innymi niż mutacje <i>BRCA1/2</i>, z grupy wysokiego ryzyka nawrotu (tj. stopień zaawansowania FIGO IV lub III z chorobą resztkową po zabiegu cytoredukcji > 1cm); • w skojarzeniu z bewacyzumabem – u pacjentek mutacjami <i>BRCA1/2</i>, z grupy wysokiego ryzyka nawrotu (tj. stopień zaawansowania FIGO IV lub III z chorobą resztkową po zabiegu cytoredukcji > 1cm); • [REDACTED]
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>1. Leczenie chorych bewacyzumabem na zaawansowanego raka jajnika, jajowodu, lub pierwotnego raka otrzewnej</p> <p>1.1. Kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne rozpoznanie raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej; 2) stopień zaawansowania FIGO IV lub III z chorobą resztkową po zabiegu cytoredukcji > 1cm (suboptymalna cytoredukcja; wymagane jest opisanie resztkowych zmian nowotworowych pozostawionych po operacji z określeniem wielkości w centymetrach); 3) niestosowanie wcześniejszego leczenia systemowego raka jajnika. Wcześniejsza chemioterapia neoadjuwantowa jest dopuszczalna; 4) stan sprawności ogólnej w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda WHO; 5) wiek powyżej 18 roku życia; 6) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem: <ol style="list-style-type: none"> a) liczba płytek krwi większa lub równa $1,5 \times 10^5 /\text{mm}^3$, b) bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa $1500/\text{mm}^3$, c) stężenie hemoglobiny większe lub równe $10,0 \text{ g/dl}$; 7) wskaźniki koagulacyjne: <ol style="list-style-type: none"> a) czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) w zakresie wartości prawidłowych, b) czas protrombinowy (PT) lub międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) w zakresie wartości prawidłowych; 8) wskaźniki czynności wątroby i nerek: <ol style="list-style-type: none"> a) stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta), b) aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy, c) stężenie kreatyniny w granicach normy; 9) wykluczenie ciąży;

- 10) brak przeciwwskazań do chemioterapii karboplatiną oraz paklitakselem,
- 11) nieobecność przeciwwskazań do zastosowania bewacyzumabu, którymi są:
- a) zabieg operacyjny przeżyty w ciągu mniej niż 4 tygodni od momentu kwalifikacji do leczenia,
 - b) czynna choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy,
 - c) niestabilne nadciśnienie tętnicze,
 - d) niestabilna choroba niedokrwienna serca,
 - e) naczyniowe choroby ośrodkowego układu nerwowego w wywiadzie,
 - f) wrodzona skaza krwotoczna lub nabyta koagulopatia,
 - g) stany chorobowe przebiegające ze zwiększonym ryzykiem krwawień,
 - h) stosowanie leków przeciwkrzepliwych lub antyagregacyjnych (z wyłączeniem stosowania w dawkach profilaktycznych),
 - i) niegojące się rany,
 - j) białkomocz,
 - k) nadwrażliwość na lek lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.

Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni bewacyzumabem w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do niniejszego programu lekowego.



2.2. Kryteria kwalifikacji chorych na nawrotowego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (leczenie olaparybem pod postacią tabletek albo kapsułek)

- 1) histologiczne rozpoznanie raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. high grade, G2 lub

	<p>G3), raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (stosowanie olaparybu pod postacią kapsułek jest ograniczone ty ko do leczenia podtypu surowiczego zgodnie z ChPL dla kapsułek) ;</p> <p>2) obecność patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji w genie BRCA1 lub w BRCA2 (dziedzicznej lub somatycznej);</p> <p>3) platynowrażliwy nawrotowy rak jajnika (nawrót choroby w okresie nie wcześniej niż 6 miesięcy od zakończenia leczenia pochodnymi platyny);</p> <p>4) wcześniejsze zastosowanie przynajmniej dwóch linii chemioterapii z udziałem pochodnych platyny ;</p> <p>5) całkowita lub częściowa wg kryteriów RECIST 1.1 odpowiedź na leczenie po ostatnim schemacie leczenia zawierającym pochodne platyny lub brak istnienia dowodów choroby (NED z ang. no evidence of disease) ;</p> <p>6) stan sprawności ogólnej w stopniach 0 - 2 według klasyfikacji ECOG;</p> <p>7) wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>8) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) stężenie hemoglobiny większe lub równe 10,0 g/dl , b) liczba leukocytów większa lub równa $3,0 \times 10^9 / l$, c) bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa $1,5 \times 10^9 / l$, d) liczba płytek krwi większa lub równa $100 \times 10^9 / l$; <p>9) wskaźniki czynności wątroby i nerek:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 1,5 -krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta) , b) aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 2,5 -krotnie górnej granicy normy (5 -krotnie u chorych z przerzutami do wątroby) , c) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5 -krotnie górnej granicy normy ; <p>10) wykluczenie ciąży .</p> <p>Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni olaparybem w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do tego programu lekowego.</p> <p>W programie istnieje jednorazowa możliwość leczenia inhibitorami PARP</p>
<p>Określenie czasu leczenia w programie</p>	<p>3.1. Leczenie chorych bewacyzumabem na zaawansowanego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej</p> <p>Leczenie trwa do wyczerpania 18 cykli a bo do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>3.2.2. Leczenie chorych niraparybem na nowo zdiagnozowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej</p> <ul style="list-style-type: none"> a) 36 miesięcy , b) do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej zgodnie z kryteriami RECIST 1.1, c) do czasu wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. <p>3.2.3. Leczenie chorych olaparybem na nawrotowego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej</p> <ul style="list-style-type: none"> a) do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 , b) do czasu wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.
<p>Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu</p>	<p>4.1. Leczenie chorych bewacyzumabem na zaawansowanego raka jajnika, jajowodu, lub pierwotnego raka otrzewnej</p> <p>Wcześniejsze leczenie bewacyzumabem (nie dotyczy pacjentów, którzy byli leczeni bewacyzumabem w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego).</p> <p>4.2 [Redacted]</p>

Kryteria zakończenia udziału w programie	<p>5.1. Leczenie chorych bewacyzumabem na zaawansowanego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej</p> <ol style="list-style-type: none">1) objawy nadwrażliwości na bewacyzumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;2) progresja choroby w trakcie leczenia (wg RECIST 1.1);3) długotrwałe działania niepożądane w stopniu równym lub większym od 3 według klasyfikacji NCI CTC;4) utrzymujące się pogorszenie sprawności ogólnej
Dawkowanie oraz sposób modyfikacji dawkowania w programie	

<p>Badania przy kwalifikacji</p>	<p>1. Leczenie chorych bewacyzumabem na zaawansowanego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne potwierdzenie raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej; 2) morfologia krwi z rozmazem; 3) oznaczenie w surowicy stężenia: <ol style="list-style-type: none"> a) mocznika, b) kreatyniny, c) bilirubiny; 4) oznaczenie aktywności transaminaz (AspAT, AIAT); 5) oznaczenie czasu kaolinowokefalinowego (APTT); 6) oznaczenie INR lub czasu protrombinowego (PT); 7) oznaczenie stężenia CA125; 8) badanie ogólne moczu 9) jeżeli zachodzi konieczność wykluczenia ciąży wykonuje się próbę ciążową; 10) badanie tomografii komputerowej jamy brzusznej i miednicy oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych; 11) badanie tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego mózgu w zależności wskazań klinicznych w celu obrazowania przerzutów do OUN; 12) badanie RTG klatki piersiowej – jeżeli nie jest wykonywana tomografia komputerowa tej okolicy; 13) elektrokardiogram (EKG); 14) pomiar ciśnienia tętniczego; 15) inne badania w razie wskazań klinicznych. <p>Pooperacyjne (przed rozpoczęciem leczenia bewacyzumabem) badanie tomografii komputerowej jamy brzusznej i miednicy należy wykonać nie wcześniej niż 4 tygodnie po operacji, ale nie później niż 2 tygodnie po rozpoczęciu chemioterapii.</p> <p>Celem wstępnych badań obrazowych jest umożliwienie późniejszego monitorowania progresji choroby.</p> <p>2. Leczenie podtrzymujące inhibitorami PARP chorych na niskorozóżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, z deficytem rekombinacji homologicznej, w tym z mutacjami w genach BRCA1/2 i (lub) niestabilnością genomu (olaparybem) albo niezależnie od obecności mutacji w genach BRCA 1/2 (niraparybem)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Potwierdzenie zaburzeń rekombinacji homologicznej na podstawie obecności patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji w genach BRCA1 i (lub) BRCA2 (dziedzicznej lub somatycznej) a w przypadku ich braku potwierdzenie niestabilności genomu testem HRD (wymienione testy molekularne należy wykonywać certyfikowaną metodą); 2) W celu potwierdzenia uzyskania obiektywnej odpowiedzi (NED lub całkowitej lub częściowej) na leczenie e schematem chemioterapii zawierającym pochodne platyny należy wykonać badanie tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego jamy brzusznej i miednicy oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych; 3) morfologia krwi z rozmazem; 4) oznaczenie w surowicy stężenia: <ol style="list-style-type: none"> a) kreatyniny; b) bilirubiny; 5) oznaczenie aktywności transaminaz (AspAT, AIAT); 6) jeżeli zachodzi konieczność wykluczenia ciąży wykonuje się próbę ciążową; 7) oznaczenie stężenia CA125; 8) inne badania w razie wskazań klinicznych
<p>Monitorowanie leczenia w programie lekowym</p>	<p>Leczenie chorych bewacyzumabem na zaawansowanego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej</p> <p>Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie stężenia w surowicy: <ol style="list-style-type: none"> a) kreatyniny, b) bilirubiny, c) APTT i PT lub INR; 3) oznaczenie aktywności transaminaz (AspAT, AIAT); 4) badanie ogólne moczu; 5) pomiar ciśnienia tętniczego; 6) inne badanie w razie wskazań klinicznych. <p>Ww. badania w ramach monitorowania bezpieczeństwa leczenia wykonuje się przed rozpoczęciem każdego kolejnego cyklu terapii.</p> <p>Monitorowanie skuteczności leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badanie tomografii komputerowej odpowiednich obszarów ciała w zależności od wskazań klinicznych;

	<p>2) oznaczenie stężenia CA125 - wykonuje się nie rzadziej niż co 3 cykle leczenia;</p> <p>3) inne badania w razie wskazań klinicznych.</p> <p>Badania tomografii komputerowej wykonuje się:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) po zakończeniu chemioterapii, b) w trakcie leczenia bewacyzumabem: nie rzadziej niż co 24 tygodnie, c) w chwili wyłączenia z programu, o ile nastąpiło z innych przyczyn niż udokumentowana progresja choroby, d) przy wzroście stężenia CA125 - stwierdzonym w dwóch kolejnych oznaczeniach, dokonanych w odstępie co najmniej 1 tygodnia - przekraczającym 2 - krotną wartość nadiru (u chorych z wartością wyjściową poza zakres em normy) lub 2 -krotnie górną granicę normy. Natomiast w przypadku braku objawów progresji w badaniu obrazowym (TK/RMI) kolejne badanie obrazowe wykonuje się nie wcześniej niż za 3 miesiące, chyba że wcześniej wystąpią objawy kliniczne progresji choroby nowotworowej. e) zawsze w przypadku wskazań klinicznych. <p>Oceny skuteczności leczenia dokonuje się zgodnie z kryteriami RECIST.</p> <p>Leczenie podtrzymujące inhibitorami PARP chorych na niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, z deficytem rekombinacji homologicznej, w tym z mutacjami w genach BRCA1/2 i (lub) niestabilnością genomu (olaparybem) albo niezależnie od obecności mutacji w genach BRCA 1/2 (niraparybem)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie stężenia w surowicy: <ol style="list-style-type: none"> a) kreatyniny; b) bilirubiny; 3) oznaczenie aktywności transaminaz (AspAT, AIAT); 4) inne badanie w razie wskazań klinicznych. <p>Badania wykonuje się co 1 miesiąc.</p> <p>W przypadku niraparybu w pierwszym miesiącu leczenia zaleca się kontrolę morfologii krwi raz na tydzień i w razie konieczności modyfikację dawkowania</p>
--	--

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy włączenia do refundacji produktu leczniczego Lynparza w ramach programu lekowego B.50 „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)” we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego. Program ten miałby stanowić rozszerzenie aktualnego programu lekowego, polegające na dodaniu możliwości

oraz stosowania olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem.

Analizy przedłożone przez wnioskodawcę obejmują populację docelową zgodną z zapisami uzgodnionego programu lekowego.

Produkt leczniczy Lynparza ma być dostępny w ramach programu lekowego, co pozwoli na włączenie/wyłączenie z niego dokładnie określonej populacji, która potencjalnie może osiągnąć największą korzyść z jego stosowania oraz ogranicza możliwości jego nadużywania. Program lekowy umożliwia także systematyczne monitorowanie leczenia. Ze względu na kategorię dostępności refundacyjnej, lek oraz większość świadczeń realizowanych w ramach programu lekowego, będą bezpłatne dla pacjenta.

Wnioskodawca proponuje finansowanie leku w ramach istniejącej grupy limitowej.

Podstawą dla przedmiotowej oceny zasadności objęcia refundacją produktu leczniczego Lynparza jest dokument uzgodnionego programu lekowego, zgodnie z treścią którego, dla całej populacji docelowej jest dostępne aktywne leczenie. W związku z czym, w celu zachowania przejrzystości AWA, w dokumencie Agencji przedstawiono efekty oceny analiz farmakoekonomicznych wnioskodawcy, odnoszących się do pacjentów kwalifikujących się do wnioskowanego PL, zgodnie z jego zaakceptowaną przez MZ treścią.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

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

Klasyfikacja histologiczna

Rak jajnika jest pierwotnym, złośliwym nowotworem jajnika wywodzącym się z komórek nabłonka powierzchniowego. Nowotwory nabłonkowe (raki) stanowią najczęściej rozpoznawany typ nowotworu jajnika (90% rozpoznań). Ze względu na trudności w rozpoznawaniu i leczeniu tego nowotworu u ponad 70% chorych rak jajnika rozpoznawany jest w zaawansowanym stadium. Niska przeżywalność powoduje, że rak jajnika zaliczany jest do najważniejszych przyczyn zgonów kobiet na nowotwory złośliwe narządów płciowych. Ponadto na całym świecie, zwłaszcza w krajach wysoko uprzemysłowionych, obserwuje się stały wzrost zachorowań na ten nowotwór.

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

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

Grupa	Typ histologiczny
I. Nowotwory nabłonkowe	Surowicze
	Śluzowe
	Endometrialne
	Mezonefroidalne
	Guz Brennera
	Mieszane
	Niezmierznicowane
	Niesklasyfikowane
	Niezmierznicowane
II. Gonadalne ze sznurów płciowych i zrębu jajnika	Ziarniszczyk
	Otoczkowiak
	Jądrzak
	Gynandroblastoma
	Niesklasyfikowane
III. Z pierwotnej komórki rozrodczej, guzy zarodkowe	Rozrodczyk
	Guz pęcherzyka żółtkowego
	Rak zarodkowy
	Nabłoniak kosmówkowy
	Potworniak
	Polyembrioma

Ponadto obecnie, zgodnie z wytycznymi FIGO, w kategorii nowotworów nabłonkowych raka jajnika zamiast jednego typu surowiczego wyodrębnia się typ surowiczy o niskim stopniu zróżnicowania (ang. high-grade serous carcinoma - HGSC) i typ surowiczy o wysokim stopniu zróżnicowania (ang. low-grade serous carcinoma - LGSC), uważane za odmienne nowotwory. Wnioskowane wskazanie obejmuje wyłącznie pacjentki z rozpoznaniem raka typu HGSC.

Klasyfikacja stopni zróżnicowania histologicznego (grading)

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

upowszechnia się podział na 2 typy - high-grade (rak o niskim stopniu zróżnicowania) i low-grade (rak dobrze zróżnicowany), a wzrastająca ilość danych przemawia za zasadnością uznania dwóch wymienionych typów za odrębne jednostki chorobowe.

We współczesnej klasyfikacji, łączącej charakterystykę kliniczną, histologiczną i molekularną, surowiczy rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (high-grade) zaliczany jest do raków jajnika typu II. Raki jajnika typu II cechują się, w porównaniu z typem I - pomimo większej wrażliwości na chemioterapię - niekorzystnym przebiegiem klinicznym.

Klasyfikacja ze względu na obecność mutacji

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

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

Istotną rolę w raku jajnika odgrywają mutacje w genach związanych z naprawą dwuniciowych pęknięć DNA, głównie na drodze rekombinacji homologicznej (ang. homologous recombination repair; HRR), prowadzące do deficytu (zaburzeń) rekombinacji homologicznej (HRD). Większość mutacji związanych z HRD dotyczy genów BRCA (BRCA1 i/lub BRCA2), występujących w około 20% raków jajnika.

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

Poza postaciami dziedzicznymi raka, w których dziedziczone są germinalne mutacje w genach BRCA (ang. germinal BRCA mutation – gBRCAm), rak jajnika z mutacją w genach BRCA obejmuje również przypadki sporadycznych mutacji w genach BRCA w komórkach guza (ang. somatic BRCA mutation - sBRCAm). W odniesieniu do potencjalnych różnic pomiędzy rakiem jajnika z gBRCAm i sBRCAm – wyniki badania opublikowanego w 2010 roku wskazują na brak różnic klinicznych i patologicznych pomiędzy wspomnianymi subpopulacjami.

Zaburzenia HRD w linii zarodkowej inne niż mutacje BRCA również przyczyniają się do genetycznego ryzyka wystąpienia raka jajnika, przy czym przyjmuje się, że mutacje w 14 genach innych niż BRCA przyczyniają się do HRD: ATM, ATR, BARD1, BLM, BRIP1, CHEK2, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51C, RAD51D, RBBP8, SLX4 i XRCC2. Szacunkowy udział mutacji HRD innych niż BRCA w ryzyku genetycznym wynosi od 6% do 27%.

Ocena stopnia zaawansowania

Według polskich zaleceń postępowania klinicznego (Polska Unia Onkologii, 2013) zaawansowanie nowotworów jajnika określane jest w stopniach chirurgiczno-patologicznych, zgodnie z klasyfikacją Międzynarodowej Federacji Ginekologów i Położników (FIGO) z 1988 roku.

Tabela 7. Stopnie zaawansowania nowotworów jajnika wg klasyfikacji FIGO z 1988 r.

Stopień	Charakterystyka
I	Nowotwór ograniczony do jajników
IA	Zajęcie jednego jajnika, bez zajęcia torebki i bez wysięku otrzewnowego
IB	Zajęcie obu jajników, bez zajęcia torebki i bez wysięku otrzewnowego
IC	Zajęcie torebki, pęknięcie torebki, wodobrzusze lub obecność komórek nowotworowych w popłuczynach otrzewnowych
II	Nowotwór jednego lub obu jajników z zajęciem narządów miednicy
IIA	Zajęcie macicy lub jajowodów
IIB	Zajęcie innych narządów miednicy (pęcherz moczowy, odbytnica lub pochwa)

IIC	Dodatkowo obecność komórek nowotworowych w płynie lub popłuczynach otrzewnowych
III	Obecność nowotworu w jamie brzusznej lub przerzuty do węzłów chłonnych zaotrzewnowych i pachwinowych
IIIA	Mikroskopowe ogniska nowotworu w jamie brzusznej poza miednicą
IIIB	Ogniska o średnicy 2 cm
IIIC	Ogniska o średnicy > 2 cm lub przerzuty w węzłach chłonnych zaotrzewnowych i pachwinowych
IV	Przerzuty odległe
IVA	Do wątroby
IVB	Do narządów odległych

Epidemiologia

W 2012 r. oszacowano, że rak jajnika jest piątą najczęstszą przyczyną zgonów (29760 zgonów) oraz piątym najczęściej diagnozowanym rakiem (44 150 nowych przypadków) u kobiet w UE.

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

Według raportu KRN z 2020 roku w Polsce w 2018 r. nowotwór złośliwy jajnika był piątym najczęściej stwierdzanym nowotworem złośliwym u kobiet. Zachorowalność wyniosła wtedy 18,4/100 000, co stanowiło 4,5% wszystkich rozpoznań nowotworów złośliwych u kobiet. Nowotwór złośliwy jajnika był również czwartą najczęstszą przyczyną zgonów z powodu nowotworów w Polsce. Standaryzowany współczynnik umieralności wyniósł 13,9/100 000, co stanowiło 6,1% zgonów z powodu nowotworów złośliwych u kobiet

Źródło: OT.4231.23.2021

Rokowanie

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

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

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

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

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

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

Leczenie raka jajnika u chorych z mutacjami BRCA1 lub BRCA2

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

Źródło: RDTL nr OT.422.105.2019, Tavassoli 2003; Heintz 2006

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Populacja została określona na podstawie indywidualnych identyfikatorów pacjenta (zanonimizowana wersja numeru PESEL). Analizowany zakres danych obejmuje okres między styczniem 2014 r. a czerwcem 2021 r. Należy zwrócić uwagę wraz z wejściem w życie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2021 r. Program Lekowy B.80 „Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)” przestał istnieć i został połączony z PL B.50 w jeden, obowiązujący.

Tabela 9. Liczebność populacji włączanej do programu B.50 i B.80 z potwierdzoną diagnozą raka jajnika na przestrzeni lat 01.2014-06.2021 w podziale na lata sprawozdawcze oraz program lekowy

PL	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	06.2021	Suma
B.50	253	281	331	390	348	393	419	410	2827
B.80	0	0	9	173	139	190	163	51	725
Suma unikalnych indywidualnych identyfikatorów pacjenta	253	281	340	561	482	577	575	432	3181

w związku z możliwym przechodzeniem pacjentów między wymienionymi wyżej Programami Lekowymi oraz połączeniu Programów w 2021 roku suma zarejestrowanych terapii w obu programach łącznie nie jest równa całkowitej liczbie pacjentów leczonych na raka jajnika w ramach PL.

Zgodnie z uzyskanymi od NFZ danymi dotyczącymi leczenia raka jajnika w Programach Lekowych B.50 oraz B.80 populacja pacjentów od 4 lat utrzymuje się na poziomie około 560-570 pacjentów rocznie.

Uwaga: nie dotyczy oszacowań wnioskodawcy z AWB – te zostaną przedstawione w rozdziale Ocena analizy wpływu na budżet.

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania liczebności populacji według ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję.

Tabela 10. Liczebność populacji według ekspertów klinicznych

Populacja	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją.
prof. dr hab. Mariusz Bidziński Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej				
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.	Okolo 10 000	C 48 -104 C 56 – 3710 C 57 - 147	Okolo 15%	Dane KRN 2019r
z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej (HRD),	Okolo 3000	C 48 -104 C 56 – 3710 C 57 - 147	Okolo 10%	Dane KRN 2019r
prof. dr hab. n. med. Jan Kotarski Prezes Zarządu Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej				
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.	Nie ma znaczenia dla program – wchodzi do leczenia tyko nowe zachorowania	500 ± 50	400 ± 40	KRN oraz szacunku własne
z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej (HRD),	Nie ma znaczenia dla program – wchodzi do leczenia tyko nowe zachorowania	200 ± 50	160 ± 20	KRN oraz szacunki własne

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK, www.ptok.pl);
- Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników (PTG/PTGIN, <https://www.ptgin.pl/>);
- European Society for Medical Oncology (ESMO, www.esmo.org);
- European Society of Gynaecological Oncology (ESGO, <https://www.esgo.org/>);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN, www.nccn.org);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN, <http://www.sign.ac.uk>);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE, <https://www.nice.org.uk>);
- Alberta Health Services (AHS, www.albertahealthservices.ca);
- American Society of Clinical Oncology (ASCO, www.asco.org);
- National Health and Medical Research Council (NHMRC, <https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ, <https://www.ahrq.gov/gam/index.html>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre (BHCKC, <https://kce.fgov.be/>);
- British Gynaecological Cancer Society (BGCS, www.bgcs.org.uk);
- Agency for Clinical Innovations (ACI, www.aci.health.nsw.gov.au);
- Trip Database – Turning Research Into Practice (<https://tripdatabase.com>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 24.03.2022 r. Wykorzystano słowa kluczowe: *rak jajnika / ovarian/ovary cancer*. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono wytyczne, opracowane przez 15 organizacji. Wyszukiwano zalecenia ukierunkowane na leczenie dorosłych pacjentek z zaawansowanym (w stopniu III lub IV według klasyfikacji FIGO), niskozróżnicowanym rakiem jajnika (ang. high grade), u których uzyskano częściową lub całkowitą odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny (i nie doszło do nawrotu choroby), a także ze stwierdzonymi zaburzeniami rekombinacji homologicznej (ang. homologous recombination deficiency, HRD) definiowane na podstawie obecności mutacji patogennych lub prawdopodobnie patogennych (dziedzicznych lub somatycznych) BRCA1/2 i (lub) niestabilności genomu. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTGO 2017 (Polska)</p>	<p><u>Zalecenia dotyczą diagnostyki i leczenia raka jajnika</u> <u>CTH, leczenie konsolidujące i ocena wyników leczenia zaawansowanego raka jajnika:</u> W grupie chorych w IV stopniu zaawansowania, w III stopniu zaawansowania z pozostawionymi zmianami resztkowymi o średnicy >1 cm oraz u chorych nieoperowanych leczenie bewacyzumabem w skojarzeniu ze standardową CTH (paklitaksel i karboplatyna) z następowym leczeniem podtrzymującym (bewacyzumab w monoterapii) istotnie wydłuża czas do nawrotu (PFS) i czas przeżycia (OS). Wskazano, że systemowe leczenie konsolidujące u chorych z całkowitą remisją po pierwszej linii CTH nie wpływa na poprawę wyników leczenia. Po uzyskaniu całkowitej remisji klinicznej, u chorych prowadzi się obserwację (w tym badania kontrolne). Olaparyb jako substancja stosowana w leczeniu raka jajnika wspomniana jest na etapie leczenia nawrotów platynoopornych oraz platynowrażliwych. <i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p>
<p>PTG 2016 (Polska)</p>	<p><u>Rekomendacje dotyczą postępowania z chorymi z podejrzeniem i rozpoznaniem raka jajnika</u> <u>Leczenie farmakologiczne i kontrola po leczeniu zaawansowanego raka jajnika:</u> Po pierwotnej cytoredukcji nie włącza się leczenia biologicznego. Po wykonaniu suboptymalnej cytoredukcji chora kwalifikuje się do CTH oraz leczenia antyangiogenego. Każda chora po zakończonym leczeniu raka jajnika powinna być poddana kontroli onkologicznej. Terapie inhibitorami PARP należy brać pod uwagę na etapie planowania leczenia raka jajnika. <i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTOK 2013 (Polska)</p>	<p><u>Zalecenia dotyczą postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach kobiecego układu płciowego – poniżej opisano zalecenia dotyczące nowotworów złośliwych jajnika</u></p> <p><u>CTH, leczenie konsolidujące i obserwacja po leczeniu:</u></p> <p>Stosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z CTH (paklitaksel i karboplatyna) z następowym leczeniem podtrzymującym (bewacyzumab w monoterapii) wydłuża czas przeżycia do wystąpienia nawrotu choroby. Dostępne wyniki badań wskazują, że leczenie bewacyzumabem istotnie wydłuża czas przeżycia jedynie u chorych z pozostawionymi po cytoredukcji resztkami o wielkości powyżej 1 cm w III i IV stopniu zaawansowania.</p> <p>Wartość systemowego leczenia konsolidującego u chorych z całkowitą remisją po pierwszej linii CTH nie została potwierdzona.</p> <p>Po zakończeniu CTH I linii u chorych należy prowadzić obserwację. Chore, które uzyskały całkowitą remisję kliniczną, powinny podlegać kontroli. Nie jest uzasadnione rozpoczynanie CTH II linii jedynie w sytuacji wzrostu CA125 – nie wydłuża to czasu przeżycia, natomiast pogarsza jego jakość.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p>
<p>ESMO 2013, 2020¹ ESMO 2020 COVID19 (Europa)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczą postępowania w raku jajnika w stopniu II-IV wg FIGO:</u></p> <p>U chorych z zaawansowanym rakiem jajnika z niekorzystnymi czynnikami ryzyka (IV stopień zaawansowania lub suboptymalny zabieg cytoredukcji), u których zastosowano chemioterapię w skojarzeniu z bewacyzumabem zaleca się kontynuowanie bewacyzumabu (I, B).</p> <p>Wartość i rodzaj obserwacji po leczeniu pierwotnym mają słabe podstawy naukowe, w związku z czym praktyka jest różna.</p> <p><u>Rekomendacje specyficzne dotyczące postępowania z pacjentami podczas pandemii COVID-19 (brak stopnia rekomendacji) – leczenie choroby zaawansowanej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pooperacyjna CTH (oparta na platynie) u pacjentów z nowotworem niskozróżnicowanym; istotne jest testowanie pacjentów w kierunku BRCA w celu włączenia terapii inhibitorami PARP; • należy zachować ostrożność w stosowaniu bewacyzumabu z uwagi na związane z nim ryzyko nadciśnienia (mogące wpłynąć na zaostrzenie objawów COVID-19); • terapia podtrzymująca inhibitorami PARP stosowana w przypadku niskozróżnicowanego raka jajnika z mutacją BRCA po uzyskaniu odpowiedzi na chemioterapię opartą na pochodnych platyny. <p><i>Poziom dowodów: I – przynajmniej jedno duże randomizowane badanie kontrolne z dobrą jakością metodyką (niskim ryzykiem błędów) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności; II – małe RCT lub duże RCT z niejasnym ryzykiem błędów (o niższej jakości metodologicznej) lub metaanalizy takich badań lub badań z wykazaną heterogenicznością; III – prospektywne badania kohortowe; IV – retrospektywne badania kohortowe lub kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie eksperckie.</i></p> <p><i>Stopień rekomendacji: A – silnie rekomendowane: silne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną; B – generalnie rekomendowane: silne lub umiarkowane dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną; C – opcjonalnie rekomendowane: niewystarczające dowody dotyczące skuteczności lub korzyść nie przeważa nad ryzykiem (działania niepożądane, koszty, itd.); D – generalnie nierekomendowane: umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub dowodzące zdarzeń niepożądanych; E – nierekomendowane: silne dowody przeczące skuteczności lub dowodzące zdarzeń niepożądanych.</i></p>
<p>NICE 2021-pathways (Wielka Brytania)</p>	<p><u>Rekomendacje dotyczą postępowania w zaawansowanym (stadium II-IV) raku jajnika</u></p> <p>Po pierwszej linii CTH zaleca się leczenie podtrzymujące. U chorych z niskozróżnicowanym zaawansowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (III-IV wg FIGO) rekomenduje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem, o ile nastąpiła całkowita lub częściowa odpowiedź na CTH pierwszej linii opartej na platynie z bewacyzumabem oraz nowotwór jest związany z defektem rekombinacji homologicznej (HRD, ang. homologous recombination deficiency), • niraparyb o ile nastąpiła całkowita lub częściowa odpowiedź na CTH pierwszej linii opartą na platynie, • olaparyb, o ile u chorego wykazano mutację BRCA i nastąpiła całkowita lub częściowa odpowiedź na CTH pierwszej linii opartą na platynie. <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p>
<p>SIGN 2018 (Szkocja)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczą postępowania w raku jajnika</u></p> <p><u>Leczenie choroby zaawansowanej:</u></p> <p>Na czas opracowywania wytycznych wskazano, że trwają badania nad terapią podtrzymującą inhibitorami PARP po pierwszej linii CTH - badania SOLO-1 (olaparyb) i PRIMA (niraparyb).</p> <p><u>Leczenie podtrzymujące:</u></p> <p>Pomimo dobrych początkowych odpowiedzi na terapię u większości chorych na raka jajnika dochodzi do nawrotów. Powyższe, doprowadziło do wzrostu zainteresowania terapią podtrzymującą w celu opóźnienia nawrotów i/lub zwiększenia przeżycia.</p>

¹ E-aktualizacja z 01.04.2020 r. (<https://www.esmo.org/guidelines/gynaecological-cancers/newly-diagnosed-and-relapsed-epithelial-ovarian-carcinoma/eupdate-ovarian-cancer-treatment-recommendations>)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> W zaawansowanym raku jajnika CTH podtrzymująca nie powinna być podawana po standardowej CTH I linii (A). <p><i>Siła rekomendacji:</i> A – przynajmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub RCT ocenione jako 1++ i bezpośrednio dotyczące populacji docelowej lub zbiorów dowodów opierający się na badaniach ocenionych jako 1+ bezpośrednio dotyczących populacji docelowej, wykazujących ogólną spójność wyników; B – zbiór dowodów opierający się na badaniach ocenionych jako 2++ bezpośrednio dotyczących populacji docelowej, wykazujących ogólną spójność wyników lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych jako 1++ lub 1+; C – zbiór dowodów opierający się na badaniach ocenionych jako 2+ bezpośrednio dotyczących populacji docelowej, wykazujących ogólną spójność wyników lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych jako 2++; D – dowody poziomu 3 lub 4 lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych jako 2+; dobra praktyka – rekomendowana najlepsza praktyka oparta na klinicznym doświadczeniu autorów wytycznych.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych:</i> 1++: wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne RCT lub RCT z niskim ryzykiem błędu systematycznego; 1+: prawidłowo przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne RCT lub RCT z niskim ryzykiem błędu systematycznego; 1-: metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT z wysokim ryzykiem błędu systematycznego; 2++: wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych oraz wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych z bardzo niskim ryzykiem błędu; 2+: prawidłowo przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z niskim ryzykiem błędu; 2-: badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z wysokim ryzykiem błędu; 3: badania nieanalityczne (ang. non-analytic studies), opisy i serie przypadków; 4: opinia ekspercka.</p>
<p>BGSC 2017 (Wielka Brytania)</p>	<p>Rekomendacje dotyczą raka jajnika, raka jajowodu/pierwotnego raka otrzewnej:</p> <p><u>Leczenie choroby zaawansowanej (II-IV wg FIGO):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Terapia biologiczna lekami antyangiogennymi: Terapia celowana podawana jako terapia podtrzymująca, dodana do konwencjonalnej chemioterapii pierwszej linii, wykazuje wydłużenie PFS, ale nie OS. Dodanie do terapii leków antyangiogennych zwiększa jej toksyczność (A). <p>W ramach terapii celowanej opisano badania dotyczące bewacyzumabu, pazopanibu i nintedanibu, między innymi wśród pacjentów po pierwszej linii chemioterapii, u których nie doszło do progresji choroby.</p> <ul style="list-style-type: none"> Obserwacja: Podczas wizyt kontrolnych niezbędna jest dokładana analiza historii choroby oraz ocena nowych i potencjalnie związanych z nowotworem objawów (C). <p>Wskazano, że obserwacja zapewnia możliwość oceny ryzyka i/lub wystąpienia nawrotu choroby, a także całościowej oceny pacjentów pod kątem bieżących problemów fizycznych, psychologicznych, emocjonalnych, finansowych i seksualnych związanych z leczeniem.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych:</i> patrz. SIGN 2018.</p>
<p>KCE 2016 (Belgia)</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w raku jajnika</p> <p><u>Leczenie choroby zaawansowanej:</u></p> <p>Obserwacja: Po zakończeniu leczenia pierwszego rzutu (CTH) zaleca się rutynowe regularne wizyty kontrolne w celu ewentualnego leczenia skutków ubocznych terapii, dalszego wsparcia psychospołecznego, monitorowania wyników do celów badawczych i wczesnego wykrywania nawrotów choroby.</p> <p><i>Poziom dowodów:</i> wysoki – istnieje silne przekonanie, że rzeczywiste efekty są zbliżone do oszacowanych efektów interwencji (oparte na RCT bez istotnych ograniczeń lub jednoznacznych dowodach z badań obserwacyjnych); umiarkowany – istnieje umiarkowana pewność oszacowanego efektu interwencji: rzeczywisty efekt prawdopodobnie będzie zbliżony do oszacowanego efektu, ale istnieje możliwość, że jest znacząco różny (oparte na RCT z istotnymi ograniczeniami); niski – istnieje ograniczone przekonanie o oszacowanym efekcie interwencji: rzeczywisty efekt może znacznie różnić się od oszacowanego (oparte na RCT z bardzo istotnymi ograniczeniami, badaniach obserwacyjnych lub seriach opisów przypadków); bardzo niski – istnieje bardzo niskie przekonanie o oszacowanym efekcie interwencji: rzeczywisty efekt prawdopodobnie będzie się różnił od oszacowanego (oparte na RCT z bardzo istotnymi ograniczeniami, badaniach obserwacyjnych lub seriach opisów przypadków).</p> <p><i>Stopień rekomendacji:</i> rekomendacja silna – pożądane efekty interwencji wyraźnie przeważają nad skutkami niepożądanymi (interwencja ma zostać wprowadzona do praktyki), lub skutki niepożądane wyraźnie przeważają nad pożądanymi efektami (interwencja nie ma zastosowania w praktyce); rekomendacja słaba – pożądane efekty interwencji prawdopodobnie przeważają nad skutkami niepożądanymi (interwencja prawdopodobnie może zostać wprowadzona do praktyki), lub skutki niepożądane prawdopodobnie przeważają nad pożądanymi efektami (interwencja prawdopodobnie nie ma zastosowania w praktyce).</p>
<p>SEOM 2020 (Hiszpania)</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w raku jajnika</p> <p><u>Leczenie podtrzymujące inhibitorami PARP choroby zaawansowanej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Olaparyb (z lub bez bewacyzumabem) lub niraparyb po częściowej lub całkowitej odpowiedzi na pierwszą linię CTH są skuteczne u pacjentów z mutacją BRCA i są silnie rekomendowane (I, A). Niraparyb lub olaparyb+bewacyzumab są silnie rekomendowane u pacjentów z guzami HRD (I, A). W subpopulacji HRP należy rozważyć podtrzymanie niraparybem, a bewacyzumab pozostaje alternatywą (I, B). <p><i>Poziom dowodów:</i> I – przynajmniej jedno prawidłowo zaprojektowane RCT; II – przynajmniej jedno: prawidłowo zaprojektowane badanie kliniczne bez randomizacji / badanie kliniczno-kontrolne lub kohortowe (najlepiej wielośrodkowe) / dramatyczne skutki niekontrolowanych eksperymentów; III – opinie autorytetów /</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>doświadczenie kliniczne, badaniach opisowe / raporty komitetów eksperckich.</p> <p><i>Stopień rekomendacji:</i> A – dobre dowody popierające rekomendację stosowania interwencji; B – umiarkowane dowody popierające rekomendację stosowania interwencji; C – słabe dowody na poparcie rekomendacji; D – umiarkowane dowody popierające rekomendację przeciwko stosowaniu interwencji; E – dobre dowody popierające rekomendację przeciwko stosowaniu interwencji.</p>
<p>FIGO 2018 (Świat)</p>	<p><u>Rekomendacje dotyczą raka jajnika, raka jajowodu/pierwotnego raka otrzewnej:</u></p> <p><u>Leczenie choroby zaawansowanej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • CTH podtrzymująca: brak dowodów na zalecenie CTH podtrzymującej po zakończeniu CTH I linii. • Obserwacja: U pacjentów po zakończeniu leczenia chirurgicznego i CTH prowadzona jest obserwacja (brak zaleceń opartych na dowodach naukowych dotyczących sposobu prowadzenia obserwacji chorych). <p>Olaparyb jako substancja stosowana w leczeniu raka jajnika wspomniana jest na etapie leczenia nawrotów.</p> <p><i>Poziom dowodów:</i> nie podano definicji. <i>Stopień rekomendacji:</i> brak.</p>
<p>NCCN 2021 (Stany Zjednoczone)</p>	<p><u>Rekomendacje dotyczą raka jajnika, w tym raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej:</u></p> <p><u>Leczenie stadium II-IV choroby:</u></p> <p>Po zakończeniu CTH systemowej pacjentów należy ocenić pod kątem odpowiedzi w trakcie i po leczeniu oraz monitorować pod kątem długoterminowych powikłań (2A).</p> <p><u>Leczenie po terapii podstawowej, po której nastąpiła odpowiedź całkowita (CR) lub częściowa (PR):</u></p> <p>w przypadku, gdy wcześniej <u>nie stosowano</u> bewacyzumabu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • germinalna lub somatyczna (ang. somatic) mutacja BRCA1/2 oraz uzyskano całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie: olaparyb (1) lub niraparyb (1). <p>w przypadku, gdy wcześniej <u>stosowano</u> bewacyzumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • typ mutacji BRCA1/2 <i>wild-type</i> lub nieznaną: bewacyzumab (2A) (HRP lub nieznaną) lub bewacyzumab+olaparyb (2A) (HRD), • germinalna lub somatyczna mutacja BRCA1/2: bewacyzumab+olaparyb (1) lub olaparyb (2A) lub niraparyb (2A). <p>W wytycznych podkreśla się, że pacjentów należy zachęcać do udziału w badaniach klinicznych (2A).</p> <p><i>Kategorie dowodów naukowych i konsensusu:</i> kategoria 1 – zalecenie powstałe w oparciu o dowody wysokiej jakości, istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa; kategoria 2A – zalecenie powstałe w oparciu o dowody niższego poziomu, istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa; kategoria 2B – zalecenie powstałe w oparciu o dowody wysokiej jakości, istnieje konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa; kategoria 3 – zalecenie na podstawie dowolnego poziomu dowodów, istnieją spore różnice wśród ekspertów NCCN co do zdania czy dana interwencja jest właściwa.</p> <p><i>Kategorie preferencji:</i> preferowana interwencja – interwencje oparte na najwyższej skuteczności, bezpieczeństwie i dowodach; oraz w stosownych przypadkach przystępności ceny; inna zalecana interwencja – inne interwencje, które mogą być nieco mniej skuteczne, bardziej toksyczne lub oparte na mniej utrwalonych danych; lub znacznie mniej przystępne cenowo przy podobnych wynikach.</p>
<p>ASCO 2020 (Stany Zjednoczone)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczą stosowania inhibitorów PARP w leczeniu raka jajnika</u></p> <p><u>Zalecenia dotyczą wyłącznie pacjentów z rakiem jajnika, którzy uprzednio nie otrzymywali inhibitorów PARP.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Powtarzanie terapii inhibitorami PARP w leczeniu raka jajnika nie jest obecnie rekomendowane. Należy rozważyć najlepszy moment wprowadzenia terapii inhibitorami PARP w zależności od indywidualnych cech nowotworu pacjenta. Zaleca się do uczestnictwa w badaniach klinicznych (<i>nieformalny konsensus; korzyści przeważają nad szkodami; dowody niewystarczające; rekomendacja silna</i>) • Chorem z nowozdiagnozowanym rakiem (w tym niskozróżnicowanym) w st. III-IV, które odpowiedziały (całkowicie lub częściowo) na I linię CTH opartej na platynie należy zaproponować terapię podtrzymującą inhibitorami PARP: olaparybem (pacjentki z germinalną lub somatyczną patogenną lub prawdopodobnie patogenną mutacją genów BRCA1 lub BRCA2) lub niraparybem (wszystkie pacjentki) (<i>oparte na dowodach naukowych; korzyści przeważają nad szkodami; dowody wysokiej jakości; rekomendacja silna</i>) • Dodanie olaparybu do bewacyzumabu w ramach terapii podtrzymującej może być proponowane pacjentkom w st. III-IV (m.in. raka zróżnicowanego) z germinalną lub somatyczną patogenną lub prawdopodobnie patogenną mutacją genów BRCA1 lub BRCA2 i/lub niestabilnością genomu, u których wystąpiła całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie CTH w skojarzeniu z bewacyzumabem (<i>oparte na dowodach naukowych; korzyści przeważają nad szkodami; dowody wysokiej jakości; rekomendacja silna</i>). <p>Podkreśla się, że badania kliniczne nad rakiem są niezbędne do podejmowania decyzji klinicznych i poprawy opieki onkologicznej oraz że wszyscy pacjenci powinni mieć możliwość wzięcia w nich udziału.</p> <p><i>Jakość dowodów naukowych:</i> wysoka – wysoki poziom ufności, że rzeczywisty efekt terapii będzie zbliżony do efektu oszacowanego; średnia – umiarkowany poziom ufności co do oszacowanych efektów: prawdopodobnie rzeczywisty efekt będzie zbliżony do efektu oszacowanego jednak istnieje szansa, że będzie on inny; niska – ograniczony poziom ufności co do oszacowanych efektów: rzeczywisty efekt może znacznie różnić się od efektu oszacowanego; bardzo niska – bardzo niski poziom ufności co do oszacowanych efektów:</p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>rzeczywisty efekt najprawdopodobniej będzie różnił się od efektu oszacowanego.</i></p> <p><i>Siła rekomendacji: wysoka – oznacza, że zalecany sposób postępowania przysłuży się większości lub wszystkim osobom; umiarkowana – nie podano definicji; słaba – oznacza, że zalecany sposób działania nie przysłuży się najlepiej wszystkim osobom i istnieje potrzeba dokładniejszego przeanalizowania sytuacji i preferencji pacjenta; należy rozważyć wszelkie potencjalne korzyści i szkody dla pacjenta.</i></p>
<p>ACI 2019 (Australia)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczą postępowania w nowotworach ginekologicznych</u></p> <p><u>Leczenie zaawansowanego raka jajnika i jajowodu:</u></p> <p>Terapia celowana: Bewacyzumab może być podany po zakończeniu CTH opartej na karboplatynie i paklitakselu.</p> <p>Leczenie podtrzymujące: Terapia podtrzymująca (w postaci CTH lub immunoterapii) po CTH I linii nie ma udowodnionej korzyści klinicznej u pacjentów z zaawansowaną chorobą. Jedynie bewacyzumab wykazuje niewielką poprawę w postaci OS u pacjentek w st. III-IV.</p> <p>Wspomina się o dostępie do terapii olaparybem jako terapii podtrzymującej w ramach PBS u pacjentek z mutacją BRCA1/2, niskozróżnicowanym rakiem jajnika po całkowitej lub częściowej odpowiedzi na co najmniej dwie uprzednio stosowane chemioterapie oparte na związkach zawierających platynę.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p>
<p>AHS 2013 (Kanada)</p>	<p><u>Rekomendacje dotyczą raka jajnika, w tym raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej:</u></p> <p>Postępowanie po zastosowaniu CTH I-linii obejmuje obserwację (w tym badania kontrolne).</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p>




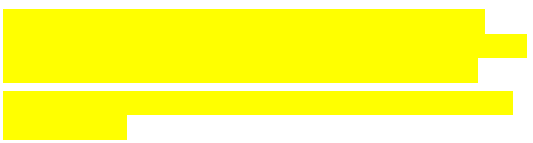
Stosowanie substancji czynnej olaparyb, w monoterapii, czy też w skojarzeniu z bewacyzumabem, we wskazaniu wynikającym z treści wniosku, wspomniane jest dopiero w najnowszych wytycznych klinicznych (od 2020 roku). Wcześniej olaparyb był jedynie wspomniany w leczeniu nawrotowego raka jajnika. Zalecenia dotyczące stosowania terapii skojarzonej z bewacyzumabem (tzn. w populacji z potwierdzonym HRD) są zgodne z treścią wniosku.


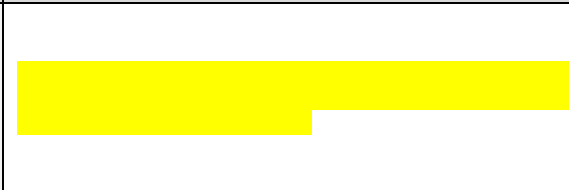

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano 3 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli i w tekście poniżej.

Tabela 12. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	prof. dr hab. Mariusz Bidziński Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej	prof. dr hab. n. med. Jan Kotarski Prezes Zarządu Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej
Aktualnie stosowane technologie medyczne	Bevacizumab	Bewacyzumab
Odsetek pacjentów stosujących aktualnie technologie opcjonalne	Ok 45%	1000 ± 100
Odsetek pacjentów stosujących technologie opcjonalne w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii	Ok 30%	50% chorych ze stwierdzonym HRD+ około 400 będzie leczonych bewacyzumabem
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	Nie wszystkie ośrodki leczące systemowo raka jajnika, jajowodu lub otrzewnej mają zakontaraktowany program terapeutyczny z Bevacizumabem i leczą nieoptymalnie. Około połowa chorych u których można byłoby zastosować Bevacizumab nie otrzymuje tego leku z powodów czysto organizacyjnych ośrodków.	<i>W grupie chorych leczonych bewacizumabem w monoterapii jako leczenie podtrzymujące w I linii leczenia, u których jest patogenna mutacja genów BRCA1/2 stosujemy terapię o istotnie mniejszej skuteczności. Prowadzi to do rezygnacji u części chorych ze stosowania bewacizumabu i przechodzenia w leczenie za pomocą olaparybu w monoterapii.</i>
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	Centralizacja leczenia chorych na raka jajnika jajowodu i otrzewnej w centrach referencyjnych – ovarian cancer unit.	<i>Możliwość dołączenia do leczenia bewacizumabem stosowanym zgodnie z obecnymi kryteriami kwalifikacji olaparybu u chorych HRD, które uzyskały odpowiedź (całkowitą i częściową) olaparybu (jak wnioskowana procedura zgodnie z badaniem PAOLA1)</i>
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	Podobnie jak w przypadku Bewacyzumabu ośrodki mogą nie podpisywać umów na program leków i to ograniczy odstępność do tego leczenia	<i>W chwili obecnej dostępna jest możliwość oceny występowania patogennych mutacji w genach BRCA1/2 za pomocą techniki NGS finansowane ze środków publicznych.</i>  

Ekspert	prof. dr hab. Mariusz Bidziński Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej	prof. dr hab. n. med. Jan Kotarski Prezes Zarządu Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	Są to chore z deficytem genów naprawy HRD głównie w genach BRCA 1 i 2.	Tak. Istotnie większe korzyści mierzone czasem do progresji mają chore w grupie BRCAmut (PFS z 37 vs 17 miesięcy) W grupie w grupie HRD non BRCAmut wydłużenie mierzone czasem do progresji mają wynosi 28,1 vs 16,6 miesiąca
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie korzystają ze stosowania ocenianej technologii?	W grupie bez mutacji patogennych w genach naprawy HRD leki wykazą znikomą skuteczność.	Tak. Grupa HRP nie odnosi korzyści z połączenie bewacizumabu z olaparybem. HR 0.92 16,9 vs 16.0 miesięcy – NIE JEST JEDNAK BRANA POD UWAGĘ W ANALIZOWANEJ SPRAWIE
Czy w praktyce klinicznej, po stwierdzeniu platynowrażliwości u pacjentki, wykonuje się test na obecność mutacji HRD/BRCA1/2? Pytanie dotyczy populacji pacjentek mających rozpocząć terapię bewacizumabem (zgodnie z zapisem Programu Lekowego nie ma obowiązku stwierdzenia obecności mutacji BRCA1/2 w ramach badań diagnostycznych do kwalifikacji do leczenia bewacizumabem)	Według dotychczasowych zasobów informacyjnych jedynie około 30% chorych ma wykonane testy molekularne.	Tak - W chwili obecnej dostępna jest możliwość oceny występowania patogennych mutacji w genach BRCA1/2 za pomocą techniki NGS finansowane ze środków publicznych. Dobra praktyka kliniczna oraz zalecenie polskich towarzystw naukowych (PTGO) wskazują ten moment w czasie leczenia jako optymalny na wykonanie badań genetycznych. 
		

Ekspert	prof. dr hab. Mariusz Bidziński Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej	prof. dr hab. n. med. Jan Kotarski Prezes Zarządu Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej
		
Czy we wnioskowanej populacji kontynuuje się terapię chemioterapią (w skojarzeniu z bewacyzumabem lub olaparybem w monoterapii) jako terapia podtrzymująca? Jeżeli zdarzają się sytuacje, gdzie jako terapię podtrzymującą stosuje się wyłącznie chemioterapię to jaki procent pacjentów to obejmuje?	Nie stosuje się powszechnie.	NIE
Inne uwagi.	Wszystkie chore z rozpoznaniem raka jajnika, jajowodu i otrzewnej powinny mieć obowiązkowo wykonane badanie genetyczne w kierunku BRCA 1 i 2 niezależnie od możliwości zastosowania terapii iPARP. To pomogłoby w dwóch rzeczach: wytypowaniu rodzin high risk i pozwoliło na optymalizację terapii chorych na w/w nowotwor	Nabłonkowy rak jajnika jest kalką językową z języka angielskiego. W polskim piśmiennictwie wystarczy rak jajnika

Dodatkowo uzyskano jedną odpowiedź od prof. dr hab. n. med. Kazimierza Pityńskiego, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie ginekologii onkologicznej o treści:

„Na podstawie wyników dotychczas przeprowadzonych badań, rekomendacji towarzystw naukowych, regulacji wprowadzonych przez inne kraje, w tym europejskie oraz doświadczenia własnego, nie mam zastrzeżeń do opiniowanego programu lekowego i w pełni akceptuje kryteria i zasady stosowania.”

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20.04.2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 41) w ramach programu lekowego B.50 obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są olaparyb, bewacyzumab oraz niraparyb.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 13. Produkty lecznicze refundowane w PL B.50.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Bewacyzumab (od 05.2022 niektóre refundowane w ramach katalogu chemioterapii)							
Alymsys, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 16 ml	08436596260047	1987,20	2086,56	2086,56	bezpłatny	0
Alymsys, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	08436596260030	496,80	521,64	521,64	bezpłatny	0
Avastin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/4 ml	1 fiol.po 4 ml	05909990010486	1171,80	1230,39	521,64	bezpłatny	0
Avastin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg/16 ml	1 fiol.po 16 ml	05909990010493	4687,20	4921,56	2086,56	bezpłatny	0
Mvasi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 16 ml	08715131021870	2165,83	2274,12	2086,56	bezpłatny	0
Mvasi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	08715131021863	541,46	568,53	521,64	bezpłatny	0
Oyavas, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 16 ml	05909991451349	1825,20	1916,46	1916,46	bezpłatny	0
Oyavas, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	05909991451332	456,30	479,12	479,12	bezpłatny	0
Zirabev, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 16 ml	05415062349342	2181,60	2290,68	2086,56	bezpłatny	0
Zirabev, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	05415062349359	545,40	572,67	521,64	bezpłatny	0
Abevmy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 16 ml	05901797710989	1900,80	1995,84	1995,84	bezpłatny	0
Abevmy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	05901797710972	475,20	498,96	498,96	bezpłatny	0
Niraparyb							
Zejula, kaps. twarde, 100 mg	56 szt.	05909991425487	21119,63	22175,61	22175,61	bezpłatny	0
Zejula, kaps. twarde, 100 mg	84 szt.	05909991425494	31679,45	33263,42	33263,42	bezpłatny	0
Olaparyb							
Lynparza, tabl. powł., 100 mg	56 szt.	05000456031325	10586,16	11115,47	11115,47	bezpłatny	0
Lynparza, tabl. powł., 150 mg	56 szt.	05000456031318	10586,16	11115,47	11115,47	bezpłatny	0
Lynparza, kaps. twarde, 50 mg	448 szt.	05902135480052	21172,32	22230,94	22230,94	bezpłatny	0

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 14. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
olaparyb + bewacyzumab vs bewacyzumab	w subpopulacji pacjentek z grupy wysokiego ryzyka z HRD (definiowanymi obecność mutacji BRCA1/2 lub niestabilnością genomu), u których miały być stosowany olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem jako komparator wybrano bewacyzumab (tj. schemat obejmujący bewacyzumab+chemioterapię opartą na paklitakselu i karboplatynie a następnie stosowanie bewacyzumabu w dawce 7,5 mg w monoterapii w ramach leczenia podtrzymującego);	Ocena poniżej tabeli

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
[redacted]	[redacted]	Ocena poniżej tabeli

Zdaniem analityków Agencji wybór komparatorów dokonany przez wnioskodawcę jest prawidłowy. [redacted]

Zgodnie z tym zapisem według analityków Agencji dodatkowymi komparatorami, jakie powinny być uwzględnione w analizie wnioskodawcy to:

- olaparyb w monoterapii (na dzień zakończenia prac nad AWA refundowany w programie lekowym B.50 dla terapii skojarzonej olaparyb + bewacyzumab (populacja HRD+, w tym BRCA1/2+),

o czym wnioskodawca został poinformowany pismem ws. niespełnienia wymagań minimalnych z dnia 24.03.2022 r., znak OT.4231.8.2022.MC.3. Wnioskodawca odniósł się do powyższej uwagi:

- „[redacted]”
- „Porównanie terapii skojarzonej olaparyb + bewacyzumab z komparatorem refundowanym w PL B.50: olaparybem w monoterapii: (...) 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”

Należy zwrócić uwagę na sprzeczność powyższego argumentu z opinią eksperta klinicznego, która na pytanie „Czy w praktyce klinicznej, po stwierdzeniu platynowrażliwości u pacjentki, wykonuje się test na obecność mutacji HRD/BRCA1/2?” brzmiała: „*Tak - W chwili obecnej dostępna jest możliwość oceny występowania patogennych mutacji w genach BRCA1/2 za pomocą techniki NGS finansowane ze środków publicznych. Dobra praktyka kliniczna oraz zalecenie polskich towarzystw naukowych (PTGO) wskazują ten moment w czasie leczenia jako optymalny na wykonanie badań genetycznych.*”

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy



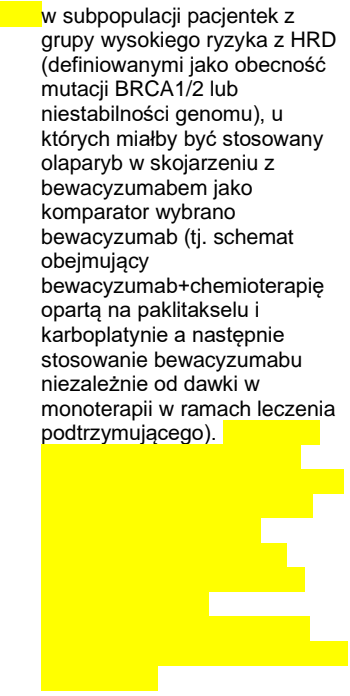
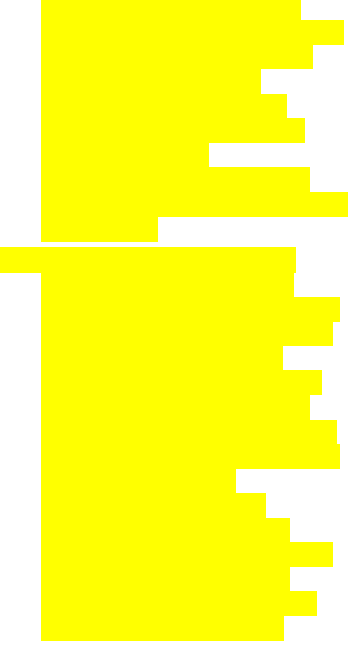
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem AKL wnioskodawcy była „ocena efektywności klinicznej i praktycznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb), w formie tabletek powlekanych, stosowanego w ramach leczenia podtrzymującego, w następujących subpopulacjach nowo zdiagnozowanych, dorosłych pacjentów, z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową lub u których nie stwierdzono dowodów na obecność choroby; NED) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny:

- w skojarzeniu z bewacyzumabem – u pacjentek z zaburzeniami rekombinacji homologicznej (ang. *homologous recombination deficiency*, HRD) innymi niż mutacje *BRCA1/2*, z grupy wysokiego ryzyka nawrotu (tj. stopień zaawansowania FIGO IV lub III z chorobą resztkową po zabiegu cytoredukcji > 1cm);
- w skojarzeniu z bewacyzumabem – u pacjentek mutacjami *BRCA1/2*, z grupy wysokiego ryzyka nawrotu (tj. stopień zaawansowania FIGO IV lub III z chorobą resztkową po zabiegu cytoredukcji > 1cm);

Tabela 15. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<p><u>badania pierwotne:</u> dorosłe pacjentki z nowo zdiagnozowanym zaawansowanym (II-IV FIGO) rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu, lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię pierwszego rzutu opartą na pochodnych platyny (lub platyny z bewacyzumabem)</p> <p><u>badania wtórne:</u> dorosłe pacjentki z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym (III-IV według FIGO), rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewne</p>	inne niż włączone	populacja szersza niż wnioskowana, w kryteriach włączenia nie uwzględniono obecności mutacji HRD (w tym <i>BRCA1/2</i>)
Interwencja	<p><u>badania pierwotne:</u> olaparyb w postaci tabletek powlekanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zgodnie ze schematem dawkowania przedstawionym we wnioskowanym zmodyfikowanym programie lekowym w subpopulacji pacjentek z HRD (z mutacjami <i>BRCA1/2</i> lub niestabilnością genomu) z grupy wysokiego ryzyka nawrotu, stosowany w 	inne niż opisane	brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<p>skojarzeniu z bewacyzumabem; </p> <p><u>badania wtórne:</u> olaparyb w postaci tabletek powlekanych (produkt leczniczy Lynparza) w skojarzeniu z bewacyzumabem (w subpopulacji z HRD) </p>		
Komparatory	<p><u>badania pierwotne:</u>  w subpopulacji pacjentek z grupy wysokiego ryzyka z HRD (definiowanymi jako obecność mutacji BRCA1/2 lub niestabilności genomu), u których miałyby być stosowany olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem jako komparator wybrano bewacyzumab (tj. schemat obejmujący bewacyzumab+chemioterapię opartą na paklitakselu i karboplatynie a następnie stosowanie bewacyzumabu niezależnie od dawki w monoterapii w ramach leczenia podtrzymującego). </p> <p><u>badania wtórne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> w subpopulacji pacjentek z grupy wysokiego ryzyka z HRD (definiowanymi jako obecność mutacji BRCA1/2 lub niestabilności genomu), u których miałyby być stosowany 	inne niż przedstawione	brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	bazach informacji medycznej); <ul style="list-style-type: none"> • meta-analazy, raporty HTA i analizy zbiorcze; • badania w postaci pełnotekstowych publikacji lub dostępne ty ko w formie abstraktów; • badania opubl kowane w języku angielskim oraz polskim; • badania przeprowadzone na ludziach 		
Inne kryteria	-	-	-

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, dokonano przeszukania m.in. w Medline, Embase, Cochrane Library oraz naukowych bazach danych. Jako datę wyszukiwania podano 14.07.2021.

W opinii analityków Agencji strategię wyszukiwania opracowano poprawnie poprzez połączenie słów kluczowych dla interwencji, komparatora oraz populacji. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH oraz Emtree. W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle dwie osoby, ostateczna strategia była tworzona metodą ciągu prób i korekt przed dwóch analityków pracujących niezależnie. „W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań pierwotnych i wtórnych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (z udziałem osoby trzeciej)”. Stopień zgodności między analitykami dla przeglądu abstraktów w ramach wyszukiwania badań pierwotnych wyniósł 98%.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline, Embase, Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących populacji oraz interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 10.03.2022 r.

W wyniku wyszukiwania aktualizującego analitycy Agencji odnaleźli dodatkowe prace, które powinny zostać włączone do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy. Odnalezione przez analityków Agencji publikacje zostały uwzględnione w Aneksie do AKL wnioskodawcy, przekazanej w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach przeprowadzonych wyszukiwań odnaleziono badanie PAOLA-1, bezpośrednio porównujące wnioskowaną technologię medyczną olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem z przyjętym przez wnioskodawcę komparatorem bewacyzumabem.

W badaniu tym interwencję stanowił niraparyb – należący do tej samej grupy substancji co olaparyb – PARPi.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 16. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>PAOLA-1</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> AstraZeneca, Merck</p>	<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo z bewacyzumabem, wielośrodkowe, typu IIA</p> <p>hipoteza badawcza: superiority</p> <p>Czas trwania badania: maj 2015 – czerwiec 2022</p> <p>Czas trwania randomizacji: lipiec 2015-wrzesień 2017, data odcięcia danych marzec 2019</p> <p>Interwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> - olaparyb (tabletki) w dawce 300 mg/ 2x dobę + bewacyzumab 15 mg/kg co 3 tygodnie (dożylnie, do 15 miesięcy) - placebo 2x dobę + bewacyzumab 15 mg/kg co 3 tygodnie (dożylnie, do 15 miesięcy). 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat, - podpisanie świadomej zgody na udział w badaniu i możliwość przestrzegania zaleceń leczenia, - pacjentki z nowo zdiagnozowanym zaawansowanym rakiem jajnika (stopień IIIB, IIIC lub IV według FIGO), pierwotnym rakiem otrzewnej i / lub rakiem jajowodu, - rak potwierdzony histologicznie jako (a) rak surowiczy o wysokim stopniu złośliwości lub (b) rak endometrialny o wysokim stopniu złośliwości lub (c) inny nabłonkowy, nieszluzowy rak jajnika u pacjentek z obecnością mutacji <i>BRCA1</i> lub 2, - pacjentki z historią występowania zlokalizowanego nowotworu zdiagnozowanego w ciągu ostatnich 5 lat pod warunkiem ukończenia systemowej terapii adjuwantowej przed randomizacją i bez nawrotów i przerzutów, - pacjentki z pierwotnym potrójnie ujemnym rakiem piersi w wywiadzie pod warunkiem, że ukończyły ostateczną terapię przeciwnowotworową ponad trzy lata wcześniej, bez nawrotów o objawów raka piersi przed rozpoczęciem badanego leczenia, - ukończenie schematu chemioterapii z platyną i taksanem przed randomizacją do badania (składającej się z minimum 6 i maksymalnie 9 cykli leczenia; jeśli terapia oparta na pochodnych platyny i została przerwana wcześniej z powodu toksyczności niehematologicznej związanej ze stosowanym leczeniem, pacjenci musieli otrzymać co najmniej 4 cykle chemioterapii; dopuszczalna była dożylna, dootrzewnowa lub neoadjuwantowa chemioterapia na bazie platyny; w przypadku terapii cotygodniowej za jeden cykl uznawano trzy tygodnie, cytoredukcja odroczonej była dozwolona), - otrzymanie co najmniej 3 cykli bewacyzumabu (15 mg / kg co trzy tygodnie) w połączeniu z ostatnimi 3 cyklami chemioterapii opartej na związkach platyny, -u pacjentek po odroczonej cytoredukcji konieczne było podanie co najmniej 2 cykli bewacyzumabu (15 mg / kg co trzy tygodnie) w połączeniu z ostatnimi trzema cyklami chemioterapii opartej na platynie, -brak objawów choroby, częściowa lub całkowita odpowiedź na leczenie I rzutu, - brak klinicznych objawów progresji choroby podczas leczenia I rzutu i przed randomizacją do badania, - pacjentki poddane randomizacji do badania co najmniej 3 tygodnie i nie później niż 9 tygodni po ostatniej dawce chemioterapii, 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> przeżycie wolne od progresji</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -przeżycie całkowite, - czas do wystąpienia najwcześniejszej progresji, - czas od randomizacji do najwcześniejszej daty rozpoczęcia innego leczenia przeciwnowotworowego po przerwaniu leczenia badanym lekiem lub zgonu (TFST), - czas do wystąpienia drugiej progresji choroby (PFS2), - czas od randomizacji do daty rozpoczęcia drugiego leczenia przeciwnowotworowego po przerwaniu leczenia badanym lekiem lub zgonu (TSST), -jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL), -profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>- wszystkie główne objawy toksyczności po poprzedniej chemioterapii musiały ustąpić lub zredukować nasilenie do co najmniej stopnia 1 wg CTCAE (z wyjątkiem łysienia i neuropatii obwodowej),</p> <p>- pacjentki z prawidłową czynnością narządów i szpiku kostnego (hemoglobina $\geq 10,0$ g/dl; bezwzględna liczba neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $> 100 \times 10^9/l$; bilirubina całkowita $\leq 1,5$ x górna granica normy (GGN); AspAT / ALT $\leq 2,5$ x GGN, chyba że przerzuty do wątroby były obecne, wtedy AspAT / ALT ≤ 5 x GGN; kreatynina w surowicy $\leq 1,25$ x GGN, a klirens kreatyniny > 50 ml/min; pacjenci nie powinni otrzymywać leków przeciwzakrzepowych oraz INR (międzynarodowy współczynnik znormalizowany) $\leq 1,5$ i czas kaolinowo-kefalinowy (APTT) $\leq 1,5$ x GGN; stosowanie pełnej dawki antykoagulantów było dozwolone, jeśli INR lub APTT mieściło się w granicach terapeutycznych, jeśli pacjent przyjmował doustne leki przeciwzakrzepowe, dawka musiała być stabilna przez co najmniej dwa tygodnie w momencie randomizacji; wynik testu paskowego moczu pod kątem białkomoczu $< 2+$; jeśli wartość wskaźnika paskowego moczu wynosiła ≥ 2, dobowy zbiórka moczu musiała wykazywać < 1 g białka w ciągu 24 godzin; prawidłowe ciśnienie tętnicze lub odpowiednio leczone i kontrolowane nadciśnienie (skurczowe ciśnienie ≤ 140 mmHg i / lub rozkurczowe ciśnienie krwi ≤ 90 mmHg),</p> <p>- stan sprawności ECOG 0 do 1,</p> <p>- próbka materiału pobranego z guza będącego pierwotną zmianą musiała być dostępna do centralnego badania pod kątem występowania mutacji <i>BRCA</i>, a wynik testu musiał być dostępny do przeprowadzenia stratyfikacji,</p> <p>- pacjentki po menopauzie, a w przypadku kobiet w wieku rozrodczym udowodnione postępowanie uniemożliwiające zajście w ciążę przed podaniem pierwszej dawki badanego leku.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- pacjenci z guzami jajnika, jajowodu lub otrzewnej (guzy zarodkowe) pochodzenia nienabłonkowego,</p> <p>- pacjenci z guzami jajnika o niskim potencjale złośliwości (np. guzami granicznymi) lub rakiem śluzowym,</p> <p>- pacjentki z synchronicznym pierwotnym rakiem endometrium, chyba że rak był w stadium zaawansowania $< II$ oraz pacjentka była w wieku poniżej 60 lat w momencie rozpoznania raka endometrium w stadium I lub II stopnia 1A lub 1B, lub raka endometrium w stadium III stopnia 1A LUB w wieku ≥ 60 lat w momencie rozpoznania raka endometrium z gruczolakorakiem endometrioidalnym w stadium I lub II w stopniu 1A,</p> <p>- pacjentki z gruczolakorakiem surowiczym lub jasnokomórkowym lub rakowiakomięsakiem endometrium,</p> <p>- pacjenci z innym nowotworem złośliwym stwierdzonym w ciągu ostatnich 5 lat, z wyjątkiem: odpowiednio leczonego raka skóry innego niż czerniak, leczonego raka szyjki macicy <i>in situ</i> oraz raka przewodowego <i>in situ</i>,</p> <p>- pacjentki z historią zespołu mielodysplastycznego / ostrej białaczki szpikowej,</p> <p>- pacjentki, u których w co najmniej jednym cyklu wystąpiło opóźnienie w dawkowaniu wynoszące > 2 tygodni w trakcie chemioterapii I rzutu, z powodu</p>	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>przedłużonej regeneracji hematologicznej,</p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjentki, które otrzymały radioterapię w ciągu 6 tygodni przed badanym leczeniem, - poważna operacja w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia badanego leczenia, a pacjenci musieli wrócić do zdrowia po wykonanej jakiegokolwiek poważnej operacji, - wcześniejszy allogeniczny przeszczep szpiku kostnego, - jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie PARPi, w tym olaparybem, - podawanie jednocześnie innych leków chemioterapeutycznych, innych terapii przeciwnowotworowych lub hormonalnej terapii przeciwnowotworowej lub jednoczesnej radioterapii w badanym okresie leczenia (dozwolone było stosowanie hormonalnej terapii zastępczej i steroidowych leków przeciwwymiotnych), - aktualne lub niedawne (w ciągu 10 dni przed randomizacją) przewlekłe stosowanie aspiryny > 325 mg / dobę, - jednoczesne stosowanie znanych silnych inhibitorów cytochromu p450 (CYP) 3A4, takich jak ketokonazol, itraconazol, rytonawir, indynawir, sakwinawir, telitromycyna, klarytromycyna i nelfinawir, - przełom nadciśnieniowy w wywiadzie (stopień 4 wg CTCAE) lub encefalopatia nadciśnieniowa w wywiadzie, - istotna klinicznie choroba sercowo-naczyniowa, w tym: zawał mięśnia sercowego lub niestabilna dławica piersiowa w ciągu ≤6 miesięcy od randomizacji; zastoinowa niewydolność serca ≥ 2. Stopnia wg NYHA, słabo kontrolowana arytmia serca pomimo stosowania leków (kwalifikowali się pacjenci z migotaniem przedsionków kontrolowanym częstością) lub jakiegokolwiek klinicznie istotne nieprawidłowości w EKG spoczynkowym; choroba naczyń obwodowych w stopniu ≥3, - pacjenci, którzy doświadczyli incydentu naczyniowo-mózgowego, przemijającego napadu niedokrwinnego lub krwotoku podpajęczynówkowego w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją, - historia lub dowody występowania zaburzenia krwotocznego w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją, - dowody na występowanie skazy krwotocznej lub znacznej koagulopatii (przy braku koagulacji), - występowanie w przeszłości lub kliniczne podejrzenie przerzutów do mózgu lub ucisku rdzenia kręgowego. CT / MRI mózgu było obowiązkowe w przypadku podejrzenia przerzutów do mózgu, a MRI kręgosłupa było obowiązkowe w przypadku podejrzenia ucisku na rdzeń kręgowy, skany przeprowadzono w ciągu 4 tygodni od randomizacji, - występowanie w przeszłości lub dowody uzyskane na podstawie badania neurologicznego wskazujące na występowanie chorób ośrodkowego układu nerwowego, chyba że są odpowiednio leczone standardową terapią medyczną, - znaczące urazy w ciągu 4 tygodni przed randomizacją, - nie gojąca się rana, czynny wrzód lub złamanie kości. Pacjenci z ranami gojącymi się wtórnie, bez oznak rozejścia się lub infekcji, kwalifikowali się, ale wymagali badania ran co 3 tygodnie, - występowanie w wywiadzie przetoki brzusznej lub perforacji przewodu pokarmowego lub czynnego krwawienia z przewodu pokarmowego związanego z leczeniem VEGF w ciągu 6 miesięcy przed pierwszą dawką analizowanej 	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>interwencji,</p> <ul style="list-style-type: none"> - aktualna, klinicznie istotna niedrożność jelit, w tym choroba podokluzyjna, związana z chorobą podstawową, - objawy wskazujące na obecność wolnego powietrza w jamie brzusznej niewyjaśnione paracentezą lub niedawnym zabiegiem chirurgicznym, - objawy wskazujące na występowanie jakiegokolwiek innej choroby, dysfunkcji metabolicznej, wynik badania fizykalnego lub wynik laboratoryjny dający uzasadnione podejrzenie choroby lub stanu, który stanowi przeciwwskazanie do stosowania analizowanej interwencji lub naraża pacjenta na wysokie ryzyko powikłań związanych z leczeniem, - kobiety w ciąży lub karmiące piersią, - udział w innym badaniu klinicznym dotyczącym analizowanej interwencji, podczas cyklu chemioterapii mającego miejsce bezpośrednio przed randomizacją, - pacjenci, którzy nie byli w stanie połknąć doustnie podawanych leków oraz pacjenci z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi, które mogą wpływać na wchłanianie badanego leku, -pacjenci ze stwierdzoną nadwrażliwością na olaparyb lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu, - pacjenci z obniżoną odpornością. <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Grupa badana: olaparyb (tabletki) + bewacyzumab, N=537. Grupa kontrolna: placebo + bewacyzumab, N=269</p>	
<p>PRIMA</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline.</p>	<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, wielośrodkowe, trzeciej fazy</p> <p>hipoteza badawcza: <i>superiority</i></p> <p>Czas trwania badania: lipiec 2016 – maj 2019</p> <p>Czas trwania randomizacji: lipiec 2016-czerwiec 2018,</p> <p>Interwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w ciągu 12 tygodni po uzyskaniu całkowitej lub częściowej odpowiedzi na chemioterapię opartą na związkach platyny pacjentki stosowały niraparyb (doustnie) w ramach leczenia podtrzymującego, w stałej dawce 300 mg/1x dobę; w 28-dniowych cyklach przez 36 miesięcy lub wystąpienia progresji choroby. Po zmianie protokołu stosowano dawkę zindywidualizowaną tj. początkowo 200 mg/1x dobę u pacjentek o masie ciała poniżej 77 kg, z liczbą płytek krwi poniżej 150 000/mm³ lub spełniające 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zdolność do rozumienia procedur związanych z uczestnictwem w badaniu i pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu, - wiek ≥ 18 roku życia, - histologicznie potwierdzony surowiczy lub endometrialny rak jajnika, rak jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej o niskim stopniu zróżnicowania (ang. <i>high grade</i>) w stopniu zaawansowania III lub IV wg FIGO; pacjenci w stadium III, którzy przeszli operację cytoredukcyjną, musieli mieć chorobę resztkową, chyba że przeszli terapię neoadjuwantową, - pacjentki po co najmniej 4 cyklach chemioterapii opartej na związkach platyny (np. karboplatynie, oksaliplatynie lub cisplatynie); dopuszczalna operacja odroczonej lub chemioterapia dotrzewnowa; - całkowita lub częściowa (brak mierzalnych zmian >2 cm) odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, zgodnie z kryteriami RECIST, poziom CA-125 w prawidłowym zakresie, albo obniżenie poziomu CA-125 o ponad 90% podczas terapii pierwszego rzutu, ze stabilizacją przez co najmniej 7 dni (tj. brak wzrostu $>15\%$), - zgoda na testowanie pod względem HRD - pacjentki z guzem HRD-dodatnim, zdefiniowanym przez obecność patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji genu <i>BRCA</i> lub wynik HRD ≥ 42; wynik badania HRD powinien być dostępny przed randomizacją. Próbkę guza może zostać przekazana do badania HRD przed 	<p><u>pierwszorzędowy punkt końcowy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeżycie wolne od progresji <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeżycie całkowite, - odpowiedź na leczenie, - czas do pierwszej kolejnej terapii, - czas do wystąpienia drugiej progresji choroby, - farmakokinetyka, - jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL), - profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>oba powyższe warunki.</p> <p>- w ciągu 12 tygodni po uzyskaniu całkowitej lub częściowej odpowiedzi na chemioterapię opartą na związkach platyny pacjentki stosowały placebo imitujące niraparyb.</p>	<p>badaniem przesiewowym, jeśli wydaje się, że pacjent spełnia inne wymagania kwalifikacyjne. Aby ułatwić wczesne testowanie, osobny formularz świadomej zgody (ICF) przeznaczony dla testów HRD był dostępny do podpisania przed wykonaniem testu; po zmianie protokołu badanie włączano pacjentki bez względu na status mutacji HRD,</p> <p>- ujemny wynik testu ciążowego (z surowicy, na obecność ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej) w przypadku pacjentek w wieku rozrodczym, w ciągu 72 godzin przed otrzymaniem pierwszej dawki przydzielonej terapii</p> <p>- pacjentki po menopauzie, bez miesiączki przez > 1 rok, poddane sterylizacji chirurgicznej, gotowe do stosowania odpowiedniej antykoncepcji w celu zapobiegania ciąży lub wyrażające zgodę na powstrzymanie się od czynności, które mogą spowodować ciążę, od momentu rejestracji do 3 miesięcy po podaniu ostatniej dawki badanego leku,</p> <p>- stan sprawności 0 lub 1 wg ECOG,</p> <p>- odpowiednia funkcja szpiku kostnego, nerek, wątroby.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- ciąża, karmienie piersią lub spodziewane poczęcie dziecka podczas otrzymywania badanego leku i przez 3 miesiące po ostatniej dawce badanego leku,</p> <p>- znana wrażliwość na niraparyb lub substancje pomocnicze,</p> <p>- uczestniczenie jednocześnie w innym badaniu klinicznym dotyczącym niraparybu lub innej terapii eksperymentalnej,</p> <p>- wcześniejsza terapia inhibitorem PARP lub uczestniczenie w badaniu, w którym w którejkolwiek z grup stosowano znany inhibitor PARP,</p> <p>- stosowanie terapii eksperymentalnej w ciągu 4 tygodni lub w odstępie czasu krótszym od co najmniej 5 okresów półtrwania leku eksperymentalnego, w zależności, który z tych okresów jest dłuższy, przed pierwszym zaplanowanym podaniem terapii w ramach badania,</p> <p>- znana, utrzymująca się przez >4 tygodnie toksyczność hematologiczna ≥ 3 stopnia lub zmęczenie po wcześniejszym leczeniu przeciwnowotworowym,</p> <p>- stwierdzenie w przeszłości zespołu mielodysplastycznego lub wyników badań cytogenetycznych przed leczeniem, które wskazują na zagrożenie wystąpieniem zespołu mielodysplastycznego lub ostrej białaczki szpikowej;</p> <p>- brak choroby resztkowej po cytoredukcji</p>	
<p>SOLO1</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> AstraZeneca, Merck.</p>	<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, trzeciej fazy</p> <p>hipoteza badawcza: <i>superiority</i></p> <p>Czas trwania badania – wrzesień 2013 – marzec 2015</p> <p>Interwencje:</p> <p>olaparyb (tabletki) w dawce 300 mg/2x dobę.</p> <p>placebo 2x dobę.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <p>- wiek ≥ 18 lat,</p> <p>- nowo zdiagnozowany, histologicznie potwierdzony zaawansowany (stadium III lub IV według <i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i>; FIGO), surowiczy lub endometrialny rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rak jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej (lub ich kombinacja),</p> <p>- wcześniejsza chemioterapia 1. linii oparta na pochodnych platyny (6-9 cykli; bez bewacyzumabu), w czasie której uzyskano całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie,</p> <p>- potwierdzenie patogenicznej lub potencjalnie patogenicznej germlinalnej lub somatycznej mutacji w <i>BRCA1/2</i>,</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u></p> <p>- czas przeżycia wolny od progresji (PFS) w ocenie badacza,</p> <p>- czas przeżycia wolny od progresji (PFS) w centralnej ocenie przez niezależny komitet (w sposób zamaskowany) - w ramach analizy wrażliwości,</p> <p>- inne analizy wrażliwości w ocenie PFS.</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> - próba chirurgicznego usunięcia części guza w stadium III, - biopsja lub/i chirurgiczne usunięcie części guza w stadium IV nowotworu, - stężenie antygenu CA-125 przed rozpoczęciem leczenia poniżej górnej granicy normy, - randomizacja w okresie 8 tygodni od ostatniej dawki chemioterapii, - stopień sprawności ogólnej według ECOG: 0-1, - przewidywana długość życia ≥ 16 tygodni, - prawidłowa funkcja narządów oraz szpiku kostnego w czasie 28 dni przed rozpoczęciem leczenia, określona na podstawie: stężenia hemoglobiny, bezwzględnej liczby neutrofilów, liczby płytek krwi, stężenia bilirubiny oraz aktywności aminotransferaz wątrobowych lub stężenia kreatyniny w surowicy krwi, - stan po menopauzie lub negatywny wynik testu ciążyowego w przypadku kobiet w wieku rozrodczym, - świadoma zgoda na udział w badaniu i zdolność do przestrzegania zaleceń dotyczących terapii i innych zasad określonych w protokole leczenia, - dostępność próbki pierwotnej zmiany nowotworowej do oceny centralnej. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - planowany lub aktywny udział w innym badaniu klinicznym, - wcześniejsze stosowanie inhibitorów PARP, w tym olaparybu, - mutacje <i>BRCA1/2</i> określone jako niepatogenne, - wczesne stadium raka (I, IIA, IIB, lub IIC według FIGO), - stabilizacja choroby lub progresywna choroba potwierdzona na wizycie kontrolnej po leczeniu lub kliniczne objawy progresji choroby w czasie zakończenia chemioterapii 1. linii, - wcześniejsze leczenie wczesnych stadiów raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, - wcześniejsza chemioterapia z powodu guzów w obrębie brzucha lub miednicy, - drenaż wodobrzusza w czasie finalnych 2 cykli ostatniego schematu chemioterapii przed rozpoczęciem badania, - inne nowotwory rozpoznane w czasie ostatnich 5 lat (z wyjątkami), - wydłużenie odcinka QT w spoczynkowym badaniu elektrokardiograficznym lub rodzinne obciążenie zespołem długiego odcinka QT, - chemioterapia systemowa lub radioterapia (za wyjątkiem postępowania paliatywnego) w czasie 3 tygodni przed rozpoczęciem badania, - objawowe, źle kontrolowane przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego, - duże zabiegi chirurgiczne w czasie ostatnich 2 tygodni, - konieczność stosowania silnych inhibitorów cytochromu CYP3A4, - przetrwała toksyczność po ostatniej chemioterapii (za wyjątkiem utraty włosów), - rozpoznanie zespołu mielodysplastycznego lub ostrej białaczki szpikowej, - stan immunosupresji, w tym zakażenie wirusem HIV, - aktywna infekcja wirusem zapalenia wątroby typu B lub C, - brak możliwości połykania tabletek lub choroby układu pokarmowego 	<p><u>Drugorzędowe punkty końcowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - czas przeżycia do drugiej progresji (PFS2), - czas przeżycia do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub śmierci, - czas przeżycia do drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub śmierci, - czas przeżycia całkowitego (OS), - jakość życia warunkowana stanem zdrowia, - profil bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		upośledzające wchłanianie, - zła kondycja fizyczna wynikająca z ciężkich, nieodpowiednio kontrolowanych schorzeń o charakterze ogólnoustrojowym, innych niż nowotwór lub aktywne, niekontrolowane infekcje, - karmienie piersią, - znana nadwrażliwość na olaparyb lub substancje pomocnicze; - allogeniczny przeszczep szpiku kostnego, - pełna transfuzja krwi w czasie 120 dni przed włączeniem do badania	

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 15.4 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziałach 8 i 9 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W tabeli poniżej przedstawiono wykonaną przez wnioskodawcę ocenę ryzyka błędu systematycznego dla badań randomizowanych włączonych do oceny skuteczności leku Lynparza.

Tabela 17. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań randomizowanych.

Kategoria	PAOLA-1	SOLO1	PRIMA
Zastosowana randomizacja systematyczny próby)	metoda (błąd doboru)		
	Niskie/ niejasne ryzyko błędu systematycznego badanie randomizowane; randomizacja centralna, blokowa, ze stratyfikacją ze względu na odpowiedź na leczenie I rzutu (chemioterapia oparta na związkach platyny) oraz status mutacji <i>BRCA</i> (stratyfikacja stanowi pewne ograniczenie randomizacji).	Niskie/ niejasne ryzyko błędu systematycznego badanie randomizowane; randomizacja centralna, blokowa, ze stratyfikacją ze względu na odpowiedź po chemioterapii opartej na związkach platyny (stratyfikacja stanowi pewne ograniczenie randomizacji).	Niskie/ niejasne ryzyko błędu systematycznego badanie randomizowane; randomizacja centralna, ze stratyfikacją ze względu na odpowiedź na leczenie I rzutu (chemioterapia oparta na związkach platyny), zastosowanie chemioterapii neoadjuwantowej (tak lub nie) i status rekombinacji homologicznej (niedobór vs brak mutacji genów związanych z rekombinacją homologiczną vs nieokreślony status) (stratyfikacja stanowi pewne ograniczenie randomizacji).
Zastosowany randomizacji systematyczny próby)	sposób utajnienie (błąd doboru)		
	Niskie ryzyko błędu systematycznego metoda z wykorzystaniem internetowego lub interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej	Niskie ryzyko błędu systematycznego metoda z wykorzystaniem internetowego lub interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej	Niskie ryzyko błędu systematycznego metoda z wykorzystaniem internetowego systemu odpowiedzi głosowej.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego badanie z podwójnym zamaskowaniem; nie opisano metody zamaskowania	Niskie ryzyko błędu systematycznego badanie z podwójnym zamaskowaniem; nie opisano metody zamaskowania	Niskie ryzyko błędu systematycznego badanie z podwójnym zamaskowaniem; nie opisano imitujące niraparyb
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego dodatkowa ocena pierwszorzędowego punktu końcowego przez niezależny centralny panel ekspertów	Niskie ryzyko błędu systematycznego dodatkowa ocena pierwszorzędowego punktu końcowego przez niezależny centralny panel ekspertów.	Niskie ryzyko błędu systematycznego dodatkowa ocena pierwszorzędowego punktu końcowego przez niezależny centralny panel ekspertów.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego wszystkie przypadki wycofania z badania były raportowane; badanie wciąż jest w toku	Niskie ryzyko błędu systematycznego wszystkie przypadki wycofania z badania były raportowane; część chorych nadal pozostaje monitorowana w celu oszacowania przeżycia całkowitego	Niskie ryzyko błędu systematycznego wszystkie przypadki wycofania z badania były raportowane.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego Brak dostatecznej ilości informacji, by móc dokonać osądu „niskiego ryzyka” lub „wysokiego ryzyka” błędu systematycznego.	Niskie ryzyko błędu systematycznego Brak dostatecznej ilości informacji, by móc dokonać osądu „niskiego ryzyka” lub „wysokiego ryzyka” błędu systematycznego.	Niejasne ryzyko błędu systematycznego Raportowano wyniki dla wszystkich punktów końcowych określonych w protokole badania

Wnioskodawca ocenił powyższe badania w zdecydowanej większości kategorii jako wiążące się z niskim ryzykiem błędu systematycznego. Wyjątek stanowią wybiórcze raportowania wyników w badaniach PAOLA-1 oraz SOLO1, w których zawarto niedostateczną ilość informacji aby ocenić omawiane ryzyko.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

„zidentyfikowano tylko 1 badanie kliniczne wysokiej jakości, w którym oceniano efekty kliniczne olaparybu (tabletki powlekane) stosowanego w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym (FIGO III-IV), rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową lub NED) na chemioterapię pierwszego rzutu opartą na pochodnych platyny i bewacyzumabie (badanie PAOLA-1), przeprowadzone w szerokiej populacji pacjentek, bez względu na wynik operacji cytoredukcyjnej;

Ograniczenia zidentyfikowane w badaniu PAOLA-1:

- „badanie wciąż jest w toku, w formie publikacji pełnotekstowej przedstawiono dane ze wstępnej analizy przeprowadzonej po odcięciu danych w marcu 2019 roku oraz kolejnej analizy w marcu 2020 roku;”
- „w przypadku niektórych drugorzędowych punktów końcowych (TSST, czas od randomizacji do wystąpienia najwcześniejszej progresji lub zgonu, czas od randomizacji do przerwania leczenia lub zgonu, czas przeżycia całkowitego, jakość życia) wykorzystano dane pochodzące **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**, których wiarygodność jest z definicji niższa ze względu na fakt, że są to materiały nieopublikowane”;

- „dane dotyczące ORR, TSST oraz finalnej analizy PFS2 pozyskano z abstraktów konferencyjnych, których wiarygodność jest z definicji niższa niż danych pochodzących z publikacji pełnotekstowych”;
- „analiza efektywności klinicznej olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem w subpopulacji pacjentek z HRD-dodatnim nowotworem była wcześniej zaplanowana, jednak nie była uwzględniona w procedurach oceny niektórych drugorzędowych punktów końcowych”;

Ograniczenia zidentyfikowane w badaniu SOLO1:

- „w grupie kontrolnej, ze 131 zrandomizowanych pacjentek, jedna chora wcześniej wycofała się z udziału w badaniu, nie otrzymując tabletek z placebo, stąd też w analizie bezpieczeństwa uwzględniono dane od 130 chorych”.

Ograniczenia zidentyfikowane w badaniu PRIMA:

- „badanie przeprowadzono w populacji ogólnej pacjentek z rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej (niezależnie od statusu HRD), przy czym przeprowadzono analizę wyników w podgrupach dla pacjentek z zaburzeniami rekombinacji homologicznej (HRD)”;
- „brak danych z zakresu bezpieczeństwa w podgrupach dla pacjentek w zaburzeniach rekombinacji homologicznej (HRD) czy HRR

- „nie podano dokładnego dawkowania stosowanych wcześniej schematów chemioterapii, przy czym w badaniu >90% pacjentek stosowało wcześniej chemioterapię opartą na taksanie i >90% opartą na pochodnych platyny (głównie karboplatynie), które stanowią główne schematy leczenia w Polsce i na świecie”;
- „niedojrzałe dane z zakresu przeżycia całkowitego, czasu do drugiej progresji choroby czy czasu do rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej (dostępne niedojrzałe dane dostępne jedynie w subpopulacji z HRD, w tym z *BRCA*)”;
- „w czasie badania dokonano zmiany dawkowania niraparybu, jednakże zmiana ta nie wpływa na wyniki w grupie placebo, tj. w grupie w której stosowano zdefiniowany w ramach niniejszej analizy klinicznej komparator dla olaparybu stosowanego wraz z bewacyzumabem”.

Ograniczenia zidentyfikowane w opracowaniach wtórnych:

- „zidentyfikowane opracowania wtórne dotyczyły oceny efektywności klinicznej różnych PARPi, przy uwzględnieniu również olaparybu stosowanego w skojarzeniu z bewacyzumabem”;

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Nie zidentyfikowano dodatkowych ograniczeń.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „nie odnaleziono przeglądów systematycznych dotyczących wyłącznie efektywności klinicznej olaparybu stosowanego w skojarzeniu z bewacyzumabem w analizowanym wskazaniu (...)”;
- „dane przedstawione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa stosowania olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem oparte są na publikacjach, w których uwzględniono wyniki badań dotyczących olaparybu stosowanego zarówno postaci kapsułek, jak i tabletek - publikacje opracowane przez EMA, FDA, dane z bazy *Lareb* (tam gdzie było to możliwe podkreślono ocenę bezpieczeństwa terapii skojarzonej olaparyb + bewacyzumab”;
- „brak badań pierwotnych, uwzględniających bezpośrednio porównanie wnioskowanej interwencji z komparatorami; pomimo identyfikacji badań dla komparatorów – brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego”;
- „zidentyfikowane badania kliniczne dla komparatorów różniły się pod względem charakterystyki wyjściowej populacji pacjentek w nich uczestniczących”;

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

-
-
-

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Poniżej przedstawiono wyniki porównania terapii olaparybem w skojarzeniu z bewacyzumabem z bewacyzumabem oraz [redacted]. Szczegółowe wyniki z badań pierwotnych, oceniających skuteczność aktywnych interwencji względem placebo/terapii standardowej przedstawiono w rozdz. 5. oraz 6. AKL wnioskodawcy.

Badanie PAOLA-1 (porównanie olaparyb+bewacyzumab vs. bewacyzumab + PLC)

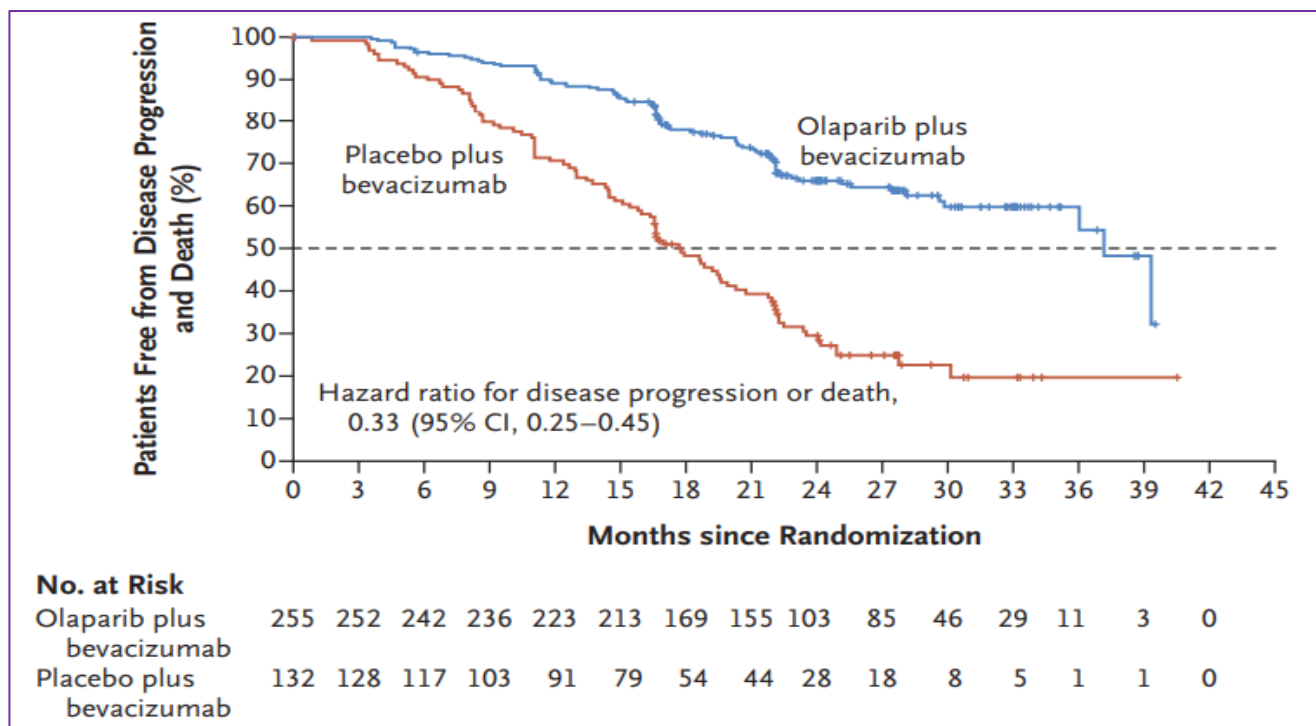
Badanie PAOLA-1 miało na celu określenie skuteczności klinicznej stosowania olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem w porównaniu do stosowania wyłącznie bewacyzumabu. Poniżej przedstawiono wyniki dla subpopulacji HRD+ (ze stwierdzoną mutacją w BRCA1/2 lub bez). Wszystkie wyniki dla populacji ogólnej i dla wszystkich opisywanych punktów końcowych znajdują się w rozdziale 5. AKL wnioskodawcy.

Poniżej w tabeli przedstawiono wyniki dla pierwszorzędnego punktu końcowego – przeżycia wolnego od progresji (w miesiącach). Odcięcie danych z badania PAOLA-1 nastąpiło 22 marca 2019 roku – dojrzałość danych dla populacji ITT (intention to treat) wyniosła 59%.

Tabela 18. Skuteczność kliniczna olaparybu + bewacyzumab w porównaniu do bewacyzumab + placebo – czas przeżycia wolny od progresji [miesiące] (PAOLA-1)

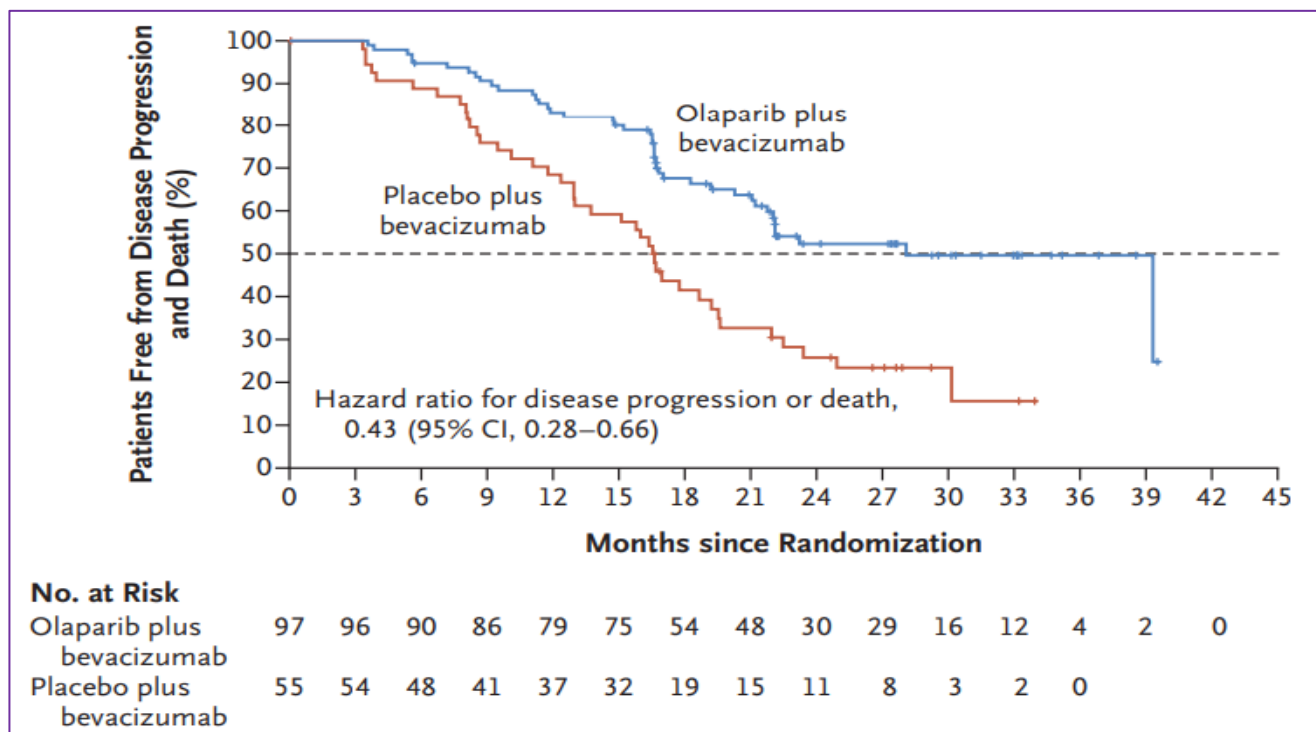
Status HRD guza	Grupa badana Olaparyb + bewacyzumab – mediana n/N (%)	Grupa kontrolna Placebo + bewacyzumab – mediana n/N (%)	HR [95% CI]	Różnica median [miesiące]	wartość p
Dodatni	37,2 87/255 (34%)	17,7 92/132 (70%)	0,33 [0,25; 0,45]	19,5	<0,05
Dodatni przy równoczesnym braku mutacji BRCA	28,1	16,6	0,43 [0,28; 0,66]	11,5	<0,05
Dodatni, obecna mutacja BRCA	37,2 41/157 (26%)	21,7 (49/80 (61%))	0,31 [0,20; 0,47]	15,5	<0,05

U pacjentek z potwierdzonym deficytem rekombinacji homologicznej (HRD) stosujących olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem stwierdzono istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji choroby lub zgonu o 67% (HR=0,33, 95% CI 0,25; 0,45) w porównaniu ze stosowaniem bewacyzumabu w monoterapii. Stosowanie olaparybu w skojarzeniu wiązało się z wydłużeniem mediany przeżycia o 19,5 miesiąca.



Rysunek 1. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji, dla porównania schematu olaparyb+bewacyzumab vs placebo+bewacyzumab, w subpopulacji pacjentek z rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z HRD-dodatnim nowotworem

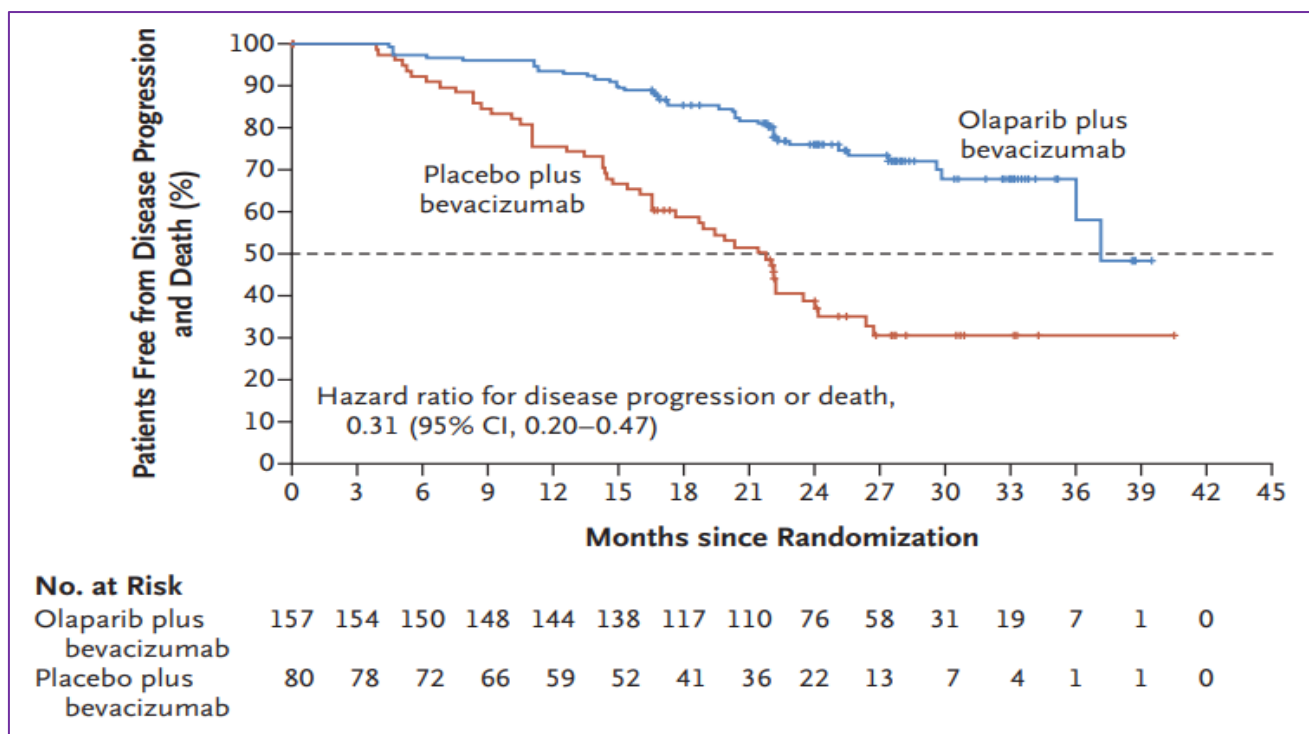
Przedstawiono również wyniki dla subpopulacji ze stwierdzonym HRD przy jednoczesnym braku mutacji w genach BRCA. W tej grupie pacjentek stwierdzono istotnie statystyczną redukcję ryzyka PFS o 57% (0,43; 0,28-0,66), przy równoczesnym wydłużeniu mediany o 11,5 miesiący.



Rysunek 2. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji, dla porównania schematu olaparyb+bewacyzumab vs placebo+bewacyzumab, w subpopulacji pacjentek z rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z HRD-dodatnim nowotworem przy równoczesnym braku mutacji genu BRCA

W głównej publikacji Ray-Coquard 2019, zaprezentowano wyniki skuteczności klinicznej dla populacji pacjentek, u których stwierdzono obecność mutacji BRCA. Stosowanie olaparybu w skojarzeniu

z bewacyzumabem wiąże się z istotną statystycznie redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu o 69% w porównaniu z podawaniem placebo w skojarzeniu z bewacyzumabem w grupie kontrolnej (HR=0,31; 0,20-0,47, wydłużenie mediany o 15,5 miesiąca).



Rysunek 3. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji w subpopulacji pacjentek z obecną mutacją genu *BRCA*

W abstrakcie konferencyjnym Harter 2020 przedstawiono wyniki analizy dla subpopulacji z podziałem na pacjentów o wysokim ryzyku (III stadium, pooperacyjni z chorobą resztkową lub którzy otrzymali chemioterapię neoadjuwantową lub pacjenci w stadium IV) i na pacjentów o niskim ryzyku (III stadium, pooperacyjni bez choroby resztkowej). Spośród 806 randomizowanych pacjentek 74% stanowiły pacjentki zaklasyfikowane do grupy wyższego ryzyka, 26% do grupy niskiego ryzyka.

Tabela 19. Skuteczność kliniczna olaparybu + bewacyzumab względem placebo + bewacyzumab; czas przeżycia wolny od progresji choroby w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na występowanie zaburzeń procesu rekombinacji homologicznej i ryzyko nawrotu choroby [miesiące] (Harter 2020)

Status HRD guza	Grupa badana Olaparyb + bewacyzumab – mediana n/N (%)	Grupa kontrolna Placebo + bewacyzumab – mediana n/N (%)	HR [95% CI]	Różnica median [miesiące]	wartość p
	Grupa wyższego ryzyka				
Dodatni	36,0 77/177 (43,5%)	16,0 67/89 (75,3%)	0,39 [0,28; 0,54]	20	<0,05
Dodatni, obecna mutacja BRCA	36,0 37/109 (33,9%)	19,4 36/55 (65,5%)	0,37 [0,23; 0,59]	16,6	<0,05
Grupa niższego ryzyka					
Dodatni	Nie osiągnięto 10/78 (12,8%)	22,1 25/43 (58,1%)	0,15 [0,07; 0,30]	-	<0,05
Dodatni, obecna mutacja BRCA	Nie osiągnięto 4/48 (8,3%)	22,2 13/25 (52,0%)	0,11 [0,03; 0,31]	-	<0,05

Przeżycie całkowite (OS)



Dostarczone przez wnioskodawcę dane (nieopublikowane i poufne) wskazują na istotną statystycznie korzyść płynącą ze stosowania olaparybu w skojarzeniu w porównaniu do komparatora w punktach końcowych „czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TFST)”, „czas do drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TSST)” oraz „czas do przerwania leczenia lub zgonu” dla subpopulacji HRD+. Nie wykazano natomiast wyższości w punktach końcowych „najlepsza ogólna odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST (CR, PR, SD)” i „najlepsza obiektywna odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST”.

Badanie PRIMA (porównanie niraparyb vs. PLC)

Wyniki dla PLC z badania PRIMA wykorzystano w celu zaprezentowania porównania

Czas przeżycia wolnego od progresji

Poniżej w tabeli przedstawiono wyniki dla pierwszorzędnego punktu końcowego – przeżycia wolnego od progresji (w miesiącach). Odcięcie danych z badania PRIMA nastąpiło w maju 2019 roku. Przedstawione wyniki są wynikami wstępnymi, ocena została przeprowadzona przez zaślepiony komitet.

Tabela 21. Skuteczność kliniczna niraparyb vs. placebo; czas przeżycia wolny od progresji choroby (mediana, 95% CI [miesiące]), w subpopulacji pacjentek z HRD

Status HRD guza	Niraparyb	Placebo	HR [95% CI]*	Różnica median [miesiące]^	Wartość p*
Dodatni	21,9 [19,3; NE]	10,4 [8,1; 12,1]	0,43 [0,31; 0,59]	11,5	<0,001
Dodatni, obecna mutacja BRCA	22,1 [19,3; NE] Liczba zdarzeń: 49/152 (32,2%)	10,9 [8,0; 19,4] Liczba zdarzeń: 40/71 (56,3%)	0,40 [0,27; 0,62]	11,2	<0,001
Dodatni przy równoczesnym braku mutacji BRCA	19,6 [13,6; NE] Liczba zdarzeń: 32/95 (33,7%)	8,2 [6,7; 16,8] Liczba zdarzeń: 33/55 (60,0%)	0,50 [0,31; 0,83]	11,4	0,006

U pacjentek z potwierdzonym deficytem rekombinacji homologicznej (HRD) stosujących niraparyb w skojarzeniu stwierdzono istotną statystycznie redukcję czasu przeżycia wolnego od progresji choroby o 57% (HR=0,43, 95% CI 0,31; 0,59) w porównaniu ze stosowaniem placebo. Stosowanie niraparybu wiązało się z wydłużeniem mediany przeżycia wolnego od progresji choroby o 11,5 miesiąca w tej subpopulacji.

U pacjentek z mutacjami BRCA stosujących niraparyb w skojarzeniu stwierdzono istotną statystycznie redukcję czasu przeżycia wolnego od progresji choroby o 60% (HR=0,40, 95% CI 0,27; 0,62) w porównaniu ze stosowaniem placebo. Stosowanie niraparybu wiązało się z wydłużeniem mediany przeżycia wolnego od progresji choroby o 11,2 miesiąca w tej subpopulacji.

Czas przeżycia do drugiej progresji choroby

Poniżej w tabeli przedstawiono wyniki dla czasu do drugiej progresji choroby. Dojrzałość danych dla populacji ogólnej wyniosła 20%, nie przedstawiono stopnia dojrzałości danych w subpopulacji pacjentek z HRD.

Tabela 22. Skuteczność kliniczna terapii podtrzymującej niraparybem względem placebo; czas przeżycia do drugiej progresji choroby (mediana, 95% CI [miesiące]), w subpopulacji pacjentek z HRD

Status HRD guza	Niraparyb	Placebo	HR [95% CI]	Wartość p
Dodatni	NE	NE	0,84 [0,49; 1,45]	>0,05 [^]

U pacjentek z potwierdzonym HRD stosujących niraparyb w skojarzeniu nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w czasie do drugiej progresji choroby (HR=0,84, 95% CI 0,49; 1,45).

Przeżycie całkowite

Poniżej w tabeli przedstawiono wyniki dla czasu do drugiej progresji choroby. Dojrzałość danych dla populacji ogólnej wyniosła 10,8%, nie przedstawiono stopnia dojrzałości danych w subpopulacji pacjentek z HRD.

Tabela 23. Skuteczność kliniczna terapii podtrzymującej niraparybem względem placebo; czas przeżycia całkowitego, w subpopulacji pacjentek z HRD

Status HRD guza	Niraparyb	Placebo	HR [95% CI]	Wartość p
Subpopulacja pacjentek z HRD - szacowane prawdopodobieństwo przeżycia w czasie 24 miesięcy, (%)	91%	85%	0,61 [0,27; 1,39]	>0,05 [^]

Stosowanie w terapii podtrzymującej niraparybu w porównaniu z placebo, po uzyskaniu odpowiedzi na chemioterapię opartą na związkach platyny wiąże się z brakiem istotnej statystycznie różnicy pod względem prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego w czasie 24 miesięcy, w subpopulacji pacjentek z HRD (HR=0,61 95% CI: 0,27; 1,39).

Porównania pośrednie Hettle 2020

Opracowanie Hettle 2020 miało na celu przeprowadzenie niezakotwiczonego porównania pośredniego z dopasowaniem populacji schematów leczenia, zawierających PARPi+bewacyzumab względem PARPi w monoterapii oraz bewacyzumabu względem PARPi. Dane pacjentów zaciągnięto z badań PAOLA-1 oraz PRIMA. Poniżej w tabeli przedstawiono wyniki porównania.

Tabela 24. Wyniki niezakotwiczonego porównania pośredniego po dopasowaniu populacji z uwzględnieniem pacjentów z badań PAOLA-1 i PRIMA - PFS

Schemat leczenia	PFS – 12 miesięcy (%)	PFS –24 miesiące (%)	PFS HR [95% CI] vs placebo	PFS HR [95% CI] vs bewacyzumab	PFS HR [95% CI] vs niraparyb
Wszyscy pacjenci (niezależnie od występowania bądź nie HRD)					
Olaparyb+bewacyzumab, efektywna wielkość próby	78	40	0,33 [0,27; 0,41]	0,60 [0,49; 0,75]	0,57 [0,47; 0,69]
Niraparyb	54	32	0,59 [0,48; 0,72]	1,07 [0,86; 1,32]	-
Bewacyzumab, efektywna wielkość próby	63	23	0,55 [0,44; 0,69]	-	-
Placebo	35	23	-	-	-
Wyniki subpopulacji z HRD					
Olaparyb+bewacyzumab, efektywna wielkość próby	88	58	0,23 [0,16; 0,33]	0,40 [0,28; 0,57]	0,57 [0,41; 0,80]

Schemat leczenia	PFS – 12 miesięcy (%)	PFS –24 miesiące (%)	PFS HR [95% CI] vs placebo	PFS HR [95% CI] vs bewacyzumab	PFS HR [95% CI] vs niraparyb
Niraparyb	71	47	0,41 [0,30; 0,56]	0,70 [0,50; 0,98]	-
Bewacyzumab, efektywna wielkość próby	73	26	0,58 [0,41; 0,83]	-	-
Placebo	42	26	-	-	-

Wyniki badania wskazują na przewagę stosowania olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem w porównaniu do wszystkich przedstawionych schematów leczenia. Uwagę zwraca fakt wykazanej istotnie statystycznie wyższej skuteczności klinicznej stosowania OLA+BEW względem niraparybu.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem zostało oszacowane za pomocą nieopublikowanego opracowania danych pochodzących z badania PAOLA-1, dostarczonego przez wnioskodawcę.

Tabela 25. Bezpieczeństwo stosowania OLA + BEW vs. PLC + BEW (nieopublikowane opracowanie na podstawie danych z badania PAOLA-1)

Punkt końcowy	Grupa badana Olaparyb+ bewacyzumab N=255*	Grupa kontrolna Placebo + bewacyzumab N=131*	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane (wszystkich stopni nasilenia)	255 (100%)	127 (96,9%)	1,03 [1,01; 1,08]	<0,05	33 [13; 83]
Zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia nasilenia	144 (56,5%)	65 (49,6%)	1,14 [0,94; 1,41]	>0,05	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane	72 (28,2%)	44 (33,6%)	0,84 [0,62; 1,15]	>0,05	-
Zgony	1 (0,4%)	3 (2,3%)	0,17 [0,02; 1,19]	>0,05	-
Przerwania dawkowania z powodu zdarzeń niepożądanych [^]	144 (56,5%)	28 (21,4%)	2,64 [1,90; 3,77]	<0,05	2 [2; 3]
Redukcja dawki z powodu zdarzeń niepożądanych [^]	111 (43,5%)	9 (6,9%)	6,34 [3,41; 12,07]	<0,05	2 [2; 3]
Przerwanie badania powodu zdarzeń niepożądanych [^]	48 (18,8%)	8 (6,1%)	3,08 [1,55; 6,28]	<0,05	7 [5; 16]

*obliczone przez wnioskodawcę

[^]raportowane dla olaparybu i placebo

Istotnie statystyczną przewagę pod względem bezpieczeństwa stosowania terapii wykazano w grupie kontrolnej. W grupie kontrolnej stwierdzono mniejszą liczbę jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych, jak również mniejszą liczbę zdarzeń niepożądanych będących powodem przerwania dawkowania, redukcji dawkowania oraz przerwania uczestnictwa w badaniu. Brak IS różnic stwierdzono w zdarzeniach niepożądanych ≥3 stopnia, ciężkich zdarzeniach niepożądanych. W badaniu nie wyróżniono wyników dla bezpieczeństwa dla subpopulacji w zależności od obecności mutacji w genie BRCA1/2. Poniżej przedstawiono najczęściej występujące (u powyżej 10% pacjentów) działania niepożądane dla populacji generalnej z badania PAOLA-1.

Tabela 26. Raportowane zdarzenia niepożądane w badaniu PAOLA-1 dla grupy kontrolnej oraz interwencji (populacja generalna)

Zdarzenie niepożądane	Grupa badana Olaparyb+ bewacyzumab N=535	Grupa kontrolna Placebo + bewacyzumab N=267	RR [95% CI]**	Wartość p**	NNH/NNT [95% CI]**
Jakiegokolwiek	531 (99%)	256 (96%)	1,04 [1,01; 1,07]	<0,05	NNH=29 [15; 76]
Zmęczenie lub astenia	283 (53%)	86 (32%)	1,64 [1,36; 2,00]	<0,05	NNH=4 [3; 7]
Nudności	285 (53%)	58 (22%)	2,45 [1,94; 3,14]	<0,05	NNH=3 [2; 4]
Nadciśnienie	245 (46%)	160 (60%)	0,76 [0,67; 0,88]	<0,05	NNT=8 [5; 15]
Niedokrwistość †	219 (41%)	27 (10%)	4,05 [2,82; 5,89]	<0,05	NNH=3 [2; 3]
Limfopenia ‡	126 (24%)	25 (9%)	2,52 [1,70; 3,77]	<0,05	NNH=7 [5; 11]
Ból stawów	116 (22%)	64 (24%)	0,90 [0,69; 1,18]	>0,05	-
Wymioty	117 (22%)	29 (11%)	2,01 [1,39; 2,95]	<0,05	NNH=9 [6; 17]
Ból brzucha	103 (19%)	53 (20%)	0,97 [0,72; 1,31]	>0,05	-
Biegunka	98 (18%)	45 (17%)	1,09 [0,79; 1,50]	>0,05	-
Neutropenia§	95 (18%)	42 (16%)	1,13 [0,81; 1,58]	>0,05	-
Leukopenia¶	95 (18%)	26 (10%)	1,82 [1,22; 2,75]	<0,05	NNH=12 [7; 34]
Zakażenie dróg moczowych	79 (15%)	27 (10%)	1,46 [0,97; 2,21]	>0,05	-
Ból głowy	73 (14%)	36 (13%)	1,01 [0,70; 1,47]	>0,05	-
Zaparcia	53 (10%)	28 (10%)	0,94 [0,62; 1,46]	>0,05	-
Białkomocz	31 (6%)	40 (15%)	0,39 [0,25; 0,60]	<0,05	NNT=11 [7; 21]

*w czasie stosowania przydzielonych leków oraz do 30 dni po przerwaniu terapii; **obliczone przez Autorów Analizy na podstawie dostępnych danych; † Dane obejmują pacjentów z niedokrwistością, obniżonym poziomem hemoglobiny, obniżonym hematokrytem, zmniejszoną liczbą krwinek czerwonych, erytropenią, niedokrwistością makrocytową, niedokrwistością normochromiczną, niedokrwistością normochromową normocytarną lub niedokrwistością normocytarną; ‡ Dane obejmują pacjentów ze zmniejszoną liczbą limfocytów, limfopenią, zmniejszoną liczbą limfocytów B lub zmniejszoną liczbą limfocytów T; § Dane obejmują pacjentów z neutropenią, gorączką neutropeniczną, posoczną neutropeniczną, zakażeniem związanym z neutropenią, obniżoną liczbą neutrofilii, idiopatyczną neutropenią, granulocytopenią, zmniejszoną liczbą granulocytów lub agranulocytozą; ¶ Dane obejmują pacjentów z leukopenią lub zmniejszoną liczbą białych krwinek; || Małopłytkowość wystąpiła u mniej niż 10% pacjentów w każdej grupie badanej, niemniej została uwzględniona w tabeli w celu określenia hematologicznego profilu bezpieczeństwa badanej interwencji. Dane obejmują chorych z trombocytopenią, zmniejszoną produkcją płytek krwi, obniżoną liczbą trombocytów lub obniżonym hematokrytem płytkowym

IS przewagę interwencji nad kontrolą wykazano dla występowania nadciśnienia tętniczego oraz białkomoczu. Dla pozostałych wykazano przewagę stosowania placebo lub różnica nie była IS.

Wszystkie raportowane zdarzenia niepożądane w populacji HRD+ oraz populacji generalnej przedstawione zostały w rozdziałach 5.3 oraz 5.5 AKL wnioskodawcy.

W badaniu PRIMA przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa niraparybu względem placebo w populacji ogólnej pacjentek. Dane zbierano do maja 2021 roku.

Tabela 27. Profil bezpieczeństwa terapii podtrzymującej niraparybem względem placebo, w populacji ogólnej pacjentek z badania PRIMA (n, %)

Zdarzenie niepożądane	Grupa badana Niraparyb, N=484	Grupa kontrolna Placebo, N=244	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH/NNT [95% CI]*
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	478 (98,8%)	224 (91,8%)	1,08 [1,04; 1,13]	<0,05	NNH=14 [8; 25]
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane o ≥ 3 stopniu nasilenia	341 (70,5%)	46 (18,9%)	3,74 [2,89; 4,91]	<0,05	NNH=1 [1; 2]
Działania niepożądane	466 (96,3%)	168 (68,9%)	1,40 [1,29; 1,54]	<0,05	NNH=3 [2; 4]
Działania niepożądane o ≥ 3 stopniu nasilenia ^A	316 (65,3%)	16 (6,6%)	9,96 [6,26; 16,08]	<0,05	NNH=1 [1; 1]
Ciężkie zdarzenia niepożądane	156 (32,2%)	32 (13,1%)	2,46 [1,75; 3,49]	<0,05	NNH=5 [4; 7]
Ciężkie działania niepożądane	118 (24,4%)	6 (2,5%)	9,91 [4,56; 21,85]	<0,05	NNH=4 [3; 5]

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	58 (12,0%)	6 (2,5%)	4,87 [2,20; 10,94]	<0,05	NNH=10 [7; 17]
Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki leku	343 (70,9%)	20 (8,2%)	8,65 [5,73; 13,25]	<0,05	NNH=1 [1; 1]
Zdarzenia niepożądane do czasowego wstrzymania dawkowania	385 (79,5%)	44 (18,0%)	4,41 [3,39; 5,82]	<0,05	NNH=1 [1; 1]
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	2 (0,4%)	1 (0,4%)	1,01 [0,13; 7,68]	>0,05	-

Stosowanie w terapii podtrzymującej niraparybu w porównaniu z placebo w populacji ogólnej pacjentek wiąże się z istotnie statystycznym większym ryzykiem wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych (NNH=14), w tym o ≥ 3 stopniu nasilenia; działań niepożądanych (NNH=3), w tym o ≥ 3 stopniu nasilenia (NNH=1); ciężkich zdarzeń niepożądanych (NNH=5); ciężkich działań niepożądanych (NNH=4); zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (NNH=10), redukcji dawki (NNH=1) czy czasowego wstrzymania dawkowania (NNH=1). Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych ($>30\%$) w grupie badanej należały: anemia o dowolnym stopniu nasilenia (63,4%), anemia o ≥ 3 stopniu nasilenia (31%), nudności o dowolnym stopniu nasilenia (57,4%), trombocytopenia o dowolnym stopniu nasilenia (45,9%), zaparcia o dowolnym stopniu nasilenia (39,0%), zmęczenie o dowolnym stopniu nasilenia (34,7%).

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego wnioskodawcy odnaleziono jedno badanie obserwacyjne Saya 2021 oraz badania wtórne dotyczące ocenianej technologii. Wnioskodawca został poproszony o uzupełnienie analizy o odnalezione badania w ramach pisma ws. niespełnienia wymagań minimalnych.

Wnioskodawca w wyniku przeszukania medycznych baz danych odnalazł 17 opracowań wtórnych, w których uwzględniono wyniki dotyczące stosowania olaparybu w terapii skojarzonej z bewacyzumabem w populacji zgodnej z wnioskowaną. W 11-stu przeglądach systematycznych uwzględniono meta-analizę, w 6-ściu wykonano przegląd systematyczny bez meta-analizy.

Nie zidentyfikowano badań wtórnych uwzględniających stosowanie olaparybu w monoterapii w populacji pacjentek HRD+ przy równoczesnym braku mutacji w genach BRCA1/2.

Autorzy przeglądów zgodnie wnioskują o skuteczności stosowania inhibitorów PARP w leczeniu pierwotnego raka jajnika, głównie opierając się na obserwowanej poprawie w wynikach PFS, szczególnie w populacji pacjentek HRD+ (w tym BRCA1/2). Na podstawie wykonanych meta-analiz sieciowych nie stwierdzono jednak IS różnic w skuteczności klinicznej pomiędzy poszczególnymi PARPi. Szczegółowy opis wyżej wspomnianych przeglądów systematycznych oraz ocena ich metodologii w skali AMSTAR 2 została przedstawiona 15.7 AKL wnioskodawcy.

W ramach uzupełnienia wnioskodawca uwzględnił:

- wyniki dwóch przeglądów systematycznych z meta-analizami: Zhaolun Cai i wsp. 2021 i Stemmer i wsp. 2020;
- wyniki z dodatkowych referencji do włączonego i opisanego w Analizie klinicznej badania PAOLA-1: Montegut i wsp. 2021, Sabatier i wsp. 2021, Pujade-Lauraine i wsp. 2021, Harter i wsp. 2022;
- wyniki badania obserwacyjnego Saya i wsp. 2021;
- wyniki analizy Vergote i wsp. 2022 (porównanie z dopasowaniem populacji);
- wyniki analizy Hettle i wsp. oraz zestawienia wyników z badania PAOLA-1 dla grupy pacjentek wysokiego ryzyka i z badania PRIMA.

Wyniki wyżej wymienionych badań przedstawiono w Aneksie do AKL wnioskodawcy.

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

W analizie klinicznej wnioskodawcy podano, że przeprowadzono wyszukiwanie na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb). Odnaleziono w sumie 7 dokumentów odnoszących się do bezpieczeństwa stosowania olaparybu. W dodatkowej ocenie przedstawiono wyniki badania SOLO-1, w którym olaparybem (w monoterapii) leczono pacjentki ze stwierdzoną mutacją BRCA1/2 (populacja na dzień zakończenia prac nad niniejszą AWA objęta refundacją). Wnioskodawca zaznacza: „

„. Zgodnie z zebranymi danymi w dokumencie EMA, w różnych badaniach skupiających się na podawaniu olaparybu w monoterapii, najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) były nudności, uczucie zmęczenia, niedokrwistość, wymioty, biegunka, zmniejszone łaknienie, ból głowy, zaburzenia smaku, kaszel, neutropenia, duszność, zawroty głowy, niestrawność, leukopenia i małopłytkowość.

4.3. Komentarz Agencji

Wnioskodawca przedstawił wyniki porównania bezpośredniego stosowania olaparybu w terapii skojarzonej z bewacyzumabem względem bewacyzumabu w monoterapii (badanie PAOLA-1). Ocenę skuteczności stosowania olaparybu w monoterapii w populacji HRD+, BRCA1/2- wykonano w następujący sposób:

- zaciągnięto wyniki z badania PAOLA-1 dla interwencji dla populacji HRD+, BRCA1/2-;

-

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w AKL wnioskodawcy zastosowanie olaparybu jako terapię dodaną do bewacyzumabu w leczeniu podtrzymującym wiąże się z wydłużeniem mediany PFS z 16,6 miesiąca do 22,1 miesiąca (różnica równa 5,5 miesiąca), co przekładało się na redukcję ryzyka progresji choroby lub zgonu o 41%. Analogicznie, zauważalna jest zwiększona korzyść w populacji generalnej pacjentek we wnioskowanej populacji, niezależnie od stadium choroby, typu mutacji, czy zmian resztkowych po zabiegu cytoredukcji.

Odnaleziono także 17 przeglądów systematycznych (w tym 11 z metaanalizą), w których to autorzy zgodnie wnioskują o skuteczności stosowania inhibitorów PARP w leczeniu pierwotnego raka jajnika, głównie opierając się na obserwowanej poprawie w wynikach PFS, szczególnie w populacji pacjentek HRD+ (w tym BRCA1/2).

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy (AE) ekonomicznej wnioskodawcy była: „ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Lynparza (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym dorosłych chorych z nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej (ang. Homologous Recombination Deficiency; HRD).”

Technika analityczna

Analiza użyteczności kosztów (ang. cost-utility analysis, CUA) dla porównań: olaparyb + bevacyzumab vs bewacyzumab [REDACTED].

Analiza minimalizacji kosztów (CMA, ang cost-minimisation analysis) dla porównania olaparyb + bevacyzumab vs niraparyb.

Porównane interwencje

Jako komparatory w AE wnioskodawcy uwzględniono: [REDACTED], bevacyzumab oraz niraparyb.

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (pacjent + NFZ).

„Z uwagi na bardzo zbliżone wyniki analizy kosztów z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej w analizie podstawowej przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej uwzględniające koszty z perspektywy płatnika publicznego”

Horyzont czasowy

W AE wnioskodawcy uwzględniono dożywotni horyzont czasowy, który ustalono na 30 lat. Został on ustalony na podstawie średniej wieku pacjentek włączanych do badania klinicznego PAOLA-1 (60,2 lata) oraz oczekiwanego trwania życia kobiet z Polski w wieku 60 i 61 lat (23,22 i 22,38 lata). W ramach analizy wrażliwości testowano 20 i 50 letni horyzont czasowy.

Model analizy

W AE wykorzystano model przygotowany przez wnioskodawcę na potrzeby ubiegania się o refundację w warunkach brytyjskich, który został zaadaptowany do warunków polskich poprzez „przystosowanie raportowania wyników do wymogów obowiązujących w Polsce oraz uwzględnienie danych kosztowych i założeń modelowania odzwierciedlających warunki polskie (np. ryzyko zgonu kobiet z populacji ogólnej, wysokość stóp dyskontowych, koszty jednostkowe leków, schematy i procedury opieki medycznej).”

W podstawowym wariacie AE wykorzystano model kohortowy, oparty na analizie osobnych funkcji przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego (ang. *Partitioned Survival Model, PSM*), uwzględniający 4 stany: „Brak progresji”, „Progresja 1”, „Progresja 2” i „Zgon”.

W modelu uwzględniono cykl o długości 1 miesiąca i zastosowano korektę połowy cyklu.

„Wszystkie pacjentki były włączane do modelu poprzez stan „Brak progresji” i w kolejnych cyklach są narażone na wystąpienie pierwszej progresji choroby lub zgonu. Pacjentki, u których wystąpiła już progresja narażone są na wystąpienie kolejnej progresji lub zgonu. U pacjentek w stanie „Progresja 2” modelowano wyłącznie

wystąpienie zgonu. W opracowaniu modelowano postęp choroby jako nieodwracalny proces z absorpcyjnym stanem „Zgon”. Wszystkie stany wykluczały się wzajemnie; pacjentki mogły zajmować tylko jeden ze stanów w danym momencie.”

Modelowanie wartości PFS, PFS2 oraz OS przeprowadzono za pomocą metody, określanej jako zlepek kilku funkcji parametrycznych (ang. *Parametric Mixture Survival Modeling*, PMM).

Uwzględnione w ramach analizy modele parametryczne zostały poddane ocenie na podstawie:

- poprawności dopasowania do danych (AIC/BIC);
- wizualnego dopasowania do krzywych Kaplan-Meier oraz porównania estymatorów Kaplan-Meier z wynikami modelowania;
- testowania opcjonalnych założeń przy ekstrapolacji OS;
- wiarygodności klinicznej ekstrapolowanego przeżycia – zgodności wyników ekstrapolacji z oczekiwanym naturalnym przebiegiem choroby u pacjentek z analizowanej populacji.

Model został opracowany w 64-bitowej wersji Excel dla Microsoft 365

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Dla parametrów, które nie były uwzględnione w badaniu PAOLA-1, wykorzystano dane z badania SOLO-1 i SOLO-2. Oszacowane w trakcie modelowania wartości parametrów klinicznych były porównywane z wartościami dostępnymi z opublikowanych długookresowych badań dla populacji docelowej.

W ramach modelowania wystąpienia zdarzeń niepożądanych uwzględniono dane dotyczące występowania zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub wyższego:

- z badania PAOLA-1 dla pacjentek leczonych olaparybem w skojarzeniu z bewacyzumabem lub tylko bewacyzumabem;
- [redacted].

Uwzględnione koszty

W AE wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty wnioskowanej technologii i innych procedur medycznych;
- koszty specjalistycznych porad ambulatoryjnych i świadczeń diagnostycznych;
- koszty świadczeń szpitalnych (hospitalizacje wg JGP i pozostałe procedury medyczne).

Użyteczności stanów zdrowia

W celu weryfikacji ich poprawności zostały one porównane z wartościami z innych publikacji, odnalezionych w ramach przeprowadzonego przez wnioskodawcę przeglądu systematycznego. [redacted]

„Utratę użyteczności wynikającą z wystąpienia zdarzeń niepożądanych określono na podstawie opublikowanych informacji, z preferencyjnym wykorzystaniem wartości parametrów i założeń zaakceptowanych przez agencje HTA przy ocenie wniosków refundacyjnych dotyczących innego leczenia celowanego. Z uwagi na brak danych dotyczących wpływu zdarzeń niepożądanych na jakość życia chorych na raka jajnika, w opracowaniu wykorzystano dane dotyczące innych nowotworów.”

Dyskontowanie

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

Podsumowanie parametrów i założeń AE wnioskodawcy

Tabela 28. Podsumowanie parametrów i założeń AE wnioskodawcy

Parametr / założenie	Wartość parametru				Źródło
Roczne stopy dyskontowe dla kosztów i efektów	3,5% i 5%, do 1. cyklu miesięcznego analiz				Wytyczne AOTMiT
Próg opłacalności	166 758 PLN za dodatkowy QALY				Wytyczne AOTMiT
Horyzont czasowy	30 lat (dożywotni) – analiza kosztów-użyteczności				Założenie wnioskodawcy
Grupa limitowa wnioskowanej technologii	Istniejąca, w części B Wykazu				Założenie wnioskodawcy
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy	bezpłatne				Założenie wnioskodawcy
Cena wnioskowanej technologii - wnioskowane wskazanie	[redacted]				Propozycja Wnioskodawcy
	[redacted]				
Koszt opakowania olaparybu – kolejne linie (BRCA+ rak nawrotowy)	[redacted]				Założenie wnioskodawcy, Obw. Min. Zdr.
Dawkowanie olaparybu i bewacyzumabu	Lek		Dawka		ChPL Lynparza, badanie PAOLA-1, SOLO-1, SOLO-2, badanie 19, opis programu B.50.
	Olaparyb, tabletki		4 tabletki/d		
	Olaparyb, tabletki – nawrotowy rak		4 tabletki/d		
	Olaparyb, kapsułki – nawrotowy rak		16 kapsulek na dobę		
	Bewacyzumab, leczenie podtrzymujące		[redacted]		
Koszt jednostkowy refundowanych leków (analiza podstawowa)	Lek	Jednostka	Koszt jednostki [redacted]	Koszt jednostki [redacted]	Średnie ceny w czerwcu 2021 roku
	Bewacyzumab	mg	5,66 PLN	5,66 PLN	
	Karboplatyna	mg	0,21 PLN	0,21 PLN	
	Doksorubicyna	mg	0,64 PLN	0,64 PLN	
	Paklitaksel	mg	0,35 PLN	0,35 PLN	
	Docetaksel	mg	0,77 PLN	0,77 PLN	
	Cisplatyna	mg	0,51 PLN	0,51 PLN	
Koszty realizacji programu B.50. (wnioskowane wskazanie lub rak nawrotowy)	Kategoria		Koszt jednostkowy		Założenia wnioskodawcy, 5.08.08.0000090, 5.08.07.0000004 i 5.08.07.0000003
	Roczny koszt diagnostyki		3 046,00 PLN		
	Koszt podawania: bewacyzumab z olaparybem lub		486,72 PLN za każde podawanie bewacyzumabu		

Parametr / założenie	Wartość parametru				Źródło
	sam bewacyzumab		(brak dodatkowego kosztu wydania olaparybu)		
	Miesięczny koszt podawania: olaparyb w monoterapii (w tym po dyskontynuacji bewacyzumabu u części pacjentek)		117,58 PLN (108,16 PLN co 28 dni)		
Koszt testów					Założenia wnioskodawcy
Zużycie testów na pacjenta					BIA, założenia wnioskodawcy
Całkowity koszt opieki końca życia	3 732,06 PLN u 14,67% pacjentek				zaktualizowany do cen w 2021 roku
Pozostałe koszty jednostkowe	Kategoria		Koszt w PLN		Założenia wnioskodawcy, W12, 5.03.00.0000096, 5.08.05.0000171, 5.08.05.0000008
	Wizyta ambulatoryjna		75		
	Tomografia klatki piersiowej		233		
	Podawanie chemioterapii		557,02		
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	Miesięczny koszt oceny skuteczności chemioterapii		270,40 co 2 miesiące (135,20 na miesiąc)		Założenia wnioskodawcy (100% hospitalizacji z przyczyną wskazanej jako AE), F04 kod CZS: 5.51.01.0006004, S06 kod CZS: 5.51.01.0016006, F46 kod CZS: 5.51.01.0006046, E88 kod CZS: 5.51.01.0005088
	Zdarzenie niepożądane		Koszt		
	Anemia		650,00 PLN		
	Neutropenia		650,00 PLN		
	Biegunka		1 830,00 PLN		
Nadciśnienie		1 559,00 PLN			
Koszt opieki nad pacjentką (miesięczny)	<p>Przed progresją (pierwsze 24 miesiące): 102,67 PLN („placebo”) vs 152,67 PLN (olaparyb, tabletki) ← co 3 miesiące konsultacja onkologiczna, badania podstawowe oraz tomografia</p> <p>Przed progresją (kolejne miesiące): 102,67 PLN ← co 3 miesiące konsultacja onkologiczna, badania podstawowe oraz tomografia</p> <p>Po progresji: 152,67 PLN ← co miesiąc konsultacja onkologiczna, co 3 miesiące badania podstawowe oraz tomografia</p>				Założenia wnioskodawcy, wytyczne opieki
Chemioterapia kolejnej linii	3 linie chemioterapii po progresji, 96% pacjentek na chemioterapii opartej na związkach platyny (50% karboplatyna; 50% cisplatyna) i 33% na chemioterapii nieopartej na platynie (33,3% docetaksel; 33,3% doksorubicyna; 33,3% paklitaksel)				Założenia wnioskodawcy, wytyczne kliniczne, SOLO-1, PAOLA-1
Odsetek pacjentek ze zdarzeniami niepożądanymi	Zdarzenie niepożądane		Olaparyb + bewac.	bewac.	
	Anemia		17,383%	0,375%	
	Neutropenia		6,355%	2,996%	

Parametr / założenie	Wartość parametru				Źródło
Zużycie wnioskowanej technologii (nowo zdiagnozowany rak)	Biegunka	2,243%	1,873%		
	Nadciśnienie	18,692%	30,337%		
	bewac. = bewacyzumab				
Zużycie wnioskowanej technologii (nowo zdiagnozowany rak)	Dane Kaplan-Meier TTD + możliwość leczenia po 24. miesiącu				PAOLA-1
Zużycie bewacyzumabu (nowo zdiagnozowany rak)	Dane Kaplan-Meier TTD				PAOLA-1
Zużycie wnioskowanej technologii (rak nawrotowy)					SOLO-2
Charakterystyki pacjentów	Masa ciała 63,3 kg; średni wiek w punkcie początkowym 60,2 roku; powierzchnia ciała 1,69 m ² , GFR 73,03				PAOLA-1
Odsetek pacjentek rozpoczynających leczenie inhibitorem PARP w kolejnej linii					Założenia, PAOLA-1
Moment rozpoczęcia leczenia inhibitorem PARP w kolejnej linii	Dane Kaplan-Meier dla czasu do rozpoczęcia leczenia				PAOLA-1
PFS	Modele We bull (PMM) Parametry:				PAOLA--1, tablica trwania życia kobiety z Polski,
PFS2					PAOLA-1
OS					PAOLA-1
Wagi użyteczności	Stan		Waga użyteczności		PAOLA-1
	„Brak progresji”				

Parametr / założenie	Wartość parametru	Źródło				
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="656 204 1189 236">„Progresja 1”</td> <td data-bbox="1189 204 1727 236">[redacted]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="656 236 1189 268">„Progresja 2”</td> <td data-bbox="1189 236 1727 268">[redacted]</td> </tr> </table>	„Progresja 1”	[redacted]	„Progresja 2”	[redacted]	
„Progresja 1”	[redacted]					
„Progresja 2”	[redacted]					
Wpływ zdarzeń niepożądanych na wagi użyteczności	<p data-bbox="656 280 1727 331">Wpływ wieku na ww. wagi użyteczności na podstawie inter- i ekstrapolowanych (funkcja logistyczna) zależnych od wieku wag użyteczności kobiet z Polski</p> <p data-bbox="1032 347 1350 459">Anemia: -0,119 przez 7 dni Neutropenia: -0,090 przez 7 dni Biegunka: -0,047 przez 5 dni Nadciśnienie: -0,153 przez 11 dni</p>	Założenia wnioskodawcy PAOLA-1				

Szczegółowe założenia i parametry wykorzystane w CMA wnioskodawcy dla porównania olaparyb + bewacyzumab vs niraparyb, przedstawiono w uzupełnieniu otrzymanym w ramach spełnienia wymagań minimalnych („Uzupełnienie”, Uwaga 2, str. 9-16).

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 29. Wyniki analizy podstawowej, analiza użyteczności kosztów, olaparyb + bewacyzumab vs bewacyzumab

Parametr	[redacted]		[redacted]	
	Olaparyb + bewacyzumab	Bewacyzumab	Olaparyb + bewacyzumab	Bewacyzumab
Koszt leczenia [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [PLN]	[redacted]		[redacted]	
Efekt [QALY]	5,7	4,29	5,7	4,29
Efekt inkrementalny [QALY]	1,41		1,41	
ICUR [PLN/QALY]	[redacted]		[redacted]	

Tabela 30. Wyniki analizy podstawowej, analiza użyteczności kosztów, [redacted]

Parametr	[redacted]		[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt leczenia [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [PLN]	[redacted]		[redacted]	
Efekt [QALY]	5,7	4,29	5,7	4,29
Efekt inkrementalny [QALY]	1,41		1,41	
ICUR [PLN/QALY]	[redacted]		[redacted]	

Tabela 31. Wyniki analizy podstawowej, analiza minimalizacji kosztów, olaparyb + bewacyzumab vs niraparyb

Parametr	[redacted]		[redacted]	
	Olaparyb + bewacyzumab	Niraparyb	Olaparyb + bewacyzumab	Niraparyb
Koszt leczenia [PLN]	[redacted]	595 388,83*	[redacted]	595 388,83*
Koszt inkrementalny [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 progou², o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

[Redacted content]

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach AE wnioskodawcy przeprowadzono jedno- i wielokierunkową (w tym wartości skrajnych) analizę wrażliwości. W ramach analizy wrażliwości testowano m.in. alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania (przeprowadzono analizę scenariuszową).

Deterministyczna analiza wrażliwości

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości testowano łącznie 104 scenariusze. Szczegółowy opis poszczególnych wariantów przedstawiono rozdz. 3.8 AE wnioskodawcy, natomiast szczegółowe wyniki dla poszczególnych scenariuszy znajdują się w rozdz. 12.3 AE wnioskodawcy.

[Redacted content]

Probabilistyczna analiza wrażliwości

[Redacted content]

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 32. 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	Wnioskowaną technologię porównano ze wszystkimi refundowanymi lekami w ocenianym wskazaniu

² 166 758 PLN

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Odnaleziono badania udowadniające wyższości lub równoważność wnioskowanej technologii medycznej względem komparatorów.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Przegląd systematyczny został przeprowadzony prawidłowo, z prawidłowym wykorzystaniem słów kluczowych oraz operatorów logicznych Boyla.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W analizie przyjęto dożywni horyzont czasowy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Przeprowadzono dyskontowanie kosztów w CUA.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczna oraz probabilistyczną analizę wrażliwości

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Podstawowym ograniczeniem AE wnioskodawcy jest brak dojrzałości danych klinicznych dotyczących przeżycia całkowitego uwzględnionych w analizie. Modelowanie przeprowadzono z uwzględnieniem ograniczonych informacji na temat wyników zdrowotnych stosowania uwzględnionych interwencji wśród pacjentek z analizowanej populacji.

„

„

-

„

„Modelowany wpływ wnioskowanej technologii na koszty i wyniki zdrowotne kolejnych linii leczenia jest również obarczony niepewnością (...). Wpływ wnioskowanej technologii na koszty kolejnych linii leczenia został opracowany na podstawie danych z badania PAOLA-1, które zostały dostosowane w celu lepszego odzwierciedlenia wytycznych klinicznych (np. ponowne zastosowanie inhibitora PARP zostało wykluczone), a czas trwania tych terapii został ustalony na podstawie danych zewnętrznych.”

„Analizę przeprowadzono przy uwzględnieniu aktualnie dostępnych danych klinicznych i kosztowych, z uwzględnieniem najbardziej odpowiednich źródeł informacji w momencie przeprowadzania analiz. Niemniej jednak w horyzoncie analizy obejmującym prawie trzy dekady prawdopodobne jest pojawienie się innych źródeł danych (np. potwierdzających wpływ olaparybu na OS), dezaktualizację poczynionych założeń lub zmianę wartości niektórych parametrów (np. zmiana kosztu leków).”

„Ograniczeniem analizy są też informacje na temat zużycia zasobów medycznych wśród pacjentek z analizowanej populacji. Brakuje informacji na temat kosztów związanych z opieką medyczną pacjentek z analizowanej populacji w Polsce.”

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ekstrakcja danych do modelu wnioskodawcy została przeprowadzona prawidłowo. W modelu korzystano z Obwieszczenia MZ aktualnego na dzień złożenia wniosku. Dane te zgodne są z Obwieszczeniem MZ aktualnym na dzień zakończeń prac nad niniejszą AWA (Obwieszczenie z 20 kwietnia 2022 r.).

Dane wejściowe do modelu są prawidłowe. Testowano wszystkie niepewne parametry modelu, zgodnie z dostępnymi danymi klinicznymi, w obliczonym lub arbitralnie założonym zakresie.

W związku z faktem, że wszystkie efekty zdrowotne, zawarte w analizie ekonomicznej opierały się na odnalezionych oraz opisanych badaniach w AKL, wszelkie nieprawidłowości i ograniczenia AKL mają również wpływ na opisaną w niniejszym rozdziale AE.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną modelu poprzez podstawienie wartości zerowych dla składowych kosztowych i cen. Wnioskodawca wskazał, że przeprowadzona walidacja potwierdziła poprawność modelu.

W ramach walidacji zewnętrznej nie zidentyfikowano dokładnych informacji (dotyczących pacjentek z populacji wskazanej we wniosku) mogących posłużyć do walidacji wyników niniejszej analizy w warunkach polskich. W związku z powyższym uwzględniono dane pochodzące z badania SOLO-2 przy ocenie długości stosowania wnioskowanej technologii i komparatora w leczeniu pacjentek z rakiem nawrotowym.

W ramach analizy konwergencji, w ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dla rozważanego problemu decyzyjnego odnaleziono 4 opublikowane analizy ekonomiczne w tym jedną dotyczącą modelu oryginalnego zaadaptowanego do warunków polskich. Dodatkowo przedstawiono wyniki i założenia 4 badań ekonomicznych opisanych w 5 źródłach dotyczących stosowania wnioskowanej technologii w leczeniu BRCA-dodatniego nowo zdiagnozowanego raka (wskazanie uwzględnione w poprzednim wniosku o refundację Lynparza. [REDACTED])

[REDACTED]. Informacje na temat metod i wyników zidentyfikowanych badań przedstawiono w tabeli 34 str. 118 AE wnioskodawcy.

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. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy zastosowano analizę użyteczności kosztów (CUA) dla porównań: olaparyb + bevacyzumab vs bewacyzumab i [REDACTED] oraz analizę minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania olaparyb + bevacyzumab vs niraparyb.

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy była „ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Lynparza (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym dorosłych chorych z nowo zdiagnozowanym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej (ang. Homologous Recombination Deficiency; HRD). Przedmiotem analizy było rozszerzenie zakresu wskazań objętych refundacją z populacji chorych z mutacją w genie podatności na raka piersi (ang. Breast Cancer Susceptibility Protein Gene; BRCA) na całą populację chorych z HRD.”

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), która jest tożsama z perspektywą wspólną (NFZ +pacjent). W modelu przyjęto 2-letni horyzont czasowy, wyniki przedstawione zostały w wariantach najbardziej prawdopodobnych, minimalnych oraz maksymalnych, [REDACTED].

Obecnie olaparyb jest finansowany w Polsce w ramach programu lekowego B.50 „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)” oraz refundowany w ramach grupy limitowej „1149.0, olaparyb”. W AWB wnioskodawcy przyjęto, że olaparyb dla populacji docelowej wniosku również będzie refundowany w ramach istniejącej grupy limitowej 1149.0, olaparyb jako lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową.

W ramach programu lekowego B.50 obecnie pacjenci z analizowanej populacji stosują:

- po chemioterapii obserwacje (pacjenci nie mają dostępu do bewacyzumabu) – subpopulacja niskiego ryzyka (tzn. z chorobą resztkową po cytoredukcji ≤ 1 cm);
- po chemioterapii w skojarzeniu z bewacyzumabem monoterapia bewacyzumabem - subpopulacja wysokiego ryzyka (tzn. z chorobą resztkową po cytoredukcji > 1 cm).

W AWB wnioskodawcy analizowano 2 scenariusze:

- istniejący, zakładający brak finansowania olaparybu w populacji docelowej wniosku. Pacjenci stosują obserwację lub monoterapię bewacyzumabem;
- nowy, zakładający finansowanie olaparybu w populacji docelowej wniosku. Nowy scenariusz zakłada dodanie olaparybu do istniejącego scenariusza oraz 100% udziału pacjentów z populacji docelowej i będzie wydawany bezpłatnie.

„W scenariuszu istniejącym założono brak stosowania wnioskowanej technologii wśród wszystkich pacjentek z analizowanej populacji – [REDACTED]

W nowym scenariuszu założono dodanie olaparybu do ww. postępowania [REDACTED]

W analizie przyjęto, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii we wnioskowanym wskazaniu spowoduje jej wykorzystanie u wszystkich pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem, u których w danym roku możliwe jest rozpoczęcie jej stosowania (100% „przejęcie” pacjentów w nowym scenariuszu). Wydaje się, że w przypadku braku alternatywy terapeutycznej i dostępnych dowodów naukowych potwierdzających wysoką skuteczność wnioskowanej technologii względem schematów „placebo” [REDACTED]

Koszty

W AWB wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne):

- jednostkowe leków/substancji – olaparybu, bewacyzumabu, karboplatyny, doksorubicyny, paklitakselu, decetakselu oraz cisplatyny;
- realizacji programu – diagnostyka, koszt podawania bewacyzumabu oraz olaparybu;
- opieki końca życia oraz miesięczny koszt opieki nad pacjentką;
- testów BRCA i HRD;
- leczenia zdarzeń niepożądanych – anemia, neutropenia, biegunka, nadciśnienie.

W AWB wnioskodawcy analizę kosztów przeprowadzono w oparciu o AE wnioskodawcy. Szczegóły dotyczące oszacowań w/w danych przedstawiono w rozdz. 5.1.2. niniejszej AWA oraz w AE wnioskodawcy.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 34. 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 (w ramach PL, w monoterapii w populacji BRCA1/2+)*		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant najbardziej prawdopodobny

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z

W analizie wnioskodawcy założono również możliwość stosowania olaparybu w kolejnych liniach leczenia (przedstawione w tabeli jako składowa kosztów pozostałych).

Wyniki dla wariantu minimalnego i maksymalnego zostały przedstawione w rozdziale 6.3.2 niniejszej AWA.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 36. 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	Dane epidemiologiczne dla populacji polskiej zostały uzupełnione o dane pochodzące z badań klinicznych
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	zgodny z wytycznymi AOTMiT
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	Zgodne z warunkami na dzień złożenia wniosku
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca założył 100% przejęcie rynku przez ocenianą technologię. Nie uwzględniono sytuacji, której pacjentka może tolerować leków z klasy PARPi
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Wnioskowany poziom sprzedaży zaspokaja potrzeby założonej wielkości populacji docelowej
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	wykonano analizę wrażliwości

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Analitycy Agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną modelu wnioskodawcy poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie analizy oraz sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono większych błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy.

Zidentyfikowanym ograniczeniem AWB wnioskodawcy jest wykorzystanie danych epidemiologicznych z KRN, które dotyczyły pacjentek ze zdiagnozowanym rakiem jajnika, pierwotnym otrzewnej lub innym lub nieokreślonym żeńskiej od 15 roku życia, kiedy kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego dotyczy pacjentek dorosłych. Dodatkowym ograniczeniem analizy jest również wykorzystanie danych dotyczących [REDAKTOWANE]

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

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przedstawił 66 alternatywnych scenariuszy. Dwa z nich przedstawiono jako warianty minimalny i maksymalny – dotyczyły one założenia o odpowiednio niższej [REDAKTOWANE] lub wyższej [REDAKTOWANE] populacji pacjentów wchodzących do leczenia lekiem Lynparza w kolejnych latach refundacji. Poniżej przedstawiono wyniki dla wariantów minimalnego oraz maksymalnego i scenariuszy, dla których uzyskano skrajne wyniki względem wariantu najbardziej prawdopodobnego.

Tabela 37. Wyniki analizy wrażliwości – [REDAKTOWANE] (zmiana % względem wariantu podstawowego) [REDAKTOWANE]

Scenariusz/wariant	Rok I	Rok II
wariant najbardziej prawdopodobny	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
wariant minimalny	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
wariant maksymalny	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Największy wpływ na wyniki wariantu podstawowego odnotowano w przypadku [REDAKTOWANE]

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

Wnioskodawca przyjął, że olaparyb w przypadku pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia będzie refundowany w Programie Lekowym, w ramach istniejącej grupy limitowej – 1149.0 *Olaparyb*. W opinii analityków Agencji takie podejście wydaje się być właściwe

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują [redacted] wydatków płatnika publicznego w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej [redacted]. Główne ograniczenia analizy wynikają z wykorzystania danych epidemiologicznych dotyczących pacjentek od 15 roku życia (zamiast dorosłych) i braku danych dla populacji chorych pacjentek w Polsce z mutacjami HRD, BRCA1/2 oraz [redacted]

W ramach analizy wrażliwości wykazano, że największy wpływ na kształtowanie się przyszłych wydatków płatnika publicznego [redacted]

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej było „przedstawienie rozwiązań, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków finansowych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi wydatków z budżetu płatnika publicznego towarzyszącemu finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Lynparza (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym dorosłych chorych z nowo zdiagnozowanym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej”.

Przedstawiono propozycje rozwiązań racjonalizacyjnych

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

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Lynparza (olaparyb) we wskazaniu zgodnym z treścią wniosku przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 25.03.2022 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Lynparza, olaparyb. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne i 3 rekomendacje, w których zrezygnowano z oceny, zalecono dokładną ocenę HTA lub nie przedstawiono jednoznacznego stanowiska. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na wykazaną w badaniach skuteczność kliniczną stosowania terapii skojarzonej olaparybu z bewacyzumabem względem obecnie stosowanej monoterapii bewacyzumabem.

Tabela 40. Rekomendacje refundacyjne dla leku Lynparza (olaparyb) w skojarzeniu z bewacyzumabem

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
HAS 2021	Komitet ds. Przejrzystości uważa, że LYNPARZA (olaparib) w połączeniu z bewacyzumabem zapewnia niewielką poprawę rzeczywistych korzyści (ASMR IV) w porównaniu z monoterapią bewacyzumabem Rekomendacja dotyczy objęcia refundacją leczenia skojarzonego z bevacizumabem w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z zaawansowanym nabłonkowym (w stadiach III i IV wg FIGO) rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub całkowitą odpowiedź na leczenie pierwszej linii skojarzeniem chemioterapii opartej na związkach platyny i bevacizumabu.
g-Ba 2021	Dodatkowa korzyść nie została udowodniona Rekomendacja dotyczy populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanym (stopień III i IV wg FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po zakończeniu chemioterapii pierwszej linii opartej na związkach platyny w skojarzeniu z bevacizumabem; choroba związana z niedoborem rekombinacji homologicznej (określona przez mutację BRCA1/2 i/lub niestabilnością genomową).
AWMSG 2021	Ocena terapii wstrzymana na rzecz ewaluacji NICE Rekomendacja dotyczy terapii olaparybem w skojarzeniu z bevacizumabem w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z zaawansowanym (stopień III i IV wg FIGO) rakiem nabłonkowym jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej nabłonkowym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej które uzyskały odpowiedź (całkowitą lub częściową) po zakończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na związkach platyny w skojarzeniu z bevacizumabem i których rak jest związany z niedoborem rekombinacji homologicznej (HRD), którego status jest określony przez mutacji BRCA1/2 i/lub niestabilności genomowej.
NCPE 2021	Zaleca się wykonanie pełnej oceny HTA w celu oszacowania skuteczności klinicznej i opłacalności olaparybu w połączeniu z bewacyzumabem w porównaniu z obecnym standardem leczenia.
SMC 2021	Stosowanie terapii skojarzonej olaparybu z bewacyzumabem w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z zaawansowanym (stadium FIGO III i IV) nabłonkiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej o wysokim stopniu złośliwości, u których wystąpiła odpowiedź (całkowita lub częściowa) po zakończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny w skojarzeniu z bewacyzumabem,

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	<p>u którego nowotwór jest związany z dodatnim stanem niedoboru rekombinacji homologicznej (HRD) zdefiniowanym przez mutację BRCA1/2 i/lub niestabilność genomową, zostało zaakceptowane do stosowania w ramach NHSScotland.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>W badaniu III fazy leczenie podtrzymujące olaparybem i bewacizumabem znacząco wydłużyło czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w porównaniu z placebo i bewacizumabem u chorych na zaawansowanego raka jajnika, u których wystąpiła odpowiedź na standardową terapię pierwszej linii obejmującą bewacizumab.</p>
NICE 2021	<p>NICE rekomenduje stosowanie i finansowanie w ramach Cancer Drugs Fund olaparybu w skojarzeniu z bewacizumabem w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego (stadium 3 i 4 wg FIGO) nabłonkowego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej o wysokim stopniu złośliwości u dorosłych, gdy wystąpiła całkowita lub częściowa odpowiedź na chemioterapii pierwszego rzutu opartą na platynie z bewacizumabem oraz rak jest związany z zaburzeniami rekombinacji homologicznej (HRD).</p> <p>Jest on zalecany tylko wtedy, gdy przestrzegane są warunki zawarte w umowie o zarządzanym dostępie (ang. managed access agreement) do olaparibu.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Trwa badanie kliniczne, w którym porównuje się leczenie podtrzymujące olaparibem plus bevacizumab z placebo plus bevacizumab u osób, u których wystąpiła odpowiedź na chemioterapię pierwszej linii opartą na platynie i bevacizumabie. Wczesne wyniki sugerują, że leczenie to wydłuża czas przeżycia bez pogorszenia stanu nowotworu. Dowody sugerują, że efekt leczenia jest większy u osób, u których choroba jest HRD-dodatnia. Nie ma jednak pewności co do tego, jak olaparib plus bevacizumab wpływają na długość życia pacjentów.</p> <p>Niepewność dowodów klinicznych oznacza, że szacunki dotyczące efektywności kosztowej są bardzo niepewne, dlatego leczenie nie jest zalecane do rutynowego stosowania w ramach NHS.</p> <p>Jeśli leczenie rzeczywiście wydłuży czas życia, może być opłacalne. Dalsze wyniki badań pomogą rozwiązać wątpliwości związane z szacunkami dotyczącymi efektywności klinicznej i kosztowej. Dlatego też leczenie podtrzymujące olaparibem i bevacizumabem jest zalecane do stosowania w ramach Cancer Drugs Fund do czasu zebrania dalszych danych.</p>

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 41. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

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

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Lynparza (olaparyb) jest finansowany ■ krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi ■. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismami z dnia 22.02.2022 r., znak PLR.4500.3428.2021.14.MKO i PLR.4500.3429.2021.14.MKO (data wpływu do AOTMiT 22.02.2022 r. Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

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

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

Problem zdrowotny

Według raportu KRN z 2020 roku w Polsce w 2018 r. nowotwór złośliwy jajnika był piątym najczęściej stwierdzanym nowotworem złośliwym u kobiet. Zachorowalność wyniosła wtedy 18,4/100 000, co stanowiło 4,5% wszystkich rozpoznań nowotworów złośliwych u kobiet. Nowotwór złośliwy jajnika był również czwartą najczęstszą przyczyną zgonów z powodu nowotworów w Polsce. Standardyzowany współczynnik umieralności wyniósł 13,9/100 000, co stanowiło 6,1% zgonów z powodu nowotworów złośliwych u kobiet.

Przypuszcza się, że nowotwory jajowodu są rzadkie. Natomiast doniesienia histologiczne, molekularne i genetyczne wskazują, że nawet 80% guzów sklasyfikowanych jako surowicze raki jajnika lub otrzewnej mogą wywodzić się z końcowej części jajowodu. W związku z powyższym częstość występowania raka jajowodów może być znacznie niedoszacowana. Wg FIGO surowicze raki jajnika, jajowodu i otrzewnej o wysokim stopniu złośliwości powinny być rozpatrywane łącznie.

Według danych KRN standaryzowane wskaźniki 5-letnich przeżyć u chorych na raka jajnika (tj. z rozpoznaniem obejmującym kody ICD-10: C48.0-C48.2, C56.9, C57.0-C57.4, C57.7-C57.9) w Polsce w latach 2005–2009 wynosiły 34,3%.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologie alternatywna wskazał bewacyzumab dla technologii stanowiącej olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem oraz [REDAKTOWANE]. Dodatkowo wnioskodawca przedstawił porównanie z niraparybem – inhibitorem PARP refundowanym w Polsce od 01.2022 r.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem AKL wnioskodawcy była „ocena efektywności klinicznej i praktycznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb), w formie tabletek powlekanych, stosowanego w ramach leczenia podtrzymującego, w następujących subpopulacjach nowo zdiagnozowanych, dorosłych pacjentów, z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową lub u których nie stwierdzono dowodów na obecność choroby; NED) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny:

- w skojarzeniu z bewacyzumabem – u pacjentek z zaburzeniami rekombinacji homologicznej (ang. *homologous recombination deficiency*, HRD) innymi niż mutacje *BRCA1/2*, z grupy wysokiego ryzyka nawrotu (tj. stopień zaawansowania FIGO IV lub III z chorobą resztkową po zabiegu cytoredukcji > 1cm);
- w skojarzeniu z bewacyzumabem – u pacjentek mutacjami *BRCA1/2*, z grupy wysokiego ryzyka nawrotu (tj. stopień zaawansowania FIGO IV lub III z chorobą resztkową po zabiegu cytoredukcji > 1cm);

Badanie PAOLA-1 (OLA + BEW vs. BEW)

U pacjentek z potwierdzonym deficytem rekombinacji homologicznej (HRD) stosujących olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem stwierdzono istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji choroby lub zgonu o 67%

(HR=0,33, 95% CI 0,25; 0,45) w porównaniu ze stosowaniem bewacyzumabu w monoterapii. Stosowanie olaparybu w skojarzeniu wiązało się z wydłużeniem mediany przeżycia o 19,5 miesiąca.

Dojrzałość danych dla OS w momencie zbierania danych w marcu 2020 wynosiła 26% dla populacji HRD+ oraz 22,4% z mutacjami BRCA. Między grupą interwencyjną, a grupą kontrolną nie wykazano istotnych statystycznie różnic w punkcie końcowym przeżycie całkowite.

Badanie PRIMA (NIR vs. PLC)

Wyniki dla PLC z badania PRIMA wykorzystano w celu

stosujących niraparyb stwierdzono istotną statystycznie redukcję czasu przeżycia wolnego od progresji choroby o 50% (HR=0,50, 95% CI 0,31; 0,83) w porównaniu ze stosowaniem placebo. Stosowanie niraparybu wiązało się z wydłużeniem mediany przeżycia wolnego od progresji choroby o 11,4 miesiąca w tej subpopulacji.

Analiza bezpieczeństwa

Badanie PAOLA-1 (OLA + BEW vs. BEW)

Istotnie statystyczną przewagę pod względem bezpieczeństwa stosowania terapii wykazano w grupie kontrolnej. W grupie kontrolnej stwierdzono mniejszą liczbę jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, jak również mniejszą liczbę zdarzeń niepożądanych będących powodem przerwania dawkowania, redukcji dawkowania oraz przerwania uczestnictwa w badaniu.

Badanie PRIMA (NIR vs. PLC)

Stosowanie w terapii podtrzymującej niraparybu w porównaniu z placebo w populacji ogólnej pacjentek wiąże się z istotnie statystycznym większym ryzykiem wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych (NNH=14), w tym o ≥ 3 stopniu nasilenia; działań niepożądanych (NNH=3), w tym o ≥ 3 stopniu nasilenia (NNH=1); ciężkich zdarzeń niepożądanych (NNH=5); ciężkich działań niepożądanych (NNH=4); zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (NNH=10), redukcji dawki (NNH=1) czy czasowego wstrzymania dawkowania (NNH=1).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy (AE) ekonomicznej wnioskodawcy była: „ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Lynparza (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym dorosłych chorych z nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej (ang. Homologous Recombination Deficiency; HRD).”

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy zastosowano analizę użyteczności kosztów (CUA) dla porównań: olaparyb + bevacyzumab vs bewacyzumab i oraz analizę minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania olaparyb + bevacyzumab vs niraparyb.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy była „ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Lynparza (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym dorosłych chorych z nowo zdiagnozowanym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej (ang. Homologous Recombination Deficiency; HRD).

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z

Uwagi do zapisów programu lekowego

W procesie przygotowywania raportu otrzymano jedną opinię eksperta odnoszącą się do zapisu proponowanego programu lekowego. Wraz z uwagami wskazanymi przez analityków treść opinii została umieszczona w rozdziale 8. niniejszej AWA.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnalezione 3 rekomendacje (francuską HAS 2021, brytyjską NICE 2021, szkocką SMC 2021) rekomendują refundację olaparybu stosowanego w skojarzeniu z bewacyzumabem w populacji pacjentek chorych na raka jajnika. Trzy Agencje AWMSG, g-BA oraz NCPIE odstąpiły od wykonania oceny.

Uwagi dodatkowe

brak

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

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

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Nie stwierdzono niezgodności ocenianych analiz względem wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Ray-Coquard 2019	Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, i wsp. Olaparyb plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. <i>N Engl J Med</i> 2019; 381:2416-2428
Gonzales Martin 2019	Gonzales-Martin A., Pthuri B., et al., Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer, 2019
Moore 2018	Moore K, Colombo N, Scambi G i wsp. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. <i>N Engl J Med</i> . 2018;379(26):2495-2505
Vergote 2020	Vergote IB, Moore KN, Hettle R, i wsp. Population adjusted indirect comparison of the SOLO1 and PAOLA-1/ENGOT-ov25 studies of olaparib with or without bevacizumab, bev alone and placebo in the maintenance treatment of women with newly diagnosed stage III/IV ovarian cancer with BRCA mutation. <i>Gynecologic oncology</i> . 2020; 159:19-20

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AWMSG 2021	https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/olaparib-lynparza5/
g-Ba 2021	Beschluss, des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom; Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie; HRD-positiv; Kombination mit Bevacizumab), 2021 https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4133/2020-01-16_AM-RL-XII_Olaparib_D-464_BAnz.pdf
HAS 2021	COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 21 AVRIL 2021, olaparib LYNPARZA 100 mg, comprimé pelliculé LYNPARZA 150 mg, comprimé pelliculé, 2021 https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19027_LYNPARZA_PIC_EI_AvisDef_CT19027.pdf
NCPIE 2021	https://www.ncpe.ie/drugs/olaparib-lynparza-in-combination-with-bevacizumab-1l-maintenance-hrd-positive-ovarian-cancer-hta-id-21011/
NICE 2021	Olaparib plus bevacizumab for maintenance treatment of advanced ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer, www.nice.org.uk/guidance/ta693
SMC 2021	olaparib-lynparza-final-november-2021-for-website.pdf (scottishmedicines.org.uk)
ACI 2019	Agency for Clinical Innovation, Gynaecological Oncology Network, Gynaecological cancer: A guide to clinical practice in NSW, https://aci.health.nsw.gov.au/data/assets/pdf_file/0005/500567/ACI_0161-Gynae-Onc-guidelines_F2.pdf
AHS 2013	Alberta Health Services, Epithelial ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer, Clinical Practice Guideline GYNE-005, version 3, Effective Date: April 2013 https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gyne005-epithelialovarian.pdf
ASCO 2020, Tew 2020	Tew WP, Lacchetti C, Ellis A, et al. PARP Inhibitors in the Management of Ovarian Cancer: ASCO Guideline. <i>J Clin Oncol</i> 38. DOI: 10.1200/JCO.20
BGSC 2017	Fotopoulou C, Hall M, Cruickshank D, et al. 1British Gynaecological Cancer Society (BGCS) Epithelial Ovarian / Fallopian Tube / Primary Peritoneal Cancer Guidelines: Recommendations for Practice. https://www.bgcs.org.uk/professionals/guidelines-for-recent-publications/
ESMO 2013	Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Annals of Oncology</i> 24 (Supplement 6): vi24–vi32, 2013. DOI: 10.1093/annonc/mdt333
ESMO 2020	ESMO Guidelines Committee. eUpdate – Relapsed Epithelial Ovarian Carcinoma Treatment Recommendations. E-aktualizacja z 01.04.2020 r.: https://www.esmo.org/guidelines/gynaecological-cancers/newly-diagnosed-and-relapsed-epithelial-ovarian-carcinoma/eupdate-ovarian-cancer-treatment-recommendations
FIGO 2018	Berek JS, Kehoe ST, Kumar L, et al. FIGO Cancer Report 2018: Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. <i>Int J Gynecol Obstet</i> 2018; 143 (Suppl. 2): 59–78. DOI: 10.1002/ijgo.12614
HAS 2021	Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique, Commission De La Transparence Avis 3 mars 2021 niraparib Zejula 100 mg, gélule Nouvelle indication
KCE 2016	Vergote I, et al. Ovarian cancer: diagnosis, treatment and follow-up, Good Clinical Practice, KCE Report 268

NCCN 2021	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer, version 1.2021 – February 26, 2021 https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1453
NICE 2021 pathways – wytyczna kliniczna	NICE National Institute for Health and Care Excellence, Managing advanced (stage II-IV) ovarian cancer, NICE Pathway last updated: 28 April 2021, http://pathways.nice.org.uk/pathways/ovarian-cancer
PTG 2016	Basta P, Bidziński M, Kluz T, et al. Zasady postępowania z chorymi z podejrzeniem i rozpoznaniem raka jajnika — rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego. Ginekologia i Perinatologia Praktyczna 2016, tom 1, nr 3, strony 127–129. ISSN 2451–0122
PTGO 2017	Basta A, Bidziński M, Bieńkiewicz A, et al. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka jajnika. Curr Gynecol Oncol 2017, 15 (1), p. 5–23. DOI: 10.15557/CGO.2017.0001
PTOK 2013	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Kornafel J, Mądry R, Bidziński M, et al. Nowotwory złośliwe jajnika. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013. Pod redakcją: Kornafel J, Mądry R. Tom I, 299 – 308.
SEOM 2020	Redondo A, et al., SEOM clinical guideline in ovarian cancer (2020), Clin Transl Oncol. 2021 May;23(5):961-968. doi: 10.1007/s12094-020-02545-x. Epub 2021 Jan 30.
SIGN 2018	Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of epithelial ovarian cancer A national clinical guideline. ISBN 978 1 909103 15 3. Dostęp online pod adresem: https://www.sign.ac.uk/our-guidelines/management-of-epithelial-ovarian-cancer/

Pozostałe publikacje

ChPL Lynparza	Charakterystyka Produktu Leczniczego Lynparza (25.03.2022 r.)
ZeJula Assessment Report	EPAR ZeJula https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/zejula-h-c-003943-ii-0019-epar-assessment-report-variation_en.pdf .

15. Załączniki

- Załącznik 1. Uzgodniony z MZ program lekowy B.50 „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10: C56, C57, C48)
- Załącznik 2. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Lynparza stosowanego w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z deficytem rekombinacji homologicznej, ██████████ ██████████, Kraków, 2021
- Załącznik 3. Analiza efektywności klinicznej dla leku Lynparza stosowanego w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z deficytem rekombinacji homologicznej, ██████████ ██████████, Kraków, 2021
- Załącznik 4. Analiza ekonomiczna dla leku Lynparza stosowanego w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z deficytem rekombinacji homologicznej, ██████████ ██████████, Kraków, 2021
- Załącznik 5. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Lynparza stosowanego w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z deficytem rekombinacji homologicznej, ██████████ ██████████, Kraków, 2021
- Załącznik 6. Analiza racjonalizacyjna dla leku Lynparza stosowanego w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z deficytem rekombinacji homologicznej, ██████████ ██████████, Kraków, 2021
- Załącznik 7. Dodatkowe dane kliniczne dla leku Lynparza w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z deficytem rekombinacji homologicznej, Kraków, 2022
- Załącznik 8. Uzupełnienie do raportu HTA dla Lynparza zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie OT.4231.8.2022.MC.3