



**OLAPARYB (PRODUKT LECZNICZY LYNPARZA®)
W MONOTERAPII, W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM
DOROSŁYCH PACJENTÓW
Z PLATYNOWRAŻLIWYM, NAWROTOWYM RAKIEM JAJNIKA
O NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU
LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ, U KTÓRYCH
UZYSKANO ODPOWIEDŹ NA CHEMIOTERAPIĘ OPARTĄ NA
ZWIĄZKACH PLATYNY,
NIEZALEŻNIE OD OBECNOŚCI MUTACJI *BRCA1/2***

UZUPEŁNIENIE

Kraków, czerwiec 2023

Odpowiedzi na uwagi do przedłożonych analiz w zakresie niespełnienia minimalnych wymagań stawianym raportom oceny technologii medycznych w Polsce (sygnatura pisma OT.423.1.17.2023.8.AKP) dla wniosku o objęcie refundacją dla produktu leczniczego:

- **Lynparza (olaparyb), tabletki powlekane, 100 mg, 56, tabl., GTIN: 05000456031325,**
- **Lynparza (olaparyb), tabletki powlekane, 150 mg, 56 tabl., GTIN: 05000456031318,** w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej ICD-10: C56, C57, C48”.

Uwagi AOTMiT:

I. W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji

1) Uwaga 1

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

- a) w analizach nie uwzględniono dowodów naukowych opublikowanych między 19.11.2022 r. a 17.02.2023 r.);*
- b) w analizie problemu decyzyjnego autorzy powołują się na nieaktualne dane epidemiologiczne z 2019 roku oraz dane NFZ z lat 2017-2019;*
- c) w analizach brak jest informacji na temat rzeczywistej ceny technologii wnioskowanej (brak informacji o aktualnie obowiązującym RSS dla produktu leczniczego Lynparza, kody GTIN: 05000456031325, 05000456031318, refundowanego aktualnie w ramach programów lekowych B.50, B.56, B.85).*

*Dodatkowa uwaga: Ponadto proszę o uwzględnienie we wszystkich analizach **aktualnych zapisów uzgodnionego projektu programu lekowego** oraz aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego Lynparza.”*

Odpowiedź:

W odniesieniu do podpunktu a i b)

W wersji APD z marca 2023 roku najnowsze dane epidemiologiczne dotyczące raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) i NFZ, zostały opisane w rozdziale 2.7.

Dodatkowo, poniżej przedstawiono kluczowe informacje z najnowszego raportu KRN z 2020 roku, dotyczące epidemiologii:

- nowotworu złośliwego jajnika (C56);

- nowotworu złośliwego przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej (C48), w którym zawierają się dane z nowotworów otrzewnej;
- nowotworu złośliwego innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych (C57), w którym zawierają się raki jajowodu.

W Polsce w 2020 roku na:

- nowotwór złośliwy jajnika (C56) zachorowało 3 012 kobiet;
- nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej (C48) zachorowało 116 kobiet;
- nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych (C57) zachorowało 156 kobiet.

Należy zaznaczyć, że współczynniki zapadalności w 2020 roku w porównaniu z rokiem 2019 były niższe, co spowodowane było utrudnionym dostępem do diagnostyki w związku z pandemią COVID-19.

Tabela 1. Zapadalność kobiet na nowotwory złośliwe jajnika (C56), jajowodu (C57), otrzewnej (C48) w Polsce w 2020 roku na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów.

Lata	Kobiety		
	Liczba	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany względem wieku
Nowotwór złośliwy jajnika (C56)	3 012	15,2	8,8
Nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej (C48)	116	0,6	0,3
Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych (C57)	156	0,8	0,4

Wskaźnik „surowy” zapadalności określa liczbę zachorowań na 100 tys. kobiet w danej populacji w ciągu roku.

W Polsce w 2020 roku na:

- nowotwór złośliwy jajnika (C56) zmarło 2 688 kobiet;
- nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej (C48) zmarły 103 kobiety;
- nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych (C57) zmarło 217 kobiet.

Tabela 2. Umieralność kobiet na nowotwory złośliwe jajnika (C56), jajowodu (C57), otrzewnej (C48) w Polsce w 2020 roku na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów.

Lata	Kobiety		
	Liczba	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany względem wieku
Nowotwór złośliwy jajnika (C56)	2 688	13,6	6,2
Nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej (C48)	103	0,5	0,2
Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych (C57)	217	1,1	0,4

Wskaźnik „surowy” umieralności określa liczbę zgonów na 100 tys. kobiet w danej populacji w ciągu roku.

Źródło: <https://onkologia.org.pl/pl> oraz https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2023-01/nowotwory_2020.pdf

Ponadto:

- w APD zaktualizowano dane dotyczące epidemiologii raka jajnika o najnowsze informacje pochodzące z bazy SEER, a także przytoczono liczbę pacjentek leczonych w ramach programu lekowego B.50 w roku 2022 (rozdział 2.7.1 i 2.7.2); nie zidentyfikowano nowszych danych NFZ dotyczących epidemiologii raka jajnika;
- w analizach uwzględniono również zaktualizowaną ChPL Lynparza (w APD, AKL), uzgodnione zapisy proponowanego programu lekowego B.50 dla olaparybu we wnioskowanym wskazaniu (w APD i AKL), a także wytyczne praktyki klinicznej i rekomendacje finansowe (w APD), jednakże nie znaleziono żadnej nowej rekomendacji, opublikowanej od listopada 2022 roku, a dotyczącej zastosowania olaparybu i komparatora we wnioskowanej populacji pacjentek;
- dnia 20.06.2023 w AKL przeprowadzono aktualizację przeszukania medycznych baz danych (wraz z aktualizacją diagramu PRISMA i listy badań włączonych/wykluczonych, bibliografii); w ramach którego zidentyfikowano:
 - abstrakt do badania NORA - Wu i wsp. 2023 (Overall survival of niraparib with individualized starting dose as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer adjusted for subsequent PARPi use in placebo group: Results from an ad hoc interim analysis for the phase III NORA study, ESMO Open 2023 8:1 Article Number 100815 Supplement 1, ref nr [96]), zawierający dane z najnowszej analizy pośredniej przeżycia całkowitego – dane te zostały wykorzystane do porównania pośredniego z olaparybem, opisanego w ramach analizy wrażliwości [rozdział 16.13.1 w AKL];
 - 3 badania pierwotne - Takahiro i wsp. 2023 (A retrospective study of olaparib maintenance therapy for the treatment of platinum-sensitive recurrent ovarian cancer in the real world. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research 2023 49:1 (410). Doi: 10.1111/jog.15530, ref [42]) opisane w rozdziale z badaniami o niższej wiarygodności (rozd. 16.5) oraz badania Wang i wsp. 2023 (Pharmacist-led olaparib follow-up service for ambulatory ovarian cancer patients: A prospective study in a tertiary specialized cancer hospital in China. [In Process] Frontiers in Pharmacology 2022 13 Article Number 1037726, ref [56]) i Ghosh i wsp. 2022 (Safety and tolerability of olaparib in indian patients with ovarian cancer: the prospective, single-arm, phase 4 soli trial. International Journal of Gynecological Cancer 2022 32 (A137) Supplement 3, ref [57-58]), które jedynie częściowo spełniały kryteria włączenia do AKL i zostały opisane w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa (rozd. 16.7.2);
 - nowsze dane dotyczące bezpieczeństwa olaparybu ze strony Lareb, którymi zastąpiono dotychczasowe dane w rozdziale 16.7.1. w AKL.

Na uwagę zasługuje fakt, że w ramach oceny liczebności populacji docelowej dla wnioskowanej technologii pominięto dane z 2020 roku ze względu na możliwy wpływ pandemii na liczbę zdiagnozowanych chorych i/lub liczbę raportowanych zachorowań do KRN. Do 2019 roku obserwowano

wzrostowy trend liczby zachorowań; w 2020 roku KRN zanotował 3 272 zachorowania na C48, C56, C57 wg ICD-10 wśród osób w wieku 15 lat lub starszych – wartość niższą od tych z lat 1999 – 2019.

W odniesieniu do podpunktu c)



II. W ramach Analizy Ekonomicznej

2) Uwaga 2

Treść: „Analiza podstawowa AE 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**).

W analizie niewystarczająco uzasadniono przyjęte wartości dla części parametrów, określając je jedynie jako „założenia” (np. rozdz. 3.9 AE).”

Odpowiedź:

W rozdziale 3.9. analizy ekonomicznej znajduje się jedynie wykaz parametrów i założeń poczynionych na etapie modelowania i szczegółowo opisanych w rozdziałach 2.1.-3.8.

Wszystkie parametry zawierały informacje na temat źródła oraz, w przypadku wątpliwości odnośnie wykorzystania danego źródła i/lub konieczności przyjęcia arbitralnych założeń dotyczących uwzględnienia danego źródła danych, w ostatniej kolumnie tabeli z parametrami dodawano stwierdzenie „założenia” obok informacji na temat źródła danych.

3) Uwaga 3

Treść: „Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 (**§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia**).

W ramach analizy wrażliwości nie testowano dostosowania dawkowania leku Zejula (niraparyb) w razie wystąpienia działań niepożądanych. Zgodnie z ChPL Zejula w razie wystąpienia działań niepożądanych w przypadku stosowaniu niraparybu, zalecane jest obniżenie dawki do 200 mg na dobę lub nawet do 100 mg na dobę. Według informacji zawartych w ChPL, w badaniu NOVA u około 47% pacjentek w 2. cyklu leczenia terapię wznowiono w mniejszej dawce (najczęściej stosowano niraparyb w dawce 200 mg).”

Odpowiedź:

Dawkowanie niraparybu nie ma wpływu na wyniki analizy kosztów-użyteczności (olaparyb vs obserwacja) i nie było testowane w ramach analizy wrażliwości (dodano scenariusze analizy wrażliwości: „DSA 60” – „DSA 65” obrazujące brak wpływu).

W przypadku analizy minimalizacji kosztów porównującej wnioskowaną technologię z niraparybem, w ramach analizy wrażliwości przetestowano dawkowanie odzwierciedlające warunki badań klinicznych i badań z praktyki klinicznej (efektywność rzeczywista).

Faktem jest, że redukcja dawki z przyczyn niekorzystnego profilu bezpieczeństwa jest bardzo powszechna w przypadku leczenia niraparybem. Niemniej jednak część zdarzeń jest krótkotrwała i wymaga tylko chwilowej redukcji dawki. Z tej przyczyny analizę przeprowadzono z uwzględnieniem względnej intensywności dawki (RDI) w całym okresie podawania leku.

Mając na uwadze: brak dokładnych informacji na temat RDI w badaniach dla niraparybu; schemat dawkowania tego leku w badaniach często nieodzwierciedlony w praktyce klinicznej oraz brak możliwości uwzględnienia informacji na temat pominiętych tabletek wnioskowanej technologii (szczegóły w rozdziale 2.2. raportu z analizy ekonomicznej) w ramach analizy podstawowej uwzględniono względną intensywność dawki (RDI) niraparybu i olaparybu na poziomie ████████. W analizie wrażliwości uwzględniono zidentyfikowane informacje pozwalające określić RDI dla niraparybu. Uwzględniono następujące źródła: badanie NORA (pop. chińska); badanie NOVA; badanie z USA [79]; badanie z USA [80] (dane z początkowej fazy leczenia) oraz badanie z Japonii [81]. Dane te odzwierciedlają redukcję dawki wynikającą przede wszystkim z redukcji dawki niraparybu z przyczyny zdarzeń niepożądanych. Na uwagę zasługuje fakt, iż dostępne dane z wysokim prawdopodobieństwem zawyżają ten wpływ ze względu na swoje ograniczenia (w szczególności założenie o takim samym okresie stosowania każdej dawki w badaniach, czy o uwzględnieniu wyłącznie dawki docelowej z badania, bez okresu leczenia w wyższej dawce).

III. W ramach analizy wpływu na budżet

4) Uwaga 4

Treść: *„BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit. c Rozporządzenia).*

W ramach populacji chorych obecnie stosujących olaparyb nie uwzględniono pacjentów leczonych w ramach PL B.85 „Leczenie pacjentów z gruczolakorakiem trzustki (ICD-10: C25.0, C25.1, C25.2, C25.3, C25.5, C25.6, C25.7, C25.8, C25.9)” (refundacja olaparybu od listopada 2022 roku) oraz w ramach PL B.56 „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)” (refundacja olaparybu od marca 2023 roku).

Ponadto w analizie brak informacji, czy wnioskowany lek oraz jego aktywny komparator (niraparyb) są stosowane w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) w ocenianym wskazaniu, a jeśli tak, to u jakiej liczby pacjentów.”

Odpowiedź:

W momencie zakończenia raportu z analizy wpływu na budżet nie były dostępne informacje na temat liczebności populacji pacjentów stosujących olaparyb we wskazaniach wskazanych przez Agencję.

Olaparyb został objęty refundacją w leczeniu raku trzustki pod koniec 2022 roku (listopad 2022), a w leczeniu raku gruczołu krokowego – w marcu 2023 roku. Udostępnione przez NFZ pod koniec marca br.

dane za cały 2022 rok (referencja [82] w zaktualizowanej analizie wpływu na budżet) świadczą, że w 2022 r. tylko 2 pacjentów z rakiem trzustki korzystało z olaparybu. Nie są dostępne dane NFZ dotyczące liczby pacjentów z rakiem prostaty stosujących wnioskowaną technologię (dopiero dane z uchwał Rady NFZ za II kwartał 2023 roku dostarczą odpowiednich informacji na temat tej liczby pacjentów).

W domenie publicznej nie są dostępne informacje NFZ umożliwiające ocenę liczby pacjentów stosujących daną substancję czynną w ramach RDTL. Wnioskodawca również nie ma możliwości weryfikacji wskazań w jakich w ramach RDTL stosowane są dostarczane przez niego leki.. Tym samym nie jest możliwe przedstawienie tych informacji w analizie.

5) Uwaga 5

Treść: „BIA nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (**§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia**).

a) w ramach analizy wrażliwości nie testowano dostosowania dawkowania leku Zejula (niraparyb) w razie wystąpienia działań niepożądanych – patrz pkt 3;

b) przy szacowaniu liczebności populacji niewystarczająco uzasadniono przyjęte wartości dla części parametrów, określając je jedynie jako „założenia” (np. rozdz. 2.5.2 BIA).

Proszę o zaimplementowanie ww. uwag do dedykowanych modeli tak, aby zaktualizowane wersje analiz były zgodne z założeniami i wynikami przedstawianymi w modelach farmakoekonomicznych.”

Odpowiedź:

Odnosnie podpunktu a)

Analiza podstawowa dla analizy wpływu na budżet nie uwzględnia stosowania niraparybu w żadnym z porównywanych scenariuszy (nowym i istniejącym; por. rozdział 2.4. analizy wpływu na budżet).

W ramach analizy wrażliwości testowano jedynie scenariusz, w którym niraparyb zostanie objęty refundacją we wnioskowanym wskazaniu przed wnioskowaną technologią. Opierając się na informacjach przedstawionych w odpowiedzi na uwagę z pkt 3., w ramach tej analizy uwzględniono względną intensywność dawki (RDI) na poziomie █████ zarówno dla wnioskowanej technologii jak i niraparybu.

W dołączonych do niniejszego pisma zaktualizowanych analizach dodano 6 scenariuszy analizy wrażliwości, w ramach których uwzględniono wcześniejszą refundację niraparybu we wnioskowanym wskazaniu oraz RDI dla niraparybu określoną na podstawie dostępnych danych z badań. Uwzględniono następujące źródła: badanie NORA (pop. chińska); badanie NOVA; badanie z USA [79]; badanie z USA [80] (dane z początkowej fazy leczenia) oraz badanie z Japonii [81]. Dane te odzwierciedlają redukcje dawki wynikające przede wszystkim z redukcji dawki niraparybu z przyczyny zdarzeń niepożądanych. Na uwagę zasługuje fakt, iż dostępne dane z wysokim prawdopodobieństwem zawyżają ten wpływ ze względu na swoje ograniczenia (w szczególności założenie o takim samym okresie stosowania każdej

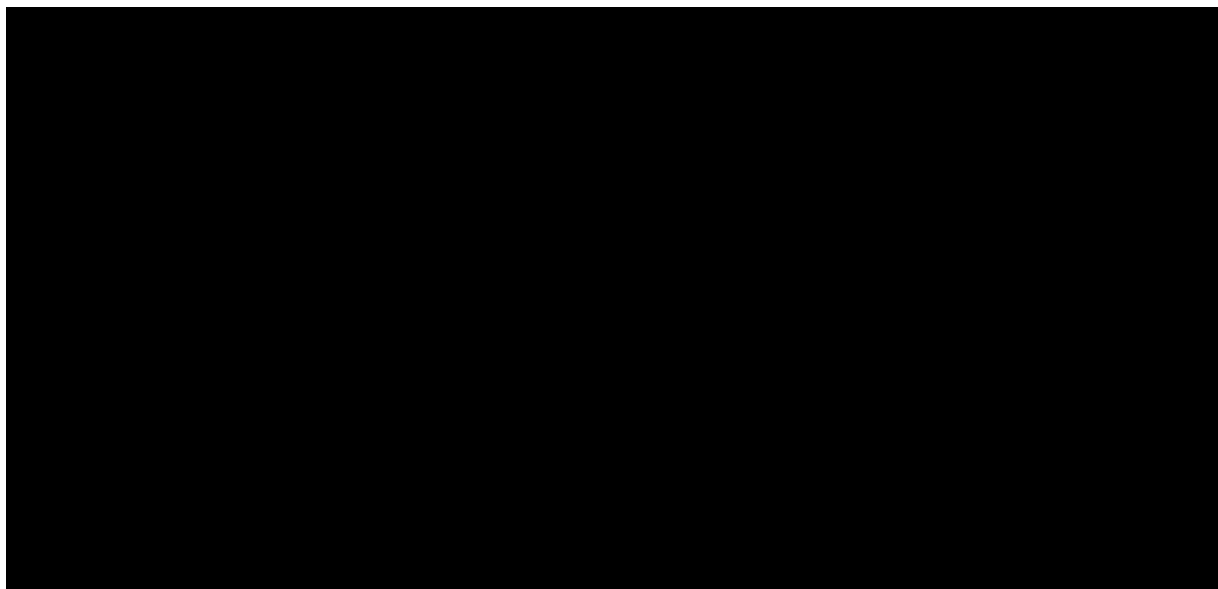
dawki w badaniach, czy o uwzględnieniu wyłącznie dawki docelowej z badania, bez okresu leczenia w wyższej dawce).

Odnosnie podpunktu b)

Przy braku jakichkolwiek informacji dotyczących niektórych aspektów związanych z liczebnością populacji docelowej dla wnioskowanej technologii, przyjęto arbitralnie kilka założeń („założenie, że wszyscy pacjenci żyjący w kolejnych latach od wystąpienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku będą nadal spełniać kryteria stosowania olaparybu”; „założenie, że docelowy odsetek przeprowadzania testów na obecność mutacji BRCA wśród pacjentów z rakiem nawrotowym [REDACTED]”).

Niemniej jednak przyjęte założenia należy traktować jako konserwatywne – np. brak pominięcia pacjentów, którzy w kolejnych latach od wystąpienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku będą doznawać pogorszenia stanu zdrowia i braku spełnienia kryteriów stosowania olaparybu.

Co więcej dane dotyczące odsetka przeprowadzania testów na obecność mutacji BRCA zostały częściowo potwierdzone przez ekstrapolacje dostępnych danych w przypadku raka nawrotowego:



IV. Dodatkowe uwagi:

Treść: „Proszę również o **aktualizację analiz** względem Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych obowiązującego w momencie składania uzupełnień, a także względem aktualnych komunikatów DGL.”

Odpowiedź:

Dokonano aktualizacji APD i AKL pod kątem najnowszej listy leków refundowanych we wskazaniach C56, C57, C48 zgodnie z Obwieszczeniem z 20 czerwca 2023 roku, aktualnym na dzień 1 lipca 2023 roku.

Dołączone do niniejszego pisma analiza ekonomiczna, analiza wpływu na budżet i analiza racjonalizacyjna zostały zaktualizowane z uwzględnieniem:

- Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2023 r. (referencja [37] analiz);
- Uchwała Nr 8/2023/IV z dnia 20-03-2023 w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-82023iv,6627.html> (referencja [82] analiz);
- Komunikat DGL z dnia 30-05-2023. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do marca 2023 r. www.nfz.gov.pl (referencja [86] analiz);
- Raport refundacyjny za 2022 rok z dnia 05-06-2023. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8408.html> (referencja [87] analiz).