

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.423.1.17.2023
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Lynparza (olaparyb) we wskazaniu: „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej ICD-10: C56, C57, C48)”

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikту 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 Konflikту 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 przypadku zamiaru przesłania uwag wraz z Deklaracją Konflikту 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 konflikту 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 Kępiński, Dyrektor Relacji Zewnętrznych i Rynku Publicznego Szczepionek GSK Services Sp. z o.o.

Dotyczy wniosku/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

objęcie refundacją leku Lynparza (olaparyb) we wskazaniu: „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej ICD 10: C56, C57, C48)”

Czego dotyczy DKI⁴:

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 2017r., poz. 1844 z późn. zm.)

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 2017, poz. 1938 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 2017, poz. 1938 z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego:
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej
.....
- Złożenie uwag w związku z upubliczonym 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 pożyciu~~⁵:

- nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.),
- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 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 spożywczych 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 spożywczych 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 spożywczych 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 spożywczych 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 spożywczych 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.

Jestem pracownikiem i pełnomocnikiem firmy GSK Services Sp. z o.o.

⁵ niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

Krzysztof Kępiński

28.07.2023r. Warszawa

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

Krzysztof Kępiński

28.07.2023r. Warszawa

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdział 5.3.1. strona 51	<p>W analizie weryfikacyjnej przytoczono fragment opinii wnioskodawcy: <i>„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.”</i></p> <p>Zgodnie z dostępnymi dowodami naukowymi (Mirza et al. <i>Long-term safety in patients with recurrent ovarian cancer treated with niraparib versus placebo: Results from the phase III ENGOT-OV16/NOVA trial</i>. <i>Gynecologic Oncology</i> 159 (2020) 442–448) leczenie podtrzymujące niraparybem jest dobrze tolerowane przy odpowiednich, wczesnych modyfikacjach dawki, zatem twierdzenie o „niekorzystnym profilu bezpieczeństwa” leku jest nieuzasadnione i nie ma oparcia w wynikach badań klinicznych.</p> <p>W badaniu ENGOT-OV16/NOVA dla hematologicznych zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 związanych z leczeniem w ramieniu niraparybu częstość występowania trombocytopenii w pierwszym miesiącu wyniosła 28%, jednak w kolejnym spadła do 9%, a od czwartego miesiąca wystąpiła u $<1\%$ pacjentek i następnie utrzymywała się na tym poziomie. Neutropenia stopnia ≥ 3 występowała regularnie w pierwszym i drugim miesiącu (odpowiednio 9% i 12%), zmniejszając się w trzecim do 3%, aby w kolejnych miesiącach nie przekroczyć tej wartości. Zdarzenia związane z anemią stopnia ≥ 3 zaobserwowano u więcej niż 5% pacjentek jedynie w trzecim, czwartym oraz piątym miesiącu. Zmniejszenie toksyczności hematologicznej wykazano u pacjentek otrzymujących zindywidualizowaną dawkę niraparybu. Większość redukcji dawki miała miejsce w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia, przy czym nie zaobserwowano wpływu zmniejszenia dawki na skuteczność niraparybu.</p> <p>Przerwanie leczenia niraparybem (nie dłuższe niż 28 dni) oraz modyfikacja dawkowania w razie wystąpienia zdarzeń niepożądanych pozostają zgodne z Charakterystyką produktu leczniczego Zejula.</p> <p>Niższa dawka początkowa niraparybu jest stosowana również w leczeniu podtrzymującym pierwszego rzutu raka jajnika (200 mg na dobę, przy 300 mg w leczeniu nawrotowego raka jajnika).</p> <p>Toksyczność hematologiczna nie miała istotnego negatywnego wpływu na jakość życia pacjentek bez obecności mutacji genu BRCA, uwzględniając skale FOSI, EQ-5D-5L oraz EQ-VAS. Zastosowanie niraparybu w porównaniu z placebo wydłużyło okres bez objawów choroby i toksyczności leczenia (TWiST; <i>time without symptoms and toxicity</i>) o 1,34 lat w porównaniu z placebo (Matulonis et al. <i>Niraparib Maintenance Treatment Improves Time Without Symptoms or Toxicity (TWiST) Versus Routine Surveillance in Recurrent Ovarian Cancer: A TWiST Analysis of the ENGOT-OV16/NOVA Trial</i>. <i>J Clin Oncol</i>. 2019</p>

Dec 1; 37(34): 3183–3191). Z kolei częstość występowania poszczególnych niehematologicznych zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 związanych z leczeniem nie przekroczyła 5% w żadnym z miesięcy trwania leczenia (Mirza et al. 2020).

Podsumowując, wyniki badania ENGOT-OV16/NOVA potwierdzają bezpieczeństwo długotrwałego stosowania niraparybu w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej.

Niraparyb posiada udowodnioną skuteczność w leczeniu pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej. W randomizowanym badaniu klinicznym III fazy ENGOT-OV16/NOVA mediana czasu przeżycia wolnego od progresji była istotnie dłuższa wśród osób otrzymujących niraparyb, niż wśród osób otrzymujących placebo, niezależnie od obecności lub braku mutacji genu BRCA lub statusu HRD (Mirza et al. *Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer*. N Engl J Med 2016;375:2154-64). **Warto**

podkreślić, że w przeciwieństwie do badania Study-19 (dla olaparybu) gdzie kryteria włączenia nie obejmowały statusu mutacji genu BRCA (analiza w zakresie tej cechy została przeprowadzona retrospektywnie a wyniki dla grupy chorych bez mutacji genu BRCA przedstawiono w ramach analizy post-hoc:

[Ledermann et al. *Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial*. Lancet Oncol. 2014 Jul;15(8):852-61. Erratum in: Lancet Oncol. 2015 Apr;16(4):e158]) próba kliniczna ENGOT-OV16/NOVA została zaprojektowana w sposób pozwalający na utworzenie **dwóch oddzielnych odpowiednio liczebnych kohort chorych z mutacją genu BRCA oraz bez mutacji genu BRCA**, gdzie dla każdej z kohorty przeprowadzono oddzielną randomizację, **co w przeciwieństwie do badania Study-19 pozwala na uzyskanie bardzo wiarygodnych wyników (zachowanie istoty randomizacji).**

Warto dodać, iż w badaniu klinicznym Study-19, które w analizach wnioskodawcy jest podstawowym źródłem danych o skuteczności i bezpieczeństwie, pacjentki otrzymywały **olaparyb w postaci kapsułek twardej, podczas gdy wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku dotyczy olaparybu w postaci tabletek powlekanych.** Wynika to z faktu, iż brak jest obecnie wiarygodnych randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo olaparybu stosowanego w formie tabletek w populacji wnioskowanej (bez obecności mutacji genu BRCA). Aktualnie dostępne jest jedno randomizowane badanie kliniczne dotyczące efektywności klinicznej olaparybu w formie tabletek, jednakże obejmuje **ono wyłącznie populację z obecnością mutacji genu BRCA.**

	Niraparyb jest lekiem skutecznym i bezpiecznym w populacji pacjentek bez obecności mutacji genu BRCA w nawrotowym raku jajnika, w której obserwuje się wyższe ryzyko progresji i zgonu w stosunku do populacji z obecnością mutacji genu BRCA.

* 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

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.

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

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

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