

**Formularz zgłaszania uwag do
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
i analiz wnioskodawcy¹**

| Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT: | |
|--|---|
| Numer: | OT.4231.18.2022 |
| Tytuł: | Wniosek o objęcie refundacją produktu Lynparza we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z przerzutowym 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)” |

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. Przeskok 2, 00-032 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji.

Dopuszczalne jest również przesłanie na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl uwag (pkt. 2) wraz z wypełnioną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) podpisaną za pomocą kwalifikowanego podpisu elektronicznego albo podpisu zaufanego

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT bądź przesłane na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

W związku z obowiązującym stanem epidemii wprowadzonym rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie ogłoszenia na obszarze Rzeczypospolitej Polskiej stanu epidemii (Dz. U. z 2020 r., poz. 491 z późn. zm.), w przypadku zamiaru przesłania uwag wraz z Deklaracją Konflikty Interesów przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji, zwracamy się z uprzejmą prośbą o dodatkowe przekazanie skanu (lub zdjęcia) podpisanego dokumentu za pośrednictwem ePUAP lub poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTMiT².

- 1. Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)³** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej: Krzysztof Kornas

Dotyczy wniosków będących przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Wnioski o objęcie refundacją produktu Lynparza we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z przerzutowym 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)”.

¹ zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021r., poz. 523)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020, poz. 1398 z późn. zm.)

³ o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020, poz. 1398 z późn. zm.)

Czego dotyczy DK1⁴:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego:
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej
- Złożenie uwag w związku z upublicznonym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu⁵:

√ **nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.),

zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.), tj.:

- ~~pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;~~
- ~~pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;~~
- ~~pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;~~
- ~~posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;~~
- ~~prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.~~

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiążą Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

.....

.....

.....

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

⁵ niepotrzebne skreślić

Jestem świadomy odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

.....

Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie danych osobowych zawartych w DKI których podstawa przetwarzania nie wynika z wypełnienia obowiązku prawnego ciążącego na AOTMiT w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie 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).

Data składania i podpis osoby składającej DKI

.....

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

| Numer * (rozdziału, tabeli, wykresu, strony) | Uwagi |
|--|--|
| nd | <p><u>Uwaga ogólna do analizy weryfikacyjnej oraz do zasadności refundacji olaparybu w gruczolaku trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2:</u></p> <p>Wnioskowana populacja to wyselekcjonowana grupa chorych z gruczolakorakiem trzustki i rzadkim zaburzeniem genetycznym (mutacją <i>BRCA</i>) w tym narządzie.</p> <p>Badanie POLO to pierwsze badanie kliniczne z randomizacją w historii badań klinicznych nad rakiem trzustki, oceniające wartość zastosowania olaparybu w leczeniu podtrzymującym.</p> <p>Pacjenci z mutacją <i>BRCA</i> mają wysokie prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie schematami zawierającymi platyny, jednakże czas trwania odpowiedzi na leczenie jest niezadowolający. W grupie chorych z mutacją <i>BRCA</i> można wydłużyć czas trwania odpowiedzi na leczenie poprzez podanie inhibitorów PARP.</p> <p>Ocena przeżyć 3-letnich w badaniu POLO wskazuje, że istnieje grupa chorych z mutacjami <i>BRCA</i>, która korzysta z terapii celowanej w sposób bezprecedensowy - po 3 latach obserwacji przy życiu pozostawało 33,9% chorych leczonych olaparybem i tylko 17,8% otrzymujących placebo w ramach terapii podtrzymującej. To wskazuje, że istnieje grupa chorych, tzw. super-responderów, którzy odnoszą korzyści kliniczne znacząco powyżej mediany OS (tj. 19,0 miesięcy).</p> <p>Zasadność udostępnienia pierwszej terapii celowanej w leczeniu raka trzustki wynika z następujących aspektów:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Zaawansowany rak trzustki jest jednym z najgorzej rokujących nowotworów. Większość nowotworów trzustki jest wybitnie złośliwa, rozrasta się w miejscu powstania i szybko daje przerzuty. <p>Ze względu na brak specyficznych, wczesnych objawów, w momencie diagnozy 80-90% pacjentów ma już zaawansowane zmiany niekwalifikujące się do resekcji. Dodatkowo, dostępne schematy leczenia są ograniczone i często nieskuteczne.</p> <p>Rokowanie w gruczolakoraku trzustki jest wybitnie złe - wskaźnik umieralności ma zbliżoną wartość do wskaźnika zachorowalności, a u chorych z mutacjami w genie <i>BRCA1/2</i> w jakimkolwiek stadium zaawansowania choroby 5-letnie przeżycie wynosi odpowiednio 6,1% oraz 3,6% [1].</p> <ol style="list-style-type: none">2. Brak istotnego postępu w leczeniu zaawansowanego raka trzustki. |

W przypadku zaawansowanego raka trzustki brakuje skutecznej terapii, a stosowana u chorych, obciążająca chemioterapia ma ograniczoną skuteczność. Wyniki badań klinicznych opublikowanych od 1986 do 2016 roku wskazały, że mediana przeżycia całkowitego chorych na raka trzustki wydłużyła się jedynie o 3 miesiące [2], a **postęp w leczeniu tego nowotworu w okresie ostatnich 40 lat jest bardzo niewielki, tj. powiodły się tylko 4 z 30 przeprowadzonych badań klinicznych, w wyniku których zastosowanie w zaawansowanym raku trzustki w leczeniu pierwszoliniowym znajduje:**

- **gemcytabina (od 1997 roku),**
- **gemcytabina z erlotynibem (od 2007 roku),**
- **schemat FOLFIRINOX (od 2011 roku) oraz**
- **gemcytabina z nab-paklitakselem (od 2013 roku).**

Dlatego największą niezaspokojoną potrzebą jest wprowadzenie leczenia umożliwiającego kontrolę choroby na jak najwcześniejszym etapie, tj. już w pierwszej linii leczenia [3].

- 3. W 2019 roku ukazały się wyniki badania o akronimie POLO,** dotyczącego pierwszej ukierunkowanej molekularnie terapii (olaparybem) w grupie chorych z rakiem trzustki i mutacjami *BRCA*, w których wykazano skuteczność olaparybu w zakresie wydłużania przeżycia wolnego od progresji (w tym skorygowanego o jakość życia) oraz niemal dwukrotne zwiększenie odsetka 3-letnich przeżyć.

Jest to pierwszy i jedyny zarejestrowany w Unii Europejskiej lek do stosowania w leczeniu podtrzymującym u chorych na przerzutowego raka trzustki.

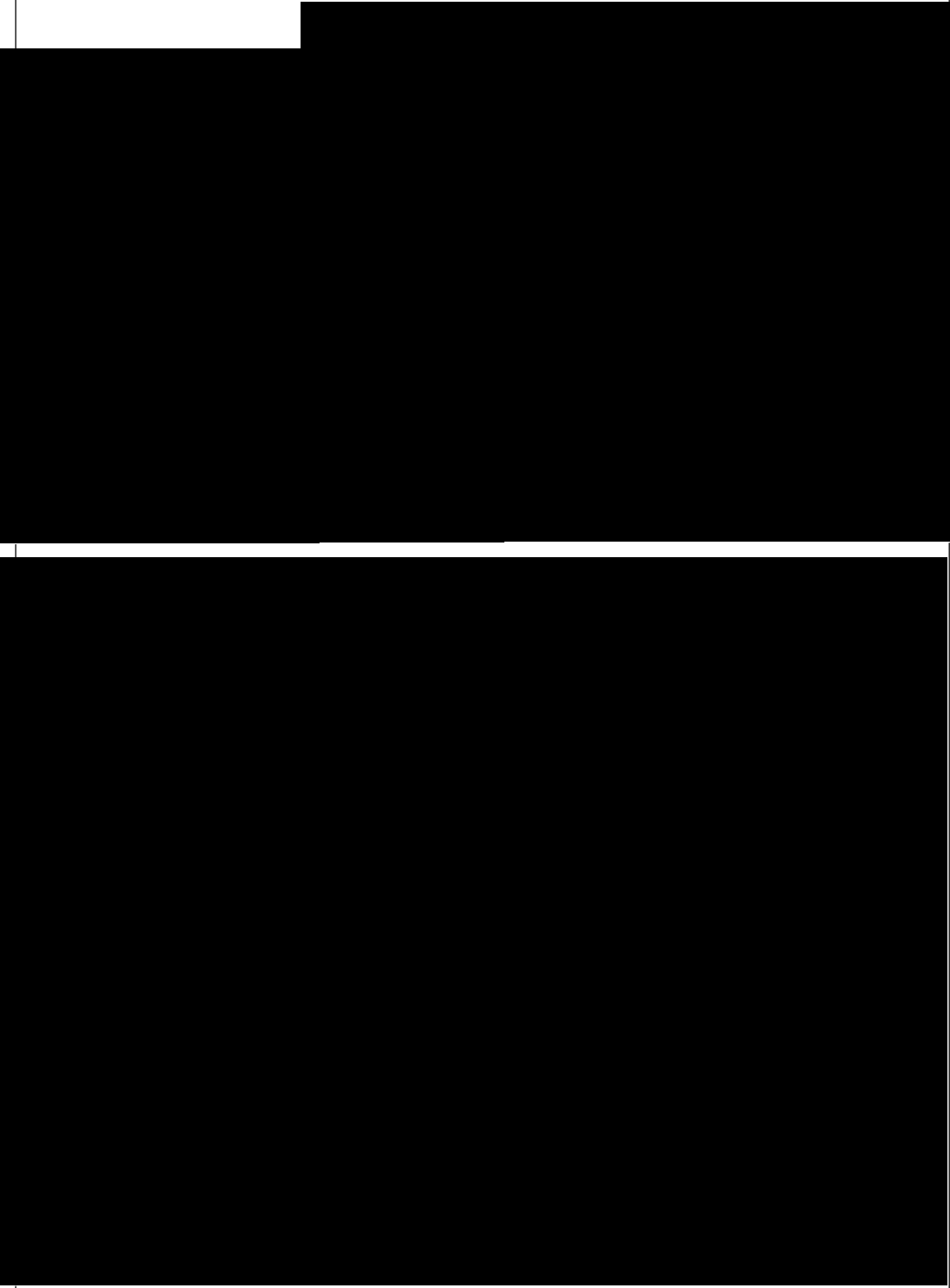
Badanie POLO charakteryzowało się przełomową konstrukcją – zakładało, że po uzyskaniu odpowiedzi na chemioterapię chorzy z grupy badanej będą stosować terapię podtrzymującą za pomocą olaparybu. W żadnym badaniu III fazy w leczeniu raka trzustki nie zastosowano wcześniej takiego podejścia.

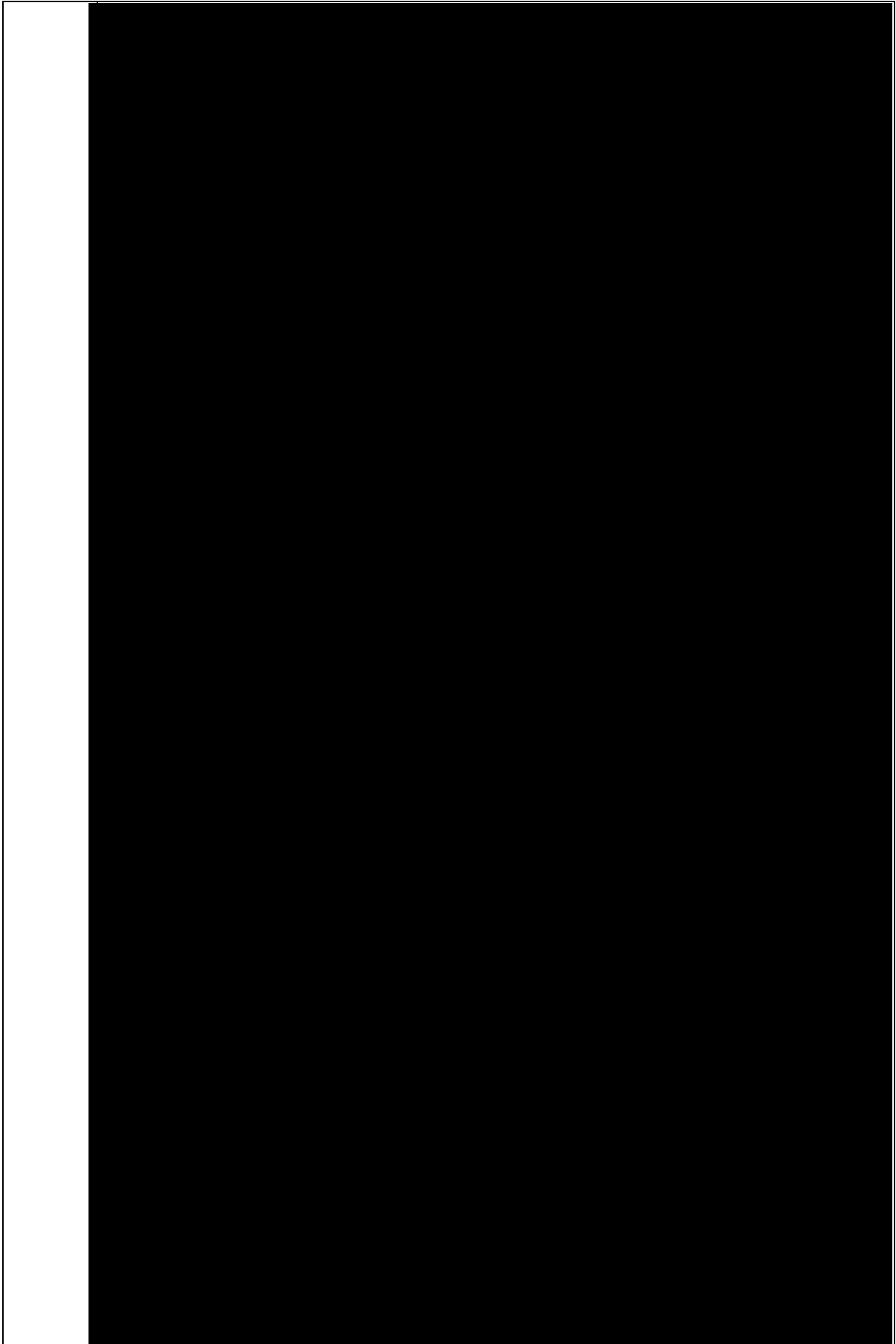
Dodatkowo – leczenie podtrzymujące było możliwe do zastosowania doustnie, co istotnie wpływało na komfort terapii.

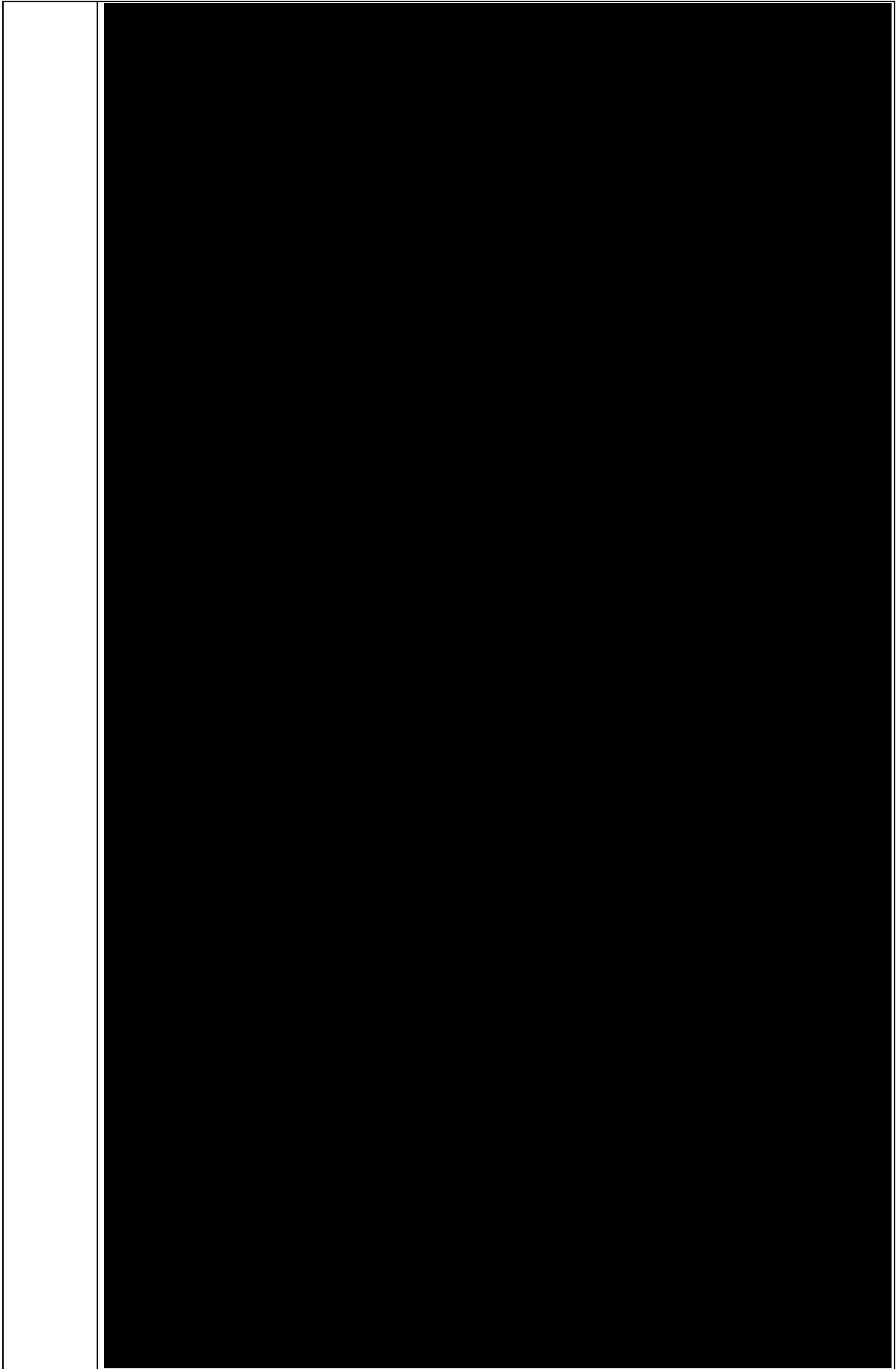
- 4. Niewielka docelowa populacja, co ogranicza obciążenie budżetu płatnika** – docelowa grupa chorych, biorąc pod uwagę rzadkość występowania mutacji *BRCA* wyniesie co roku [REDACTED]

Program lekowy leczenia chorych z gruczolakorakiem trzustki i obecnością mutacji *BRCA* jest osadzony w polskiej praktyce terapeutycznej i diagnostycznej. Program daje szansę na zastosowanie skutecznego, celowanego i komfortowego (podanie doustne) leczenia podtrzymującego

| | |
|--|--|
| | <p>(tak jak ma to miejsce w leczeniu raka jajnika) u niewielkiej grupy chorych z wysoce niezaspokojoną potrzebą medyczną.</p> <p>W związku z powyższym objęcie refundacją olaparybu w leczeniu gruczolaka trzustki z mutacjami w genach <i>BRCA1/2</i>, będzie pierwszym od 40 lat postępowaniem terapeutycznym w leczeniu tego nowotworu, dającym szansę chorym na dłuższe życie</p> <p>Źródło:</p> <p>[1] Iqbal J, Ragone A, Lubinski J, i wsp. The incidence of pancreatic cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. <i>Br J Cancer</i> 2012;107:2005-9.</p> <p>[2] Winter K, Talar-Wojnarowska R, Dąbrowski A, i wsp. Diagnostic and therapeutic recommendations in pancreatic ductal adenocarcinoma. Recommendations of the Working Group of the Polish Pancreatic Club. <i>Gastroenterology Rev</i> 2019; 14 (1): 1-18.</p> <p>[3] Hidalgo M, Cascinu S, Kleeff J, i wsp. Addressing the challenges of pancreatic cancer: future directions for improving outcomes. <i>Pancreatology</i> 2015;15:8-18.</p> |
| <p>Rozdział 3.1.1.3. str. 13</p> | <p><u>Dotyczy: Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii</u></p> <p>Należy podkreślić, że odnośnie do negatywnej opinii Agencji nr 124/2020 z dnia 9 października 2020 roku w sprawie niezasadności finansowania ze środków publicznych olaparybu w raku trzustki w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, Wnioskodawca przedstawił w Analizie Problemu Decyzyjnego (od strony 83) obszerną dyskusję z argumentami uzasadniającymi negatywną opinię Agencji.</p> <p>Przedstawione argumenty Wnioskodawcy są niezwykle istotne w kontekście oceny wartości klinicznej olaparybu w leczeniu chorych z rakiem trzustki. Wnioskodawca stoi na stanowisku, że interpretacja istnienia lub braku istnienia istotności statystycznej dla wyników analiz <i>post-hoc</i> (a taką analizą jest analiza skuteczności olaparybu <u>w podgrupie chorych z mutacją <i>BRCA2</i></u> z rakiem trzustki) nie jest zgodna z założeniami statystycznymi badania POLO i z wytycznymi Cochrane (<i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Version 6.3, 2022</i>). W sekcji <i>10.11.6 Interpretation of subgroup analyses and meta-regressions</i> wskazano, że należy brać pod uwagę czy analizy w podgrupach były uprzednio zaplanowane czy też były to analizy <i>post-hoc</i>. Większą wiarygodność mają analizy zaplanowane, jeżeli były wykonane w niewielkiej liczbie. Natomiast przeprowadzanie licznych analiz <i>post-hoc</i> może prowadzić do wyciągania nieuzasadnionych wniosków.</p> <p>Dodatkowo, w opinii Wnioskodawcy, wątpliwości etyczne budzi wykorzystywanie analiz <i>post-hoc</i> w tak małej subpopulacji o tak wysokiej niezaspokojonej potrzebie terapeutycznej.</p> <p>Podobnego zdania co do wnioskowania z analiz przeprowadzonych w podgrupach wydają się być Analitycy Agencji, którzy na stronie 33 AWA wskazują, że „<i>Badanie POLO nie było zaprojektowane, by wykazać</i></p> |

| | |
|-----------------------------|---|
| | <p><i>skuteczność interwencji w podgrupach, stąd też wyniki dla subpopulacji ze względu na małą liczebność należy interpretować z ostrożnością”.</i></p> <p>Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/027/AW/27_AW_OT.4231.18.2022_Lynparza_APD_RE_OPTR.pdf https://training.cochrane.org/handbook/current</p> |
| Rozdz 3.1.2.3 str. 15 |  |





| | |
|---------------------------------|--|
| |  |
| Rozdz. 3.3. / tabela 8 | <p><u>Dotyczy:</u> prezentacji liczebności pacjentów z rakiem trzustki na jakimkolwiek etapie zaawansowania choroby w rozdziale 3.3. <u>Liczebność populacji wnioskowanej.</u></p> <p>Należy zaznaczyć, że w tabeli 8. Analizy weryfikacyjnej Agencji przedstawione są dane na temat liczby pacjentów z rakiem trzustki (<u>na</u></p> |

| | |
|---|---|
| | <p><u>jakimkolwiek etapie leczenia choroby, tj. dane dotyczące chorobowości) żyjących w danym roku wg NFZ.</u></p> <p><u>Przedstawione dane nie odnoszą się do liczebności populacji wnioskowanej i są istotnie przeszacowane,</u> gdyż pomijają ocenę kwalifikacji pacjenta do leczenia olaparybem (nie wynikają z zapadalności), w tym przede wszystkim:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ocenę stadium zaawansowania; • ocenę liczebności pacjentów poddawanych chemioterapii <u>w ramach pierwszej linii</u> leczenia raka trzustki; • uzyskanie kontroli choroby po zakończeniu chemioterapii pierwszej linii leczenia; • obecność mutacji genów <i>BRCA1/2</i>. <p>W opinii Wnioskodawcy takie zaprezentowanie danych przez Agencję, bez odpowiedniego komentarza ani bez odniesienia do referencji, na podstawie której zostały przedstawione, może wprowadzić w błąd Ministra Zdrowia, Radę Przejrzystości i Prezesa Agencji i wskazywać na istotnie przeszacowaną liczebność populacji docelowej kwalifikującą się do leczenia olaparybem.</p> <p>W ramach prawdopodobnego wariantu analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy określono, że rocznie [REDACTED] pacjentów z rakiem trzustki będzie kwalifikować się do leczenia olaparybem przy uwzględnieniu ww. aspektów.</p> <p>Według oszacowań Wnioskodawcy liczba dorosłych pacjentów z przerzutowym lub niekwalifikującym się do leczenia radykalnego gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji <i>BRCA1/2</i>, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii i którzy będą kwalifikować się do leczenia podtrzymującego olaparybem wyniesie:</p> <p>[REDACTED]</p> |
| <p>Rozdz. 3.6 Tabela 10 str. 24 oraz Rozdz. 4.1.3.2 str. 33</p> | <p><u>Dotyczy komentarza Agencji odnośnie do braku porównania olaparybu względem kontynuacji chemioterapii:</u></p> <p><i>„Analizy wnioskodawcy przeprowadzono w porównaniu do jednej technologii alternatywnej tj. obserwacji wraz z najlepszą opieką wspomagającą. Taki wybór komparatora dotyczy przede wszystkim pacjentów, którzy w danej chwili przerywają stosowanie chemioterapii z powodu braku tolerancji lub zakończenia zaplanowanego okresu chemioterapii, tak jak w badaniu rejestracyjnym POLO. Jednakże zgodnie z raportem EMA (EPAR 2020) chemioterapia oparta na związkach platyny zazwyczaj może być kontynuowana powyżej 16 tygodni, jeżeli jest dobrze tolerowana. 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 do progresji choroby. Odnalezione przez analityków wytyczne ASCO 2020 oraz NCCN 2021 wskazują chemioterapię opartą na związkach platyny obok olaparybu jako</i></p> |

opcję dalszego leczenia. Warto także zauważyć, iż w rekomendacji francuskiej agencji HAS 2020 wskazano, że u chorych odpowiadających na leczenie chemioterapią opartą na pochodnych platyny preferowana jest jej kontynuacja do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności. Z kolei niemiecka agencja G-BA 2021 przyznaje, że optymalną alternatywną strategią jest obserwacja „wait-and-see”. Podsumowując, zarówno wytyczne kliniczne jak i stanowiska zagranicznych agencji HTA nie są spójne w kwestii postępowania u chorych z analizowanej populacji. Zdaniem Agencji, z racji tego, iż u części chorych dobrze tolerowana chemioterapia I linii może być kontynuowana, postępowanie to powinno stanowić także alternatywną opcję dla wnioskowanej technologii.”

oraz

„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.”

Odpowiedź Wnioskodawcy:

Na uwagę zasługują aspekty przytoczone w analizach Wnioskodawcy, odnoszące się do faktu, iż kontynuowanie chemioterapii nie jest standardem postępowania u chorych z rakiem trzustki:

- 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.

Tym samym w analizach Wnioskodawcy 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 – uwzględniono koszt BSC wśród części pacjentów, u których w praktyce klinicznej kontynuowana będzie chemioterapia. Analiza wrażliwości wykazała, że uwzględnienie kosztów kontynuacji chemioterapii FOLFIRINOX wśród wszystkich pacjentów z grupy kontrolnej redukuje inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności [REDAKTOWANE] a dodatkowe nakłady finansowe związane z refundacją wnioskowanej technologii w ramach analizy wpływu na budżet zostają zredukowane [REDAKTOWANE]


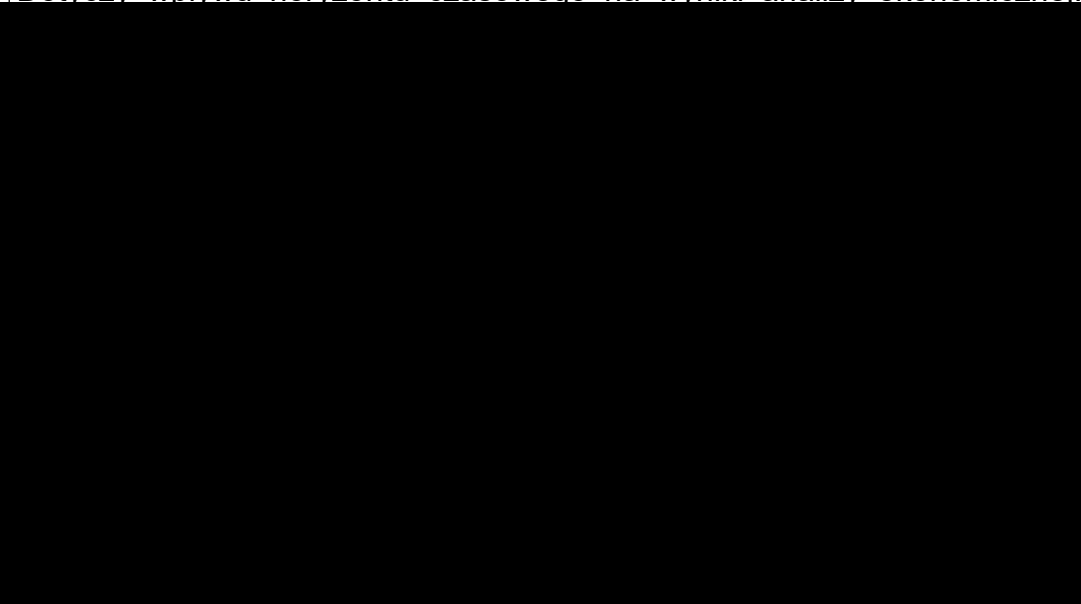
Ponadto **wytyczne kliniczne** nie precyzują jak długo powinna trwać chemioterapia oparta o platyny (przez określony czas / liczbę cykli / do progresji / do toksyczności) – PTOK 2015, NICE 2018, NCCN 2020/2021, NCI, jedynie następujące wytyczne w jakikolwiek sposób odnoszą się do powyższego aspektu:

- wytyczne Polski Klub Trzustkowy 2019 (miejscowe zaawansowanie – rekomendowane jest 6 miesięcy gemcytabiny);
- wytyczne ESMO 2018-2020 w miejscowym zaawansowaniu raka: “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;
- wytyczne ASCO 2020: 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, opcją dalszego leczenia jest chemioterapia lub zastosowanie podtrzymującego leczenia za pomocą olaparybu.


Wytyczne ASCO 2020 podkreślają, 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.

| | |
|---------------------------------------|---|
| | <p>Jedynie japońskie wytyczne JPS 2019 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. Jednak siła rekomendacji jest słaba, a poziom dowodów niski, a ponadto wytyczne te dotyczą populacji ogólnej i nie określają, że dotyczy to chorych z <i>BRCA</i>-zależnym rakiem trzustki.</p> <p>Także 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 przeprowadzono chemioterapii do progresji tylko przez zaplanowaną liczbę cykli (6 miesięcy).</p> <p>Należy podkreślić, że ze względów etycznych EMA nie dopuściłaby badania, w którym uczestnicy badania z grupy kontrolnej narażeni byłiby na nieoptymalną terapię. Stąd w opinii Wnioskodawcy, z uwagi na fakt, że chemioterapia kontynuowana do progresji nie może być uznana za standard postępowania w raku trzustki, to nie stanowi ona technologii alternatywnej dla olaparybu.</p> |
| <p>Rozdz. 4.1.3.2 str. 31</p> | <p><u>Dotyczy uwagi odnośnie do braku opisu zaślepienia badania POLO, przez co ryzyko w kategorii dotyczącej zaślepienia uczestników i personelu jest w opinii Analityków Agencji niejasne</u></p> <p>Opis metody zaślepienia wykorzystanej w badaniu POLO został przedstawiony w Protokole badania na stronie 47: <i>3.7 Methods for unblinding:</i></p> <p>3.7.1 Metody zapewniające zaślepienie Leczenie olaparybem i placebo będzie zaślepienie. Badany lek zostanie oznaczony przy użyciu unikalnego numeru identyfikacyjnego zestawu, który jest powiązany ze schematem randomizacji. <u>Tabletki zawierające substancję czynną i placebo będą identyczne i zostaną umieszczone w identycznych opakowaniach</u>, aby uzyskać efekt zaślepienia badania (oryg. zapis: <i>3.7.1 Methods for ensuring blinding Olaparib and placebo treatment will be blinded. The study medication will be labelled using a unique Kit ID number, which is linked to the randomisation scheme. The active and placebo tablets will be identical and presented in the same packaging to ensure blinding of the study.</i>)</p> <p>W związku z powyższym ryzyko popełnienia błędu systematycznego w kategorii dotyczącej zaślepienia uczestników i personelu można ocenić jako niskie.</p> <p>Źródło: https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1903387/suppl_file/nejmoa1903387_protocol.pdf</p> |
| <p>Rozdz. 4.1.3.2</p> | |

| | |
|-------------------------------|---|
| <p>str. 33</p> | <p><u>Dotyczy uwagi o braku zastosowania OS jako pierwszorzędownego punktu końcowego badania:</u></p> <p><i>„Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu POLO było przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu, PFS. Zalecanym punktem końcowym w przerzutowym rakiem trzustki jest przeżycie całkowite, OS (EPAR 2020)”</i></p> <p>Ponieważ moc statystyczna badania POLO oraz wielkość uwzględnionej populacji nie była wystarczająca, nie zastosowano przeżycia całkowitego OS jako pierwszorzędownego punktu końcowego badania. Badanie mogące oszacować różnice w przeżyciu całkowitym u chorych z rakiem trzustki i mutacjami <i>BRCA</i> wymagałoby poddaniu skryningowi powyżej 30 000 pacjentów i zrandomizowania 2200 chorych, aby wykryć 3-miesięczne wydłużenie przeżycia (w badaniu POLO przez okres 4 lat i w 119 ośrodkach klinicznych skryningowi poddano 3315 pacjentów, a randomizacji – 154). Biorąc pod uwagę relatywnie rzadkie występowanie raka trzustki z mutacjami w <i>BRCA1/2</i>, przeprowadzenie takiego badania jest mało prawdopodobne.</p> <p>Dodatkowo, European Medicines Agency dopuszcza wykorzystanie PFS jako pierwszorzędownego punktu końcowego. Według EMA PFS/DFS mogą stanowić również pierwszorzędowne punkty końcowe, przy jednoczesnym raportowaniu OS jako drugorzędownego punktu końcowego (taka sytuacja miała miejsce właśnie w badaniu POLO). W przypadku wykazania istotnego wpływu terapii na PFS lub długiego oczekiwanego przeżycia po progresji i/lub wyraźnie korzystnego profilu bezpieczeństwa, dokładna ocena OS może nie być konieczna do uzyskania rejestracji.</p> <p><i>źródło: EMA, Guideline on evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/205/95 Rev.5. 1 April 2018</i></p> <p>Zgodnie ze stanowiskiem Naukowej Grupy Doradczej ds. Onkologii przy Komitecie ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. The Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Scientific Advisory Group for Oncology), poprawa w zakresie PFS ciągle klinicznie istotnym punktem końcowym.</p> <p>Zaleca się, aby poprawa w odniesieniu do PFS była uznawana za istotny klinicznie punkt końcowy, nawet w przypadku, gdy nie udokumentowano poprawy w odniesieniu do OS, pod warunkiem, że zastosowanie ocenianej technologii medycznej nie wiąże się ze skróceniem przeżycia całkowitego.</p> <p><i>Źródło:</i> Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. EMA/768937/2012 https://htaregistry.pl/wp-content/uploads/2021/02/Raport-HTAR-HTAA-Znaczenie-doboru-punkt%C3%B3w-ko%C5%84cowych-w-badaniach-klinicznych-w-onkologii-wersja-3.0_2020.pdf.</p> |
| <p>Rozdz. 4.1.3.2 str. 33</p> | <p><u>Dotyczy fragmentu:</u> <i>„W badaniu POLO 1,1% (1/92) chorych w grupie olaparybu otrzymało inhibitor PARP po progresji w ramach kolejnej terapii, w ramieniu placebo odsetek ten był wyższy i wyniósł 14,5% (9/62) – istnieje niepewność jaki wpływ miało to na wyniki w zakresie OS.”</i></p> |

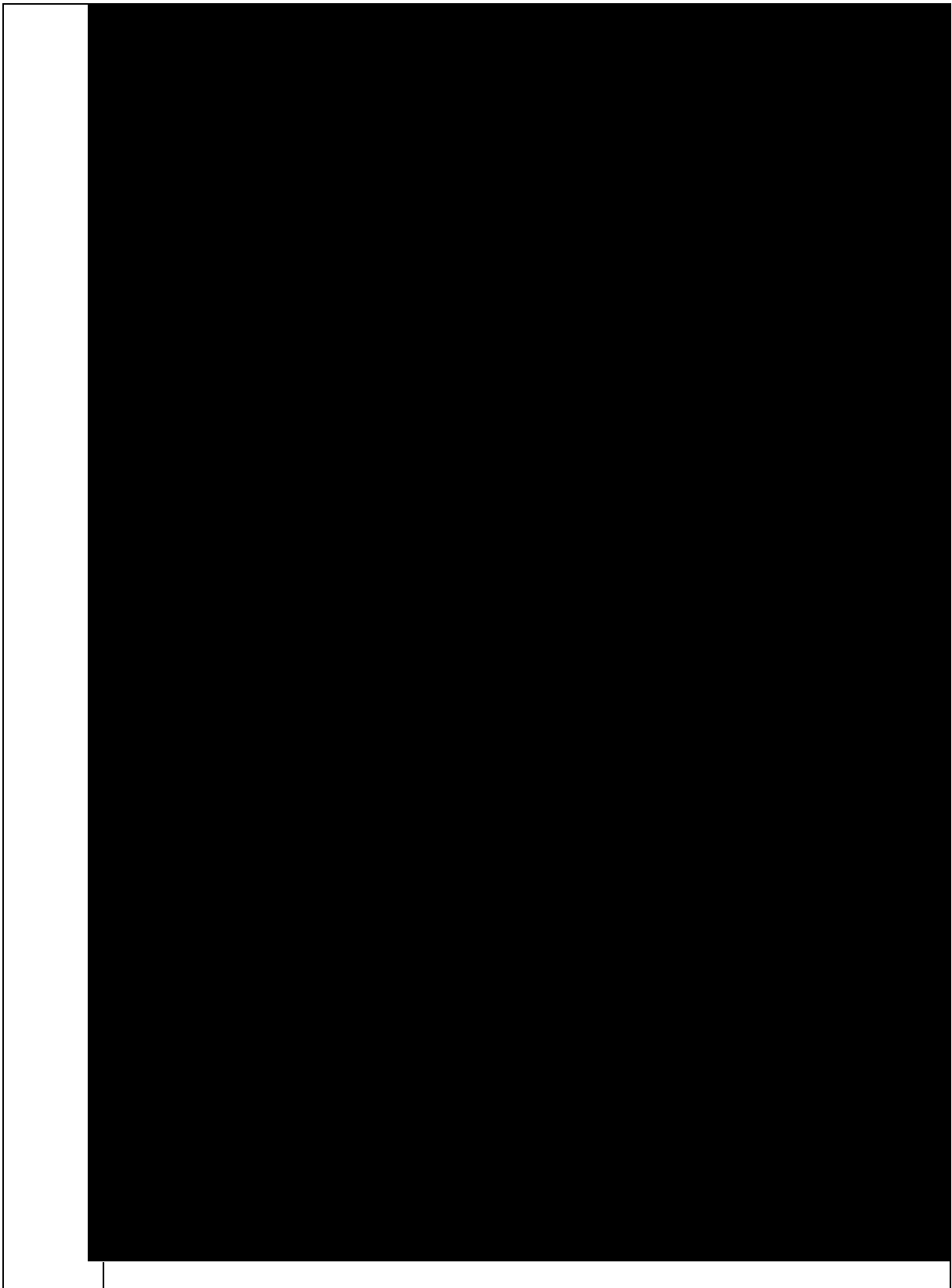
| | |
|---|---|
| | <p>Należy mieć na uwadze, że w badaniu POLO niedozwolona była procedura <i>cross-over</i>, jednak zastosowanie w grupie komparatora jako kolejnej terapii inhibitora PARP miało miejsce już poza badaniem klinicznym. Zastosowanie jako kolejnej terapii w grupie kontrolnej terapii bardziej skutecznej niż dotychczasowa (tj. inhibitora PARP) może wpływać na wydłużenie przeżycia całkowitego w grupie kontrolnej i tym samym zaniżyć względną różnicę w przeżyciach całkowitych między grupą badaną i grupą kontrolną. Przedstawioną różnicę w przeżyciach całkowitych w badaniu POLO należy zatem interpretować jako wynik konserwatywny (tj. zaniżający względną efektywność olaparybu).</p> |
| <p>Rozdz. 4.1.4 str. 33</p> |  |
| <p>Rozdz. 4.3., strona 42</p> | <p><u>Dotyczy fragmentu:</u> „<i>Ponadto, odnotowano brak istotnych statystycznie różnic między grupami odnośnie adjustowanej, średniej zmiany w wyniku dla globalnego stanu zdrowia względem wartości wyjściowych</i>”</p> <p>Należy podkreślić, że uzyskane wyniki wskazują, że długotrwałe leczenie olaparybem nie wpływało na jakość życia chorych warunkowaną stanem zdrowia, co w przypadku porównania aktywnego leczenia względem braku zastosowania aktywnej terapii w populacji chorych poddanych wcześniejszej długiej, obciążającej chemioterapii jest korzystnym wynikiem.</p> |
| <p>Rozdz. 5.3.1., str. 54</p> | <p>Dotyczy wpływu horyzontu czasowego na wyniki analizy ekonomicznej:</p>  |



Dotyczy uwagi do opisu Programu lekowego: 


Rozdz
8 str.
65





* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁶

a. Uwagi do analizy klinicznej

| Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony) | Uwagi |
|---|--------------|
| | |
| | |

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

b. Uwagi do analizy ekonomicznej

| Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony) | Uwagi |
|---|--------------|
| | |
| | |

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

| Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony) | Uwagi |
|--|--------------|
| | |
| | |

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

| Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony) | Uwagi |
|---|--------------|
| | |

⁶ analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016r., poz. 1536 z późn. zm.)

| | |
|--|--|
| | |
|--|--|

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.