



**LYNPARZA® (OLAPARYB, TABLETKI POWLEKANE)
W MONOTERAPII, W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM
DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZERZUTOWYM,
██
GRUCZOLAKORAKIEM TRZUSTKI Z OBECNOŚCIĄ MUTACJI
*BRCA1/2***

UZUPEŁNIENIE

Kraków, kwiecień 2022

Odpowiedzi na uwagi w zakresie niespełnienia minimalnych wymagań stawianym raportom oceny technologii medycznych w Polsce dotyczącym produktów leczniczych Lynparza (olaparyb), tabletki powlekane, 150 mg, 56, tabl., kod GTIN: 05000456031318 oraz Lynparza (olaparyb), tabletki powlekane, 100 mg, 56, tabl., kod GTIN: 05000456031325; w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z przerzutowym lub [REDAKTOWANE] gruczolakerakiem trzustki z obecnością mutacji w genach BRCA 1/2 (ICD-10 C25.0, C 25.1, C 25.2, C 25.3, C 25.5, C 25.7, C 25.8, C 25.9)” względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o 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. 74).

Uwaga 1

Treść: „I. W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji:

1. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W analizach nie uwzględniono wytycznych klinicznych SEOM 2020 (Gomez-Espana MA et al. SEOM clinical guidelines for pancreatic and biliary tract cancer (2020). Clin Transl Oncol. 2021 May;23(5):988-1000.) oraz JPS 2019 (Okusaka T et al. Clinical Practice Guidelines for Pancreatic Cancer 2019 From the Japan Pancreas Society: A Synopsis. Pancreas. 2020 Mar;49(3):326-335).

Jednocześnie, należy wskazać na wątpliwości związane z aktualnością wyszukiwania przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej. Ostatnią aktualizację wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych przeprowadzono w lutym 2021 r., natomiast wniosek refundacyjny złożono w październiku 2021 r. W związku z powyższym, należy zaktualizować analizę kliniczną oraz pozostałe analizy pod kątem nowych dowodów naukowych oraz ogólnodostępnych informacji ważnych dla analizowanego problemu decyzyjnego.”

Odpowiedź:

Zaktualizowano wyszukiwanie medycznych baz danych przeprowadzone w ramach analizy klinicznej, zaktualizowane wyniki przeglądu przedstawiono w analizie klinicznej (stanowiącej załącznik do niniejszego pisma); przeprowadzono również aktualizację pozostałych analiz pod kątem nowych informacji ważnych dla analizowanego problemu decyzyjnego. Uwzględniono również w ramach Analizy Problemu Decyzyjnego (stanowiącej załącznik do niniejszego pisma) zidentyfikowane przez analityków AOTMiT wytyczne kliniczne SEOM 2020 oraz JPS 2019.

Należy podkreślić, że wytyczne Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) 2020 (ref.: [61] w APD) rekomendują leczenie olaparybem w przypadku pacjentów z przerzutowym rakiem trzustki z

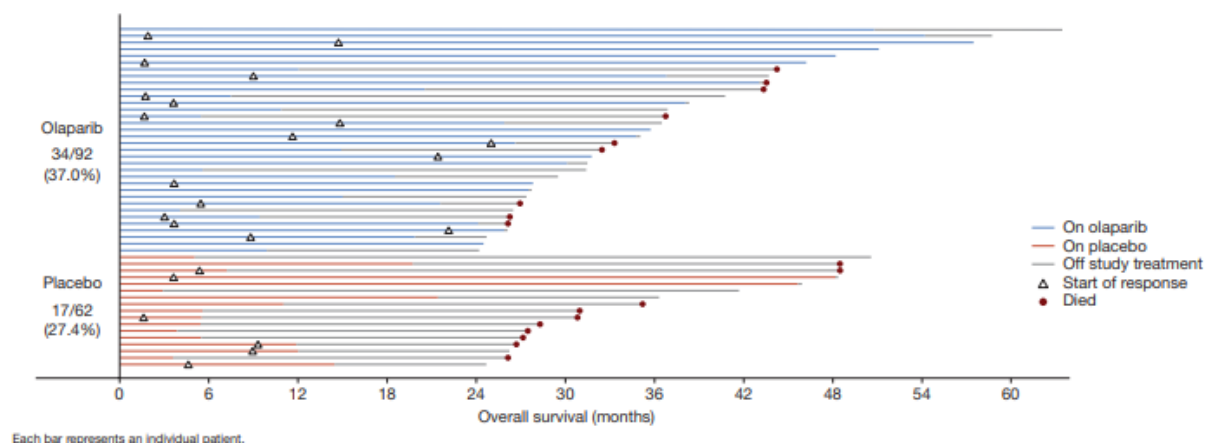
germinalnymi mutacjami BRCA1 i BRCA2 po zastosowaniu chemioterapii opartej na związkach platyny powołując się na badanie o akronimie POLO.

Japońskie wytyczne JPS 2019 (ref.: [62] w APD) nie zawierają informacji odnośnie do stosowania olaparybu, dotyczą także populacji ogólnej (nie określają, że rekomendowane leczenie dotyczy chorych z mutacjami BRCA z rakiem przerzutowym). Wytyczne japońskie zalecają kontynuację chemioterapii do wystąpienia zdarzenia niepożądanego, które utrudniłoby dalszą jej kontynuację lub gdy postęp choroby stałby się oczywisty u pacjentów z neresekcyjnym rakiem trzustki. Należy jednak podkreślić, że siła rekomendacji jest słaba, a poziom dowodów na której opiera się zalecenie jest niski.

Analizę kliniczną uzupełniono o dodatkowe wyniki z badania o akronimie POLO, które przedstawiono także poniżej.

Doniesienie konferencyjne *Arnold 2021*

Spośród 151 pacjentów, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę (olaparybu lub placebo), 51 (33,8%) charakteryzowało się długoterminowym przeżyciem (co najmniej 24 miesiące po randomizacji).



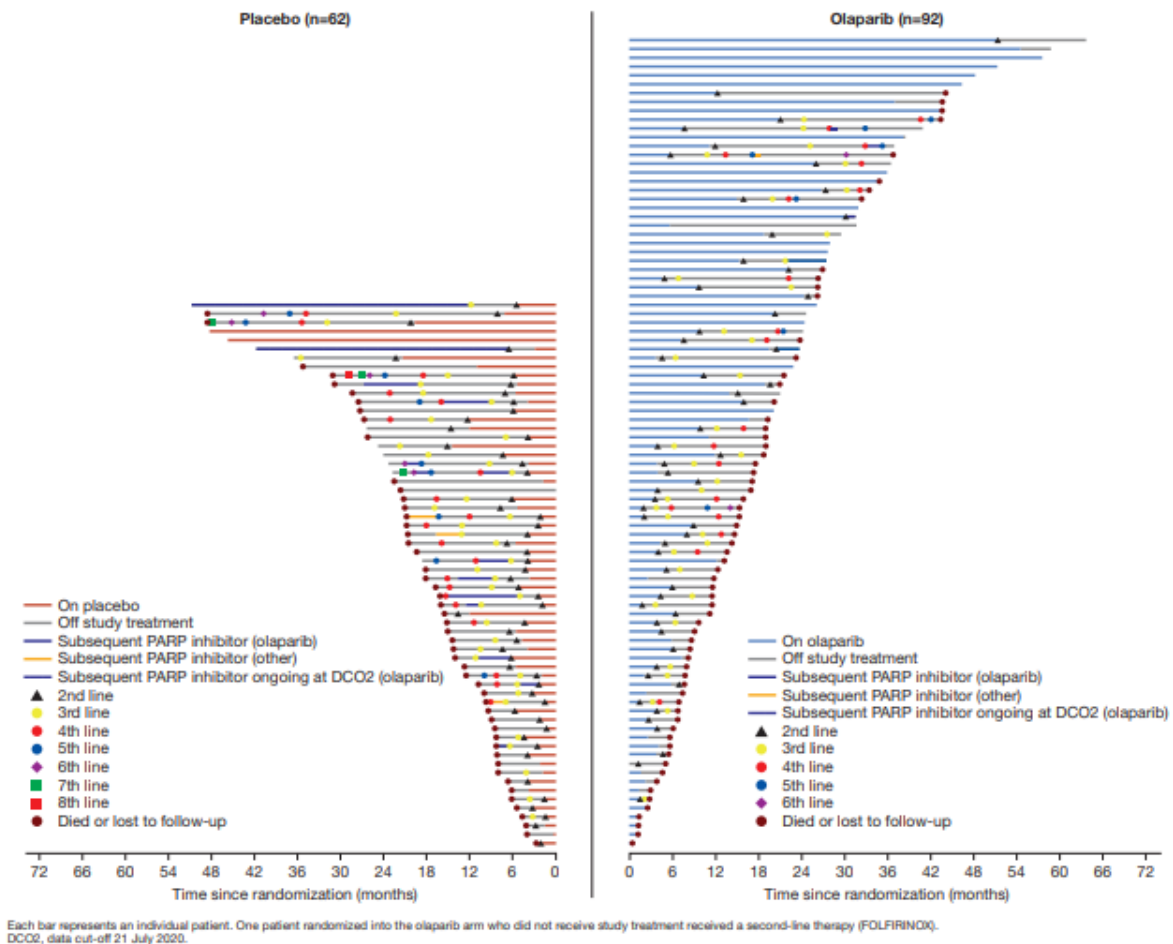
Wykres 1. Wykres swimmer plot przedstawiający całkowite przeżycie i odpowiedź na leczenie dla 51 pacjentów z długoterminowym przeżyciem w zestawie analizy bezpieczeństwa.

Łącznie 34 pacjentów w ramieniu olaparybu (37,0%) i 17 pacjentów w ramieniu placebo (27,4%) to osoby, w przypadku których stwierdzono długoterminowe przeżycie.

Mediana czasu trwania leczenia w ramach badania wśród osób z długoterminowym przeżyciem wyniosła 25,9 miesiąca w ramieniu olaparybu (34 chorych) i 7,3 miesiąca w ramieniu placebo (17 chorych), w porównaniu z odpowiednio 7,5 miesiąca i 3,7 miesiąca w populacji będącej przedmiotem analizy bezpieczeństwa obejmującej odpowiednio 90 i 61 chorych w ramieniu olaparybu i w ramieniu placebo (*Arnold D, Golan T, Hammel P, Reni M et al. POLO: long-term safety and tolerability of olaparib for patients with a germline BRCA mutation and metastatic pancreatic cancer. Presented at the European Society for Medical Oncology Congress 2021, 16–21 September 2021.*).

Doniesienie konferencyjne *Golan 2021*

Na poniższym wykresie zaprezentowano zastosowanie terapii drugiej i późniejszych linii po przerwaniu leczenia podtrzymującego olaparybem lub placebo w ramach badania POLO, w grupie pacjentów z rakiem trzustki z przerzutami i mutacją w linii zarodkowej BRCA, u których nie doszło do progresji choroby po co najmniej 16 tygodniach leczenia pierwszej linii chemioterapią opartą na związkach platyny.



Wykres 2. Wykres *swimmer plot* dla wszystkich zrandomizowanych pacjentów, przedstawiający całkowite przeżycie i czas leczenia w ramach badania oraz zastosowanie kolejnych terapii.

Spośród pacjentów ujętych w ramach analizy bezpieczeństwa leczenie w ramach badania przerwało 77/90 pacjentów (85,6%) w ramieniu olaparybu i 59/61 pacjentów (96,7%) w ramieniu placebo. Wśród osób, które przerwały leczenie odsetek pacjentów, u których odnotowano co najmniej jedną kolejną terapię, wyniósł 72,7% (56/77) w ramieniu olaparybu i 91,5% (54/59) w ramieniu placebo. Ogółem 6 pacjentów (7,8%) z ramienia olaparybu i 16 pacjentów (27,1%) z ramienia placebo otrzymało kolejny inhibitor PARP; 45 pacjentów (58,4%) z ramienia olaparybu i 42 pacjentów (71,2%) z ramienia placebo otrzymało chemioterapię opartą na związkach platyny. Jeden pacjent z ramienia placebo otrzymał inhibitor PARP dwukrotnie, w trzeciej i piątej linii. Jeden dodatkowy pacjent przydzielony losowo do ramienia olaparybu, który nie otrzymał leku w ramach badania, otrzymał również leczenie drugiego

rzutu preparatem FOLFIRINOX (*Golan T, Hammel P, Reni M et al. POLO: subsequent therapy after maintenance olaparib in patients with a germline BRCA mutation and metastatic pancreatic cancer. Presented at the European Society for Medical Oncology Congress 2021, 16–21 September 2021*).

Podsumowując, każdą kolejną linię terapii otrzymywał większy odsetek pacjentów z ramienia placebo niż z ramienia olaparybu, co oznacza, że terapia olaparybem w porównaniu z zastosowanym w badaniu leczeniem standardowym wpływa na możliwość zmniejszenia obciążenia pacjenta kolejnymi terapiami w raku trzustki.

Uwaga 2

Treść: „II. W ramach analizy klinicznej:

1. Analiza kliniczna nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4 ust.1 pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach AKL nie wyszczególniono sposobu i poziomu finansowania poszczególnych składowych terapii BSC refundowanych w Polsce”

Odpowiedź:

Standardowa technologia opcjonalna zakłada brak chemioterapii od momentu potencjalnej kwalifikacji do leczenia podtrzymującego olaparybem i dotyczy pacjentów, którzy w danej chwili przerywają stosowanie chemioterapii z powodu braku tolerancji lub zakończenia zaplanowanego okresu chemioterapii. W ramach BSC nie uwzględniono kosztów leków, stąd brak informacji odnośnie do sposobu i poziomu finansowania poszczególnych składowych terapii BSC refundowanych w Polsce. BSC uwzględnia monitorowanie, koszt leczenia AE, opiekę paliatywną. Mając na uwadze brak danych na temat kosztu obserwacji pacjenta w warunkach polskich, tj. rodzaju i częstotliwości porad ambulatoryjnych, testów diagnostycznych itd., w opracowaniu założono, że koszt monitorowania będzie na takim samym poziomie jak w przypadku pacjentów leczonych olaparybem (58,38 PLN tygodniowo, z pominięciem kosztu porad związanych z podaniem olaparybu).

Uwaga 3

Treść: „2. Przegląd analizy klinicznej nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań do przeglądu (§ 4 ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: **[1]** Odnaleziono badanie Mohyuddin 2020 (Mohyuddin GR et al. Similar response rates and survival with PARP inhibitors for patients with solid tumors harboring somatic versus Germline BRCA mutations: a Meta-analysis and systematic review. BMC Cancer. 2020 Jun 3;20(1):507),

[2] W analizie klinicznej Wnioskodawcy dopuszczano uwzględnienie opracowań wtórnych, opartych na badaniach pierwotnych, które nie spełniają kryteriów włączenia w zakresie populacji i interwencji (str. 19 AKL).”

Odpowiedź:

AD.1. W ramach zaktualizowanej AKL uwzględniono dodatkowo badanie wtórne Mohyuddin 2020, zgodnie z sugestią analityków AOTMiT; [REDACTED]

AD.2. W przypadku braku identyfikacji opracowań wtórnych spełniających wszystkie kryteria włączenia do Analizy klinicznej w zakresie oceny skuteczności interwencji wnioskowanej, **planowano** włączenie do niniejszej Analizy opracowań wtórnych, opartych na badaniach pierwotnych niespełniających kryteriów włączenia w zakresie populacji i interwencji, tj. badań, w których olaparyb stosowano:

- w postaci tabletek powlekanych lub kapsułek;
- w monoterapii lub skojarzeniu z innymi lekami;
- w leczeniu raka trzustki, a także innych nowotworów litych;
- w porównaniu z placebo lub interwencją farmakologicznie czynną;

pod warunkiem, że w ww. opracowaniach wtórnych uwzględniono także badania dotyczące oceny skuteczności klinicznej i/lub bezpieczeństwa stosowania olaparybu w postaci tabletek powlekanych, w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z wnioskowanych populacji.

Należy podkreślić, że ostatecznie nie odnaleziono w pierwotnym wyszukiwaniu badań wtórnych (przeглядów systematycznych czy przeглядów systematycznych z metaanalizą), co wynikało z dostępności tylko jednego badania dla olaparybu w raku trzustki (badanie POLO). Podejście polegające na włączaniu w przypadku niezalezienia badań wtórnych spełniających kryteria włączenia do AKL innych badań wtórnych wynikało z intencji przeprowadzenia możliwie najbardziej czułego wyszukiwania, obejmującego także te badania, w których olaparyb stosowany byłby w innych nowotworach litych lub w innej postaci (kapsułek). Takie podejście stanowiłoby też sprawdzenie poprawności przeprowadzonego wyszukiwania.

Uwaga 4

Treść: „III. W ramach analizy ekonomicznej:

1. Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2, oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W analizie nie przedstawiono źródła lub uzasadnienia dotyczącego przyjętego w modelu wejściowego wieku pacjentów.”

Odpowiedź:

Model analizy ekonomicznej był oparty na funkcjach przeżycia uczestników badania POLO. Model nie uwzględniał wieku pacjenta jako parametru wejściowego; [REDACTED]

W raporcie z analizy ekonomicznej przedstawiono wejściowe charakterystyki uczestników badania POLO. Przedstawiono zarówno medianę wieku wśród wszystkich uczestników (57 lat) raportowaną w artykule prezentującym wyniki tego badania (referencja [60] Analizy ekonomicznej) jak i wartość raportowaną jako średnią wieku uczestników [REDACTED]. Tą drugą wartość zidentyfikowano na podstawie informacji przedstawionych przez autorów modelu oryginalnego, który został zaadaptowany do warunków polskich (opracowano na podstawie raportu szczegółowego z badania klinicznego lub indywidualnych danych pacjentów z tego badania, do którego dostęp mieli autorzy modelu oryginalnego).

Wszystkie charakterystyki pacjentów (wiek, masa ciała, wzrost) zostały opracowane i przedstawiono przez autorów modelu oryginalnego i przedstawione również w raporcie z adaptacji tego modelu.

Uwaga 5

Treść: „IV. Uwagi do całości analiz:

1. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi (§ 4. ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Dla prawidłowości przeprowadzanego procesu HTA, kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym. W analizach jako technologię alternatywną wybrano wyłącznie BSC.

Nie uwzględniono natomiast możliwości kontynuacji chemioterapii. Według raportu oceniającego produkt Lynparza przez EMA: jeżeli terapia oparta na pochodnych platyny jest tolerowana, zazwyczaj jest ona kontynuowana powyżej 16 tygodni. Z kolei badanie POLO obejmowało pacjentów, którzy nie mogą być skutecznie leczeni z zastosowaniem chemioterapii aż do wystąpienia progresji. Zgodnie z treścią analiz Wnioskodawcy: „Komparator ten zakłada brak chemioterapii od momentu potencjalnej kwalifikacji do leczenia podtrzymującego olaparybem i dotyczy pacjentów, którzy w danej chwili przerywają stosowanie chemioterapii z powodu braku tolerancji lub zakończenia zaplanowanego okresu chemioterapii. Niemniej jednak, w praktyce klinicznej chemioterapia stosowana może być do progresji wśród części pacjentów z analizowanej populacji” (str. 12 AE). Tymczasem zapisy uzgodnionego programu lekowego nie zawężają populacji tylko do pacjentów z brakiem tolerancji chemioterapii lub po zakończeniu leczenia, ale obejmują także grupę chorych, u których chemioterapia mogłaby być kontynuowana. Zatem wybór BSC jako technologię alternatywną wydaje się determinować populację docelową jako węższą niż wnioskowana populacja. Warto także zauważyć, iż w rekomendacji francuskiej agencji HAS wskazano, że u chorych odpowiadających na leczenie chemioterapią opartą na pochodnych platyny preferowana jest jej kontynuacja do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności. Ponadto

zgodnie z wytycznymi ASCO 2020, u chorych z mutacją germinálną w genach BRCA1 lub BRCA2, którzy stosowali wcześniejsz chemioterapię opartą na związkach platyny bez progresji choroby w okresie co najmniej 16 tygodni, opcją dalszego leczenia jest chemioterapia lub olaparyb. Dodatkowo takż wytyczne NCC 2021, oprócz preferowanego leczenia olaparybem, wskazujå na moŹliwość zastosowania chemioterapii w ramach leczenia podtrzymujåcego. Podsumowujåc, zdaniem Agencji analizy farmakoekonomiczne powinny uwzględniać porównanie ze wszystkimi refundowanymi technologiami alternatywnymi – w tym przypadku porównanie z chemioterapiå. Tym samym nie s¸ spełnione równieŹ wymagania dla całości § 5 i § 6. Rozporządzenia.”

Odpowiedź:

W opinii Wnioskodawcy przedstawiona uwaga Agencji dotyczy nie tylko *stricte* poprawności doboru komparatora (przyjęty w analizach Wnioskodawcy komparator uwzględnia brak stosowania chemioterapii w grupie kontrolnej), ale takŹ rozwaŹañ na temat długości podawania chemioterapii pacjentom z rakiem trzustki. Docelowa populacja w programie lekowym obejmuje nie tylko chorych, którzy nie mogå dłuŹej kontynuować chemioterapii z powodu toksyczności czy działań niepoŹądanych, ale takŹ chorych, którzy ukończyli chemioterapię.

Wnioskodawca w wyborze technologii alternatywnej kierował się nie tylko zastosowanym w badaniu POLO komparatorem (którym było placebo), wytycznymi klinicznymi dla leczenia raka trzustki, ale takŹ wynikami badañ klinicznych dotyczåcych skuteczności chemioterapii w raku trzustki oraz opiniami innych agencji HTA.

W związku z powyŹszym w wyborze komparatora kierowano się następujåcymi przesłankami:

1. Dobór terapii alternatywnej w badaniu POLO

NaleŹy podkreślić, Źe w momencie rozpoczynania rekrutacji do badania POLO dostępane były wyniki badania Conroy 2011, które wskazywały, Źe strategia polegajåca na ograniczonym w czasie podawaniu chemioterapii opartej o platyny (schemat FOLFIRINOX) wykazała istotnå statystycznie przewagę nad gemcytabinå. Obie terapie stosowane były przez określony czas (6 miesiåcy). Dlatego teŹ, w oparciu o dowody kliniczne wskazujåce na przewagę chemioterapii opartej o platyny stosowanej przez określony czas, w badaniu POLO zdecydowano się na zastosowanie w grupie leczenia chemioterapii stosowanej przez określony czas, a nie do progresji.

Taki wybór komparatora został teŹ zaakceptowany przez EMA. Ze względaów etycznych EMA nie dopuściłaby badania, w którym uczestnicy badania z grupy kontrolnej naraŹeni byliby na nieoptymalnå terapię, niezaleŹnie od póŹniejszej dyskusji przedstawionej w EPAR Lynparza.

Trzeba podkreślić, że część chorych, ze względu na profil toksyczności chemioterapii i zdarzenia niepożądane nie mogła dłużej tolerować chemioterapii opartej o platyny, stąd zasadne było jej przerwanie.

2. Rekomendowana długość chemioterapii według wytycznych klinicznych

Odnalezione i opisane w ramach Analizy Problemu Decyzyjnego wytyczne kliniczne PTOK 2015, NICE 2018, NCCN 2020/2021 oraz NCI nie precyzują jak długo powinna trwać chemioterapia oparta o platyny (przez określony czas / liczbę cykli / do progresji / do toksyczności), a dodatkowo wytyczne takich organizacji jak:

- **Polski Klub Trzustkowy 2019** rekomendują w leczeniu nowotworu trzustki o miejscowym zaawansowaniu – **6 miesięcy** gemcytabiny;
- **ESMO 2018-2020** w leczeniu nowotworu miejscowo zaawansowanego wskazują, że wyniki kilku małych badań wskazują na korzyści płynące ze stosowania schematu FOLFIRINOX. Nie zakończyły się jednak kluczowe badania (rok publikacji- 2015 rok), dlatego standardem postępowania pozostaje **6-miesięczna** terapia gemcytabiną;
- **ASCO 2020** rekomendują w przypadku pacjentów z mutacją germinálną w genach BRCA1 lub BRCA2, którzy stosowali wcześniej chemioterapię opartą na związkach platyny i bez progresji choroby w okresie co najmniej 16 tygodni, dalsze leczenie w postaci chemioterapii lub zastosowanie podtrzymującego leczenia za pomocą olaparybu.
Należy jednak podkreślić, że wytyczne ASCO 2020 zaznaczają, że decyzja co do kontynuacji leczenia za pomocą chemioterapii lub wdrożenie leczenia podtrzymującego za pomocą olaparybu powinna być podjęta przez lekarza onkologa po uzgodnieniu jej z pacjentem, ocenie czy maksymalna odpowiedź oraz plateau odpowiedzi na chemioterapię może być osiągnięte, określenie poziomu skumulowanej toksyczności związanej z chemioterapią, po wyrażeniu preferencji przez pacjenta, określeniu celów leczenia, kosztów oraz przedyskutowaniu klinicznych dowodów na skuteczność zastosowanego leczenia. Należy zatem podkreślić, że wytyczne ASCO 2020 zalecają bardzo indywidualne postępowanie;
- **JPS 2019** (które to wytyczne dotyczą jednak leczenia populacji ogólnej chorych z rakiem trzustki, nie zaś populacji z mutacjami BRCA) zalecają kontynuację chemioterapii do wystąpienia zdarzenia niepożądanego, które utrudniłoby dalszą jej kontynuację lub gdy postęp choroby stałby się oczywisty u pacjentów z nieresekcyjnym rakiem trzustki. Należy jednak podkreślić, że siła rekomendacji jest słaba, a poziom dowodów niski. W wytycznych nie wskazano także dowodów klinicznych na które powołano się tworząc rekomendację;
- **SEOM 2020** rekomendują stosowanie schematu FOLFIRINOX, powołując się na badanie Conroy 2011 (w którym schemat chemioterapii FOLFIRINOX był stosowany przez określony czas, a nie do progresji).

Podsumowując, większość wytycznych zalecających stosowanie chemioterapii w leczeniu raka trzustki powołuje się na badania kliniczne, w których chemioterapia była stosowana przez określony czas.

Wytyczne które mówią o możliwości dalszej kontynuacji chemioterapii (wytyczne ASCO 2020 i JPS 2019) podkreślają, że konieczna jest rozmowa z pacjentem nt. dowodów na skuteczność zastosowanego leczenia (ASCO 2020) lub też wytyczne te mają słabą siłę zaleceń (JPS 2019).

3. Wyniki badań klinicznych dotyczących skuteczności i długości trwania chemioterapii w leczeniu raka trzustki

Wyniki badania Conroy 2011 (FOLFIRINOX vs gemcytabina) wskazują, że przeżycie wolne od choroby nie było istotnie dłuższe wśród chorych przyjmujących zaplanowaną liczbę cykli względem pacjentów zaprzestających chemioterapii wcześniej. W tym badaniu, będącym dowodem na skuteczność schematu chemioterapii FOLFIRINOX, również nie przeprowadzano chemioterapii do progresji tylko przez zaplanowaną liczbę cykli (6 miesięcy).

Dodatkowo, badania oceniające korzyści wynikające ze stosowania chemioterapii raka trzustki kwalifikują 16 tygodniowy okres chemioterapii jako wysoką ekspozycję na chemioterapię (Ma 2019, Faisal 2016, Valle 2014) – u dużej części grup pacjentów chemioterapia trwa krócej ze względu na wysokie ryzyko progresji i profil bezpieczeństwa.

Dostępne są dane które sugerują, że wśród pacjentów z analizowanej populacji stosowanie chemioterapii do progresji w grupie kontrolnej badania POLO nie wiązałoby się z dodatkowym efektem klinicznym względem wyników zdrowotnych obserwowanych w badaniu.

Na uwagę zasługują aspekty przytoczone w analizach wnioskodawcy:

- badania oceniające korzyści wynikające ze stosowania chemioterapii raka trzustki kwalifikują 16 tygodniowy okres chemioterapii jako wysoką ekspozycję na chemioterapię (Ma 2019, Faisal 2016, Valle 2014) – u dużej części grup pacjentów chemioterapia trwa krócej ze względu na wysokie ryzyko progresji i profil bezpieczeństwa takiego postępowania;
- nie zidentyfikowano dowodów naukowych potwierdzających zasadność stosowania chemioterapii pacjentów z rakiem trzustki do progresji;
- wyniki badania Conroy 2011 wskazują, że przeżycie wolne od choroby nie było istotnie dłuższe wśród chorych przyjmujących zaplanowaną liczbę cykli względem pacjentów zaprzestających chemioterapii wcześniej (HR = 1,15; 95% CI: 0,92 - 1,44). W tym badaniu, będącym dowodem na skuteczność schematu chemioterapii FOLFIRINOX, również nie przeprowadzano chemioterapii do progresji tylko przez zaplanowaną liczbę cykli.

4. Opinie innych agencji HTA dotyczące poprawności wyboru komparatora w badaniu POLO oraz w innych analizach, gdzie jako technologię alternatywną dla olaparybu przyjęto placebo / BSC / watch-and-wait / wait and see.

Jak zauważyli Analitycy Agencji „w rekomendacji francuskiej agencji HAS wskazano, że u chorych odpowiadających na leczenie chemioterapią opartą na pochodnych platyny preferowana jest jej kontynuacja do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności.”

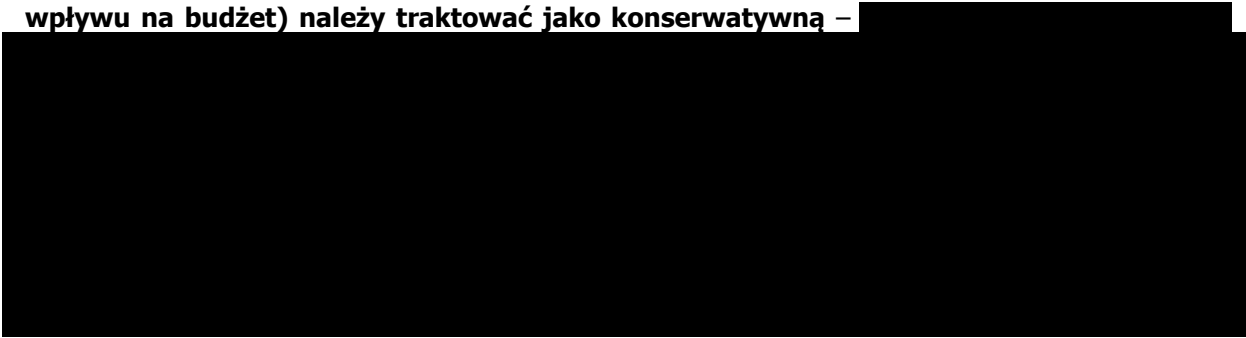
Wnioskodawca pragnie jednak podkreślić, że w ww. rekomendacji HAS nie uzasadniono takiego podejścia, stąd istnieją trudności w określeniu z czego ono wynika, **natomiast w rekomendacji niemieckiej agencji G-BA¹ wskazano, że leczenie alternatywne dla olaparybu uwzględniające niepodawanie chemioterapii (strategia wait and see) jest optymalnym wyborem.** Niemiecka agencja G-BA podkreśliła także, że:

- nie są dostępne dowody naukowe (przeglądy systematyczne), dotyczące leczenia podtrzymującego [chemioterapią] po pierwszej linii chemioterapii opartej o platyny;
- również wytyczne kliniczne nie zawierają (albo zawierają ubogie informacje) na temat leczenia podtrzymującego;
- ocenę poprawności doboru komparatora oceniła na podstawie dostępnych wytycznych klinicznych oraz dowodów z badań klinicznych (strona 5 dokumentu) i **finalnie uznała, że strategia polegająca na niekontynuowaniu chemioterapii jest odpowiednią technologią alternatywną.**

5. Wpływ przyjęcia przez Wnioskodawcę komparatora polegającego na braku kontynuacji chemioterapii i objęciu pacjenta BSC na wyniki analiz ekonomicznych

Na podstawie powyżej przedstawionych aspektów, w analizach przyjęto, że skuteczność kontynuacji chemioterapii (tj. postępowania zakładającego kontynuację chemioterapii do progresji raka) nie będzie wyższa od skuteczności ramienia kontrolnego badania POLO (tj. postępowania: chemioterapia przez co najmniej 16 tygodni → najlepsza opieka wspomagająca, BSC).

Przy takim założeniu, przeprowadzoną na etapie analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet **ocenę kosztów aktualnego postępowania wśród chorych z analizowanej populacji (komparator w analizie ekonomicznej i interwencja w scenariuszu istniejącym analizie wpływu na budżet) należy traktować jako konserwatywną –**



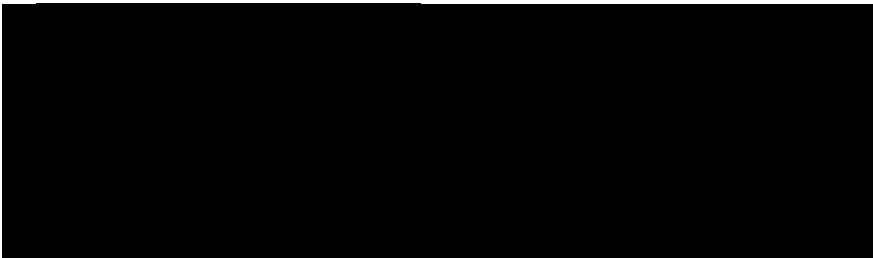
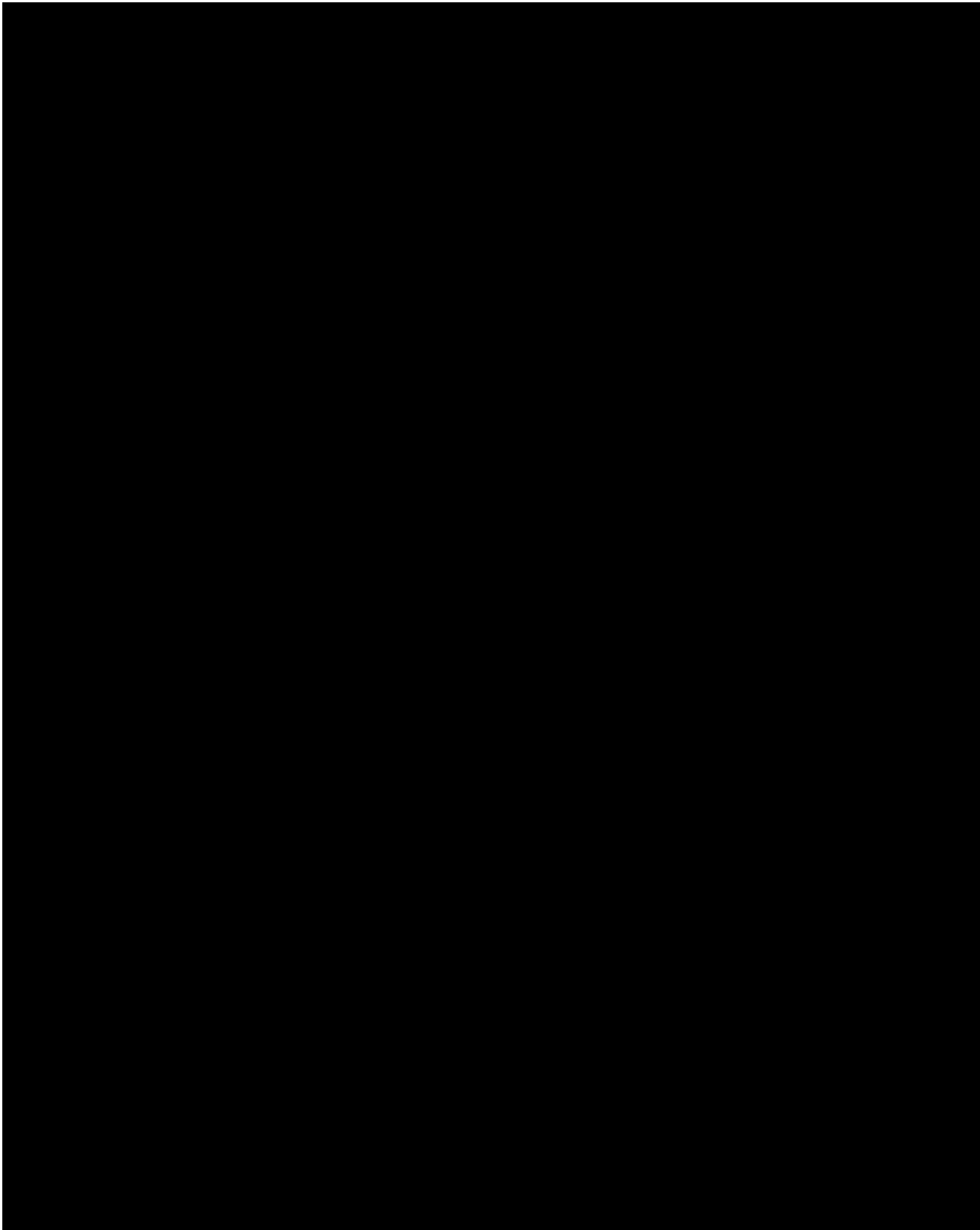
¹ https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-7573/2021-06-03_AM-RL-XII_Olaparib_D-581_TrG_EN.pdf

Uwaga 6

Treść: „2. [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

Odpowiedź:

[redacted]





Dodatkowy komentarz AOTMiT 1

Treść: „Zwracam się także z prośbą o wyjaśnienie i skorygowanie rozbieżności w wynikach analizy wpływu na budżet pomiędzy wersją tekstową a modelem farmakoekonomicznym.”

Odpowiedź:

Sprawdzono zgodność wyników analizy wpływu na budżet między modelem a raportem (wersja z września 2021 roku) w streszczeniu raportu (koszt Lynparza w nowym scenariuszu; różnica w wydatkach z budżetu na realizację porównywanych scenariuszy: nowy vs istniejący; maksymalne wyniki analizy wrażliwości) oraz w rozdziale 3. raportu.

Zidentyfikowano wyłącznie przesunięcie wyników w tabeli 10. raportu z analizy wpływu na budżet.

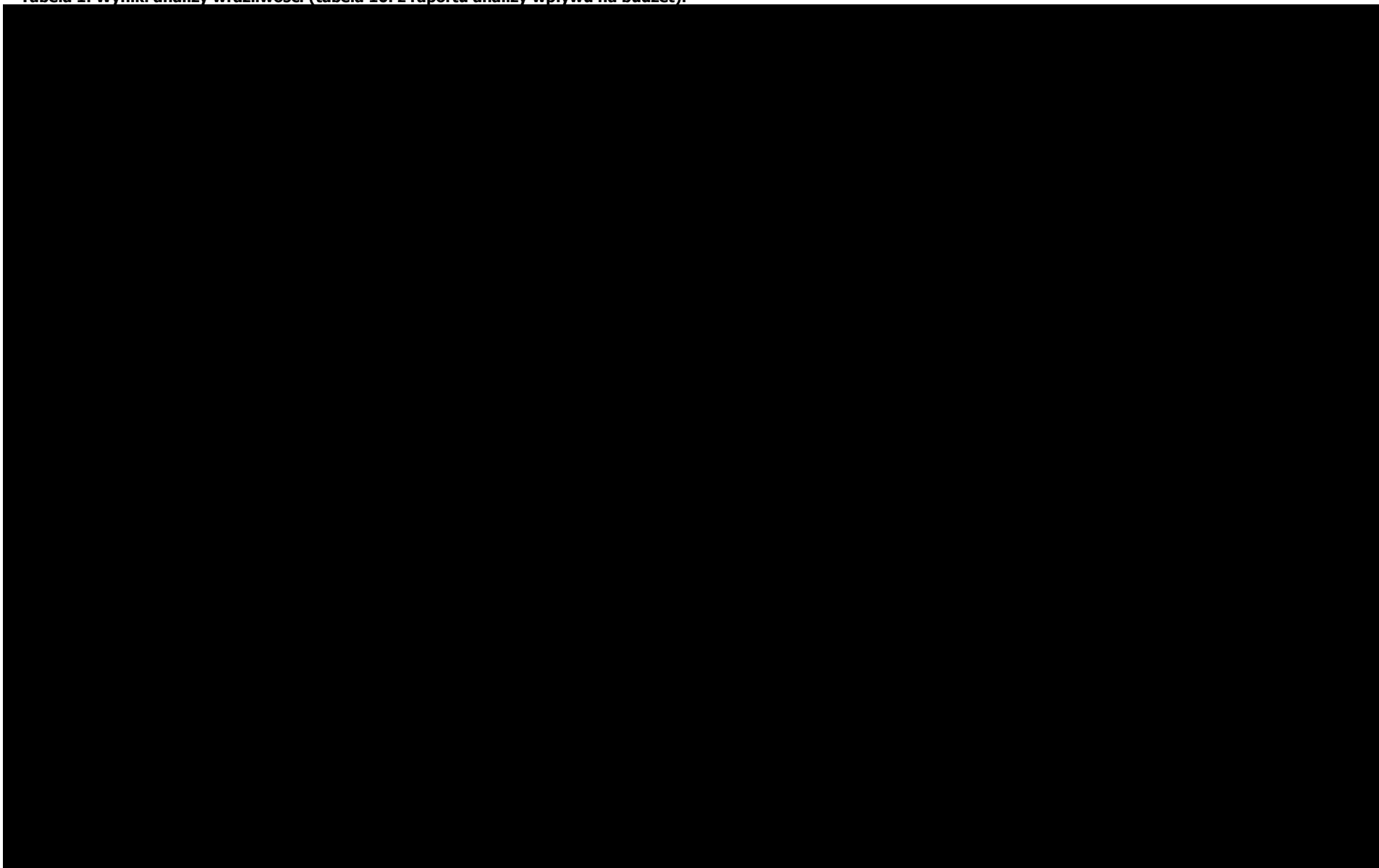
Poniżej zamieszczono właściwą tabelę, które odzwierciedla wyniki z modelu.

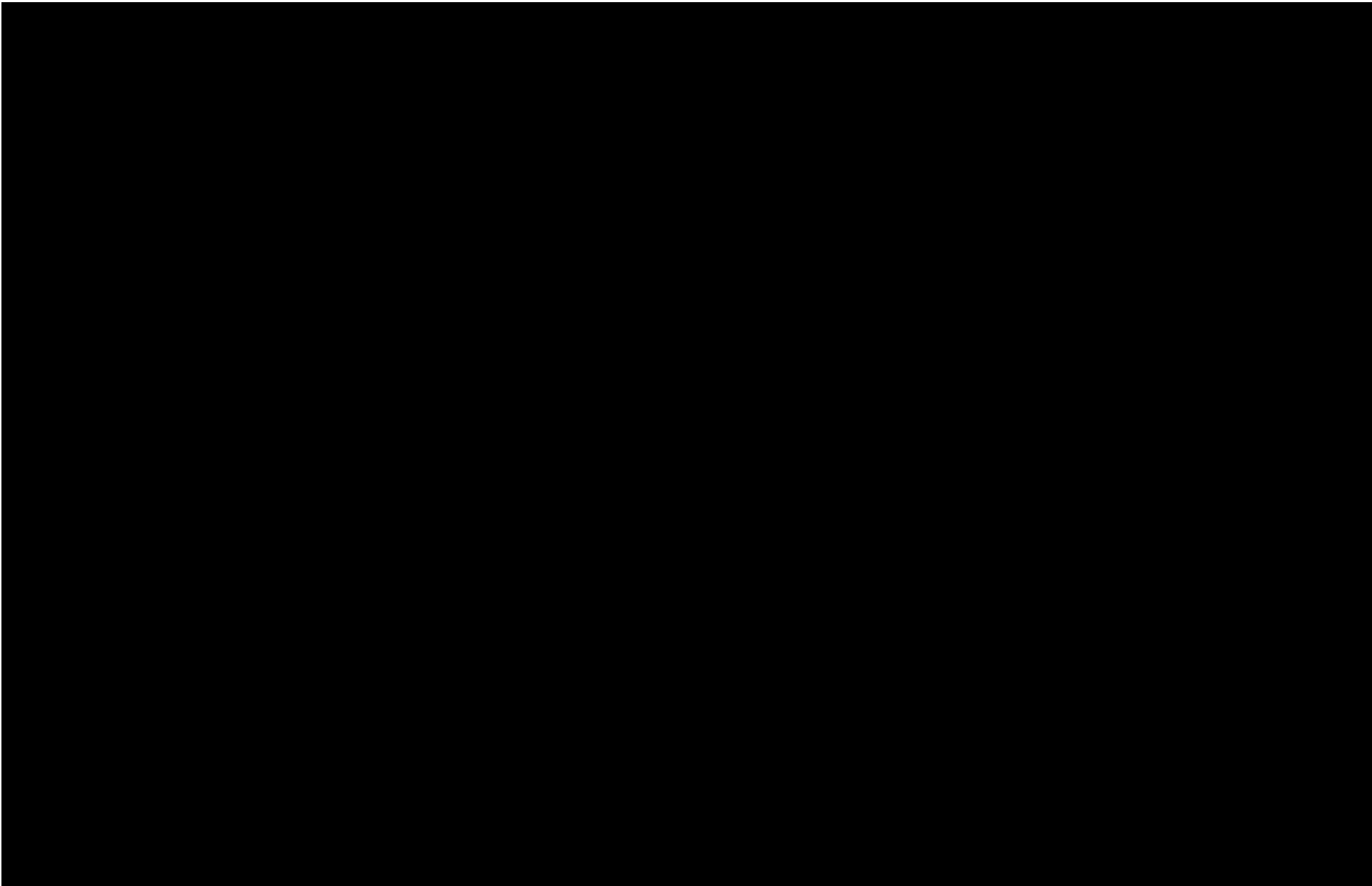
¹¹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33845462/>

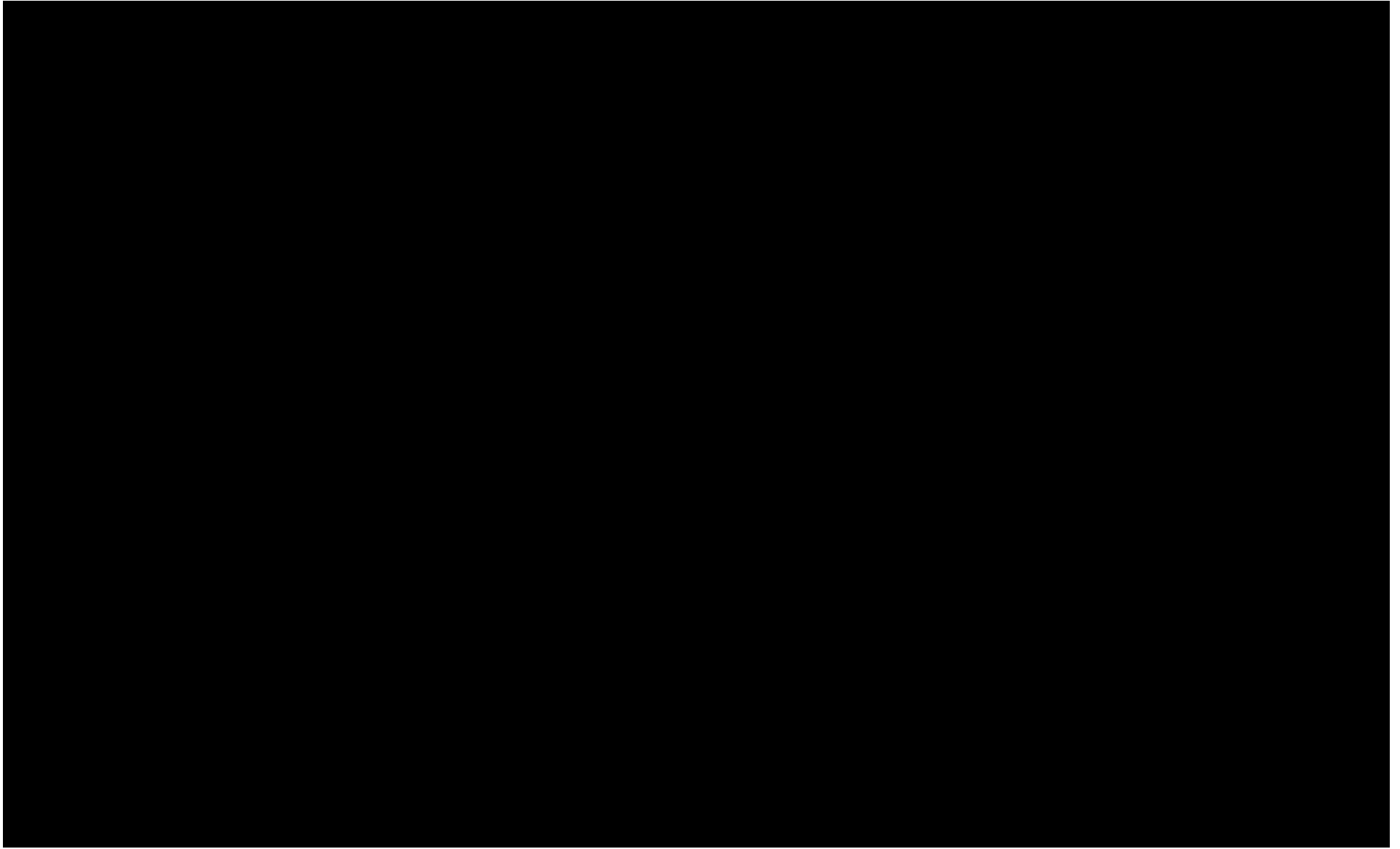
¹² <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32755482/>

¹³ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26314780/>

Tabela 1. Wyniki analizy wrażliwości (tabela 10. z raportu analizy wpływu na budżet).







Dodatkowy komentarz AOTMiT 2

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

Odpowiedź:

W modelu dołączonym do niniejszego pisma uwzględniono aktualny próg opłacalności (zmiana wartości w komórce Mechanics!E18 i uruchomienie procedury resetu ustawień modelu).

Zmiana wysokości progu opłacalności spowodowała zmianę raportowanych cen progowych i prawdopodobieństw wystąpienia opłacalności wnioskowanej technologii w ramach analizy ekonomicznej. Nie zaobserwowano zmiany wniosków z analizy podstawowej i analiz wrażliwości po modyfikacji wysokości progu opłacalności.

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

Tabela 2. Wyniki analizy podstawowej: progowe ceny Lynparza® (opakowanie 56 tabletek po 150 mg lub 100 mg).


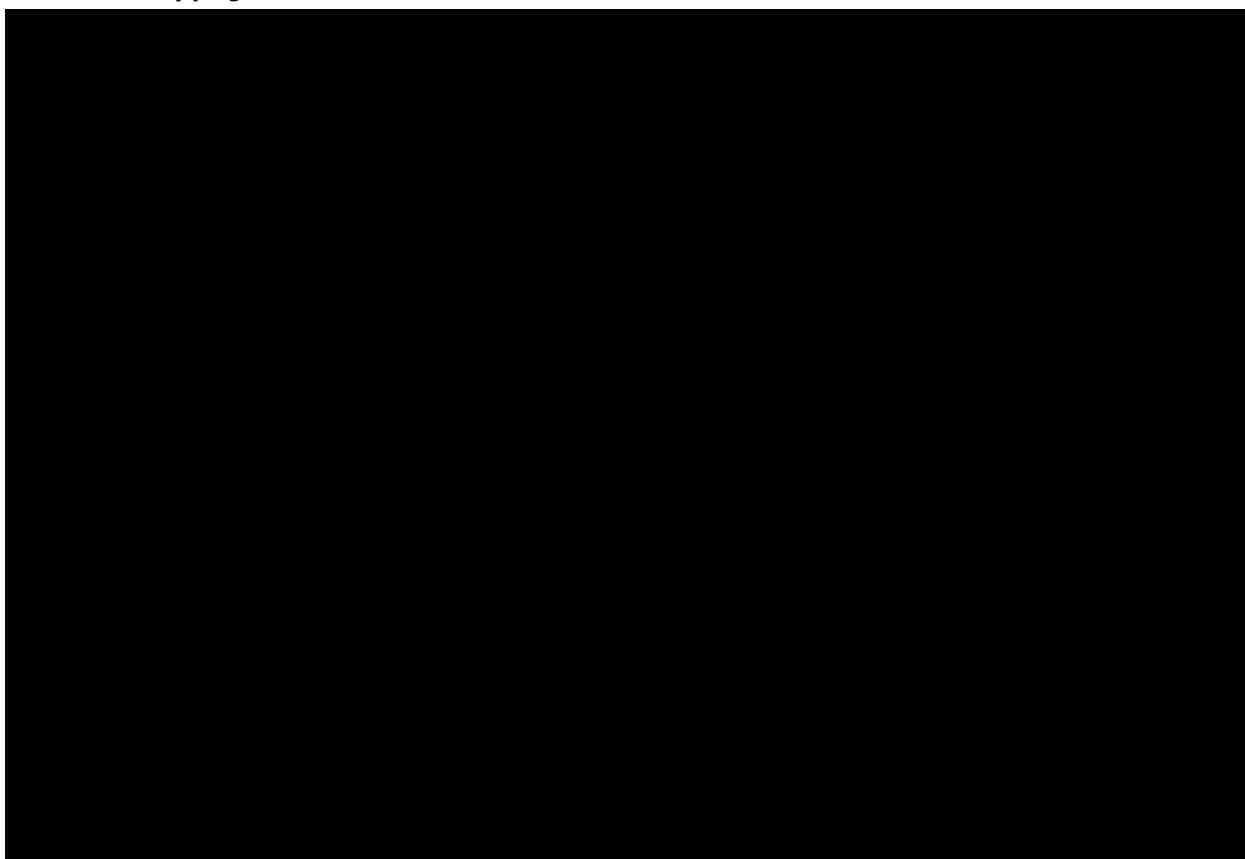
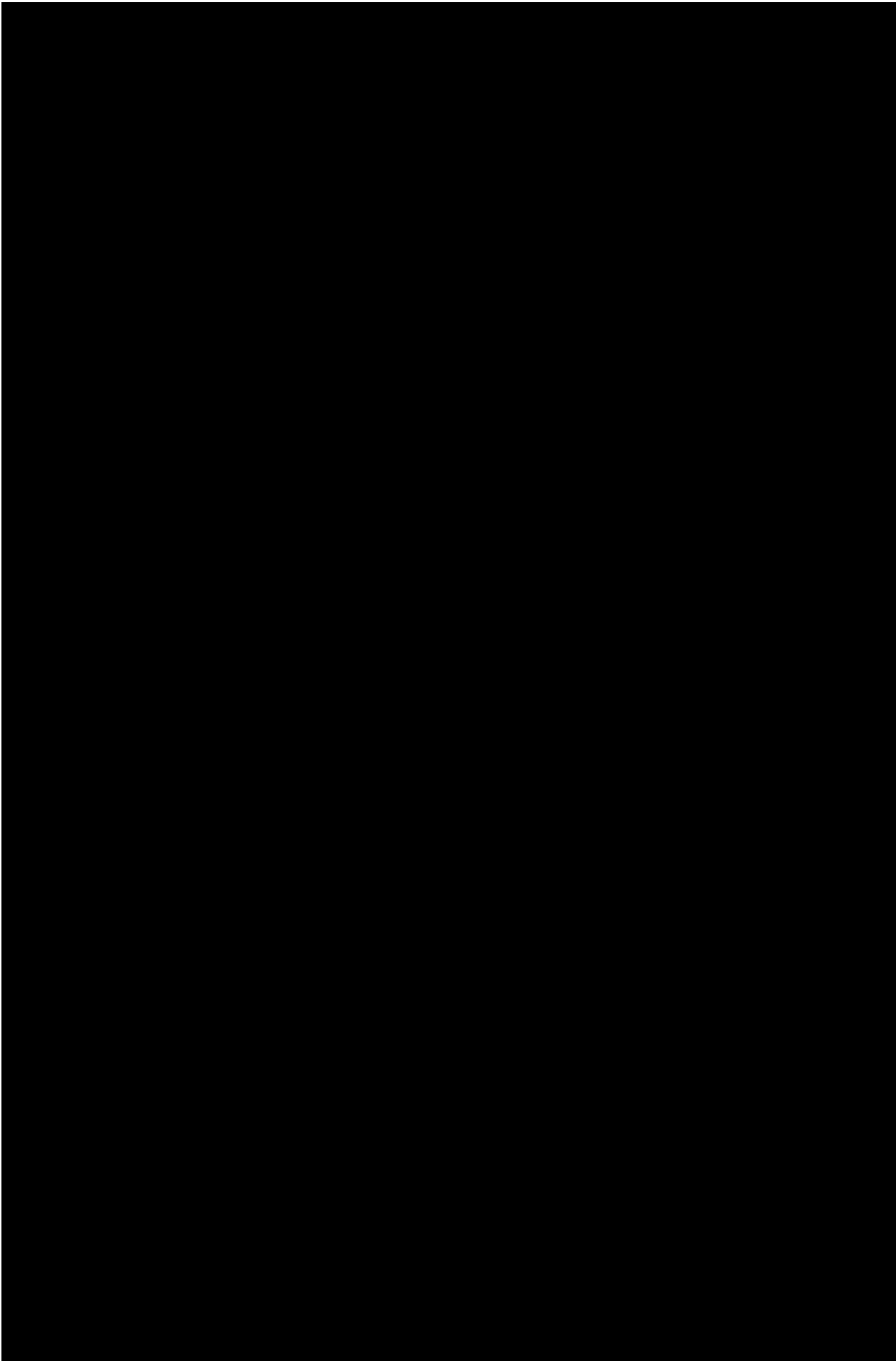
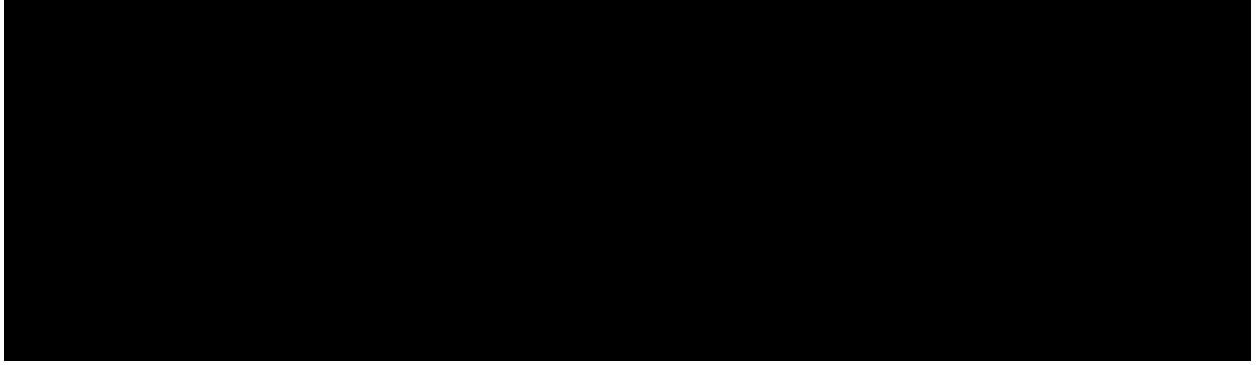
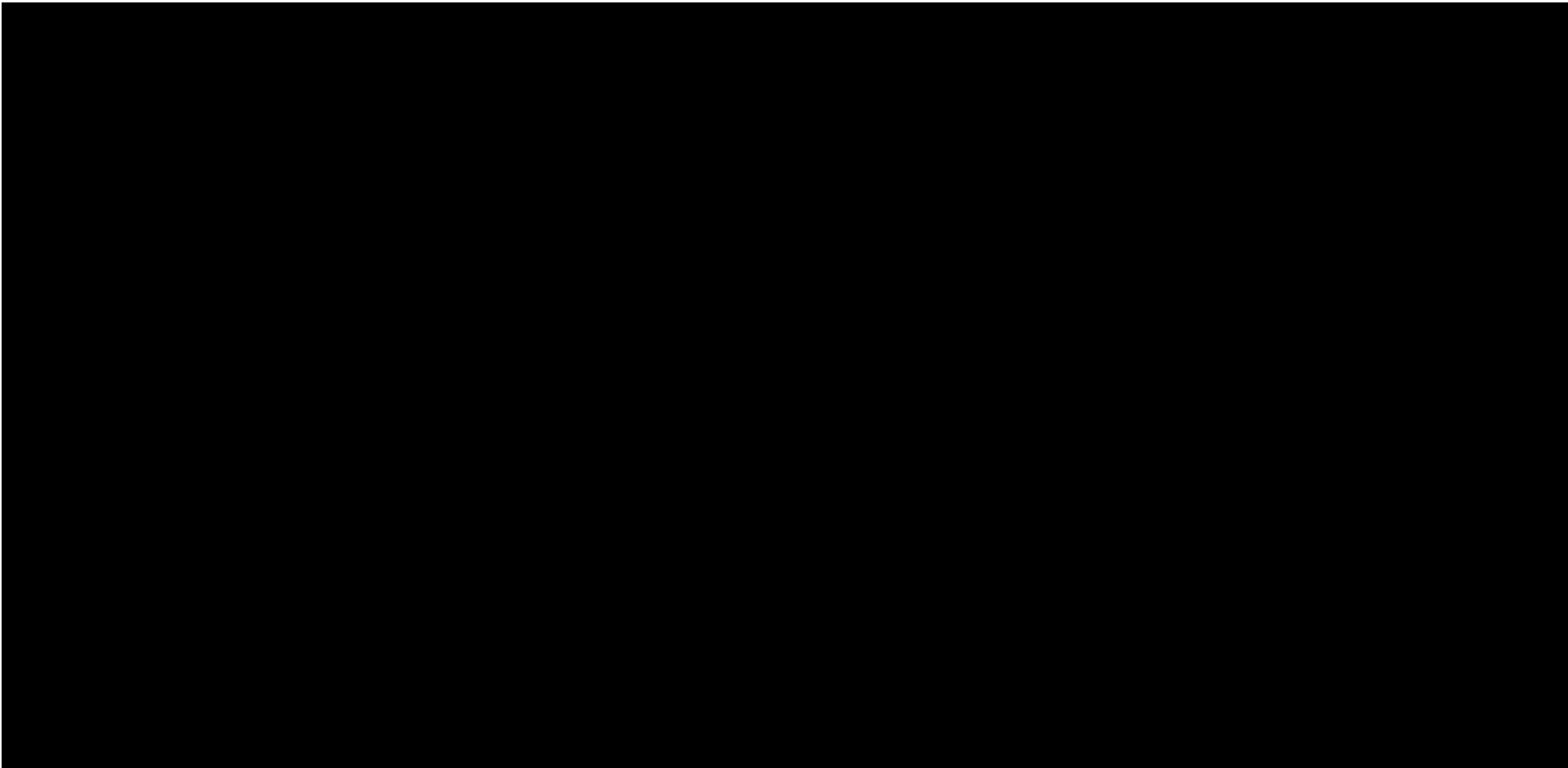
A large black rectangular redaction box covering the content of Table 2.

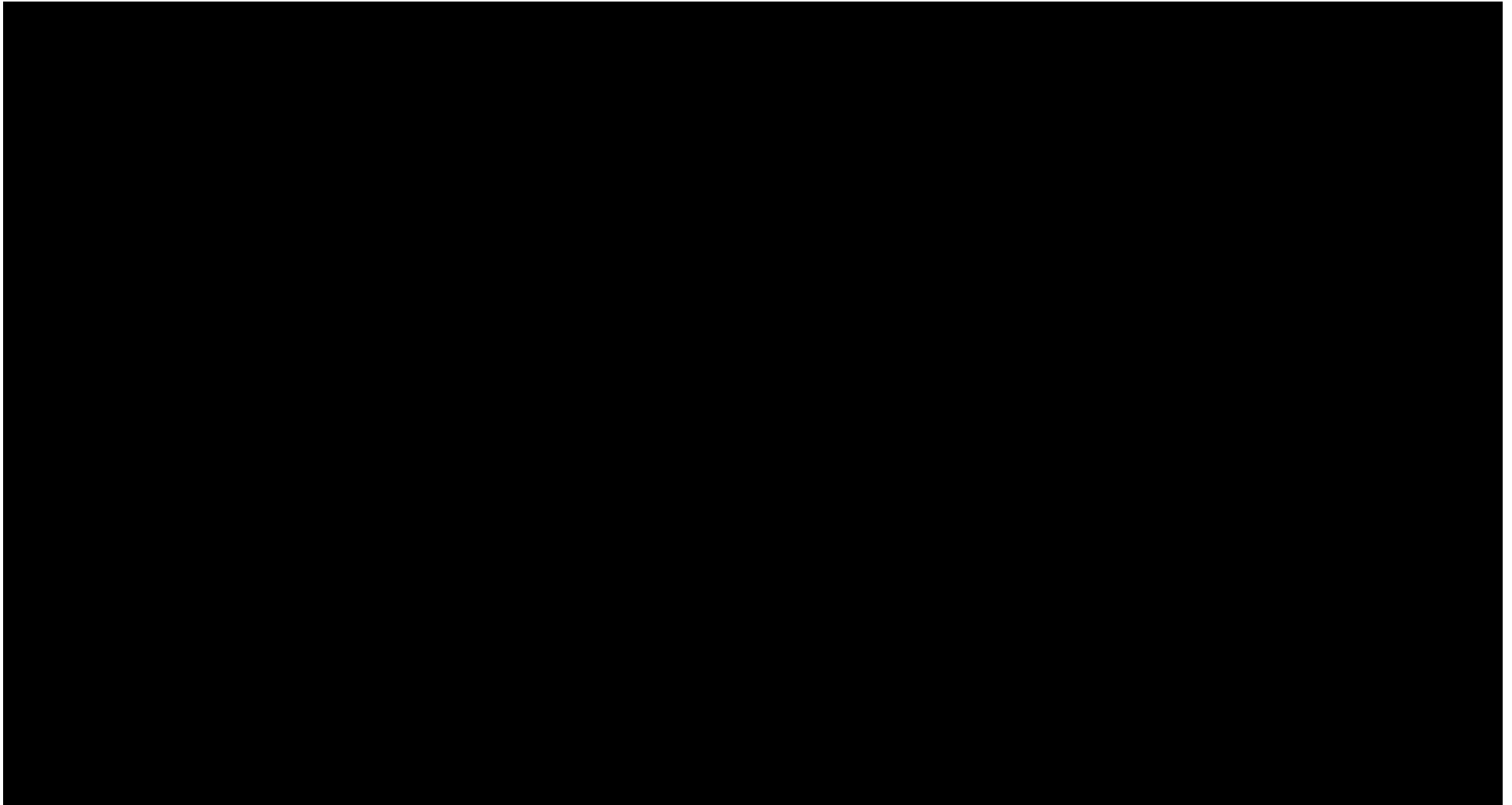
Tabela 3. Ceny progowe w analizie wrażliwości.

A large black rectangular redaction box covering the content of Table 3.









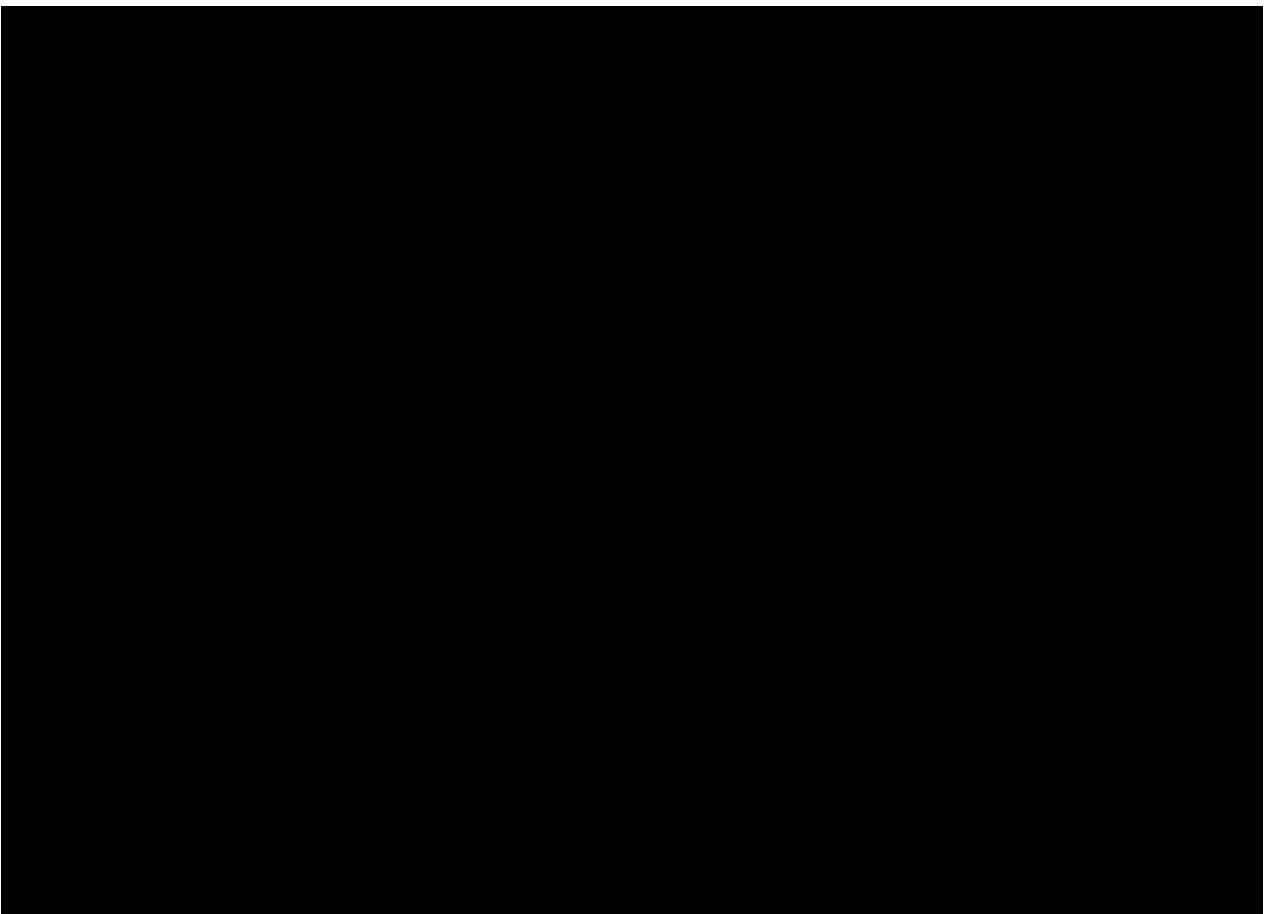
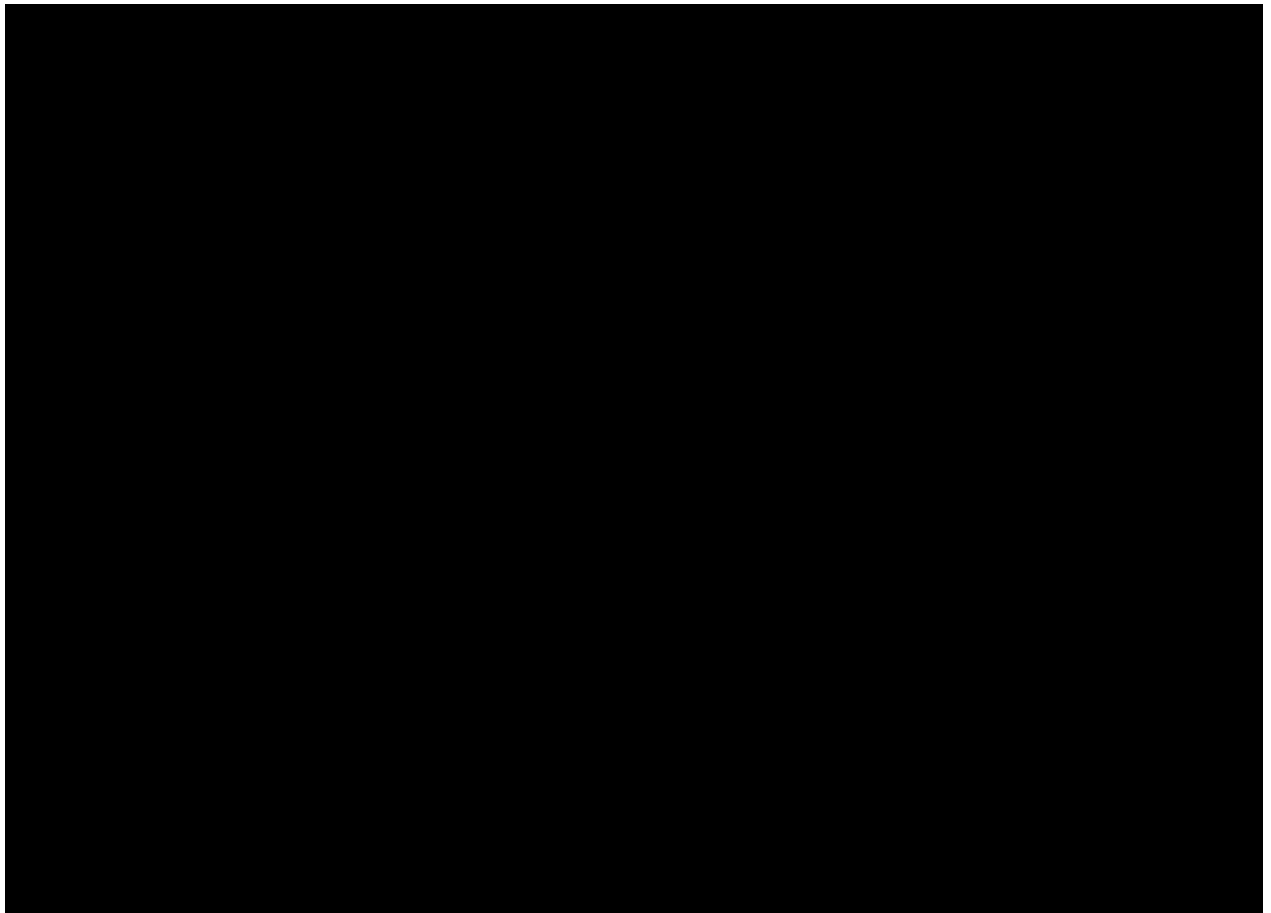
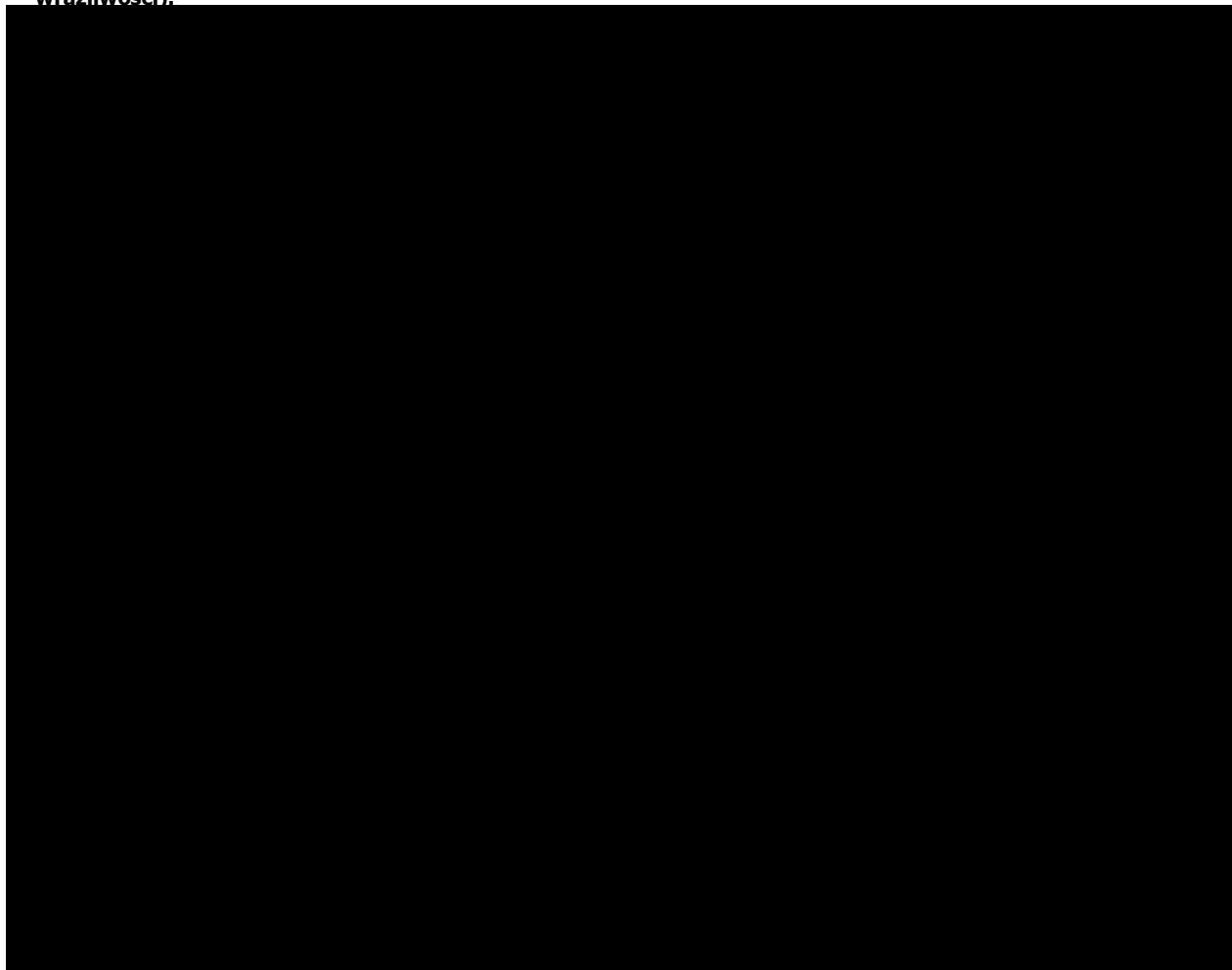


Tabela 4. Zakres zmienności podstawowych punktów końcowych analizy ekonomicznej (probabilistyczna analiza wrażliwości).



W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości potwierdzono [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]