



**OLAPARYB (PRODUKT LECZNICZY LYNPARZA®)
W SKOJARZENIU Z ABIRATERONEM I PREDNIZONEM
LUB PREDNIZOLONEM W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW
Z PRZERZUTOWYM, OPORNYM NA KASTRACJĘ
RAKIEM GRUCZOŁU KROKOWEGO,
U KTÓRYCH CHEMIOTERAPIA NIE JEST WSKAZANA KLINICZNIE**

UZUPEŁNIENIE

Kraków, czerwiec 2024

Odpowiedzi na uwagi do przedłożonych analiz w zakresie niespełnienia minimalnych wymagań stawianym raportom oceny technologii medycznych w Polsce, określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. (sygnatura pisma OT.423.1.26.2024.4.ML) dla wniosku o objęcie refundacją dla produktów leczniczych:

- 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 gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”.**

Uwagi AOTMiT:

1. UWAGI DO CAŁOŚCI ANALIZ

a) Uwaga I:

Treść: „W analizach przedłożonych przez wnioskodawcę uwzględniono aktualnie refundowane komparatory tj. abirateron oraz enzalutamid. W związku z prowadzoną obecnie przez Agencję oceną wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Akeega zawierającego niraparyb w skojarzeniu z octanem abirateronu (nr 36/2024 w BIP AOTMiT) w zbliżonym wskazaniu zasadnym jest przedstawienie dodatkowo porównania z ww. produktem leczniczym. Produkt leczniczy Akeega jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (ang. metastatic castration resistant prostate cancer, mCRPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną), u których nie jest wskazana chemioterapia. Należy również zaznaczyć, że niraparyb należy do tej samej grupy co olaparyb tj. inhibitorów PARP.

Proszę o dostosowanie analiz tak, aby zachowywały spójność w zakresie uwzględnionych dowodów skuteczności, bezpieczeństwa oraz kosztów.”

Odpowiedź:

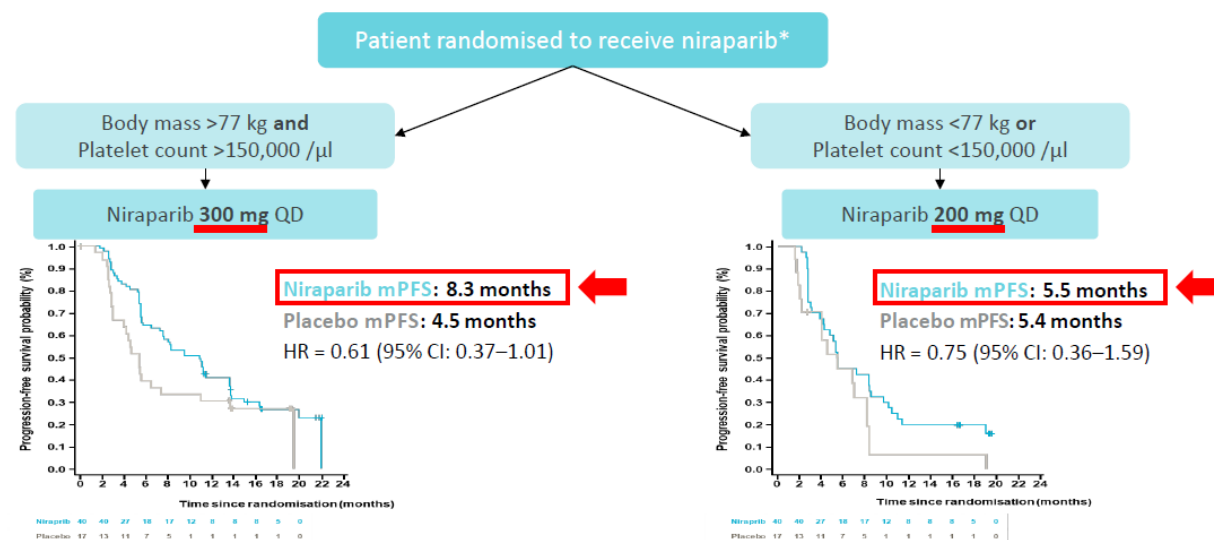
Zarejestrowane i wnioskowane do refundacji wskazania dla produktu leczniczego Lynparza® i Akeega®, różnią się w istotny sposób i nie jest możliwe ich porównanie.

Odzwierciedleniem różnic pomiędzy populacjami wnioskowanymi dla produktu Lynparza® i Akeega® są różnice w zarejestrowanych wskazaniach obu leków będące konsekwencją odpowiednio projektu badania klinicznego III fazy PROpel i MAGNITUDE. Produkt Lynparza® w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem jest zarejestrowany w leczeniu dorosłych pacjentów z mCRPC, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie niezależnie od statusu molekularnego tzn. zarówno obejmuje pacjentów z mutacjami BRCA 1/2 jak i bez nich – w badaniu PROpel pełna populacja ITT odnosiła korzyści z leczenia i analogiczna populacja stanowi przedmiot wniosku. Natomiast produkt Akeega® (<https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/akeega-epar-product->

information_pl.pdf) jest zarejestrowany w istotnie węższej populacji chorych (o 90% węższej populacyjnie), tj. w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną), u których nie jest wskazana chemioterapia.

W związku z powyższym populacja wnioskowana dla Akeega® pokrywa się zaledwie w 10% z populacją wnioskowaną dla leku Lynparza® – taki odsetek stanowili w badaniu rejestracyjnym PROpel dla Lynparzy® pacjenci z mutacją BRCA 1/2, co również odzwierciedla odsetek pacjentów z mutacją BRCA 1/2 w populacji ogólnej mCRPC w praktyce klinicznej. Ponadto w celu osiągnięcia bardziej akceptowalnego profilu bezpieczeństwa, niraparyb w złożonym produkcie leczniczym Akeega® (niraparyb+abirateron) jest stosowany w obniżonej dobowej dawce (200 mg/dobę) względem oryginalnego produktu leczniczego Zejula® (niraparyb) – stosowanego w raku jajnika, w przypadku którego zalecane dawkowanie to 300 mg/dobę*.

W przypadku nowo zdiagnozowanego raka jajnika bez HRD (inaczej HRR-), badanie III fazy PRIMA wykazało, że dawka 200 mg wydaje się zapewniać słabszy efekt terapeutyczny w porównaniu z niraparybem w dawce 300 mg[†].



W kontekście zastosowania niraparybu w mCRPC już na podstawie badania BEDIVERE (faza 1b) wnioskowano, że dawka 300 mg niraparybu jest nieakceptowalna z powodu zbyt wysokiej toksyczności i należy ją ograniczyć do 200 mg[‡]. Wyniki badania I fazy o akronimie Study 8 dla olaparybu pozwoliły na to by olaparyb w badaniu PROpel (III faza) był stosowany w standardowej dawce 300 mg/2x

* EMA https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171116139116/anx_139116_pl.pdf

† EMA. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zejula-epar-public-assessment-report_en.pdf

González-Martín A, et al. *Ann Oncol*. 2018;29:viii332–viii358: poster 941PD [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)49402-7/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)49402-7/fulltext).

Nakai H, et al. *Int J Clinical Onc*. 2022;27 1001–1012 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9006498/>.

‡ Saad et al. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2021; 88(1): 25–37. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8149334/>

dziennie, co umożliwiło maksymalizację korzyści z podania inhibitorów PARP. Oznacza to, że olaparyb różni się od innych inhibitorów PARP tolerancją, zwłaszcza toksycznością hematologiczną. Olaparyb wykazuje wysoką selektywność pod względem cytotoxyczności w komórkach z niedoborem rekombinacji homologicznej w porównaniu z komórkami sprawnymi, co może przekładać się na zmniejszoną toksyczność w stosunku do komórek nienowotworowych.⁵ Dostępne dane wskazują ponadto, że dawka wpływa na skuteczność inhibitorów PARP.

Ta obniżona dawka niraparybu w badaniu rejestracyjnym III fazy o akronimie MAGNITUDE najprawdopodobniej przełożyła się na jego mniejszą skuteczność w subpopulacji z mutacjami BRCA niż olaparyb w badaniu PROpel przy naiwnym zestawieniu wyników. Odstąpiono również od kontynuacji badania w populacji HRR-, mniej obciążonej, gdzie trudniej wykazać efekt kliniczny (na podstawie wcześniej określonych kryteriów w sierpniu 2020 r. kohorta non-HRRm była poddana analizie daremności (ang. futility analysis) wskutek czego zamknięto dalszy nabór chorych do badania na podstawie zaleceń Niezależnego Komitetu Monitorującego Dane [HRR dla złożonego punkt końcowego tj. czasu do progresji PSA i/lub rPFS w kohorcie z HRR- wynosił 1,09; 95% CI, 0,75; 1,57; p>0,05]; wszystkich pacjentów w kohorcie HRR- odślepiono, a pacjenci losowo przydzieleni do grupy niraparyb + AAP mogli kontynuować leczenie niraparybem + AAP lub samym AAP, według uznania badacza).

Nie istnieją opublikowane badania pierwotne, uwzględniające bezpośrednie porównanie wnioskowanej interwencji z produktem Akeega®, co wymagałoby przeprowadzenia porównania pośredniego, z uwzględnieniem rejestracyjnych badań RCT III fazy dla obu interwencji (PROpel dla olaparybu i MAGNITUDE dla niraparybu).

Naiwne zestawienie wyników z zakresu skuteczności dla subpopulacji z mutacjami BRCA1/2 z badań PROpel i MAGNITUDE wskazuje na liczbowo wyższą skuteczność olaparybu względem niraparybu, niemniej jednak wyniki te należy interpretować z ostrożnością - różnice te mogą wynikać z zastosowania obniżonej dawki niraparybu w produkcie Akeega® oraz omówionej poniżej heterogenności badań dla obu leków.

Zestawienie HR dla PFS i OS z badań PROpel i MAGNITUDE

	Badanie PROpel dla olaparybu (interwencji wnioskowanej) stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem	Badanie MAGNITUDE dla niraparybu (stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem)*
rPFS - HR [95% CI] dla porównania vs abirateron + prednizon lub prednizolon w subpopulacji z mutacjami BRCA	0,23 [0,12; 0,43] analiza danych zbieranych do października 2022 roku - ocena badacza	0,55 [0,39; 0,78] - odcięcie danych: 17.06.2022 centralna zamaskowana ocena

⁵ https://aacrjournals.org/cancerres/article/79/13_Supplement/2077/634189/Abstract-2077-A-novel-assay-for-PARP-DNA-trapping

https://aacrjournals.org/cancerres/article/78/13_Supplement/LB-273/631235/Abstract-LB-273-A-head-to-head-comparison-of-the

	Badanie PROpel dla olaparybu (interwencji wnioskowanej) stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem	Badanie MAGNITUDE dla niraparybu (stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem)*
OS - HR [95% CI] dla porównania vs abirateron + prednizon lub prednizolon w subpopulacji z mutacjami BRCA	0,29 [0,16; 0,56]	0,88 [0,58; 1,34] - odcięcie danych: 17.06.2022 Analiza IPCW (inverse probability censoring weighting: 0,54 [0,33; 0,90])
	Źródło: AKL Lynparza	Źródło: *

* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10431499/>

*[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923-7534\(23\)00757-3](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923-7534(23)00757-3)

*https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/036/AWA/36_AWA_OT.423.1.17.2024_Akeega_29.05.2024_BIP_REO_PTR.pdf

Skuteczność kliniczna olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego – czas do radiologicznej progresji choroby lub zgonu (rPFS; ibPFS) – z subpopulacji bez mutacji BRCA. [źródło: AKL dla Lynparza]**

Punkt końcowy	Moment odcięcia zbierania danych, dojrzałość danych ^	HR [95% CI] dla porównania olaparyb+ abirateron + prednizon lub prednizolon vs abirateron + prednizon lub prednizolon (+ placebo)*	Wartość p^
Czas przeżycia wolny od radiologicznej progresji choroby lub zgonu, mediana (miesiące)	Analiza danych zbieranych do października 2022 roku - ocena badacza – subpopulacja bez mutacji BRCA [95% CI]	0,76 [0,61; 0,94]	<0,05^
	Analiza danych zbieranych do października 2022 roku - ocena niezależnego komitetu – subpopulacja bez mutacji BRCA	0,72 [0,58; 0,90]	<0,05^
Czas przeżycia całkowitego, mediana (miesiące)	Analiza danych zbieranych do października 2022 roku subpopulacja bez mutacji BRCA	0,91 [0,73; 1,13]	>0,05^

*wartości podane w referencji; ^wartość oszacowana przez Autorów Analizy na podstawie 95% CI podanego w referencji. NR – nie osiągnięto.

Co istotne, wyniki badania PROpel wskazują, że stosowanie olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem, w porównaniu z abirateronem stosowanym w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z mCRPC wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) dłuższym przeżyciem wolnym od radiologicznej progresji choroby lub zgonu [redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu] zarówno w subpopulacji pacjentów z jak i bez mutacji BRCA oraz z trendem na korzyść przeżycia całkowitego w subpopulacji bez mutacji BRCA. Należy przy tym zaznaczyć, że moc badania klinicznego PROpel była skalkulowana do wykazania skuteczności w populacji ITT a nie w subpopulacji z lub bez BRCA lub HRR- czy HRR+, gdyż status molekularny pacjentów był oznaczony post randomizacja - kwalifikowano pacjentów bez względu na obecność mutacji BRCA czy zaburzeń HRR.

** Mehra N, Clarke NW, Armstrong AJ i wsp. Efficacy of olaparib (ola) + abiraterone (abi) vs placebo (pbo) + abi in the non-BRCA mutation (non-BRCAm) subgroup of patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) in the PROpel trial. *Annals of oncology*, 2023, 34, S975-S976.

Podobne wyniki, tj. skuteczność kliniczną w populacji pacjentów z mCRPC bez względu na status mutacji BRCA wykazano w przypadku innego inhibitora PARP – talazoparybu, w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym TALAPRO-2. W badaniu tym pacjentów z mCRPC zrandomizowano w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej talazoparyb w obniżonej dawce 0,5 mg raz na dobę (z uwagi na wyniki z badania I fazy) w skojarzeniu z enzalutamidem w dawce 160 mg raz na dobę lub do grupy kontrolnej (porównawczej) otrzymującej placebo w skojarzeniu z enzalutamidem w dawce 160 mg raz na dobę. U pacjentów leczonych talazoparybem w skojarzeniu z enzalutamidem nastąpiła statystycznie istotna poprawa w zakresie rPFS oraz trend na korzyść OS w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w skojarzeniu z enzalutamidem, w populacji ogólnej, niezależnie od statusu mutacji BRCA. Korzyści kliniczne były obserwowane zarówno w subpopulacji z mutacjami BRCA jak i w subpopulacjach z HRR+ i HRR-^{††}. Wyniki badania TALAPRO-2 stanowiły podstawę do rejestracji talazoparybu w szerokiej populacji pacjentów z mCRPC, tj. niewyselekcjonowanej pod względem statusu mutacji BRCA czy HRR, podobnie jak w przypadku olaparybu. **Wyniki te świadczą o tym, że skuteczność niraparybu jest gorsza od innych inhibitorów PARP.**

Porównanie pośrednie badań PROpel i MAGNITUDE jest niemożliwe do wykonania ze względu na brak homogenności ww. badań pod względem:

- projektów i celów/populacji: przede wszystkim badanie PROpel zostało zaprojektowane w celu wykazania przewagi (ang. *superiority*) olaparybu (stosowanego wraz z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem) **w ogólnej populacji pacjentów z mCRPC, niezależnie do obecności mutacji BRCA1/2 (zatem główną analizę przeprowadzono w populacji ITT, czyli w grupie wszystkich pacjentów zrandomizowanych do badania)**, z kolei rejestracyjne badanie MAGNITUDE zostało zaprojektowane w celu wykazania przewagi niraparybu stosowanego wraz z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w kohorcie pacjentów z mCRPC z obecnością mutacji w genach związanych z procesem naprawy DNA drogą rekombinacji homologicznej (HRR+), w tym przede wszystkim mutacjami BRCA1/2, podczas gdy w kohorcie pacjentów bez mutacji HRR (HRR-) zaplanowano analizę daremności (ang. *futility analysis*);
- kryteriów włączenia i stratyfikacji podczas randomizacji (pacjentów w badaniu MAGNITUDE włączono prospektywnie do dwóch kohort na podstawie statusu biomarkera HRR), przekładające się na różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów - w badaniu MAGNITUDE większy odsetek pacjentów z mutacjami BRCA i wykluczanie pacjentów z nieznanym statusem HRR nie odzwierciedla rzeczywistej populacji;
- dostępność charakterystyki wyjściowej w subpopulacji z mutacjami BRCA (brak w badaniu PROPEL vs dostępna w MAGNITUDE);
- analizy statystycznej i sposobu raportowania wyników (analiza ITT w badaniu PROPEL vs analiza główna tylko w kohorcie z HRR+ i mutacjami BRCA w badaniu MAGNITUDE);

^{††} EMA https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/talzenna-epar-product-information_pl.pdf

- sposób raportowania wyników z zakresu bezpieczeństwa (populacja ogólna w badaniu PROpel vs osobno w kohorcie z HRR+ i osobno w kohorcie HRR- w badaniu MAGNITUDE).

Należy zaznaczyć, że ww. istotne różnice pomiędzy badaniami III fazy dla olaparybu (stosowanego wraz z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem) oraz badaniem MAGNITUDE dla niraparybu, które zostały podsumowane w poniższej tabeli, dyskwalifikują możliwość wykonania wiarygodnego porównania pośredniego.

Porównanie badań PROpel i MAGNITUDE

	Badanie PROpel dla olaparybu (interwencji wnioskowanej) stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem	Badanie MAGNITUDE dla niraparybu (stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem)*
Kryteria włączenia i projekt badania	<p>Kwalifikowano pacjentów bez względu na obecność mutacji BRCA czy zaburzeń HRR; randomizację przeprowadzono ze stratyfikacją ze względu na lokalizację odległych przerzutów i wcześniejsze stosowanie docetakselu.</p> <p>Nie kwalifikowano pacjentów leczonych wcześniej abirateronem.</p>	<p>Kwalifikowano pacjentów do dwóch kohort (HRR+ i HRR-), a następnie w obrębie każdej kohorty przeprowadzono randomizację do grupy badanej i kontrolnej.</p> <p>Około 23% pacjentów stosowało abirateron przez ≤ 4 miesiące przed włączeniem do badania. Przewidywana aktywność kombinacji PARPi i NHA po wcześniejszym leczeniu NHA jest prawdopodobnie mniejsza niż u pacjentów nieleczonych wcześniej NHA.</p> <p>Na podstawie wcześniej określonych kryteriów w sierpniu 2020 r. uznano za daremność (ang. futility) kohorty HRR-, którą zamknięto do dalszego naboru na podstawie zaleceń Niezależnego Komitetu Monitorującego Dane. Wszystkich pacjentów w kohorcie HRR- odśledzono, a pacjenci losowo przydzieleni do grupy niraparyb + AAP mogli kontynuować leczenie niraparybem + AAP lub samym AAP, według uznania badacza.</p>
Analiza statystyczna wyników	<p>Główna analiza w populacji ITT, czyli wszystkich pacjentów zrandomizowanych do badania.</p> <p>Dodatkowo przeprowadzono ocenę eksploracyjną w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na status mutacji BRCA czy zaburzeń HRR</p>	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy, przeżycie wolne od progresji radiograficznej (rPFS), oceniano najpierw w podgrupie BRCA1/2, a następnie w pełnej kohorcie HRR+, a drugorzędowe punkty końcowe analizowano dla pełnej kohorty HRR+, jeśli rPFS był statystycznie istotny</p>
Dostępność danych z subpopulacji z mutacjami BRCA	<p>Wymagane byłoby uwzględnienie danych tylko dla subpopulacji z mutacją BRCA, przy czym podczas randomizacji nie było stratyfikacji pod względem tego typu mutacji, zatem mogła wystąpić nierównowaga pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną pod względem znanych i nieznanymi czynników rokowniczych</p> <p>Ponadto odsetek pacjentów z mutacjami BRCA wynosił około 10%, zatem liczba pacjentów z tego typu mutacjami była relatywnie niska (po około 40 w grupie badanej i kontrolnej)</p>	<p>Łącznie 225 pacjentów miało mutacje BRCA, zatem odsetek takich pacjentów w odniesieniu do całej populacji chorych w badaniu był wysoki (zawyżony względem odsetka w rzeczywistej populacji). Obecność mutacji BRCA1/2 wykorzystano jako czynnik stratyfikacyjny w procesie randomizacji i do grupy BRCA1/2</p>

	Badanie PROpel dla olaparybu (interwencji wnioskowanej) stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem	Badanie MAGNITUDE dla niraparybu (stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem)*
Charakterystyka wyjściowa subpopulacji z mutacjami BRCA	Brak charakterystyki wyjściowej dla subpopulacji pacjentów z mutacjami BRCA, biorąc pod uwagę różnice w kryteriach włączenia i w charakterystyce populacji ogólnej (niezależnie od statusu mutacji BRCA czy HRR) pomiędzy badaniem PROpel a MAGNITUDE istnieje wysokie prawdopodobieństwo występowania różnic pod względem cech demograficznych i przebiegu choroby	Dostępna, ale brak możliwości porównania homogenności z badaniem PROpel
Inne ograniczenia	-	Pomimo, że badanie MAGNITUDE było badaniem rejestracyjnym dla produktu złożonego Akeega, to w badaniu tym niraparyb i abirateron stosowano w postaci osobnych tabletek, a nie produktu złożonego, co stanowi ograniczenie uzyskanych wyników
Raportowanie wyników z zakresu bezpieczeństwa	W populacji ogólnej, niezależnie od statusu mutacji BRCA czy HRR	W kohorcie z HRR+ i osobno w kohorcie HRR- (dane z kohorty HRR- w niedostępnym suplemencie do publikacji głównej)

* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10431499/>

* [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923-7534\(23\)00757-3](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923-7534(23)00757-3)

Należy zaznaczyć, że pomimo, iż badanie MAGNITUDE było badaniem rejestracyjnym dla produktu złożonego Akeega®, to w badaniu tym niraparyb i abirateron stosowano w postaci osobnych tabletek, a nie produktu złożonego, co w praktyce stanowi kolejne przeciwwskazanie do przeprowadzenia porównania pośredniego badania III fazy dla olaparybu (stosowanego wraz z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem) względem produktu złożonego Akeega®, na co zwróciła uwagę Agencja w analizie weryfikacyjnej.

(https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/036/AWA/36_AWA_OT.423.1.17.2024_Akeega_29.05.2024_BIP_REOPTR.pdf).

WNIOSKI: Na podstawie aktualnie opublikowanych i dostępnych danych, z uwagi na różnice w projektach, kryteriach włączenia, charakterystykach wyjściowych pacjentów oraz sposobie raportowania wyników, przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego wyników badań PROpel i MAGNITUDE uznano za niemożliwe. Zastosowana dawka (pełna vs obniżona) wpływa na skuteczność inhibitorów PARP.

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia z dnia 8 stycznia 2021 r (obowiązującym w momencie złożona wniosku) jak również z aktualnie obowiązującym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia z dnia 24 października 2023 r w ramach przedłożonych analiz należy przedstawić **porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi**, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi. Należy zaznaczyć, że zarówno **w momencie**

złożenia wniosku jak i aktualnie, jedynymi refundowanymi technologiami opcjonalnymi w rozpatrywanej populacji pacjentów są abirateron (stosowany z prednizonem lub prednizolonem) oraz enzalutamid. Wskazany przez Agencję produkt leczniczy Akeega® (niraparyb w skojarzeniu z octanem abirateronu) nie był i nie jest aktualnie refundowany w Polsce w leczeniu raka prostaty. Zatem produkt leczniczy Akeega® nie spełnia kryteriów komparatora dla wnioskowanej interwencji.

2. W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ (AKL)

a) Uwaga II:

Treść: „Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie spełnia kryterium zgodności, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).

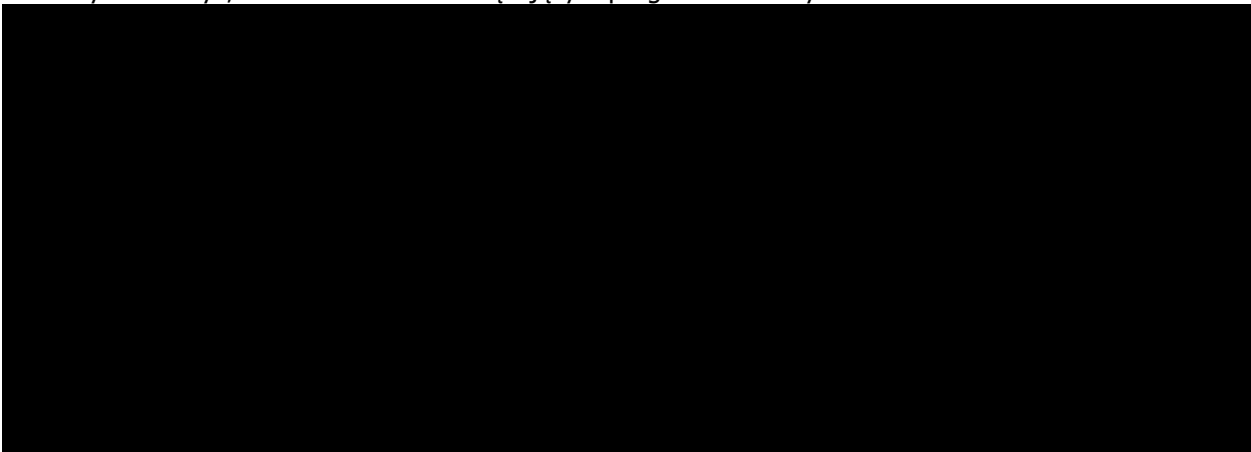
Występują rozbieżności między kryteriami kwalifikacji do PL B.56, a kryteriami kwalifikacji do badania rejestracyjnego PROpel w zakresie:

- stężenia PSA (>2 ng/ml vs ≥ 1 ng/ml);
- stanu sprawności wg ECOG (0-2 vs 0-1);
- możliwości stosowania wcześniejszego leczenia nowoczesnymi lekami hormonalnymi (brak możliwości stosowania vs możliwość stosowania ww. leków (oprócz abirateronu) przed stadium mCRPC, pod warunkiem przerwania stosowania leków ≥ 12 miesięcy wcześniej).”

Odpowiedź:

Kryteria kwalifikacji do leczenia olaparybem w skojarzeniu z abirateronem lub prednizonem lub prednizolonem, w ramach programu lekowego B.56 zostały zaakceptowane przez Ministra Zdrowia w ramach procesu uzgadniania Programu Lekowego. Co istotne, w zarejestrowanym wskazaniu dla wnioskowanej interwencji na podstawie badania PROpel nie jest sprecyzowany wymagany stan sprawności, stężenie PSA czy możliwość stosowania wcześniejszego leczenia nowoczesnymi lekami hormonalnymi, zatem wnioskowane wskazanie zawiera się w zarejestrowanym.

Należy zaznaczyć, że w aktualnie obowiązującym programie lekowym B.56:



[REDACTED]

Wyjaśnienia te zostały uwzględnione w zmodyfikowanej wersji analizy klinicznej (dyskusja) i APD (rozdział 2).

W RAMACH ANALIZY EKONOMICZNEJ (AE)

a) Uwaga III

Treść: „Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).

Wnioskodawca przedstawił analizę kosztów-użyteczności dla porównania olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem względem dwóch komparatorów tj. abirateronu oraz enzalutamidu.

[REDACTED]

Odpowiedź:

W ramach analizy wrażliwości dodano scenariusz [REDACTED]

[REDACTED]

3. W RAMACH ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET (BIA)

a) Uwaga IV:

Treść: „BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt 1 b Rozporządzenia).

Wątpliwości budzi oszacowanie populacji docelowej w oparciu o historyczne dane NFZ dot. liczebności pacjentów leczonych w ramach PL B.56 abirateronem oraz enzalutamidem z uwagi na rozbieżności w kryteriach włączenia do leczenia. Mianowicie kryteria zaproponowanego programu lekowego przewidują włączenie populacji ze stanem sprawności 0-2 wg klasyfikacji ECOG, natomiast zgodnie z zapisami PL B.56 obowiązującego do marca 2023 r., do PL włączano populację pacjentów ze stanem sprawności 0-1 wg ECOG. Powyższe prawdopodobnie prowadzi do zaniżenia liczebności populacji docelowej.”

Odpowiedź:

Proponowany program lekowy dla olaparybu dostosowano do oczekiwanych zmian w programie B.56. Tym samym uwzględniono pacjentów ze stanem sprawności 0-2 wg klasyfikacji ECOG. W analizie uwzględniono dane dotyczące liczebności populacji pacjentów leczonych w programie B.56. w latach 2016 – 2022. W tym okresie do programu B.56. włączani byli pacjenci ze stanem sprawności 0-1 wg klasyfikacji ECOG. Niemniej jednak obecność innych kryteriów (np. adekwatna wydolność narządowa)

^{††} Chowdhury S, Bjartell A, Lumen N, Maroto P, Paiss T, Gomez-Veiga F, et al. Real-World Outcomes in First-Line Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: The Prostate Cancer Registry. Target Oncol. 2020 Jun;15(3):301–15 (referencja [101] analizy)

^{§§} Lorente D, Omlin A, Ferraldeschi R, Pezaro C, Perez R, Mateo J, et al. Tumour responses following a steroid switch from prednisone to dexamethasone in castration-resistant prostate cancer patients progressing on abiraterone. Br J Cancer. 2014 Dec 9;111(12):2248–53 (referencja [100] analiz)

^{***} <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/component/search/?searchword=xtandi&searchphrase=all&Itemid=9052>

sugeruje, że udostępnienie leków pacjentom z ECOG=2 raczej nieistotnie wpłynie na liczebność populacji docelowej dla wnioskowanej technologii.

Świadczą o tym następujące aspekty:

- w badaniu Lorente i wsp.⁺⁺⁺ tylko około 7,7% pacjentów leczonych abirateronem lub enzalutamidem (76 spośród 981) miało ECOG równy 2 lub wyższy;
- w 2023 roku nie zaobserwowano wzrostu liczby pacjentów leczonych enzalutamidem pomimo rozszerzenia wskazania ECOG od 1 marca 2023 (4 290 pacjentów leczonych było enzalutamidem w programie B.56.⁺⁺⁺, a ekstrapolacja liczby tych pacjentów z lat 2016 – 2022 wskazuje średnio na 4 487 pacjentów leczonych w 2023). Niemniej jednak w tym przypadku obserwować możemy wpływ wcześniejszego zastosowania abirateronu i/lub możliwości stosowania leku u pacjentów z ECOG=2.

Podsumowując, w analizie podstawowej przyjęto brak wpływu zmiany ECOG na liczbę pacjentów leczonych abirateronem lub enzalutamidem. Niemniej jednak dodano scenariusz analizy wrażliwości (scenariusz „SA 113”) uwzględniający wzrost liczby pacjentów mogących zastosować wnioskowaną technologię o 7,7% (tj. wszystkich pacjentów z ECOG \geq 2 w badaniu Lorente i wsp.).

b) Uwaga V:

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

W ramach oszacowań wnioskodawcy przyjęto, że skłonność do zastosowania olaparybu wśród pacjentów z analizowanej populacji będzie na poziomie odsetka przeprowadzanych testów wśród pacjentów z nawrotowym rakiem jajnika (w latach 2016 – 2021 olaparyb mógł być zastosowany w leczeniu nawrotowego raka jajnika wyłącznie po uzyskaniu pozytywnego wyniku testu genetycznego na obecność mutacji BRCA). Należy zaznaczyć, że zgodnie z zaproponowanymi zapisami PL, leczenie olaparybem w skojarzeniu z abirateronem nie jest zależne od występowania mutacji BRCA, w związku z powyższym przyjęcie odsetka przeprowadzonych testów jako tożsamy z odsetkiem pacjentów stosujących technologię ocenianą jest ograniczone.”

Odpowiedź:

Przy braku innych informacji pozwalających określić przyszłe wykorzystanie olaparybu we wnioskowanym wskazaniu, w analizie uwzględniono dostępne dane dotyczące wykorzystania tej samej

⁺⁺⁺ Lorente D, Omlin A, Ferraldeschi R, Pezaro C, Perez R, Mateo J, et al. Tumour responses following a steroid switch from prednisone to dexamethasone in castration-resistant prostate cancer patients progressing on abiraterone. Br J Cancer. 2014 Dec 9;111(12):2248–53 (referencja [100] analiz)

⁺⁺⁺ Uchwała Nr 5/2024/IV z dnia 02.04.2024 w sprawie przyjęcia okresowego Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-52024iv,6655.html> (referencja [1114] analiz)

substancji czynnej w innym wskazaniu, które jednakże posiadało najdłuższy okres dostępnych danych (leczenie nawrotowego raka jajnika).

W analizie nie opierano się na odsetku wykorzystania leku w innym wskazaniu (ten odsetek był zaniżony poprzez możliwość wykorzystania olaparybu wyłącznie wśród pacjentów z mutacją BRCA), a wyłącznie postulowaną chęć jego wykorzystania, która manifestowała się przeprowadzeniem testu genetycznego na obecność mutacji BRCA. Lekarz prowadzący leczenie pacjenta z nawrotowym rakiem jajnika chcąc zastosować olaparyb musiał przeprowadzić testowanie na obecność mutacji BRCA. Odsetek pacjentów, u których przeprowadzono to testowanie wykorzystano w analizie jako prawdopodobieństwo przyszłego wykorzystania olaparybu we wnioskowanym wskazaniu, które nie wymaga przeprowadzenia testu na obecność mutacji BRCA.

4. WSKAZANIE ŹRÓDŁEŁ INFORMACJI

a) Uwaga VI:

Treść: „Przedłożone analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 ust. 2 Rozporządzenia).

W przeglądzie, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, wskazano datę wyszukiwania jako 17 kwietnia 2023 (str. 141 AKL wnioskodawcy), jednakże w dokumentach nadesłanych w ramach aktualizacji pojawiły się w bibliografii odnośniki do stycznia 2024 r. Nie jest jasne czy cały przegląd literatury został ponownie przeprowadzony w styczniu 2024 r. czy tylko jego część.”

Odpowiedź:

W związku z wątpliwościami odnośnie wersji AKL przesyłamy wersje analizy klinicznej oraz analizy problemu decyzyjnego zaktualizowane w styczniu 2024 roku. Pragniemy wyjaśnić, że oba dokumenty w powstały w kwietniu 2023 roku, a ostatnia aktualizacja została przeprowadzona w styczniu 2024 roku. W bibliografii w AKL zostały zaktualizowane daty dostępu do odnośników dostępnych w postaci linków do stron internetowych.

5. DODATKOWE UWAGI

a) Treść: „Analizy Wnioskodawcy były aktualne na dzień złożenia wniosku w zakresie uwzględnionych dowodów, niemniej zwracam się z prośbą o aktualizację opisu wytycznych NCCN Version 4.2024.”

Odpowiedź:

Poniżej zamieszczono informacje z wytycznych NCCN odnoszące się do wnioskowanej populacji pacjentów

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) - wytyczne amerykańskie, 2024, wersja IV[^]

Wytyczne dotyczące leczenia przerzutowego (M1) CRPC (gruczolakoraka):

a) Pacjenci wcześniej nieleczeni docetakselem/nieleczeni wcześniej nowymi lekami hormonalnymi*

Preferowane:

- abirateron (kategoria 1);
- docetaksel (kategoria 1);
- enzalutamid (kategoria 1);

Przydatne w pewnych okolicznościach:

- niraparyb/abirateron dla pacjentów z mutacjami BRCA (kategoria 1);
- olaparyb/abirateron dla pacjentów z mutacjami BRCA (kategoria 1);
- pembrolizumab w przypadku MSI-high (MSI-H)/dMMR (kategoria 2B);
- rad-223 w przypadku objawowych przerzutów do kości (kategoria 1);
 - sipuleucel-T (kategoria 1);
- talazoparyb/enzalutamid dla pacjentów z mutacjami HRR (kategoria 1);

Inne rekomendowane opcje:

- inna drugorzędowa terapia hormonalna.

b) Pacjenci po wcześniejszym leczeniu nowymi lekami hormonalnymi*/bez leczenia docetakselem:

Preferowane:

- docetaksel (kategoria 1);
- olaparyb w przypadku mutacji BRCA (kategoria 1);
- rukaparyb w przypadku mutacji BRCA (kategoria 1).

Przydatne w pewnych okolicznościach:

- kabazytaksel/karboplatyna;
- niraparyb/abirateron dla pacjentów z mutacjami BRCA (kategoria 2B);
- olaparyb w przypadku pacjentów z mutacjami genów HRR innymi niż BRCA;
- pembrolizumab w przypadku MSI-high (MSI-H)/dMMR (kategoria 2B);
- rad-223 w przypadku objawowych przerzutów do kości (kategoria 1);
 - sipuleucel-T;
- talazoparyb/enzalutamid dla pacjentów z mutacjami HRR (kategoria 2B);

Inne zalecane terapie:

- inna drugorzędowa terapia hormonalna.

c) Pacjenci wcześniej leczeni docetakselem/nieleczeni nowymi lekami hormonalnymi:

Preferowane:

- abirateron (kategoria 1);
- kabazytaksel;
- enzalutamid (kategoria 1);

Przydatne w pewnych okolicznościach:

- kabazytaksel/karboplatyna;
- mitoksantron w leczeniu paliatywnym u objawowych pacjentów, którzy nie tolerują innych terapii;
 - niraparyb/abirateron dla pacjentów z mutacjami BRCA;
 - olaparyb/abirateron dla pacjentów z mutacjami BRCA;
- pembrolizumab w przypadku pacjentów z niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H)/dMMR (kategoria 2B);
 - rad-223 w przypadku objawowych przerzutów do kości (kategoria 1);
 - sipuleucel-T;
 - talazoparyb/enzalutamid dla pacjentów z mutacjami HRR;

Inne rekomendowane opcje:

- inna drugorzędowa terapia hormonalna.

c) Pacjenci po wcześniejszym leczeniu docetakselem i nowymi terapiami hormonalnymi*

Preferowane:

- kabazytaksel (kategoria 1);
- ponownie docetaksel;

Przydatne w pewnych okolicznościach:

- kabazytaksel/karboplatyna;
- antygen błonowy swoisty dla prostaty znakowany lutetem-177(Lu-177 – PSMA-617) w przypadku przerzutów PSMA-dodatnich (kategoria 1);
- mitoksantron w leczeniu paliatywnym u objawowych pacjentów, którzy nie tolerują innych terapii;
 - olaparyb w przypadku pacjentów z mutacjami HRR (kategoria 1);
- pembrolizumab w przypadku pacjentów z niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H) wynikającą z zaburzeń w genach

odpowiadających za naprawę DNA (dMMR) lub TMB \geq 10 mut/Mb;
- rad-223 w przypadku objawowych przerzutów do kości (kategoria 1);
- rukaparyb w przypadku mutacji BRCA;

Inne zalecane terapie:
- inna drugorzędowa terapia hormonalna.

* leki hormonalne nowej generacji (NHA) obejmują abirateron, enzalutamid, darolutamid lub apalutamid.

Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A chyba że wskazano inaczej

Siła zaleceń:

Kategoria 1: na podstawie dowodów wysokiej jakości, jednorodny konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna

Kategoria 2A: na podstawie dowodów niższej jakości, jednorodny konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna

Kategoria 2B: na podstawie dowodów niższej jakości, konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna

Kategoria 3: na podstawie dowodów jakiegokolwiek jakości, duża niezgodność NCCN, że interwencja jest poprawna

[^]https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf

b) Treść: „Proszę również o aktualizację względem Obwieszczenia MZ obowiązującego w momencie składania, a także względem aktualnych Komunikatów DGL.”

Odpowiedź:

Przedkładane wraz z niniejszym pismem analizy zostały zaktualizowane w oparciu o:

- Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych – uwzględniono Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 roku (wykaz obowiązujący od 1 kwietnia 2024 roku) – aktualizacja referencji 37. bibliografii;
- koszt refundowanych leków dostępnych w szpitalu – uwzględniono dane dotyczące kosztu refundacji i liczby opakowań leków w 2023 roku (zaktualizowano referencje [113] i [114] analiz) oraz średni koszt jednostkowy substancji czynnych mających odpowiedniki na podstawie danych z marca 2024 roku (zaktualizowano referencje referencję [86] analiz);
- koszt refundowanych leków dostępnych w aptece – zaktualizowano komunikat DGL NFZ wskazujący na liczbę zrefundowanych opakowań w szpitalu (zaktualizowano referencję [112]);
- uwzględniono również najnowsze dane dotyczące liczby zachorowań na raka w Polsce wg KRN^{§§§} - uwzględniono zaktualizowane dane z 2021 roku i lat poprzednich (zaktualizowano referencję [56]).

^{§§§} Raporty. Krajowy Rejestr Nowotworów (onkologia.org.pl), <https://onkologia.org.pl/raporty>